

CARVYKTI®
(ciltakabtagen-autoleucel)

Riskminimeringsmaterial för hälso- och sjukvårdspersonal på kvalificerade behandlingskliniker

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se sidan 23 om hur man rapporterar biverkningar.

Processen vid CAR-T-cellterapi	4–5
Klinisk bedömning före infusion och förebyggande av biverkningar	4
CAR-T-cellinfusion	5
Biverkningar: Cytokinfrisättningssyndrom (CRS)	6–11
Biverkningar: Neurologiska toxiciteter	12–19
Biverkningar: Sekundära maligniteter, inklusive av myeloiskt och T-cellsursprung	20
Information till patienten	21
Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner	22
Rapportering av biverkningar	23
Ytterligare information	23
Ordlista	24
Anteckningar	25–26

Processen vid CAR-T-cellterapi

Klinisk bedömning före infusion och förebyggande av biverkningar

- Patienter med aktiv eller tidigare anamnes på signifikant sjukdom i centrala nervsystemet (CNS) eller nedsatt njur-, lever-, lung- eller hjärtfunktion är sannolikt mer känsliga för följderna av biverkningar och kräver särskild uppmärksamhet. Det saknas erfarenhet av användning av ciltakabtagen-autoleucel hos patienter med CNS-involvering av myelom eller annan underliggande klinisk relevant CNS-sjukdom.¹
- Lämplig profylax och behandling för infektioner ska ges och det ska säkerställas att aktiva infektioner har gått tillbaka helt före infusion av ciltakabtagen-autoleucel. Infektioner kan även uppkomma samtidigt med cytokinfrisättningssyndrom (CRS) och kan öka risken för en händelse med dödlig utgång.¹
- Infusion av ciltakabtagen-autoleucel ska skjutas upp om en patient har något av följande tillstånd:
 - Kliniskt signifikant aktiv infektion eller inflammatorisk sjukdom.¹
 - Icke-hematologiska toxiciteter av grad ≥ 3 efter lymfocytreducerande behandling med cyklofosfamid och fludarabin, med undantag för illamående, kräkningar, diarré eller förstoppning av grad 3. Infusion av ciltakabtagen-autoleucel ska skjutas upp tills dessa händelser har gått tillbaka till grad ≤ 1 .¹
 - Aktiv transplantat-mot-värd-sjukdom (*graft versus host disease*; GVHD).¹
- Reduktion av sjukdomsbördans *baseline* med överbryggande behandling före infusion av ciltakabtagen-autoleucel hos patienter med hög tumörbörda ska övervägas. Detta kan minska risken att utveckla neurologisk toxicitet.¹

1. CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ celler infusionsvätska, dispersion. Produktresumé.

CAR-T-cellinfusion

- Följande läkemedel ska administreras till alla patienter 30 till 60 minuter före infusion av ciltakabtagen-autoleucel:
 - Antipyretikum (oralt eller intravenöst paracetamol 650 till 1 000 mg).¹
 - Antihistamin (oralt eller intravenöst difenhydramin 25 till 50 mg eller motsvarande).¹
- Läkemedlet får inte tinas förrän det är redo att användas. Tidpunkten för upptining och infusion av ciltakabtagen-autoleucel ska koordineras. Tidpunkten för infusionen ska bekräftas i förväg och starttiden för upptining måste justeras så att ciltakabtagen-autoleucel är tillgängligt för infusion när patienten är redo. Läkemedlet ska administreras omedelbart efter upptining och infusionen ska avslutas inom 2,5 timmar efter upptining.¹
- Ciltakabtagen-autoleucel är endast avsett för intravenös användning¹ (se produktresumén eller hanteringsguiden för ciltakabtagen-autoleucel för fullständig information om hantering och beredning av infusion av ciltakabtagen-autoleucel och administreringsprocessen).

1. CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ celler infusionsvätska, dispersion. Produktresumé.

Biverkningar: Cytokinfrisättningsyndrom (CRS)

- Eventuella biverkningar som är associerade med CAR-T-cellterapi inkluderar (bland annat) CRS och neurologiska toxiciteter.
- Dessa biverkningar kommer att behandlas av hälso- och sjukvårdspersonalen på den kvalificerade behandlingskliniken.
- Patienterna ska övervakas dagligen under 14 dagar efter infusionen av ciltakabtagen-autoleucel på en kvalificerad behandlingsklinik och därefter regelbundet under ytterligare 2 veckor efter infusion av ciltakabtagen-autoleucel för tecken och symtom på CRS, neurologiska händelser och andra toxiciteter.¹
- Patienterna ska instrueras att hålla sig i närheten av en kvalificerad behandlingsklinik under minst 4 veckor efter infusion.¹
- Patienterna ska rådas att omedelbart söka läkare om tecken eller symtom på CRS uppkommer.¹

Biverkningar: CRS

Symtom ^{1,*}	• Inkluderar, men är inte begränsade till, feber (med eller utan frossbrytningar), frossa, hypotension, hypoxi och förhöjda leverenzym. Eventuellt livshotande komplikationer av CRS kan inkludera hjärtdysfunktion, neurologisk toxicitet och hemofagocyterande lymfohistiocytos (HLH). Patienter som utvecklar HLH kan ha en ökad risk för svår blödning. Utvärdering av HLH ska övervägas hos patienter med svår CRS eller CRS som inte svarar på behandling.
Riskfaktorer för svår CRS ¹	• Hög tumörbörda före infusion, aktiv infektion och tidig debut av feber eller ihållande feber efter 24 timmars symptomatisk behandling.
Incidens ^{1,*}	• CRS rapporterades hos 83 % av patienterna (n = 330); 79 % (n = 314) av patienterna hade CRS-händelser som var av grad 1 eller grad 2, 4 % (n = 15) av patienterna hade CRS-händelser som var av grad 3 eller grad 4 och < 1 % (n = 1) av patienterna hade CRS-händelser som var av grad 5. Nittioåtta procent av patienterna (n = 324) återhämtade sig från CRS.
Tid till debut ^{1,*}	• Tid till debut av CRS kan variera mellan CAR-T-cellterapi. I kliniska studier var mediantiden från infusion av ciltakabtagen-autoleucel (dag 1) till debut av CRS 7 dagar (intervall: 1–23 dagar) . Cirka 83 % av patienterna upplevde CRS-debut senare än dag 3 efter infusionen av ciltakabtagen-autoleucel.
Duration ^{1,*}	• Medianduration för CRS var 4 dagar (intervall: 1–18 dagar) för alla utom en patient som hade CRS som varade i 97 dagar, komplicerad av sekundär HLH med efterföljande dödligt utfall. Åttionio procent av patienterna hade en CRS-duration på ≤ 7 dagar.

*Data från sammanslagna studier (n = 396): studie MMY2001 (n = 106), som inkluderade patienter från den huvudsakliga fas 1b/2-kohorten (USA; n = 97) och ytterligare en kohort (Japan; n = 9), fas 2-studie MMY2003 (n = 94) och fas 3-studie MMY3002 (n = 196).
1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ – 1 × 10⁸ celler infusionsvätska, dispersion. Produktresumé.

Biverkningar: CRS

Övervakning	• Patienterna ska övervakas för tecken och symtom på CRS dagligen under 14 dagar efter infusionen av ciltakabtagen-autoleucel på en kvalificerad behandlingsklinik och därefter regelbundet under ytterligare två veckor efter infusion av ciltakabtagen-autoleucel. ¹ • Övervakningsparametrar inkluderar temperatur, blodtryck och syremättnad. ² Patienter ska rådas att omedelbart söka läkare om tecken eller symtom på CRS uppkommer. ¹
Gradering	• Se klinikens processbeskrivning (SOP, <i>Standard Operating Procedure</i>) för CAR-T-celler eller riktlinjer för att gradera CRS. • Det mest aktuella graderingssystemet för CRS har utvecklats av American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT).
Behandling ¹	• Före infusion måste den kvalificerade behandlingskliniken ha minst 1 dos tocilizumab tillgänglig för användning om CRS skulle uppkomma, med tillgång till ytterligare en dos inom 8 timmar från varje föregående dos. I de undantagsfall där tocilizumab inte är tillgängligt på grund av en restsituation listad i Europeiska läkemedelsmyndighetens katalog rörande restsituationer (<i>EMA shortages catalogue</i>), måste lämpliga alternativ för behandling av CRS, istället för tocilizumab, vara tillgängliga före infusion. • Vid det första tecknet på CRS ska patienten omedelbart utvärderas för sjukhusinläggning och behandling med stödjande vård, tocilizumab eller tocilizumab och kortikosteroider ska sättas in enligt tabell 1 nedan. • Om neurologisk toxicitet misstänks samtidigt vid CRS administrera: • kortikosteroider enligt den mer aggressiva interventionen baserad på grad av CRS och neurologisk toxicitet i tabell 1 och 2 • tocilizumab enligt CRS-grad i tabell 1 • antiepileptika enligt neurologisk toxicitet i tabell 2.

Tabell 1: Gradering av CRS och behandlingsriktlinjer¹

Grad av CRS ^a	Tocilizumab ^b	Kortikosteroider ^c
Grad 1 Temperatur ≥ 38 °C ^d	• Tocilizumab 8 mg/kg intravenöst (i.v.) under 1 timme (överskrid inte 800 mg) kan övervägas.	• N/A

^aBaserat på ASTCT 2019 graderingssystem (Lee et al. 2019), modifierat för att inkludera organotoxicitet; ^bSe produktresumén för tocilizumab för mer information. Överväg alternativa åtgärder; ^cFortsätt använda kortikosteroider tills händelsen är av grad 1 eller lägre; minska successivt steroider om total kortikosteroidexponering överstiger 3 dagar; ^dKan tillskrivas CRS. Feber förekommer inte alltid samtidigt med hypotension eller hypoxi eftersom det kan maskeras av interventioner såsom antipyretika eller anticytokinbehandling (t.ex. tocilizumab eller steroider). Avsaknad av feber påverkar inte beslutet om CRS-behandling. I detta fall styrs CRS-behandlingen av hypotension och/eller hypoxi och av det svåraste symptomet som inte kan tillskrivas någon annan orsak.
1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ – 1 × 10⁸ celler infusionsvätska, dispersion. Produktresumé.
2. Neelapu SS, et al. Nat Rev Clin Oncol. 2018;15(1):47–62.

Behandling (fortsättning) ¹	Grad av CRS ^a	Tocilizumab ^b	Kortikosteroider ^c
	Grad 2 Symtom som kräver och svarar på måttlig intervention. Temperatur ≥ 38 °C ^d med: hypotension som inte kräver vasopressorer, och/eller hypoxi som kräver syrgas via näskateter ^e eller indirekt inblåsning eller organtoxicitet av grad 2.	• Administrera tocilizumab 8 mg/kg i.v. under 1 timme (överskrid inte 800 mg). • Upprepa behandlingen med tocilizumab var 8:e timme efter behov om patienten inte svarar på intravenösa vätskor upp till 1 liter eller ökad syrgastillförsel.	• Överväg metylprednisolon 1 mg/kg i.v. två gånger dagligen eller dexametason (t.ex. 10 mg i.v. var 6:e timme).
		• Om ingen förbättring ses inom 24 timmar eller vid snabb försämring, upprepa dosen av tocilizumab och öka dosen av dexametason (20 mg i.v. var 6:e till 12:e timme). • Efter 2 doser av tocilizumab, överväg alternativa anticytokinpreparat.^f • Överskrid inte 3 doser av tocilizumab under 24 timmar, eller 4 doser totalt.	

Behandling (fortsättning) ¹	Grad av CRS ^a	Tocilizumab ^b	Kortikosteroider ^c
	Grad 3 Symtom som kräver och svarar på aggressiv intervention. Temperatur ≥ 38 °C ^d med: hypotension som kräver en vasopressor med eller utan vasopressin, och/eller, hypoxi som kräver syrgas via näskateter med högt flöde ^e , ansiktsmask, icke-rebreather mask eller Venturi-mask, eller, organtoxicitet av grad 3 eller transaminitt av grad 4.	• Enligt grad 2.	• Administrera metylprednisolon 1 mg/kg i.v. två gånger dagligen eller dexametason (t.ex. 10 mg i.v. var 6:e timme).
		• Om ingen förbättring ses inom 24 timmar eller vid snabb försämring, upprepa dosen av tocilizumab och öka dosen av dexametason (20 mg i.v. var 6:e till 12:e timme). • Om ingen förbättring ses inom 24 timmar eller vid fortsatt snabb försämring, byt till metylprednisolon 2 mg/kg i.v. var 12:e timme. • Efter 2 doser av tocilizumab, överväg alternativa anticytokinpreparat.^f • Överskrid inte 3 doser av tocilizumab under 24 timmar, eller 4 doser totalt.	

^aBaserat på ASTCT 2019 graderingssystem (Lee et al. 2019), modifierat för att inkludera organtoxicitet; ^bSe produktresumén för tocilizumab för mer information. Överväg alternativa åtgärder; ^cFortsätt använda kortikosteroider tills händelsen är av grad 1 eller lägre; minska successivt steroider om total kortikosteroidexponering överstiger 3 dagar; ^dKan tillskrivas CRS. Feber förekommer inte alltid samtidigt med hypotension eller hypoxi eftersom det kan maskeras av interventioner såsom antipyretika eller anticytokinbehandling (t.ex. tocilizumab eller steroider). Avsaknad av feber påverkar inte beslutet om CRS-behandling. I detta fall styrs CRS-behandlingen av hypotension och/eller hypoxi och av det svåraste symtomet som inte kan tillskrivas någon annan orsak; ^eNäskateter med lågt luftflöde är ≤ 6 l/min och näskateter med högt luftflöde är > 6 l/min; ^fMonoklonala antikroppar riktade mot cytokiner (t.ex. anti-IL-1 såsom anakinra) kan övervägas baserat på institutionspraxis för CRS som inte svarar på behandling.¹

1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ – 1 × 10⁸ celler infusionsvätska, dispersion. Produktresumé.

^aBaserat på ASTCT 2019 graderingssystem (Lee et al. 2019), modifierat för att inkludera organtoxicitet; ^bSe produktresumén för tocilizumab för mer information. Överväg alternativa åtgärder; ^cFortsätt använda kortikosteroider tills händelsen är av grad 1 eller lägre; minska successivt steroider om total kortikosteroidexponering överstiger 3 dagar; ^dKan tillskrivas CRS. Feber förekommer inte alltid samtidigt med hypotension eller hypoxi eftersom det kan maskeras av interventioner såsom antipyretika eller anticytokinbehandling (t.ex. tocilizumab eller steroider). Avsaknad av feber påverkar inte beslutet om CRS-behandling. I detta fall styrs CRS-behandlingen av hypotension och/eller hypoxi och av det svåraste symtomet som inte kan tillskrivas någon annan orsak; ^eNäskateter med lågt luftflöde är ≤ 6 l/min och näskateter med högt luftflöde är > 6 l/min; ^fMonoklonala antikroppar riktade mot cytokiner (t.ex. anti-IL-1 såsom anakinra) kan övervägas baserat på institutionspraxis för CRS som inte svarar på behandling.¹

1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ – 1 × 10⁸ celler infusionsvätska, dispersion. Produktresumé.

Behandling (fortsättning) ¹	Grad av CRS ^a	Tocilizumab ^b	Kortikosteroider ^c
	Grad 4 Livshotande symtom. Krav på ventilatorstöd, kontinuerlig venovenös hemodialys (CVVHD). Temperatur ≥ 38 °C ^d med: hypotension som kräver flera vasopressorer (exklusive vasopressin), och/eller, hypoxi som kräver positivt tryck (t.ex. CPAP, BiPAP, intubation och mekanisk ventilation), eller, organtoxicitet av grad 4 (exklusive transaminiter).	• Enligt grad 2. • Efter 2 doser av tocilizumab, överväg alternativa anticytokinpreparat.^e • Överskrid inte 3 doser av tocilizumab under 24 timmar, eller 4 doser totalt. • Om ingen förbättring ses inom 24 timmar, överväg metylprednisolon (1–2 g i.v., uppprep var 24:e timme vid behov, minska successivt som kliniskt indicerat) eller andra immunhämmande medel (t.ex. andra anti-T-cellsbehandlingar).	• Administrera 20 mg dexametason i.v. var 6:e timme.

- Andra monoklonala antikroppar riktade mot cytokiner (t.ex. anti-IL-1 och/eller anti-TNFα) eller behandling avsedd att minska och eliminera CAR-T-celler kan övervägas för patienter som utvecklar CRS och HLH av hög grad som förblir svår eller livshotande efter tidigare administrering av tocilizumab och kortikosteroider.¹
- Hos patienter med en hög tumörbörda före infusion, tidig debut av feber eller ihållande feber efter 24 timmar ska tidig behandling med tocilizumab övervägas.¹
- Användning av myeloida tillväxtfaktorer, särskilt granulocyt-makrofagkolonistimulerande faktor (GM-CSF) ska undvikas under CRS.¹
- Stödjande vård för CRS (inklusive men inte begränsat till antipyretika, intravenöst vätskestöd, vasopressorer, syrgastillförsel osv.) ska ges om tillämpligt. Laboratorieprover för att kontrollera disseminerad intravaskulär koagulation, hematologiska parametrar samt lung-, hjärt-, njur- och leverfunktion ska övervägas.¹

^aBaserat på ASTCT 2019 graderingssystem (Lee et al. 2019), modifierat för att inkludera organtoxicitet; ^bSe produktresumén för tocilizumab för mer information. Överväg alternativa åtgärder; ^cFortsätt använda kortikosteroider tills händelsen är av grad 1 eller lägre; minska successivt steroider om total kortikosteroidexponering överstiger 3 dagar; ^dKan tillskrivas CRS. Feber förekommer inte alltid samtidigt med hypotension eller hypoxi eftersom det kan maskeras av interventioner såsom antipyretika eller anticytokinbehandling (t.ex. tocilizumab eller steroider). Avsaknad av feber påverkar inte beslutet om CRS-behandling. I detta fall styrs CRS-behandlingen av hypotension och/eller hypoxi och av det svåraste symtomet som inte kan tillskrivas någon annan orsak; ^eMonoklonala antikroppar riktade mot cytokiner (t.ex. anti-IL-1 såsom anakinra) kan övervägas baserat på institutionspraxis för CRS som inte svarar på behandling.¹

1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ – 1 × 10⁸ celler infusionsvätska, dispersion. Produktresumé.

1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ – 1 × 10⁸ celler infusionsvätska, dispersion. Produktresumé.

Biverkningar: Neurologiska toxiciteter

- Neurologiska toxiciteter uppkommer ofta efter behandling med ciltakabtagen-autoleucel och kan vara dödliga eller livshotande.¹
- Neurologiska toxiciteter inkluderade ICANS (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*), rörelse- och neurokognitiv toxicitet med tecken och symtom på parkinsonism, Guillain-Barrés syndrom (GBS), perifera neuropatier och kranialnervspareser.¹
- Neurologisk toxicitet uppkom hos 23 % av patienterna (n = 90); 6 % (n = 22) av patienterna hade neurologisk toxicitet som var av grad 3 eller grad 4 och 1 % (n = 3) av patienterna hade neurologisk toxicitet som var av grad 5 (en på grund av ICANS, en på grund av neurologisk toxicitet med pågående parkinsonism och en på grund av encefalopati). Dessutom hade elva patienter dödlig utgång med pågående neurologisk toxicitet vid tidpunkten för dödsfallet; åtta dödsfall berodde på infektion (inklusive två dödsfall hos patienter med pågående tecken och symtom på parkinsonism) och ett dödsfall vardera berodde på andningssvikt, kardio-respiratoriskt stillestånd och intraparenkymal blödning.¹
- Patienters neurologiska egenskaper vid *baseline* (t.ex. beteende, kognitiva, EEG, CT/MR-undersökningar) ska vara kända före CAR-T-cellinfusion för att underlätta detektion av neurologiska toxiciteter efter behandling.
- Patienter ska informeras om tecken och symtom på dessa neurologiska toxiciteter och att vissa av dessa toxiciteter kan debutera vid en senare tidpunkt.¹
- Patienter ska instrueras att omedelbart uppsöka läkare för ytterligare bedömning och behandling om tecken eller symtom på dessa neurologiska toxiciteter uppkommer vid något tillfälle.¹

1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ – 1 × 10⁸ celler infusionsvätska, dispersion. Produktresumé.

ICANS

Symtom ^{1,*}	• Symtom inkluderade: afasi, långsamt tal, dysgrafi, encefalopati, nedsatt medvetandegrad och förvirringstillstånd.
Incidens ^{1,*}	• I sammanslagna studier (n = 396) uppkom ICANS hos 11 % av patienterna (n = 45) där 2 % (n = 8) upplevde ICANS av grad 3 eller 4 och < 1 % (n = 1) ICANS av grad 5.
Tid till debut ^{1,*}	• Patienter som får ciltakabtagen-autoleucel kan uppleva dödlig eller livshotande ICANS efter behandling med ciltakabtagen-autoleucel, inklusive före CRS-debut, samtidigt med CRS, efter att CRS har gått tillbaka eller vid avsaknad av CRS. • Mediantiden från infusion av ciltakabtagen-autoleucel till första debut av ICANS var 8 dagar (intervall: 2–15 dagar) förutom hos 1 patient med debut efter 26 dagar).
Duration ^{1,*}	• Mediantid för ICANS var 3 dagar (intervall: 1–29 dagar) förutom för 1 patient som hade en efterföljande dödlig utgång efter 40 dagar).
Övervakning ¹	• Patienter ska övervakas för tecken eller symtom på ICANS i 4 veckor efter infusion. Fortsätt övervaka patienterna för tecken och symtom på neurologiska toxiciteter efter återhämtning från CRS och/eller ICANS. • Vid det första tecknet på neurologisk toxicitet inklusive ICANS ska en neurologisk bedömning övervägas. Uteslut andra orsaker till neurologiska symtom.
Gradering	• Se klinikens processbeskrivning (<i>SOP, Standard Operating Procedure</i>) för CAR-T-celler eller riktlinjer för att gradera neurologisk toxicitet. • Det mest aktuella graderingssystemet för ICANS har utvecklats av ASTCT. ASTCT ICANS konsensusgradering för vuxna omfattar ICE-poäng.
Behandling ¹	• Vid första tecken på ICANS ska patienten omedelbart utvärderas för sjukhusinläggning och behandling med stödjande vård sättas in enligt tabell 2 på nästa sida.

*Data från sammanslagna studier (n = 396): studie MMY2001 (n = 106), som inkluderade patienter från den huvudsakliga fas 1b/2-kohorten (USA; n = 97) och ytterligare en kohort (Japan; n = 9), fas 2 studie MMY2003 (n = 94) och fas 3 studie MMY3002 (n = 196). Anm: Gradering och behandling av ICANS fastställs med den svåraste händelsen (ICE-poäng, medvetandegrad, anfall, motoriska fynd, förhöjt ICP/cerebralt ödem) som inte kan tillskrivas någon annan orsak.

1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ – 1 × 10⁸ celler infusionsvätska, dispersion. Produktresumé.

Behandling (fortsättning) ¹	Tabell 2: Riktlinjer för behandling av ICANS	
	Grad av ICANS ^a	Kortikosteroider
	Grad 1 ICE-poäng 7–9 ^b eller nedsatt medvetandegrad: vaknar spontant.	• Överväg dexametason ^c 10 mg i.v. var 6:e till 12:e timme under 2–3 dagar. • Överväg icke-sederande antiepileptika (t.ex. levetiracetam) för anfallsprofylax.
	Grad av ICANS ^a	Kortikosteroider
	Grad 2 ICE-poäng 3–6 ^b eller nedsatt medvetandegrad: vaknar av röst.	• Administrera dexametason ^c 10 mg i.v. var 6:e timme under 2–3 dagar eller längre vid ihållande symtom. • Överväg successiv steroidminskning om total kortikoidexponering överstiger 3 dagar. • Överväg icke-sederande antiepileptika (t.ex. levetiracetam) för anfallsprofylax.

Anm: Gradering och behandling av ICANS fastställs med den svåraste händelsen (ICE-poäng, medvetandegrad, anfall, motoriska fynd, förhöjt ICP/cerebralt ödem) som inte kan tillskrivas någon annan orsak.

^aASTCT 2019-kriterier för gradering av neurologisk toxicitet (Lee et al. 2019); ^bOm patienten går att väcka och kan genomföra bedömning av ICE utvärdera: **Orientering** (orienterad om år, månad, ort, sjukhus) = 4 poäng; **Namnge saker:** namnge 3 föremål (t.ex. "peka på klocka, penna, knapp") = 3 poäng; **Följ uppmaningar** (t.ex. "visa mig 2 fingrar" eller "slut ögonen och räck ut tungan") = 1 poäng; **Skriva** (förmåga att skriva en standardmening) = 1 poäng och **Uppmärksamhet** (räkna baklänges från 100 med 10-tal) = 1 poäng. Om patienten inte går att väcka och inte kan utföra ICE-bedömning (ICANS av grad 4) = 0 poäng; ^cAlla referenser till administrering av dexametason avser dexametason eller motsvarande.¹

1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ – 1 × 10⁸ celler infusionsvätska, dispersion. Produktresumé.

Behandling (fortsättning) ¹	Grad av ICANS ^a	Kortikosteroider
	Grad 3 ICE-poäng 0–2 ^b (Om ICE-poäng är 0 men patienten kan väckas [t.ex. vaken med total afasi] och kan göra bedömning.) eller nedsatt medvetandegrad: vaknar endast av taktila stimuli, eller anfall, antingen: • ett kliniskt anfall, fokalt eller generaliserat, som försvinner snabbt, eller • icke-konvulsiva anfall på EEG som försvinner med behandling, eller förhöjt intrakraniellt tryck (ICP): fokalt/lokalt ödem vid neuroavbildning. ^d	• Administrera 10–20 mg dexametason ^c i.v. var 6:e timme. • Om ingen förbättring ses efter 48 timmar eller försämring av neurologisk toxicitet, öka dosen dexametason ^c till minst 20 mg i.v. var 6:e timme; minska successivt inom 7 dagar, • ELLER öka till högdos metylprednisolon (1 g/dag, upprepa var 24 timme vid behov; minska successivt som kliniskt indicerat). • Överväg icke-sederande antiepileptika (t.ex. levetiracetam) för anfallsprofylax.

Anm: Gradering och behandling av ICANS fastställs med den svåraste händelsen (ICE-poäng, medvetandegrad, anfall, motoriska fynd, förhöjt ICP/cerebralt ödem) som inte kan tillskrivas någon annan orsak.

^aASTCT 2019-kriterier för gradering av neurologisk toxicitet (Lee et al. 2019); ^bOm patienten går att väcka och kan genomföra bedömning av ICE utvärdera: **Orientering** (orienterad om år, månad, ort, sjukhus) = 4 poäng; **Namnge saker:** namnge 3 föremål (t.ex. "peka på klocka, penna, knapp") = 3 poäng; **Följ uppmaningar** (t.ex. "visa mig 2 fingrar" eller "slut ögonen och räck ut tungan") = 1 poäng; **Skriva** (förmåga att skriva en standardmening) = 1 poäng och **Uppmärksamhet** (räkna baklänges från 100 med 10-tal) = 1 poäng. Om patienten inte går att väcka och inte kan utföra ICE-bedömning (ICANS av grad 4) = 0 poäng; ^cAlla referenser till administrering av dexametason avser dexametason eller motsvarande; ^dIntrakraniell blödning med eller utan associerat ödem anses inte vara en neurotoxisk egenskap och är exkluderad från gradering av ICANS. Det kan graderas enligt CTCAE v5.0.¹

1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ – 1 × 10⁸ celler infusionsvätska, dispersion. Produktresumé.

Behandling (fortsättning) ¹	Grad av ICANS ^a	Kortikosteroider
	Grad 4 ICE-poäng 0^b (patient som inte går att väcka och inte kan utföra ICE-bedömning) eller nedsatt medvetandegrad antingen: • patienten går inte att väcka eller kräver kraftfulla eller upprepade taktila stimuli för att vakna, eller • stupor eller koma, eller anfall, antingen: • livshotande långvarigt anfall (> 5 min), eller • upprepade kliniska eller elektriska anfall utan återgång till <i>baseline</i> däremellan, eller motoriska fynd^d: • djup fokal motorisk svaghet såsom hemipares eller parapares, eller förhöjt ICP/cerebralt ödem, med tecken/symtom såsom: • diffust cerebralt ödem vid neuroavbildning, eller • decerebral eller dekortikal kroppsställning, eller • pares av kranialnerv VI, eller • papillödem, eller • Cushings triad.	• Administrera 10–20 mg dexametason^c i.v. var 6:e timme. • Om ingen förbättring ses efter 24 timmar eller vid försämring av neurologisk toxicitet, öka till högdos metylprednisolon (1–2 g/dag, upprepa var 24:e timme vid behov; minska successivt som kliniskt indicerat). • Överväg icke-sederande antiepileptika (t.ex. levetiracetam) för anfallsprofylax. • Vid misstanke om förhöjt ICP/cerebralt ödem, överväg hyperventilation och hyperosmolär behandling. Ge högdos metylprednisolon (1–2 g/dag, upprepa var 24:e timme vid behov; minska successivt som kliniskt indicerat) och överväg neurologisk och/eller neurokirurgisk konsultation.

Anm: Gradering och behandling av ICANS fastställs med den svåraste händelsen (ICE-poäng, medvetandegrad, anfall, motoriska fynd, förhöjt ICP/cerebralt ödem) som inte kan tillskrivas någon annan orsak.

^aASTCT 2019-kriterier för gradering av neurologisk toxicitet (Lee et al. 2019); ^bOm patienten går att väcka och kan genomföra bedömning av ICE utvärdera: **Orientering** (orienterad om år, månad, ort, sjukhus) = 4 poäng; **Namnge saker**: namnge 3 föremål (t.ex. "peka på klocka, penna, knapp") = 3 poäng; **Följ uppmaningar** (t.ex. "visa mig 2 fingrar" eller "slut ögonen och räck ut tungan") = 1 poäng; **Skriva** (förmåga att skriva en standardmening) = 1 poäng och **Uppmärksamhet** (räkna baklänges från 100 med 10-tal) = 1 poäng. Om patienten inte går att väcka och inte kan utföra ICE-bedömning (ICANS av grad 4) = 0 poäng; ^cAlla referenser till administrering av dexametason avser dexametason eller motsvarande; ^dTremor och myoklonus förknippade med immuneffektorcellterapi kan graderas enligt CTCAE v5.0, men de påverkar inte gradering av ICANS.¹

1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ – 1 × 10⁸ celler infusionsvätska, dispersion. Produktresumé.

Rörelse och neurokognitiv toxicitet med tecken och symtom på parkinsonism	
Symtom ^{1,*}	• Ett kluster av symtom med varierande debut som omfattar mer än en symtomdomän observerades, inklusive rörelse (t.ex. mikrografi, tremor, bradykinesi, rigiditet, böjd hållning, släpande gång), kognitiv (t.ex. minnesförlust, uppmärksamhetsstörning, förvirring) och personlighetsförändring (t.ex. reducerat ansiktsuttryck, flacka affekter, stelt ansiktsuttryck, apati) ofta med subtil debut (t.ex. mikrografi, flacka affekter) som hos vissa patienter progredierade till en oförmåga att arbeta eller ta hand som sig själv.
Incidens ^{1,*}	• Av de 90 patienterna i de sammanslagna studierna (n = 396) som upplevde någon neurotoxicitet, hade nio manliga patienter neurologisk toxicitet med flera tecken och symtom på parkinsonism, distinkt från ICANS. Toxicitetsgraderna för parkinsonism var: grad 1 (n = 1), grad 2 (n = 2), grad 3 (n = 6).
Tid till debut ^{1,*}	• Mediandebut för parkinsonism var 38 dagar (intervall: 14–914 dagar) från infusion av ciltakabtagen-autoleucel.
Duration ^{1,*}	• En patient (grad 3) dog av neurologisk toxicitet med pågående parkinsonism 247 dagar efter administrering av ciltakabtagen-autoleucel. • Två patienter (grad 2 och grad 3) med pågående parkinsonism dog av infektiösa orsaker 162 och 119 dagar efter administrering av ciltakabtagen-autoleucel. • En patient återhämtade sig (grad 3). • Hos de kvarvarande 5 patienterna pågick symtomen på parkinsonism upp till 996 dagar efter administrering av ciltakabtagen-autoleucel.
Riskfaktorer ^{1,*}	• Alla 9 patienter hade en anamnes på tidigare CRS (n = 1 grad 1; n = 6 grad 2; n = 1 grad 3; n = 1 grad 4) medan 6 av 9 patienter hade tidigare ICANS (n = 5 grad 1; n = 1 grad 3).
Övervakning och behandling ¹	• Patienter ska övervakas för tecken och symtom på parkinsonism som kan ha fördröjd debut och behandlas med stödjande vård.

^{*}Data från sammanslagna studier (n = 396): studie MMY2001 (n = 106), som inkluderade patienter från den huvudsakliga fas 1b/2-kohorten (USA; n = 97) och ytterligare en kohort (Japan; n = 9), fas 2 studie MMY2003 (n = 94) och fas 3 studie MMY3002 (n = 196).

1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ – 1 × 10⁸ celler infusionsvätska, dispersion. Produktresumé.

Guillain-Barré syndrom (GBS)

Symtom ^{1,*}	• Rapporterade symtom inkluderar de som överensstämmer med Miller-Fishers variant av GBS, motorisk svaghet, talstörningar och polyradikuloneurit.
Incidens ^{1,*}	• I de sammanslagna studierna (n = 396) rapporterades en patient ha GBS efter behandling med ciltakabtagen-autoleucel.
Duration ^{1,*}	• Även om GBS-symtomen förbättrades efter behandling med steroider och intravenöst immunglobulin (IVIG) dog patienten 139 dagar efter administrering av ciltakabtagen-autoleucel på grund av encefalopati efter gastroenterit med pågående GBS-symtom.
Övervakning ¹	• Patienter ska övervakas för GBS. Patienter med perifer neuropati ska utvärderas för GBS.
Behandling ¹	• Behandling med IVIG och eskalering till plasmaferes ska övervägas, beroende på toxisk svårighetsgrad.

Perifer neuropati

Incidens ^{1,*}	• I de sammanslagna studierna (n = 396) utvecklade 28 patienter perifer neuropati som visade sig som sensoriska, motoriska eller sensomotoriska neuropatier.
Tid till debut ^{1,*}	• Mediantid till debut av symtom var 58 dagar (intervall: 1–914 dagar) .
Duration ^{1,*}	• Medianduration för perifera neuropatier var 142 dagar (intervall: 1–1 062 dagar) inklusive de med pågående neuropati.
Övervakning ¹	• Patienter ska övervakas för tecken och symptom på perifera neuropatier.
Behandling ¹	• Kortvarig behandling med systemiska kortikosteroider ska övervägas, beroende på svårighetsgrad och försämring av tecken och symptom.

Kranialnervspareser

Incidens ^{1,*}	• I de sammanslagna studierna (n = 396) upplevde 27 patienter kranialnervspareser. • Uppkomst av kranialnervspares i 7:e, 3:e, 5:e och 6:e kranialnerven, av vilka vissa var bilaterala, försämring av kranialnervspares efter förbättring, och uppkomst av perifer neuropati hos patienter med kranialnervspares har rapporterats i studier med ciltakabtagen-autoleucel.
Tid till debut ^{1,*}	• Mediantid till debut var 22 dagar (intervall: 17–101 dagar) efter infusion av ciltakabtagen-autoleucel.
Duration ^{1,*}	• Mediantid tills de gick tillbaka var 61 dagar (intervall: 1–443 dagar) efter symptomdebut.
Övervakning ¹	• Patienter ska övervakas för tecken och symptom på kranialnervspareser.
Behandling ¹	• Behandling med kortvariga systemiska kortikosteroider ska övervägas, beroende på svårighetsgrad och försämring av tecken och symptom.

- Reduktion av sjukdomsbördans *baseline* med överbryggande behandling före infusion av ciltakabtagen-autoleucel hos patienter med hög tumörbörda ska övervägas. Detta kan minska risken att utveckla neurologisk toxicitet. Tidig detektion och aggressiv behandling av CRS eller ICANS kan vara viktigt för att förhindra att neurologisk toxicitet uppkommer eller förvärras.¹
- Ge intensivvård och stödjande behandling vid svåra eller livshotande neurologiska toxiciteter.¹
- Det rekommenderas att alla poliklinikpatienter med neurologiska toxiciteter överförs till respektive CAR-T-klinik. Det är viktigt att kommunikationskanalerna mellan patientens lokala sjukhus och den kvalificerade behandlingskliniken hålls öppna eftersom fördröjd inläggning (när patientens neurologiska toxiciteter är grad 3 eller högre) kan vara associerad med sämre prognostiska utfall.

^{*}Data från sammanslagna studier (n = 396): studie MMY2001 (n = 106), som inkluderade patienter från den huvudsakliga fas 1b/2-kohorten (USA; n = 97) och ytterligare en kohort (Japan; n = 9), fas 2 studie MMY2003 (n = 94) och fas 3 studie MMY3002 (n = 196).
¹ CARVYKTI 3,2 × 10⁶ – 1 × 10⁸ celler infusionsvätska, dispersion. Produktresumé.

^{*}Data från sammanslagna studier (n = 396): studie MMY2001 (n = 106), som inkluderade patienter från den huvudsakliga fas 1b/2-kohorten (USA; n = 97) och ytterligare en kohort (Japan; n = 9), fas 2 studie MMY2003 (n = 94) och fas 3 studie MMY3002 (n = 196).
¹ CARVYKTI 3,2 × 10⁶ – 1 × 10⁸ celler infusionsvätska, dispersion. Produktresumé.

Biverkningar: Sekundära maligniteter, inklusive av myeloiskt och T-cellsursprung

Allmänt ¹	• Patienter behandlade med ciltakabtagen-autoleucel kan utveckla sekundära maligniteter. T-cells maligniteter har rapporterats efter behandling av hematologiska maligniteter med BCMA- eller CD19-riktad CAR-T-cellterapi, inklusive ciltakabtagen-autoleucel. T-cells maligniteter, inklusive CAR-positiva maligniteter, har rapporterats inom veckor och upp till flera år efter administrering av CD19- eller BCMA-riktad CAR-T-cellterapi. Det har förekommit dödlig utgång. • Myelodysplastiskt syndrom (MDS) och akut myeloisk leukemi (AML), inklusive fall med dödlig utgång, har uppkommit hos patienter efter infusion av ciltakabtagen autoleucel.
Övervakning ¹	• Patienter ska kontrolleras hela livet för sekundära maligniteter. Om en sekundär malignitet uppkommer ska företaget kontaktas för rapportering och för att få instruktioner om de patientprover som ska tas för testning för sekundär malignitet av T-cellsursprung. För patienter med hiv-infektion ska företaget kontaktas för instruktioner om testning av sekundär malignitet, även vid sådana som inte är av T-cellsursprung.

1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ – 1 × 10⁸ celler infusionsvätska, dispersion. Produktresumé.

Information till patienten

Det är mycket viktigt att instruera patienter och vårdare/anhöriga att de måste hålla sig i närheten av den kvalificerade behandlingskliniken under minst 4 veckor efter infusion och att omedelbart uppsöka läkare om tecken eller symtom på CRS eller neurologiska toxiciteter uppkommer.

Symtom att vara uppmärksam på:

- Frossa, feber (38 °C eller högre), snabba hjärtslag, andningssvårigheter, lågt blodtryck som kan leda till att patienten känner sig yr eller ostadig. Dessa kan vara tecken på en allvarlig immunreaktion som kallas cytokinfrisättningsyndrom (CRS).¹
- Effekter på nervsystemet, symtom som kan uppkomma dagar eller veckor efter infusionen, och som till en början kan vara diffusa:
 - Förvirringskänsla, mindre uppmärksam, desorienterad, ångest eller minnesförlust.
 - Talsvårigheter eller sluddrigt tal.
 - Långsamma rörelser, förändringar av handstil.
 - Nedsatt koordination som påverkar rörelse och balans.
 - Svårigheter att läsa, skriva och förstå ord.
 - Personlighetsförändringar som kan inkludera att patienten blir mindre pratsam, ointresserad av aktiviteter och får ett återhållet ansiktsuttryck.

Vissa av dessa symtom kan vara tecken på en allvarlig immunreaktion som kallas ICANS (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*) eller vara tecken och symtom på parkinsonism.¹

Om patienten eller dess vårdare/anhöriga noterar några symtom på CRS eller neurologiska toxiciteter måste de omedelbart kontakta den kvalificerade behandlingskliniken.

- Patienten ska få ett patientkort och broschyren ”**Vilka är riskerna? En guide för patienter**”. Broschyren beskriver stegen under CAR-T-behandlingen och innehåller viktig information om biverkningar som patienten kan få efter behandling med ciltakabtagen-autoleucel.
- För att vid alla tidpunkter påminnas om tecken och symtom på CRS och neurologiska toxiciteter som måste åtgärdas omedelbart ska patienter alltid ha med sig **patientkortet för CARVYKTI**. Instruera patienten att visa det för all hälso- och sjukvårdspersonal som är inblandad i deras behandling.

1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ – 1 × 10⁸ celler infusionsvätska, dispersion. Produktresumé.

Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner¹

- Ciltakabtagen-autoleucel har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. På grund av risken för neurologiska händelser löper patienter som får ciltakabtagen-autoleucel risk för förändrad eller nedsatt medvetandegrad eller koordination under 8 veckor efter infusion av ciltakabtagen-autoleucel.
- Patienter ska rådas att avstå från att köra bil eller ägna sig åt riskfyllda yrken eller aktiviteter såsom att använda tunga eller eventuellt farliga maskiner under den här initiala perioden och vid händelse av ny debut av neurologiska symtom.

Rapportering av biverkningar

- Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande.
- Biverkningar ska rapporteras till Läkemedelsverket (elektronisk blankett och adresser finns på www.lakemedelsverket.se).
- För att underlätta spårbarhet av ciltakabtagen-autoleucel, ska läkemedlets namn och tillverkningssatsnummer för det administrerade läkemedlet dokumenteras tydligt vid rapportering av en biverkning.
- Vid rapportering av en misstänkt biverkning, lämna så mycket information som möjligt, inklusive information om anamnes, eventuella samtidiga läkemedel, debut och behandlingsdatum.

Ytterligare information

För ytterligare information, vänligen läs produktresumén.

Om du har frågor om behandling med ciltakabtagen-autoleucel, tveka inte att kontakta oss via e-post: jacse@its.jnj.com eller på telefon: 08 626 50 00 (växel, be att få komma till "medicinsk information" så kopplas du till rätt person).

Du kan också kontakta vår Cell Therapy Case Manager via e-post: jnjcart.sweden@its.jnj.com eller på telefon: 020 120 32 60.

1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ – 1 × 10⁸ celler infusionsvätska, dispersion. Produktresumé.

Ordlista

AML	Akut myeloisk leukemi
ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapy
BiPAP	Positivt luftvägstryck på två nivåer
CAR	Chimär antigenreceptor
CD	Differentieringskluster
CNS	Centrala nervsystemet
CPAP	Kontinuerligt positivt luftvägstryck
CRS	Cytokinfrisättningssyndrom
CT	Datortomografi
CVVHD	Kontinuerlig venovenös hemodialys
EEG	Elektroencefalogram
GBS	Guillain-Barrés syndrom
GM-CSF	Granulocyt-makrofagkolonistimulerande faktor
HLH	Hemofagocyterande lymfohistiocytos
ICANS	Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome
ICE	Immune effector cell-associated encephalopathy
ICP	Intrakraniellt tryck
i.v.	Intravenöst
IVIG	Intravenöst immunglobulin
MDS	Myelodysplastiskt syndrom
MR	Magnetresonanstomografi

Anteckningar

[illegible]

