

**Yescarta<sup>®</sup>** ▼

**Infúzna disperzia**

(axikabtagén-ciloleucel)

**Tecartus<sup>®</sup>** ▼

**Infúzna disperzia**

(brexukabtagén autoleucel)

Dôležité informácie o bezpečnosti  
pre zdravotníckych pracovníkov  
na minimalizáciu rizika syndrómu  
uvoľnenia cytokínov a závažných  
neurologických nežiaducich reakcií

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

## OBSAH

ZOZNAM TABULIEK .....	3
ZOZNAM SKRATIEK .....	4
1. INDIKÁCIE .....	5
2. CIEĽ EDUKAČNÉHO MATERIÁLU PRE LIEKY YESCARTA A TECARTUS .....	5
3. AKO POUŽÍVAŤ TÚTO PRÍRUČKU .....	6
4. ČO JE YESCARTA ALEBO TECARTUS .....	6
5. DÔLEŽITÉ BODY, KTORÉ JE POTREBNÉ ZVÁŽIŤ PRED PODANÍM LIEKU YESCARTA ALEBO TECARTUS .....	6
6. POKYNY PRE LIEČBU SYNDRÓMU UVOĽNENIA CYTOKÍNOV .....	7
7. POKYNY PRE LIEČBU NEUROLOGICKÝCH NEŽIADUCICH REAKCIÍ .....	11
8. SLEDOVANIE PACIENTOV PO PODANÍ INFÚZIE LIEKU YESCARTA ALEBO TECARTUS .....	14
9. POUČENIE PACIENTA .....	15
10. HLÁSENIE PODOZRENÍ NA NEŽIADUCE REAKCIE .....	16
11. REFERENCIE .....	16

## ZOZNAM TABULIEK

Tabuľka 1. Prejavy a príznaky spojené s CRS .....	7
Tabuľka 2. Klasifikácia CRS (bez neurologických nežiaducich reakcií) .....	9
Tabuľka 3. Kategórie závažnosti CRS a usmernenia na liečbu .....	10
Tabuľka 4. Prejavy a príznaky spojené s neurologickými nežiaducimi reakciami .....	11
Tabuľka 5. Klasifikácia neurologických nežiaducich reakcií/ICANS a usmernenia na liečbu .....	13

## ZOZNAM SKRATIEK

<b>ALL</b>	Akútna lymfoblastická leukémia
<b>BTK</b>	Brutonova tyrozínkináza
<b>CNS</b>	Centrálny nervový systém
<b>CRS</b>	Syndróm uvoľnenia cytokínov
<b>DLBCL</b>	Difúzny veľkobunkový lymfóm B-pôvodu
<b>FL</b>	Folikulárny lymfóm
<b>HCP</b>	Zdravotnícky pracovník
<b>HGBL</b>	Lymfóm B-pôvodu vysokého stupňa
<b>HLH/MAS</b>	Hemofagocytárna lymfohistiocytóza/Syndróm aktivácie makrofágov
<b>ICANS</b>	Syndróm neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami
<b>MCL</b>	Lymfóm z plášťových buniek
<b>PMBCL</b>	Primárny mediastinálny veľkobunkový lymfóm B-pôvodu
<b>PIL</b>	Písomná informácia pre používateľa
<b>SPC</b>	Súhrn charakteristických vlastností lieku

## 1. INDIKÁCIE

Liek Yescarta (axikabtagén-ciloleucel) je indikovaný na liečbu:

- Dospelých pacientov s difúznym veľkobunkovým lymfómom B-pôvodu (DLBCL) a lymfómom B-pôvodu vysokého stupňa (HGBL), ktorý recidivuje do 12 mesiacov od ukončenia chemoimunoterapie prvej línie alebo je na ňu refraktérny.
- Dospelých pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym DLBCL a primárnym mediastinálnym veľkobunkovým lymfómom B-pôvodu (PMBCL) po dvoch alebo viacerých línách systémovej liečby.
- Dospelých pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym folikulárnym lymfómom (FL) po troch alebo viacerých línách systémovej liečby.

Liek Tecartus (brexukabtagén autoleucel) je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym lymfómom z plášťových buniek (MCL) po dvoch alebo viacerých línách systémovej liečby vrátane inhibítora Brutonovej tyrozínkinázy (BTK) a na liečbu dospelých pacientov vo veku 26 rokov a starších s recidivujúcou alebo refraktérnou akútnou lymfoblastickou leukémiou (ALL) B-bunkových prekursorov.

Európska komisia schválila liek Yescarta (axikabtagén-ciloleucel) a Tecartus (brexukabtagén autoleucel) spolu s ďalšími opatreniami na minimalizáciu rizík (aRMMs), aby sa zabezpečila prevaha prínosov nad rizikami. Podanie lieku Yescarta alebo Tecartus môže viesť k závažným, život ohrozujúcim, či fatálnym reakciám ako je syndróm uvoľnenia cytokínov (CRS) a závažné neurologické nežiaduce reakcie, taktiež známe ako syndróm neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami (ICANS).

Yescarta (axikabtagén-ciloleucel) a Tecartus (brexukabtagén autoleucel), ďalej označované aj ako lieky na CAR-T bunkovú liečbu, sa budú dodávať len do nemocníc a ich pridružených centier, ktoré sú kvalifikované na takúto liečbu a len v prípade, že zdravotnícki pracovníci (HCP) zapojení do liečby pacienta boli vyškolení pomocou týchto edukačných materiálov a na pracovisku majú zabezpečený okamžitý prístup k tocilizumabu. Vo výnimočných prípadoch, keď je tocilizumab nedostupný z dôvodu nedostatku, ktorý je uvedený v katalógu nedostatkových liekov Európskej agentúry pre lieky, musia byť pred podaním infúzie k dispozícii vhodné alternatívne opatrenia na liečbu CRS.

Na minimalizáciu rizík spojených s liečbou týmito dvomi liekmi na CAR-T bunkovú liečbu musí dané liečebné centrum pred prvým objednaním lieku Yescarta alebo Tecartus získať špeciálne povolenie na liečbu.

## 2. CIEĽ EDUKAČNÉHO MATERIÁLU PRE LIEKY YESCARTA A TECARTUS

Táto príručka obsahuje informácie o závažných nežiaducich reakciách spojených s podávaním jedného z týchto dvoch liekov na CAR-T bunkovú liečbu, a to CRS a závažné neurologické nežiaduce reakcie/ICANS, ďalej obsahuje usmernenia o sledovaní CRS a neurologických nežiaducich reakcií a usmernenie pre hlásenia akýchkoľvek nežiaducich reakcií. Tento edukačný materiál sa tiež zameriava na spôsob, akým zvládnuť príznaky spojené s CRS a závažnými neurologickými nežiaducimi reakciami/ICANS. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Všetkým pacientom alebo ich opatrovateľom musí poskytnúť zdravotnícky pracovník Kartu pacienta, v ktorej sú uvedené informácie o príznakoch CRS a závažných neurologických nežiaducich reakciách/ICANS a o potrebe okamžite hlásiť tieto príznaky svojmu ošetrovateľmu lekárovi. Ošetrojúci lekári majú tiež pacientov poučiť, aby nosili Kartu pacienta neustále so sebou a ukázali ju všetkým lekárom, ktorí ich budú liečiť.

Podrobnejší popis týchto a ďalších nežiaducich reakcií si prečítate v Súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC) a Písomnej informácii pre používateľa (PIL) lieku Yescarta a/alebo Tecartus. Pred predpísaním si tiež prečítajte tento edukačný materiál pre zdravotníckych pracovníkov. Umožní vám lepšie porozumieť tomu, ako sa tieto dva lieky na CAR-T bunkovú liečbu používajú a pomôže vám:

- rozpoznať závažné nežiaduce reakcie ako sú CRS a závažné neurologické nežiaduce reakcie/ICANS,
- vhodným spôsobom liečiť nežiaduce reakcie,
- používať Kartu pacienta,
- zabezpečiť, aby boli nežiaduce reakcie hlásené adekvátnym spôsobom.

Informácie v tejto príručke sú určené zdravotníckym pracovníkom, ktorí sa podieľajú na liečbe pacientov, ktorí dostávajú jeden z týchto dvoch liekov na CAR-T bunkovú liečbu.

Ak potrebujete ďalšie kópie Karty pacienta, obráťte sa, prosím, na miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii v SR, spoločnosť Gilead Sciences Slovakia s.r.o, medinfo.cz@gilead.com, telefónne číslo +421 232 121 210 alebo +420 910 870 870. Pre získanie ďalších informácií si prečítajte tiež SPC lieku Yescarta a/alebo Tecartus.

### 3. AKO POUŽÍVAŤ TÚTO PRÍRUČKU

Táto príručka vám pomôže:

- identifikovať pacientov s CRS alebo závažnými neurologickými nežiaducimi reakciami/ICANS,
- uvedomiť si, aké dôležité je vylúčiť alternatívne príčiny hlásených príznakov,
- určiť stupeň závažnosti CRS alebo závažných neurologických nežiaducich reakcií/ICANS,
- poskytnúť liečbu CRS alebo závažných neurologických nežiaducich reakcií/ICANS podľa stupňa závažnosti, ako je uvedené v tejto príručke.

### 4. ČO JE YESCARTA ALEBO TECARTUS

Yescarta a Tecartus sú geneticky modifikované autológne lieky na báze T-buniek, ktoré sa viažu na nádorové bunky a normálne B-bunky exprimujúce CD19. Po interakcii anti-CD19 chimérického antigénového receptora (CAR) T-buniek s cieľovými bunkami exprimujúcimi CD19, CD28 kostimulačná doména a CD3-zeta signálna doména aktivujú následné signalizačné kaskády, ktoré vedú k aktivácii T-buniek, ich proliferácii, získaniu efektorových funkcií a sekrécii zápalových cytokínov a chemokínov. Táto kaskáda vedie k apoptóze a nekróze cieľových buniek exprimujúcich CD19.

### 5. DÔLEŽITÉ BODY, KTORÉ JE POTREBNÉ ZVÁŽIŤ PRED PODANÍM LIEKU YESCARTA ALEBO TECARTUS

- Ako súčasť opatrení na minimalizáciu bezpečnostných rizík spojených s liečbou týmito dvomi liekmi na CAR-T bunkovú liečbu, musí liečebné centrum pred prvým objednaním lieku Yescarta alebo Tecartus získať špeciálne povolenie na liečbu. Súčasťou procesu na získanie povolenia je vyškolenie zdravotníckych pracovníkov pomocou týchto edukačných materiálov; liečebné centrum je zodpovedné za zabezpečenie vyškolenia príslušných zamestnancov.
- Tieto dva lieky na CAR-T bunkovú liečbu sa musia podávať len v kvalifikovaných liečebných centrách. Kvalifikované liečebné centrum musí pred podaním infúzie lieku Yescarta alebo Tecartus zabezpečiť dostupnosť aspoň 1 dávky tocilizumabu (inhibitor receptoru interleukínu-6) pre každého pacienta pre prípad, že to bude potrebné na liečbu CRS. Liečebné centrum musí mať k dispozícii ďalšiu dávku tocilizumabu do 8 hodín po podaní každej predchádzajúcej dávky. Vo výnimočných prípadoch, keď je tocilizumab nedostupný z dôvodu nedostatku, ktorý je uvedený v katalógu nedostatkových liekov Európskej agentúry pre lieky, musia byť v danom liečebnom centre pred podaním infúzie k dispozícii vhodné alternatívne opatrenia na liečbu CRS.

- Počas prvých 10 dní po podaní infúzie lieku Yescarta alebo Tecartus musia byť pacienti denne monitorovaní z hľadiska prejavov a príznakov CRS, neurologických nežiaducich reakcií a iných toxicít. Lekári majú zvážiť hospitalizáciu počas prvých 10 dní po podaní infúzie lieku Yescarta alebo Tecartus alebo pri prvých prejavoch alebo príznakoch CRS a/alebo neurologických udalostí. Po uplynutí prvých 10 dní po podaní infúzie lieku Yescarta alebo Tecartus má byť pacient monitorovaný podľa uváženia lekára.
- Odporúča sa, aby ošetrojúci lekár alebo iný zdravotnícky pracovník podieľajúci sa na liečbe, po prvom týždni denného monitoringu, telefonicky kontaktoval pacienta každý týždeň, či sa u neho nevyskytujú prejavy alebo príznaky CRS a neurologických nežiaducich reakcií.
- Pacienti majú byť poučení, aby zostali v blízkosti kvalifikovaného liečebného centra vo vzdialenosti najviac 2 hodín cesty, a to najmenej 4 týždne po podaní infúzie.
- Európska organizácia pre transplantáciu krvi a kostnej drene (European Group for Blood and Marrow Transplantation, EBMT) vedie register pre následné sledovanie pacientov, ktorí dostali liek Yescarta alebo Tecartus. Ďalšie informácie môžete získať na: [registryhelpdesk@ebmt.org](mailto:registryhelpdesk@ebmt.org).
  - Cieľom tohto registra je zbierať a zhromažďovať dlhodobé údaje o liekoch Yescarta a Tecartus. Tieto údaje sú dôležité pre ďalšie sledovanie pomeru prínosu a rizika týchto liekov.
  - Nahlásenie údajov do tohto registra nenahrádza povinnosť spontánne hlásiť nežiaduce účinky prostredníctvom národného systému hlásenia nežiaducich účinkov Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv.

Vzhľadom na riziká súvisiace s liečbou liekmi Yescarta alebo Tecartus, sa musí podanie infúzie oddialiť, ak sa u pacienta vyskytne niektorý z nasledujúcich stavov:

- Pretrvávajúce závažné nežiaduce reakcie (najmä pľúcne reakcie, kardiovaskulárne reakcie alebo hypotenzia), vrátane závažných nežiaducich reakcií z predchádzajúcej chemoterapie.
- Aktívne nekontrolované infekčné alebo zápalové ochorenie.
- Aktívna reakcia štepu proti hostiteľovi.

Lieky Yescarta a Tecartus se nesmú podávať dovtedy, kým sa tieto stavy nevyyliečia.

### 6. POKYNY PRE LIEČBU SYNDRÓMU UVOĽNENIA CYTOKÍNOV

Tabuľka 1. Prejavy a príznaky spojené s CRS

CRS	
CRS môže postihovať ktorýkoľvek orgán. Časté prejavy a príznaky sú:	
Horúčka	Zimnica
Únava	Porucha funkcie obličiek
Zlyhanie srdca	Bolesť hlavy
Tachykardia	Malátnosť
Srdcová arytmia	Transaminitída
Dyspnoe	Nevoľnosť
Hypoxia	Hnačka
Syndróm kapilárneho presakovania	Hypotenzia

Skratky: CRS = syndróm uvoľnenia cytokínov

## Yescarta

Údaje o bezpečnosti opísané v tejto časti pochádzajú od celkovo 397 dospelých pacientov liečených liekom Yescarta v troch multicentrických hlavných klinických štúdiách (ZUMA-1, ZUMA-5 a ZUMA-7).

V štúdiách ZUMA-1 a ZUMA-7 sa CRS vyskytol u 92 % pacientov. U ôsmich percent (8 %) pacientov sa vyskytol CRS 3. alebo vyššieho stupňa (závažný, život ohrozujúci a fatálny). Stredná hodnota času do nástupu bola 3 dni (rozsah: 1 až 12 dní) a stredná hodnota trvania bola 7 dní (rozsah: 2 až 58 dní). Deväťdesiatdeväť percent (99 %) pacientov sa z CRS zotavilo.

V štúdiu ZUMA-5 sa CRS vyskytol u 77 % pacientov. U šiestich percent (6 %) pacientov sa vyskytol CRS 3. alebo vyššieho stupňa (závažný, život ohrozujúci a fatálny). Stredná hodnota času do nástupu bola 4 dni (rozsah: 1 až 11 dní) a stredná hodnota trvania bola 6 dní (rozsah: 1 až 27 dní). Deväťdesiatdeväť percent (99 %) pacientov sa z CRS zotavilo.

Medzi najčastejšie nežiaduce reakcie ( $\geq 20$  %), ktoré môžu súvisieť s CRS, patrili pyrexia (89 %), hypotenzia (50 %), tachykardia (47 %), zimnica (30 %) a hypoxia (24 %). Závažné nežiaduce reakcie, ktoré môžu súvisieť s CRS, zahŕňali pyrexia (12 %), hypotenziu (5 %), hypoxiu (3 %), arytmiu (3 %), zlyhanie srdca (2 %), únavu (2 %), bolesť hlavy (2 %), tachykardiu (2 %), zástavu srdca (1 %), dyspnoe (1 %) a tachypnoe (1 %).

## Tecartus

CRS sa vyskytol u 91 % pacientov. Dvadsať percent (20 %) pacientov malo CRS 3. alebo vyššieho stupňa (závažný alebo život ohrozujúci). Stredná hodnota času do nástupu bola 3 dni (rozsah: od 1 do 13 dní) a stredná hodnota trvania bola 9 dní (rozsah: od 1 do 63 dní). Deväťdesiatšesť percent (97 %) pacientov sa vyliečilo z CRS.

Najčastejšie prejavy alebo príznaky spojené s CRS u pacientov, v prípade ktorých sa CRS vyskytol, zahŕňali pyrexia (94 %), hypotenziu (64 %), hypoxiu (32 %), zimnicu (31 %), tachykardiu (27 %), sínusovú tachykardiu (23 %), bolesť hlavy (22 %), únavu (16 %) a nauzeu (13 %). Závažné nežiaduce reakcie, ktoré môžu byť spojené s CRS, zahŕňali hypotenziu (22 %), pyrexia (15 %), hypoxiu (9 %), tachykardiu (3 %), dyspnoe (2 %) a sínusovú tachykardiu (2 %).

## Yescarta a Tecartus

Závažné nežiaduce reakcie, ktoré môžu byť spojené s CRS, zahŕňajú akútne poškodenie obličiek, fibriláciu predsiení, ventrikulárnu tachykardiu, zástavu srdca, zlyhanie srdca, syndróm kapilárneho presakovania, hypotenziu, hypoxiu, pyrexia, dyspnoe a hemofagocytárnu lymfocytózu/syndróm aktivácie makrofágov (HLH/MAS).

Počas prvých 10 dní po podaní infúzie lieku Yescarta alebo Tecartus musia byť pacienti denne monitorovaní z hľadiska prejavov a príznakov CRS, neurologických nežiaducich reakcií a iných toxicít. Lekári majú zvážiť hospitalizáciu počas prvých 10 dní po podaní infúzie alebo pri prvých prejavoch/príznakoch CRS a/alebo neurologických udalostiach. Po uplynutí prvých 10 dní po podaní infúzie lieku Yescarta alebo Tecartus má byť pacient monitorovaný podľa uváženia lekára. Pacienti musia byť poučení, aby zostali v blízkosti kvalifikovaného zdravotníckeho zariadenia vo vzdialenosti najviac 2 hodín cesty, a to najmenej 4 týždne po podaní infúzie.

Tieto dva lieky na CAR-T bunkovú liečbu sa nesmú podávať pacientom s aktívnymi infekciami alebo zápalovým ochorením až dovtedy, kým tieto stavy neodznejú. Diagnostikovanie CRS vyžaduje vylúčenie alternatívnych príčin systémovej zápalovej odpovede vrátane infekcie. V prípade febrilnej neutropénie je potrebné zvážiť možnosť infekcie a liečiť ju širokospektrálnymi antibiotikami, tekutinami a inou podpornou starostlivosťou, podľa lekárskej indikácie.

Je známe, že CRS súvisí s dysfunkciou cieľových orgánov (napr. pečenej, obličkovej, srdcovej a pľúcnej). Okrem toho môže pri CRS dôjsť k zhoršeniu existujúcich patologických stavov orgánov. Pacienti s medicínsky významnou dysfunkciou srdca sa musia liečiť podľa noriem intenzívnej starostlivosti a je potrebné zvážiť určité opatrenia, napríklad echokardiografiu. HLH/MAS sa prejavuje podobnými príznakmi ako CRS. U pacientov

so závažným alebo na liečbu nereagujúcim CRS sa má zvážiť vyšetrenie na HLH/MAS.

Pacienti, u ktorých sa vyskytne 2. alebo vyšší stupeň CRS (napr. hypotenzia, neodpovedajúca na podanie tekutín alebo hypoxia vyžadujúca suplementáciu kyslíkom), musia byť monitorovaní použitím kontinuálnej telemetrie srdca a pulznou oxymetriou. U pacientov, u ktorých sa vyskytne závažný CRS, zvážte vykonanie echokardiogramu na posúdenie funkcie srdca. V prípade závažného alebo život ohrozujúceho CRS zvážte podpornú liečbu v rámci jednotky intenzívnej starostlivosti.

Yescarta alebo Tecartus po podaní tocilizumabu a kortikosteroidov naďalej expandujú a pretrvávajú. Na liečbu CRS súvisiaceho s týmito dvomi liekmi na CAR-T bunkovú liečbu, sa neodporúča použiť antagonistov tumor nekrotizujúceho faktora (TNF).

Boli vyvinuté postupy liečby na zmiernenie niektorých príznakov CRS u pacientov liečených niektorým z týchto dvoch liekov na CAR-T bunkovú liečbu (ďalšie podrobnosti pozri v tabuľke 3).

V tabuľke 2 sú popísané stupne CRS podľa Lee kritérií\*:

**Tabuľka 2. Klasifikácia CRS (bez neurologických nežiaducich reakcií)**

Stupeň podľa Lee kritérií	Príznaky
<b>1. stupeň</b>	Príznaky vyžadujú iba symptomatickú liečbu (napr. horúčka, nauzea, únava, bolesť hlavy, myalgia, malátnosť)
<b>2. stupeň</b>	Príznaky vyžadujú a reagujú na mierny zásah. Potreba kyslíka < 40 % FiO <sub>2</sub> alebo hypotenzia reagujúca na tekutiny alebo nízku dávku jedného vazopresora alebo toxicita orgánov 2. stupňa
<b>3. stupeň</b>	Príznaky vyžadujú a reagujú na agresívny zásah. Potreba kyslíka $\geq$ 40 % FiO <sub>2</sub> alebo hypotenzia vyžadujúca vysokú dávku vazopresora alebo viaceré vazopresory alebo toxicita orgánov 3. stupňa alebo transaminitída 4. stupňa
<b>4. stupeň</b>	Život ohrozujúce príznaky Potreba ventilácie alebo kontinuálnej veno-venóznej hemodialýzy alebo toxicita orgánov 4. stupňa (okrem transaminitídy)

\* {Lee 2014}

Skratky: CRS = syndróm uvoľnenia cytokínov.

Tabuľka 3. Kategórie závažnosti CRS a usmernenia na liečbu

Stupeň CRS <sup>a</sup>	Podporná liečba	Tocilizumab <sup>b</sup>	Kortikosteroidy	Následné kroky
<b>1. stupeň</b>		N/A	N/A	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Príznaky vyžadujú iba symptomatickú liečbu (napr. horúčka, nauzea, únava, bolesť hlavy, myalgia, malátnosť)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Podporná starostlivosť podľa inštitucionálneho štandardu starostlivosti</li> <li>Starostlivo sledujte neurologický stav</li> </ul>			<p><b>Bez zlepšenia do 24 hodín:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tocilizumab 8 mg/kg i.v. počas 1 hodiny (dávka nemá prekročiť 800 mg)</li> </ul>
<b>2. stupeň</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>Príznaky vyžadujú a reagujú na mierny zásah.</li> <li>Potreba kyslíka &lt; 40 % FiO<sub>2</sub>, alebo hypotenzia reagujúca na tekutiny alebo nízku dávku jedného vazopresora alebo toxicita orgánov 2. stupňa.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kontinuálna telemetria srdca a pulzná oxymetria podľa indikácie</li> <li>Podanie 0,5 až 1,0 l izotonických tekutín formou i.v. bolusu pri hypotenzii</li> <li>Podpora vazopresorom pri hypotenzii nereagujúcej na i.v. podanie tekutín</li> <li>Suplementácia kyslíkom podľa indikácie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tocilizumab 8 mg/kg i.v. počas 1 hodiny (neprekračujte 800 mg)</li> <li>Ak nenastane zlepšenie po podaní i.v. tekutiny alebo zvýšení suplementácie kyslíkom, opakujte podanie tocilizumabu každých 8 hodín podľa potreby. Obmedzte maximálne 3 dávky počas 24 hodín; celkovo maximálne 4 dávky. Ak nenastane klinické zlepšenie prejavov a príznakov CRS alebo ak nebola odpoveď na druhú alebo ďalšie dávky tocilizumabu, zvážte alternatívne opatrenia na liečbu CRS. Ak dôjde k zlepšeniu, prerušte liečbu tocilizumabom.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ak nedôjde k zlepšeniu do 24 hodín od začiatku liečby tocilizumabom, postupujte podľa pokynov pre 3. stupeň</li> </ul>	<p><b>Zlepšenie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Postupujte podľa krokov uvedených vyššie</li> <li>Ak sa začne podávanie kortikosteroidov: pokračujte v používaní kortikosteroidov, kým stav neklesne na 1. stupeň alebo nižšie, potom dávku postupne znižujte</li> </ul> <p><b>Bez zlepšenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Postupujte podľa krokov uvedených nižšie</li> </ul>
<b>3. stupeň</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>Príznaky vyžadujú a reagujú na agresívny zásah</li> <li>Potreba kyslíka vyššia alebo rovnajúca sa 40 % FiO<sub>2</sub>, alebo hypotenzia vyžadujúca vysokú dávku vazopresora alebo viaceré vazopresory, alebo toxicita orgánov 3. stupňa, alebo transaminitída 4. stupňa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Liečba v rámci jednotky intenzívnej starostlivosti</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Podľa 2. stupňa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Metylprednizolón 1 mg/kg i.v. 2-krát denne alebo ekvivalentné množstvo dexametazónu (napr. 10 mg i.v. každých 6 hodín)</li> </ul>	<p><b>Zlepšenie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Postupujte podľa krokov uvedených vyššie</li> <li>Pokračujte v používaní kortikosteroidov, až kým stav neklesne na 1. stupeň alebo nižšie, potom dávku postupne znižujte</li> </ul> <p><b>Bez zlepšenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Postupujte podľa krokov uvedených nižšie</li> </ul>

Stupeň CRS <sup>a</sup>	Podporná liečba	Tocilizumab <sup>b</sup>	Kortikosteroidy	Následné kroky
<b>4. stupeň</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>Život ohrozujúce príznaky</li> <li>Potreba ventilácie alebo kontinuálnej veno-venózne hemodialýzy (CVVHD)</li> <li>Toxicita orgánov 4. stupňa (okrem transaminitídy)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Podľa 3. stupňa</li> <li>Môže byť potrebná mechanická ventilácia a/alebo renálna substitučná liečba</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Podľa 2. stupňa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vysoké dávky kortikosteroidov: metylprednizolón 1 000 mg/deň i.v. počas 3 dní</li> </ul>	<p><b>Zlepšenie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Postupujte podľa krokov uvedených vyššie</li> <li>Pokračujte v používaní kortikosteroidov, až kým stav nedosiahne 1. stupeň alebo nevymizne, potom dávku postupne znižujte</li> </ul> <p><b>Bez zlepšenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zvážte podanie alternatívnych imunosupresív</li> </ul>

<sup>a</sup> {Lee 2014}

<sup>b</sup> Vo výnimočných prípadoch, keď je tocilizumab nedostupný z dôvodu nedostatku na trhu, ktorý je uvedený v katalógu nedostatkových liekov Európskej agentúry pre lieky, musí byť zabezpečené, aby v danom liečebnom centre bola k dispozícii iná vhodná dostupná liečba CRS. Skratky: CRS = syndróm uvoľnenia cytokínov, i.v. = intravenózne.

## 7. POKYNY PRE LIEČBU NEUROLOGICKÝCH NEŽIADUCICH REAKCIÍ

Tabuľka 4. Prejavy a príznaky spojené s neurologickými nežiaducimi reakciami

NEUROLOGICKÉ NEŽIADUCE REAKCIE	
Časté prejavy a príznaky sú:	
Záchvaty	Ataxia
Somnolencia	Zhoršenie pamäti
Bolesť hlavy	Zmeny duševného stavu
Zmätenosť	Halucinácie
Nepokoj	Znížená úroveň vedomia
Poruchy reči	Delírium
Tras	Dysmetria
Encefalopatia	

### Yescarta

Údaje o bezpečnosti opísané v tejto časti pochádzajú od celkovo 397 dospelých pacientov liečených liekom Yescarta v troch multicentrických hlavných klinických štúdiách (ZUMA-1, ZUMA-5 a ZUMA-7).

V štúdiách ZUMA-1 a ZUMA-7 sa neurologické nežiaduce reakcie vyskytli u 63 % pacientov. Dvadsaťpäť percent (25 %) pacientov malo 3. alebo vyšší stupeň (závažné alebo život ohrozujúce) nežiaducich reakcií. Neurologické toxicity sa vyskytli v prvých 7 dňoch infúzie u 75 % pacientov. Stredná hodnota času do nástupu bola 6 dní (rozsah:

od 1 do 133 dní). Stredná hodnota trvania bola 10 dní s odznením do 3 týždňov po infúzii u 66 % pacientov.

V štúdiu ZUMA-5 sa neurologické nežiaduce reakcie vyskytli u 57 % pacientov. U šestnástich percent (16 %) pacientov sa vyskytli nežiaduce reakcie 3. alebo vyššieho stupňa (závažné alebo život ohrozujúce). Neurologické toxicity sa u 65 % pacientov vyskytli počas prvých 7 dní podávania infúzie. Stredná hodnota času do nástupu bola 7 dní (rozsah: 1 až 177 dní). Stredná hodnota trvania bola 14 dní s odznením do 3 týždňov od podania infúzie u 60 % pacientov.

Najčastejšie (≥ 5 %) neurologické nežiaduce reakcie zahŕňali encefalopatiu (51 %), tremor (28 %) a delírium (14 %). Závažné neurologické nežiaduce reakcie hlásené u pacientov zahŕňali encefalopatiu (18 %), tremor (2 %), delírium (2 %), hemiparézu (1 %) a záchvat (1 %).

Ďalšie neurologické nežiaduce reakcie v klinických skúšaní boli hlásené menej často a zahŕňali dysfágiu (3 %), myelitídu (0,2 %) a kvadriplégiu (0,2 %).

Nežiaduce reakcie hlásené po uvedení lieku na trh zahŕňajú status epilepticus (0,3 %), edém miechy a ICANS.

## Tecartus

Neurologické nežiaduce reakcie sa vyskytli u 69 % pacientov. Tridsaťdva percent (32 %) pacientov malo 3. alebo vyšší stupeň (závažné alebo život ohrozujúce) nežiaducich reakcií. Stredná hodnota času do nástupu bola 7 dní (rozsah: od 1 do 262 dní). Z neurologických udalostí sa vyliečilo 113 zo 125 (90,4 %) pacientov so strednou hodnotou trvania 12 dní (rozsah: od 1 do 708 dní). U troch pacientov sa vyskytli pretrvávajúce neurologické udalosti v čase smrti vrátane jedného pacienta s uvádzanou udalosťou závažnej encefalopatie a ďalšieho pacienta s uvádzanou udalosťou závažného stavu zmätenosti. Ostatné nevyriešené neurologické udalosti boli 2. stupňa. U deväťdesiatich percent všetkých liečených pacientov sa vyskytol prvý CRS alebo neurologická udalosť do prvých 7 dní po podaní infúzie Tecartusu.

Najčastejšie neurologické nežiaduce reakcie u pacientov liečených Tecartusom zahŕňali tras (32 %), stav zmätenosti (27 %), encefalopatiu (27 %), afáziu (21 %) a agitáciu (11 %). S nízkou frekvenciou (2 %) bol v klinických skúšaní hlásený ICANS ako závažná nežiaduca neurologická reakcia. Prípady ICANS pozorované počas klinických štúdií sú zahrnuté v rámci encefalopatie ako nežiaducej reakcie. U pacientov liečených liekom Tecartus sa vyskytli závažné prípady cerebrálneho edému, ktorý môže byť smrteľný.

V rámci sledovania neurologickej toxicity po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady ICANS.

## Yescarta a Tecartus

U pacientov s lymfómami centrálného nervového systému (CNS) sú obmedzené skúsenosti s liečbou liekmi Yescarta a Tecartus. U pacientov s anamnézou porúch CNS ako sú záchvaty alebo cerebrovaskulárna ischemia môže existovať zvýšené riziko. Pacienti musia byť aspoň 10 dní po podaní infúzie denne monitorovaní v kvalifikovanom liečebnom centre z hľadiska prejavov a príznakov neurologickej toxicity/ICANS. Po uplynutí prvých 10 dní po podaní infúzie majú byť pacienti monitorovaní podľa uváženia lekára.

Pacienti, u ktorých sa vyskytne neurologická toxicita 2. alebo vyššieho stupňa, musia byť monitorovaní kontinuálnou telemetriou srdca a pulzovou oxymetriou. V prípade závažnej alebo život ohrozujúcej neurologickej toxicity poskytnite podpornú liečbu v rámci jednotky intenzívnej starostlivosti. Boli vyvinuté postupy liečby na zmiernenie neurologických nežiaducich reakcií u pacientov liečených jedným z týchto dvoch liekov na CAR-T bunkovú liečbu (ďalšie podrobnosti pozri v tabuľke 5). Pacienti musia byť poučení, aby zostali v blízkosti kvalifikovaného liečebného centra vo vzdialenosti najviac 2 hodín cesty, a to najmenej 4 týždne po podaní infúzie kvôli sledovaniu z hľadiska prejavov a príznakov neurologických nežiaducich reakcií. Poučte pacientov, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich vyskytnú akékoľvek prejavy alebo príznaky neurologických nežiaducich reakcií/ICANS.

Tabuľka 5. Klasifikácia neurologických nežiaducich reakcií/ICANS a usmernenia na liečbu

Neurologická nežiaduca reakcia (vyhodnotenie stupňa podľa CTCAE 4.03)	Podporná liečba	Súbežné CRS <sup>c</sup>	Bez súbežného CRS <sup>d</sup>	Nasledujúce kroky
<b>1. stupeň</b>				
Príklady zahŕňajú: <ul style="list-style-type: none"> <li>Somnolenciu – miernu ospalosť alebo spavosť</li> <li>Zmätenosť – miernu dezorientáciu</li> <li>Encefalopatiu – mierne obmedzenie bežných denných činností (ADL)</li> <li>Dysfáziu – nenarušenú schopnosť komunikovať</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Podporná starostlivosť podľa inštitucionálneho štandardu starostlivosti</li> <li>Starostlivo sledujte neurologický stav</li> <li>Zvážte profylaktické podanie nesesatívnej antiepileptickej liečby, napr. levetiracetám</li> </ul>	N/A	N/A	<p><b>Bez zlepšenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pokračujte v podpornej liečbe</li> </ul>
<b>2. stupeň</b>				
Príklady zahŕňajú: <ul style="list-style-type: none"> <li>Somnolenciu – stredne závažnú, obmedzujúcu inštrumentálne ADL</li> <li>Zmätenosť – stredne závažnú dezorientáciu</li> <li>Encefalopatiu – obmedzenie inštrumentálnych ADL</li> <li>Dysfáziu – stredne závažnú narušenú schopnosť spontánne komunikovať</li> <li>Záchvat(y)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kontinuálna telemetria srdca a pulzná oxymetria podľa indikácie</li> <li>Starostlivo sledujte neurologický stav pomocou obvyklých neurologických vyšetrení zahŕňajúcich fundoskopiu a merania kognitívnych funkcií a stupňa vedomia. Zvážte konzultáciu u neurológa</li> <li>Vykonajte zobrazenie mozgu (napr. MRI), EEG a lumbálnu punkciu (s meraním otváracieho tlaku), ak nie sú kontraindikácie</li> <li>Zvážte profylaktické podanie nesesatívnej, antiepileptickej liečby, napr. levetiracetám.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tocilizumab 8 mg/kg i.v. počas 1 hodiny (neprekročiť 800 mg)</li> <li>Opakujte podanie tocilizumabu každých 8 hodín podľa potreby, ak stav nereaguje na i.v. tekutiny alebo zvýšenú suplementáciu kyslíkom; maximálne 3 dávky počas 24 hodín. Celkovo maximálne 4 dávky, ak sa nedosiahlo klinické zlepšenie prejavov a príznakov CRS</li> <li>Ak nedôjde k zlepšeniu počas 24 hodín po začatí podávania tocilizumabu, podávajte dexametazón 10 mg i.v. každých 6 hodín.<sup>a</sup> Ak dôjde k zlepšeniu, prerušte liečbu tocilizumabom.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dexametazón v dávke 10 mg i.v. každých 6 hodín</li> </ul>	<p><b>Zlepšenie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Postupujte, ako je uvedené vyššie</li> <li>Pokračujte v podávaní dexametazónu, kým stav neklesne na 1. stupeň alebo nižšie, potom dávku postupne znižujte</li> </ul> <p><b>Bez zlepšenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Postupujte, ako je uvedené nižšie</li> </ul>

Neurologická nežiaduca reakcia (vyhodnotenie stupňa podľa CTCAE 4.03)	Podporná liečba	Súbežné CRS <sup>c</sup>	Bez súbežného CRS <sup>d</sup>	Nasledujúce kroky
<b>3. stupeň</b>				
Príklady zahŕňajú: <ul style="list-style-type: none"> <li>Somnolenciu – otupenie alebo stupor</li> <li>Zmätenosť – závažnú dezorientáciu</li> <li>Encefalopatiu – obmedzenie personálnych ADL</li> <li>Dysfáziu – závažné receptívne alebo expresívne charakteristiky, porušená schopnosť čítať, písať alebo zrozumiteľne komunikovať</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Podľa 2. stupňa</li> <li>Liečba v rámci jednotky intenzívnej starostlivosti</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Podávajúte tocilizumab podľa 2. stupňa.</li> <li>Okrem toho podajte dexametazón 10 mg i.v. každých 6 hodín.<sup>a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dexametazón v dávke 10 mg i.v. každých 6 hodín.<sup>a</sup></li> </ul>	<p><b>Zlepšenie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Postupujte, ako je uvedené vyššie</li> <li>Pokračujte v podávaní dexametazónu, kým stav neklesne na 1. stupeň alebo nižšie, potom dávku postupne znižujte</li> </ul> <p><b>Bez zlepšenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Postupujte ako je uvedené nižšie</li> </ul>
<b>4. stupeň</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>Život ohrozujúce následky</li> <li>Indikovaná urgentná intervencia</li> <li>Nutnosť umelej ventilácie</li> <li>Posúďte prítomnosť cerebrálneho edému</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Podľa 3. stupňa</li> <li>Môže byť potrebná umelá ventilácia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Podávajúte tocilizumab podľa 2. stupňa</li> <li>Okrem toho podávajúte metylprednizolón<sup>b</sup> v dávke 1 000 mg i.v. denne počas 3 dní</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Podávajúte metylprednizolón<sup>b</sup> 1 000 mg/deň i.v. počas 3 dní</li> </ul>	<p><b>Zlepšenie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Postupujte, ako je uvedené vyššie</li> <li>Pokračujte v podávaní metylprednizolónu, kým stav neklesne na 1. stupeň alebo nižšie, potom dávku postupne znižujte</li> </ul> <p><b>Bez zlepšenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zvážte podanie alternatívnych imunosupresív</li> </ul>

<sup>a</sup> Alebo ekvivalentná dávka metylprednizolónu (1 mg/kg).

<sup>b</sup> Ekvivalentná dávka dexametazónu je 188 mg/deň.

<sup>c</sup> Vo výnimočnom prípade, keď je tocilizumab nedostupný z dôvodu nedostatku, ktorý je uvedený v katalógu nedostatkových liekov Európskej agentúry pre lieky, musia byť pred podaním infúzie k dispozícii vhodné alternatívne opatrenia na liečbu CRS namiesto tocilizumabu.

<sup>d</sup> Bez súbežného CRS: tocilizumab nie je indikovaný.

Skratky: ADL = bežné denné činnosti (activities of daily living); CRS = syndróm uvoľnenia cytokínov; EEG = elektroencefalogram; ICANS = Syndróm neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami; MRI = magnetická rezonancia; i.v. = intravenózne; CTCAE = common terminology criteria for adverse events (spoločná terminológia pre nežiaduce reakcie)

## 8. SLEDOVANIE PACIENTOV PO PODANÍ INFÚZIE LIEKU YESCARTA ALEBO TECARTUS

Odporúčania po podaní infúzie lieku Yescarta alebo Tecartus:

- Pacienti musia byť počas prvých 10 dní po podaní infúzie denne monitorovaní z hľadiska prejavov a príznakov potenciálneho CRS, neurologických nežiaducich reakcií a iných toxicít.

- Lekári majú zvážiť hospitalizáciu počas prvých 10 dní po podaní infúzie alebo pri prvých prejavoch/príznakoch CRS a/alebo neurologických nežiaducich reakciách.
- Pacienti musia byť poučení, aby zostali v blízkosti kvalifikovaného liečebného centra vo vzdialenosti nie viac ako 2 hodiny cesty, aby mohli byť sledovaní, či sa u nich neobjavia prejavy a príznaky CRS a neurologických nežiaducich reakcií.
- Pacienti majú byť poučení, že ak sa u nich objavia akékoľvek prejavy alebo príznaky CRS alebo neurologických nežiaducich reakcií, majú okamžite prísť do kvalifikovaného liečebného centra (alebo najbližšej nemocnice, ak sa cestovanie nepovažuje za bezpečné) kvôli zhodnoteniu potreby hospitalizácie a liečby, ktorá zahŕňa podpornú starostlivosť a použitie tocilizumabu a/alebo kortikosteroidov.
- Odporúča sa, aby ošetrojúci lekár alebo iný zdravotnícky pracovník podieľajúci sa na liečbe, telefonicky kontaktoval pacienta každý týždeň, či sa u neho nevyskytujú prejavy alebo príznaky CRS a neurologických nežiaducich reakcií.

Nižšie uvedený kontrolný zoznam prejavov a príznakov má ošetrojúceho lekára alebo inému zdravotníckemu pracovníkovi podieľajúcemu sa na liečbe pomôcť vyhodnotiť stav pacienta počas týždenných telefonátov. Tento zoznam nie je úplný. Na základe odpovedí na nižšie uvedené otázky ošetrojúci lekár vyhodnotí, či je potrebné pacienta vyšetriť.

VŠEOBECNÉ	ÁNO	NIE
Máte horúčku?		
Máte zimnicu?		
Trpíte nevoľnosťou alebo vracaním?		
Máte problémy so spánkom?		
Máte problémy zostať hore?		
Trpíte závratmi alebo sa vám točí hlava?		
Máte bolesti hlavy?		
Pociťujete stratu rovnováhy alebo koordinácie?		
Máte problémy s rozprávaním alebo je vaša reč nezrozumiteľná?		
Máte stavy zmätenosti alebo dezorientácie?		
Máte nezvyčajné pohyby tela?		
Máte závraty, keď sa postavíte?		
Máte problémy s pochopením čísel alebo s matematikou?		
Máte problémy s písaním?		
Máte dýchavičnosť alebo zrýchlené dýchanie?		
Máte problémy s dýchaním?		
Máte búšenie srdca?		
Cítite sa viac unavený ako ste boli pred podaním infúzie lieku Yescarta alebo Tecartus?		

## 9. POUČENIE PACIENTA

Informujte pacienta o riziku CRS a neurologických nežiaducich reakcií. Včasná diagnostika a náležitá liečba CRS a neurologických nežiaducich reakcií sú nevyhnutné pre minimalizáciu život ohrozujúcich komplikácií. Pacientovi pripomeňte, aby si neliečil žiadny z týchto príznakov sám.







