

יולי 2024

Kymriah (Tisagenlecleucel)
Abecma (Idecabtagene Vicleucel)
Yescarta (Axicabtagene Ciloleucel)
Tecartus (Brexucabtagene Autoleucel)

צוות רפואי נכבד,

הנדון : סיכון לממאירות משנית ממקור תאי T (טיפול ב-CAR T-cell מכון BCMA או CD19).

חברת נוברטיס ישראל בע"מ, חברת בריסטול מאייירס סקוויב ישראל בע"מ וחברת גיליאד סיאנסז ישראל בע"מ בשיתוף משרד הבריאות, מבקשות להביא לידיעתך את המידע שלהלן:

סיכום

- ממאירויות משניות ממקור תאי T, כולל ממאירויות חיוביות לקולטן אנטיגן כימרי (CAR), דווחו בתוך שבועות ועד מספר שנים לאחר טיפול בממאירויות המטולוגיות ב-CAR T-cell מכון BCMA או CD19.
- יש לנטר מטופלים לאורך כל חייהם לממאירויות משניות.

רקע והשלכות בטיחותיות

טיפול ב-CAR T-cell מכון BCMA או CD19 מאושר כיום למגוון התוויות בינהן לוקמיה חריפה של תאי B, תת-סוגים ספציפיים של לימפומה של תאי B, ומיאלומה נפוצה.

עד אפריל 2024 כ-42,500 חולים טופלו בתכשירים אלו ברחבי העולם.

סוכנות התרופות האירופית (EMA) העריכה 38 מקרים של ממאירות תאי T, אשר התרחשו לאחר טיפול ב-CAR T-cell עד אפריל 2024. מקרים אלו כללו לימפומה של תאי T ולוקמיה לימפוציטית של תאי T ונצפו תוך שבועות ועד מספר שנים לאחר הטיפול. דווחו גם מקרים שהסתיימו במוות.

בפחות ממחצית המקרים, שהוערכו ע"י הרשות האירופאית, בוצעה בדיקה לנוכחות מבנה ה-CAR בממאירות המשנית. בשבעה מהם, זוהה מבנה ה-CAR. ממצא זה מצביע על האפשרות שהטיפול ב-CAR T-cell היה מעורב בהתפתחות המחלה וייתכן שהתרחשה מוטגנזה בהחדרה (insertional mutagenesis). כיוון שמנגנונים אחרים עשויים להיות אפשריים, נדרשת חקירה נוספת להבנה טובה יותר ולזיהוי המנגנונים והגורמים התורמים. לכן, בדיקה של דגימה מממאירות תאי T מהחולים היא צעד חשוב בחקירות מסוג זה. פרטי התקשרות עם בעלי הרישום לצורך הנחיות לאיסוף דגימות מפורטים מטה.

מאז אישור התכשירים, העלונים לרופא כללו את המידע אודות הסיכון לממאירויות משניות. עלוני התכשירים צפויים להתעדכן במידע החדש הנוגע לממאירות משנית ממקור תאי T. המטופלים בתכשירי CAR T-cell צריכים להיות מנוטרים לאורך כל חייהם לממאירויות משניות.

Summary

- **Secondary malignancies of T-cell origin, including chimeric antigen receptor (CAR)-positive malignancies, have been reported within weeks and up to several years following treatment of haematological malignancies with a BCMA- or CD19-directed CAR T-cell therapy.**
- **Patients should be monitored life-long for secondary malignancies.**



Background on the safety concern

Currently approved CD19- or BCMA-directed CAR-T cell therapies cover a range of indications spanning from B-cell acute leukaemia, specific subtypes of B-cell lymphoma, and multiple myeloma.

Up to April 2024, approximately 42,500 patients have been treated with these medicinal products globally.

The European Medicines Agency (EMA) has evaluated 38 cases of T-cell malignancy that have been reported to occur after treatment with CAR T-cell therapies up to April 2024. These cases related to different types of T-cell lymphoma and of T-cell lymphocytic leukaemia and were observed within weeks and up to several years after administration. There have been fatal outcomes.

Among the cases included in this review, further testing regarding the presence of the CAR-construct in the secondary malignancy had been undertaken for less than half of the reported T-cell malignancies. In 7 cases, the CAR-construct was detectable. This suggests that the CAR T-cell therapy was involved in disease development and insertional mutagenesis could have occurred. While other mechanisms may also be possible, further investigation is desirable to better understand and identify underlying mechanisms and contributing factors. Therefore, testing of T-cell malignancy tissue samples from patients is one important step for such investigations.

Since approval, the product information has advised that patients treated with these products may develop secondary malignancies. The product information will be updated to include the new information concerning secondary malignancy of T-cell origin. Patients treated with CAR T-cell products should be monitored life-long for secondary malignancies.

דיווח

הצוות הרפואי מתבקש לדווח על כל חשד לתופעות לוואי הקשורות לשימוש בתכשירי CAR T-cell. יש לצרף לדיווח שם תכשיר ופרטי אצווה.

ניתן לדווח על תופעות לוואי למשרד הבריאות באמצעות לחיצה על הקישור "דיווח על תופעות לוואי עקב טיפול תרופתי" שנמצא בדף הבית של אתר משרד הבריאות (www.health.gov.il) המפנה לטופס המקוון לדיווח על תופעות לוואי, או ע"י כניסה לקישור: <https://sideeffects.health.gov.il> בנוסף ניתן לדווח לבעלי הרישום:

<u>בעל רישום</u>	<u>תכשיר</u>	<u>פרטי קשר לדיווח על תופעות לוואי/הנחיות לאיסוף דגימות מטופלים</u>
נוברטיס	קימריה	Safetydesk.israel@novartis.com
בריסטול מאיירס סקוויב	אבקמה*	MedInfo.Israel@bms.com 1809-388054 (חיוג חינם)
גילימד	יסקרטה, טקארטוס	Safety_FC@gilead.com medinfo.israel@gilead.com דיווח תופעות לוואי הנחיות לאיסוף דגימות

*התכשיר אבקמה נרשם בישראל אך טרם החל שיווק