

18. srpnja 2024.

**Pismo zdravstvenim radnicima o riziku od moguće pojave sekundarnih T-staničnih maligniteta povezanih s lijekovima koji sadrže terapiju CAR T-stanicama**

Poštovani,

u suradnji s Agencijom za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i Europskom agencijom za lijekove (EMA), predstavnik nositelja odobrenja Novartis Hrvatska d.o.o. želi Vas informirati o sljedećem:

**Sažetak**

- **Sekundarni T-stanični maligniteti, uključujući malignitete pozitivne na kimerični antigenski receptor (engl. *chimeric antigen receptor*, CAR), prijavljeni su unutar nekoliko tjedana do nekoliko godina nakon terapije lijekovima za hematološke maligne bolesti koji sadrže terapiju anti-BCMA ili anti-CD19 CAR T-stanicama.**
- **Trenutačno je na tržištu u Republici Hrvatskoj dostupan lijek Kymriah (tisagenlecleucel), koji sadrži autologne T-stanice koje su genetički modificirane da ekspimiraju anti-CD19 kimerični antigenski receptor (CAR-pozitivne vijabilne T-stanice).**
- **Bolesnike koji su liječeni ovim lijekovima treba doživotno pratiti zbog moguće pojave sekundarnih maligniteta.**

**Dodatne informacije**

Lijekovi za gensku terapiju koja se temelji na anti-BCMA ili anti-CD19 CAR T-stanicama spadaju u skupinu personalizirane imunoterapije raka, kod koje su bijele krvne stanice (T-stanice) bolesnika reprogramirane i ponovo ubrizgane kako bi napadale rak. U Europskoj Uniji trenutačno odobrene indikacije za primjenu ovih lijekova uključuju akutnu B-staničnu leukemiju, specifične podtipove B-staničnog limfoma i multipli mijelom.

Lijek Kymriah je indiciran za liječenje sljedećih skupina bolesnika:

- pedijatrijskih i mladih odraslih bolesnika u dobi do i uključujući dob od 25 godina s akutnom limfoblastičnom leukemijom B-stanica (ALL) koja je refraktorna, u recidivu nakon transplantacije ili u drugom ili kasnijem recidivu;
- odraslih bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim difuznim B-velikostaničnim limfomom (engl. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) nakon dvije ili više linija sistemske terapije;
- odraslih bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim folikularnim limfomom (FL) nakon dvije ili više linija sistemske terapije.

Do travnja 2024. godine, približno 42.500 bolesnika na globalnoj razini liječeno je lijekovima iz ove skupine.

Europska agencija za lijekove (EMA) ocijenila je podatke iz 38 slučajeva sekundarnih T-staničnih maligniteta, za koje je do travnja 2024. godine prijavljeno da su se pojavili nakon primjene lijekova koji sadrže terapiju CAR T-stanicama. U navedenim slučajevima prijavljeni su različiti tipovi T-staničnih limfoma i T-staničnih limfocitnih leukemija te su uočeni unutar nekoliko tjedana do nekoliko godina nakon terapije ovim lijekovima. Među ovim slučajevima zabilježeni su i smrtni ishodi.

Ispitani su uzorci tkiva na prisutnost CAR-strukture u sekundarnom malignitetu u manje od pola od navedenih slučajeva. CAR-struktura detektirana je u sedam ispitanih slučajeva. Navedeno upućuje na to da su lijekovi koji sadrže terapiju CAR T-stanicama uključeni u razvoj bolesti te da je moguće da se dogodila insercijska mutageneza. Iako su i drugi mehanizmi mogući, poželjno je provesti daljnju analizu radi boljeg razumijevanja i utvrđivanja osnovnih mehanizama i čimbenika koji doprinose pojavi sekundarnih maligniteta. Testiranje uzoraka tkiva bolesnika važan je korak za provođenje daljnjih istraživanja.

Prilikom davanja odobrenja za ove lijekove, u informacije o lijeku uvršteno je upozorenje o mogućnosti razvoja sekundarnih maligniteta u bolesnika liječenih lijekovima koji sadrže terapiju CAR T-stanicama. Informacije o lijeku bit će ažurirane kako bi sadržavale nove informacije o sekundarnim T-staničnim malignitetima. Bolesnike koji su liječeni ovim lijekovima treba doživotno pratiti zbog moguće pojave sekundarnih maligniteta.

### ***Poziv na prijavljivanje nuspojave***

Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). HALMED poziva zdravstvene radnike da prijave sumnje na nuspojave putem informacijskog sustava OPeN koji je dostupan na internetskim stranicama HALMED-a (<https://open.halmed.hr>).

Prijave poslane ovim putem jednako se boduju od strane Hrvatske liječničke komore i Hrvatske ljekarničke komore kao i prijave putem obrasca poslanog elektroničkom poštom, poštom ili telefaksom.

U prijavi je potrebno navesti zaštićeno ime i seriju primijenjenog lijeka.

▼ Lijek Kymriah je pod dodatnim praćenjem kako bi se omogućilo brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek.

### ***Kontakt podaci predstavnika nositelja odobrenja u Republici Hrvatskoj***

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Radnička cesta 37b, 10 000 Zagreb  
Tel.: +385 1 6274 220  
Fax: +385 1 6274 258  
E-adresa: [prijava.nuspojave@novartis.com](mailto:prijava.nuspojave@novartis.com)

S poštovanjem,



Ana Džoić, univ. mag. pharm.

Lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju za Novartis Hrvatska d.o.o.