

Vodič za zdravstvene radnike u vezi sa primenom leka Columvi® (glofitamab)▼

▼Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek.

Ovaj vodič predstavlja edukativni materijal koji ima za cilj dodatnu minimizaciju važnih odabranih rizika povezanih sa primenom leka Columvi.

Informacije navedene u ovom edukativnom materijalu ne zamenjuju one navedene u Sažetku karakteristika leka. Za potpune informacije pre primene leka, molimo da pročitate Sažetak karakteristika leka (dostupan na <https://www.alims.gov.rs/>).



Sažetak važnih rizika i preporučenih postupaka za njihovu prevenciju i/ili minimizaciju

Uz sindrom otpuštanja citokina (engl. *cytokine release syndrome*, CRS), privremeno povećanje tumorske mase (*tumor flare*), ozbiljne infekcije, sindrom neurotoksičnosti povezan sa efektorskim ćelijama imunskog sistema (ICANS) su važni potvrđeni rizici kod lečenja glofitamabom.

Svrha ovog vodiča je da pruži informacije o upravljanju rizikom od *tumor flare-a*.

Ukoliko propisujete lek Columvi **popunite Karticu za pacijente** relevantnim kontakt podacima i dajte je svim pacijentima koji se leče glofitamabom, kako biste ih upoznali sa simptomima CRS-a i sindroma neurotoksičnosti povezanog sa imunološkim efektorskim ćelijama (ICANS-a) i dali im do znanja da moraju odmah potražiti lekarsku pomoć ukoliko se pojavi bilo koji simptom CRS a i/ili ICANSa. Pacijentima takođe treba reći da Karticu za pacijente uvek nose sa sobom i da je pokažu svim zdravstvenim radnicima koji učestvuju njihovom lečenju.

Zdravstveni radnici moraju imati pristup tocilizumabu u svojoj ustanovi. Za više informacija pročitajte Sažetak karakteristika leka leka Actemra.

Za više informacija o upravljanju rizikom od tumor flare-a istražite sledeća poglavlja:

Sadržaj

1.	Šta je glofitamab?	5
2.	Važni identifikovani rizici povezani sa primenom glofitamaba	5
3.	Smernice za minimizaciju rizika od tumor flare-a	5
3.1.	Šta je <i>tumor flare</i> ?	5
3.2.	<i>Tumor flare</i> i glofitamab	6
3.3.	Praćenje pacijenata	6
4.	Reference	8

1. Šta je glofitamab?

Glofitamab je bispecifično humanizovano monoklonsko antitelo koje aktivira T limfocite, a ima molekulsku strukturu „2:1“, što znači da se vezuje za humani CD20 na B limfocitima putem dva domena koji vezuju antigene (engl. *fragment antigen binding*, Fab), a za podjedinicu epsilon ljudskog CD3 (CD3ε) u kompleksu T-ćelijskog receptora na površini T-limfocita putem jednog Fab domena. Taj molekul je zasnovan na ljudskom IgG1 izotopu, ali sadrži Fc fragment koji ne vezuje Fc gama receptor (FcγR) ni komplement (C1q).

2. Važni identifikovani rizici povezani sa primenom glofitamaba

- Sindrom otpuštanja citokina (CRS)*
- Privremeno povećanje tumorske mase (*tumor flare*)
- Ozbiljne infekcije
- Sindrom neurotoksičnosti povezan sa efektorskim ćelijama imunskog sistema (ICANS)

*Informacije o nastanku, prevenciji i lečenju CRS a prilikom primene glofitamaba navedene su u Sažetku karakteristika leka Columvi. Rizik od CRS a dobro je poznat zdravstvenim radnicima; međutim, pacijentima znakovi/simptomi CRS a možda nisu u potpunosti jasni (pogledajte 2. stranicu Kartice za pacijenta kao podsetnik).

3. Smernice za minimizaciju rizika od *tumor flare*-a

3.1. Šta je *tumor flare*?

Tumor flare je pojava koja se povezuje s primenom nekih antineoplastika (npr. imunomodulatorima, terapijama koje aktiviraju T ćelije, inhibitorima kontrolnih tačaka imunološkog sistema),^{1,2,3,4,5} kod kojih mehanizam delovanja koji uključuje preusmeravanje odgovora imunološkog sistema ka uništavanju tumora dovodi do aktivacije ćelija imunog sistema i njihove migracije prema tumorima. U populaciji pacijenata s relapsnim ili refraktornim agresivnim *Non-Hodgkinovim limfomom* (NHL), *tumor flare* je prijavljen ređe nakon lečenja imunomodulatorima.^{2,3,4,5}

Tumor flare obično karakterišu lokalizovani odgovori, koji se mogu manifestovati kao tumorska bol, povećanje volumena tumora, oticanje ili upala, obično u ranim ciklusima lečenja. *Tumor flare* fenomen je kod kojeg se simptomi pojavljuju zbog uticaja migracije imunih ćelija kao odgovora na

lečenje glofitamabom. Za razliku od kliničkih manifestacija koje karakterišu *tumor flare*, pseudoprogresija tumora prvenstveno je radiološka dijagnoza (Taleb 2019.).¹

U zavisnosti od veličine tumora i njegove anatomske lokacije, događaji povezani sa *tumor flare-om* mogu potencijalno dovesti do kompresije okolnih struktura, što može narušiti funkciju organa, npr. može se javiti dispneja kao posledica kompresije disajnih puteva, pleuralni ili perikardni izliv ili krvarenje odnosno perforacija u slučaju zahvaćenosti velikih krvnih sudova ili obilno prokrvljenih područja.

3.2. *Tumor flare* i glofitamab

Kod lečenja glofitamabom prijavljeni su neželjeni događaji *tumor flare-a* koji su zahvatili limfne čvorove u glavi i vratu što se manifestovalo kao bol, odnosno *tumor flare* koji je zahvatio limfne čvorove u plućima uz simptome nedostatka vazduha usled pleuralnog izliva. Većina epizoda *tumor flare-a* nastupila je tokom 1. ciklusa terapije, a nakon 2. ciklusa nije prijavljen nijedan slučaj *tumor flare-a*. Medijana trajanja iznosila je 3,5 dana (raspon: 1 – 35 dana).

3.3. Praćenje pacijenata

Pacijenti sa tumorima na kritičnim anatomskim mestima izloženi su najvećem riziku od ozbiljnih posledica budući da *tumor flare* može uticati na okolne strukture. Stoga je pre početka lečenja važno proceniti distribuciju limfoma kako bi se predvideo mogući spektar kliničkih manifestacija *tumor flare-a* nakon primene glofitamaba.

Pacijente s tumorima koji zahvataju kritična anatomska mesta (npr. velike krvne sudove, traheobronhijalno stablo i gornje disajne puteve, srce i perikard) treba pažljivo pratiti zbog mogućeg *tumor flare-a*, a pre primene leka možda će biti potrebno da se razmotre ili isplaniraju prospektivne preventivne ili intervencijske mere.

Možda će biti potrebno da se proaktivno prate vitalni znaci i fiziološki parametri ili će biti potrebno da se sprovedu određeni profilaktički postupci (npr. traheostomija).

U zavisnosti od kliničkih manifestacija *tumor flare-a*, možda će biti potrebno dodatno farmakološko i/ili hirurško lečenje (npr. upotreba antiinflamatornih lekova, osiguravanje prohodnosti disajnih puteva, dekompresija, traheostomija, ugradnja stenta, produžena hospitalizacija).



Prijavljivanje neželjenih reakcija na lek

Sumnju na neželjene reakcije na lek potrebno je da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) na jedan od sledećih načina:

- popunjavanjem obrasca za prijavu neželjene reakcije koji je dostupan na internet stranici www.alims.gov.rs i slanjem poštom na adresu Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Nacionalni centar za farmakovigilancu, Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd, Republika Srbija
- telefaksom na (011) 3951 130 ili
- elektronskom poštom na nezeljene.reakcije@alims.gov.rs
- popunjavanjem ONLINE prijave dostupne na internet stranici www.alims.gov.rs

Sumnju na neželjene reakcije na lek možete prijaviti i nosiocu dozvole za lek Columvi, kompaniji Roche:

- elektronskom poštom na e-mail adresu: serbia.drugsafety@roche.com
- pozivom na broj telefona - 011/2022-803

Dodatni primerci edukativnog materijala

U slučaju potrebe za dodatnim primercima edukativnog materijala možete se obratiti nosiocu dozvole za lek Columvi, kompaniji Roche: serbia.medinfo@roche.com

Edukativni materijal za lek Columvi dostupan je u elektronskoj formi na internet stranici Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) u delu Farmakovigilanca/Edukativni materijali.

4. Reference:

1. Taleb BA. Tumour flare reaction in cancer treatments: a comprehensive literature review. *Anticancer Drugs* 2019;30(9):953-958.
2. Chanan-Khan A, Miller KC, Musial L, et al. Clinical efficacy of lenalidomide in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2006; 24:5343-49.
3. Chanan-Khan AA, Whitworth A, Bangia N, et al. Lenalidomide-associated tumour flare reaction is manageable in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2008;26:4851-52.
4. Chanan-Khan A, Miller KC, Takeshita K et al. Results of a phase 1 clinical trial of thalidomide in combination with fludarabine as initial therapy for patients with treatment-requiring chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood* 2005;106:3348-52.
5. Corazzelli G, De Filippi R, Capobianco G, et al. Tumor flare reactions and response to lenalidomide in patients with refractory classic Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol* 2010 Jan;85(1):87-90. doi: 10.1002/ajh.21571. PMID: 20029955.