

▼ CARVYKTI® (ciltakabtagen autoleucel)

Risikominimerings- materiell for helsepersonell på kvalifiserte behandlingssentre

- ▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se side 23 for informasjon om bivirkningsrapportering.

CAR-T-celleterapiprosessen	4–5
Klinisk vurdering før infusjon og forebygging av bivirkninger	4
CAR-T-celleinfusjon	5
Bivirkninger: Cytokinfrigjøringsyndrom (CRS)	6–11
Bivirkninger: Nevrologisk toksisitet	12–19
Bivirkninger: Sekundære maligniteter, inkludert sekundære maligniteter av myeloid og T-celleopprinnelse	20
Informasjon til pasienter	21
Påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner	22
Bivirkningsrapportering	23
Ytterligere informasjon	23
Ordliste	24
Notater	25–26

CAR-T-celleterapiprosessen

Klinisk vurdering før infusjon samt forebygging av bivirkninger

- Pasienter med aktiv eller tidligere signifikant sykdom i sentralnervesystemet (CNS) eller utilstrekkelig nyre-, lever-, lunge- eller hjertefunksjon er sannsynligvis mer utsatt for konsekvensene av bivirkninger og krever spesiell oppmerksomhet. Det er ingen erfaring med bruk av ciltakabtagen autoleucel hos pasienter med CNS-involvering av myelomatose eller annen underliggende, klinisk relevant CNS-sykdom.¹
- Det skal gis hensiktsmessig profylaktisk og terapeutisk behandling ved infeksjoner, og komplett restituering fra eventuelle aktive infeksjoner skal sikres før infusjon av ciltakabtagen autoleucel. Infeksjoner kan også oppstå samtidig med cytokinfrigjøringsyndrom (CRS) og kan øke risikoen for en fatal hendelse.¹
- Infusjon av ciltakabtagen autoleucel skal utsettes dersom en pasient har noen av følgende tilstander:
 - Klinisk signifikant aktiv infeksjon eller inflammatorisk sykdom.¹
 - Ikke-hematologiske bivirkninger av grad ≥ 3 etter lymfodepleterende regime med syklofosamid og fludarabin, unntatt kvalme, oppkast, diaré eller forstoppelse av grad 3. Infusjon av ciltakabtagen autoleucel skal utsettes til disse hendelsene er redusert til grad ≤ 1 .¹
 - Aktiv transplantat-mot-vert-sykdom (graft versus host disease).¹
- Det skal vurderes å redusere sykdomsbelastning ved baseline med overgangsbehandling før infusjon av ciltakabtagen autoleucel hos pasienter med stor tumormengde, noe som kan redusere risikoen for å utvikle nevrologisk toksisitet.¹

1. CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ celler infusjonsvæske, dispersjon. Preparatomtale.

CAR-T-celleinfusjon

- Følgende preinfusjonsmedisinering skal administreres til alle pasienter 30 til 60 minutter før infusjon av ciltakabtagen autoleucel:
 - Antipyretika (oral eller intravenøs (i.v.) paracetamol 650 til 1 000 mg).¹
 - Antihistamin (oral eller i.v. difenhydramin 25 til 50 mg eller tilsvarende).¹
- Legemidlet skal ikke tines før alt er klart for bruk. Tidspunktet for tining av ciltakabtagen autoleucel og infusjon skal koordineres; infusjonstidspunktet skal bekreftes på forhånd, og starttidspunktet for tining skal justeres slik at ciltakabtagen autoleucel er tilgjengelig for infusjon når pasienten er klar. Legemidlet skal administreres umiddelbart etter tining, og infusjonen skal fullføres innen 2,5 timer etter tining.¹
- Ciltakabtagen autoleucel er kun til i.v. bruk¹ (se preparatomtale eller ciltakabtagen autoleucel håndteringsveiledning for nærmere opplysninger om håndtering og klargjøring av ciltakabtagen autoleucel infusjonsvæske og administrasjonsprosessen).

1. CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ celler infusjonsvæske, dispersjon. Preparatomtale.

Bivirkninger: Cytokinfrigjøringsyndrom (CRS)

- Mulige bivirkninger forbundet med CAR-T-celleterapi omfatter (blant annet) CRS og neurologisk toksisitet.
- Disse bivirkningene vil bli håndtert av helsepersonell ved CAR-T-senteret.
- Pasienter skal overvåkes daglig de første 14 dagene etter infusjon av ciltakabtagen autoleucel ved et kvalifisert behandlingssted, og deretter regelmessig i ytterligere 2 uker etter infusjon av ciltakabtagen autoleucel, for tegn og symptomer på CRS, neurologiske hendelser og andre toksisiteter.¹
- Pasienter skal instrueres om å oppholde seg i nærheten av et kvalifisert behandlingssted i minst 4 uker etter infusjon.¹
- Pasienter skal instrueres om å oppsøke helsepersonell umiddelbart dersom tegn eller symptomer på CRS oppstår på noe som helst tidspunkt.¹

Bivirkninger: CRS

Symptomer ^{1,*}	• Omfatter, men er ikke begrenset til, feber (med eller uten kramper), frysninger, hypotensjon, hypoksi og forhøyede leverenzymmer. Potensielt livstruende komplikasjoner av CRS kan omfatte hjertedysfunksjon, neurologisk toksisitet og hemofagocytisk lymfocytose (HLH). Pasienter som utvikler HLH kan ha økt risiko for alvorlige blødninger. Evaluering for HLH skal vurderes hos pasienter med alvorlig eller ikke-responderende CRS.
Risikofaktorer for alvorlig CRS ¹	• Stor tumormengde før infusjon, aktiv infeksjon og tidlig forekomst av feber eller vedvarende feber etter 24 timers symptomatisk behandling.
Insidens ^{1,*}	• CRS ble rapportert hos 83 % av pasientene (n = 330); 79 % (n = 314) av pasientene hadde CRS-hendelser som var grad 1 eller grad 2, 4 % (n = 15) av pasientene hadde CRS-hendelser av grad 3 eller grad 4 og < 1 % (n = 1) av pasientene hadde en CRS-hendelse av grad 5. Nittiåtte prosent av pasientene (n = 324) ble restituert etter CRS.
Tid til forekomst ^{1,*}	• Tid til forekomst av CRS kan variere mellom CAR-T-celleterapi. I kliniske studier var median tid fra infusjon av ciltakabtagen autoleucel (dag 1) til CRS oppsto 7 dager (variasjonsbredde: 1–23 dager) . Omtrent 83 % av pasientene opplevde at CRS oppsto etter dag 3 etter mottatt infusjon av ciltakabtagen autoleucel.
Varighet ^{1,*}	• Median varighet av CRS var 4 dager (variasjonsbredde: 1–18 dager) for alle bortsett fra én pasient, som hadde en CRS-varighet på 97 dager, komplisert av sekundær HLH med påfølgende fatalt utfall. Åttini prosent av pasientene hadde en CRS-varighet på ≤ 7 dager.

*Data fra sammenslåtte studier (n = 396): studie MMY2001 (n = 106), som inkluderte pasienter fra hovedkohorten i fase 1b/2 (USA; n = 97) og en tilleggskohort (Japan; n = 9), fase 2 studie MMY2003 (n = 94) og fase 3 studie MMY3002 (n = 196).

1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ – 1 × 10⁸ celler infusjonsvæske, dispersjon. Preparatomtale.

Bivirkninger: CRS

Overvåking	• Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på CRS daglig de første 14 dagene etter infusjon av ciltakabtagen autoleucel ved et kvalifisert behandlingssted, og deretter regelmessig i ytterligere to uker etter infusjon av ciltakabtagen autoleucel. ¹ • Overvåkingsparametre omfatter: temperatur, blodtrykk og oksygenmetning. ² Pasienter skal instrueres om å oppsøke helsepersonell umiddelbart dersom tegn eller symptomer på CRS oppstår på noe som helst tidspunkt. ¹
Gradering	• Se ditt senteres standard arbeidsprosedyre eller retningslinjer for CAR-T-celleterapi for gradering av CRS. • Det nyeste graderingssystemet for CRS er utviklet av ASTCT (the American Society for Transplantation and Cellular Therapy).
Behandling ¹	• Før infusjon skal det kvalifiserte behandlingssenteret ha minst 1 dose tocilizumab tilgjengelig for bruk dersom det oppstår CRS, samt tilgang til en ytterligere dose innen 8 timer etter hver foregående dose. I eksepsjonelle tilfeller hvor tocilizumab ikke er tilgjengelig som følge av en mangelsituasjon som er oppført i legemiddelkatalogen til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency), skal egnede alternative behandlinger til behandling av CRS, i stedet for tocilizumab, være tilgjengelige før infusjon. • Ved første tegn på CRS skal pasienten umiddelbart evalueres for sykehusinnleggelse, og støttebehandling og behandling med tocilizumab eller tocilizumab og kortikosteroider skal innledes som anvist i tabell 1 nedenfor. • Ved mistanke om neurologisk toksisitet samtidig med CRS, administrer: <ul style="list-style-type: none">• Kortikosteroider i henhold til den mest aggressive intervensjonen basert på grad av CRS og neurologisk toksisitet i tabell 1 og 2.• Tocilizumab i henhold til CRS-grad i tabell 1.• Antiepileptika i henhold til neurologisk toksisitet i tabell 2.

Tabell 1: CRS-gradering og behandlingsveiledning¹

CRS-grad ^a	Tocilizumab ^b	Kortikosteroider ^c
Grad 1 Temperatur ≥ 38 °C ^d	• Tocilizumab 8 mg/kg i.v. i løpet av 1 time (må ikke overstige 800 mg) kan vurderes.	• Ikke aktuelt.

^aBasert på ASTCT 2019 graderingssystem (Lee et al. 2019), modifisert til å omfatte organotoksisitet; ^bSe preparatomtale for tocilizumab for nærmere opplysninger. Vurder alternative behandlinger; ^cFortsett med kortikosteroider til hendelsen er av grad 1 eller lavere, trapp ned steroider dersom total kortikosteroideksponering er mer enn 3 dager; ^dForbundet med CRS. Feber foreligger ikke alltid samtidig med hypotensjon eller hypoksi da det kan maskeres av intervensjoner som antipyretika eller anti-cytokinterapi (f.eks. tocilizumab eller steroider). Fravær av feber påvirker ikke valg av CRS-behandling. I slike tilfeller bestemmes CRS-behandling av hypotensjon og/eller hypoksi og det mest alvorlige symptomet som ikke kan tilskrives noen annen årsak.¹

1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ – 1 × 10⁸ celler infusjonsvæske, dispersjon. Preparatomtale.

2. Neelapu SS, et al. Nat Rev Clin Oncol. 2018;15(1):47–62.

Behandling (fortsatt) ¹	CRS-grad ^a	Tocilizumab ^b	Kortikosteroider ^c
	Grad 2 Symptomer krever og responderer på moderat intervensjon. Temperatur ≥ 38 °C ^d med: Hypotensjon som ikke krever vasopressorer, og/eller, Hypoksi som krever oksygen via kateter ^e eller innblåsing, eller, Organtoksisitet av grad 2.	<ul style="list-style-type: none"> • Administrer tocilizumab 8 mg/kg i.v. i løpet av 1 time (må ikke overstige 800 mg). • Gjenta tocilizumab hver 8. time etter behov ved manglende respons på i.v. væsketilførsel opptil 1 liter eller økt oksygentilførsel. • Dersom ingen bedring innen 24 timer eller ved rask progresjon, gjenta tocilizumab og øk deksametasondosen (20 mg i.v. hver 6. til 12. time). • Etter 2 doser tocilizumab, vurder alternative anti-cytokiner.^f • Overskrid ikke 3 doser tocilizumab i løpet av 24 timer, eller 4 doser totalt. 	<ul style="list-style-type: none"> • Vurder metylprednisolon 1 mg/kg i.v. to ganger daglig eller deksametason (f.eks. 10 mg i.v. hver 6. time).

Behandling (fortsatt) ¹	CRS-grad ^a	Tocilizumab ^b	Kortikosteroider ^c
	Grad 3 Symptomer krever og responderer på aggressiv intervensjon. Temperatur ≥ 38 °C ^d med: Hypotensjon som krever én vasopressor med eller uten vasopressin, og/eller, Hypoksi som krever oksygen via nesekateter med høy luftstrøm ^e , ansiktsmaske, ikke-rebreather-maske eller venturimaske, eller, Organtoksisitet av grad 3 eller transaminitt av grad 4.	<ul style="list-style-type: none"> • Som ved grad 2. • Dersom ingen bedring innen 24 timer eller ved rask progresjon, gjenta tocilizumab og øk deksametasondosen (20 mg i.v. hver 6. til 12. time). • Dersom ingen bedring innen 24 timer eller ved vedvarende rask progresjon, bytt til metylprednisolon 2 mg/kg i.v. hver 12. time. • Etter 2 doser tocilizumab, vurder alternative anti-cytokiner.^f • Overskrid ikke 3 doser tocilizumab i løpet av 24 timer, eller 4 doser totalt. 	<ul style="list-style-type: none"> • Administrer metylprednisolon 1 mg/kg i.v. to ganger daglig eller deksametason (f.eks. 10 mg i.v. hver 6. time).

^aBasert på ASTCT 2019 graderingssystem (Lee et al. 2019), modifisert til å omfatte organtoksisitet; ^bSe preparatomtale for tocilizumab for nærmere opplysninger. Vurder alternative behandlinger; ^cFortsett med kortikosteroider til hendelsen er av grad 1 eller lavere, trapp ned steroider dersom total kortikosteroideksponering er mer enn 3 dager; ^dForbundet med CRS. Feber foreligger ikke alltid samtidig med hypotensjon eller hypoksi da det kan maskeres av intervensjoner som antipyretika eller anti-cytokinterapi (f.eks. tocilizumab eller steroider). Fravær av feber påvirker ikke valg av CRS-behandling. I slike tilfeller bestemmes CRS-behandling av hypotensjon og/eller hypoksi og det mest alvorlige symptomet som ikke kan tilskrives noen annen årsak; ^eNesekateter med lav luftstrøm gir ≤ 6 l/minutt; nesekateter med høy luftstrøm gir > 6 l/minutt; ^fMonoklonale antistoffer rettet mot cytokiner (for eksempel anti-IL1, slik som anakinra) kan vurderes basert på institusjonens praksis ved ikke-responderende CRS.¹

1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ – 1 × 10⁸ celler infusjonsvæske, dispersjon. Preparatomtale.

^aBasert på ASTCT 2019 graderingssystem (Lee et al. 2019), modifisert til å omfatte organtoksisitet; ^bSe preparatomtale for tocilizumab for nærmere opplysninger. Vurder alternative behandlinger; ^cFortsett med kortikosteroider til hendelsen er av grad 1 eller lavere, trapp ned steroider dersom total kortikosteroideksponering er mer enn 3 dager; ^dForbundet med CRS. Feber foreligger ikke alltid samtidig med hypotensjon eller hypoksi da det kan maskeres av intervensjoner som antipyretika eller anti-cytokinterapi (f.eks. tocilizumab eller steroider). Fravær av feber påvirker ikke valg av CRS-behandling. I slike tilfeller bestemmes CRS-behandling av hypotensjon og/eller hypoksi og det mest alvorlige symptomet som ikke kan tilskrives noen annen årsak; ^eNesekateter med lav luftstrøm gir ≤ 6 l/minutt; nesekateter med høy luftstrøm gir > 6 l/minutt; ^fMonoklonale antistoffer rettet mot cytokiner (for eksempel anti-IL1, slik som anakinra) kan vurderes basert på institusjonens praksis ved ikke-responderende CRS.¹

1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ – 1 × 10⁸ celler infusjonsvæske, dispersjon. Preparatomtale.

Behandling (fortsatt) ¹	CRS-grad ^a	Tocilizumab ^b	Kortikosteroider ^c
	Grad 4 Livstruende symptomer. Behov for respirator, kontinuerlig veno-venøs hemodialyse (CVVHD). Temperatur ≥ 38 °C ^d med: Hypotensjon som krever flere vasopressorer (unntatt vasopressin), og/eller, Hypoksi som krever positivt trykk (f.eks. CPAP, BiPAP, intubering og mekanisk pustestøtte), eller, Organtoksisitet av grad 4 (unntatt transaminitt).	<ul style="list-style-type: none"> Som ved grad 2. Etter 2 doser tocilizumab, vurder alternative anti-cytokiner.^e Overskrid ikke 3 doser tocilizumab i løpet av 24 timer, eller 4 doser totalt. Dersom ingen bedring innen 24 timer, vurder metylprednisolon (1–2 g i.v., gjenta hver 24. time ved behov; trapp ned som klinisk indisert) eller andre immunsuppressiva (f.eks. annen anti-T-celleterapi). 	<ul style="list-style-type: none"> Administrer deksametason 20 mg i.v. hver 6. time.

- Andre monoklonale antistoffer rettet mot cytokiner (for eksempel anti-IL1 og/eller anti-TNF α), eller behandling rettet mot reduksjon og eliminasjon av CAR-T-celler, kan overveies hos pasienter som utvikler høygradig CRS og HLH som forblir alvorlig eller livstruende etter tidligere administrering av tocilizumab og kortikosteroider.¹
- Hos pasienter med stor tumormengde før infusjon, tidlig forekomst av feber eller vedvarende feber etter 24 timer, skal tidlig bruk av tocilizumab vurderes.¹
- Bruk av myeloide vekstfaktorer, særlig granulocyt-makrofagkoloni-stimulerende faktor (GM-CSF), skal unngås ved CRS.¹
- Støttebehandling for CRS (inkludert, men ikke begrenset til antipyretika, intravenøs væsketilførsel, vasopressorer, oksygentilførsel osv.) skal administreres etter behov. Laboratorieprøver for å overvåke for disseminert intravaskulær koagulasjon, hematologiske parametre, samt lunge-, hjerte-, nyre- og leverfunksjon, skal overveies.¹

^aBasert på ASTCT 2019 graderingssystem (Lee et al. 2019), modifisert til å omfatte organtoksisitet; ^bSe preparatomtale for tocilizumab for nærmere opplysninger. Vurder alternative behandlinger; ^cFortsett med kortikosteroider til hendelsen er av grad 1 eller lavere, trapp ned steroider dersom total kortikosteroideksponering er mer enn 3 dager; ^dForbundet med CRS. Feber foreligger ikke alltid samtidig med hypotensjon eller hypoksi da det kan maskeres av intervensjoner som antipyretika eller anti-cytokinterapi (f.eks. tocilizumab eller steroider). Fravær av feber påvirker ikke valg av CRS-behandling. I slike tilfeller bestemmes CRS-behandling av hypotensjon og/eller hypoksi og det mest alvorlige symptomet som ikke kan tilskrives noen annen årsak; ^eMonoklonale antistoffer rettet mot cytokiner (for eksempel anti-IL1, slik som anakinra) kan vurderes basert på institusjonens praksis ved ikke-responderende CRS.¹

1. CARVYKTI 3,2 $\times 10^6$ – 1 $\times 10^8$ celler infusjonsvæske, dispersjon. Preparatomtale.

1. CARVYKTI 3,2 $\times 10^6$ – 1 $\times 10^8$ celler infusjonsvæske, dispersjon. Preparatomtale.

Bivirkninger: Neurologisk toksisitet

- Neurologisk toksisitet forekommer hyppig etter behandling med ciltakabtagen autoleucel og kan være fatalt eller livstruende.¹
- Neurologisk toksisitet omfatter immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetsyndrom (ICANS), bevegelses- og nevrokognitiv toksisitet med tegn og symptomer på parkinsonisme, Guillain-Barrés syndrom (GBS), perifere nevropatier og kranienervelammelser.¹
- Neurologisk toksisitet forekom hos 23 % av pasientene (n = 90); 6 % (n = 22) av pasientene hadde neurologisk toksisitet av grad 3 eller grad 4 og 1 % (n = 3) av pasientene hadde neurologisk toksisitet av grad 5 (én grunnet ICANS, én grunnet neurologisk toksisitet med pågående parkinsonisme og én grunnet encefalopati). I tillegg hadde elleve pasienter fatalt utfall med pågående neurologisk toksisitet ved dødstidspunktet; åtte dødsfall skyldtes infeksjon (inkludert to dødsfall hos pasienter med pågående tegn og symptomer på parkinsonisme), og respirasjonssvikt, hjerte- og respirasjonsstans og intraparenkymal blødning var årsaken til ett dødsfall hver.¹
- Pasienters neurologiske baselineparametre (f.eks. atferdsmessige, kognitive, EEG, CT/MR-skanning) skal være kjent før CAR-T-celleinfusjon, til støtte ved påvisning av neurologisk toksisitet etter behandling.
- Pasienter skal informeres om tegn og symptomer på slik neurologisk toksisitet, og om at dette også kan oppstå på et senere tidspunkt.¹
- Pasienter skal instrueres om å oppsøke helsepersonell umiddelbart for videre undersøkelse og behandling dersom tegn eller symptomer på noen av disse neurologiske toksisitetene oppstår på noe som helst tidspunkt.¹

1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ – 1 × 10⁸ celler infusjonsvæske, dispersjon. Preparatomtale.

ICANS

Symptomer ^{1,*}	• Symptomer omfatter: afasi, langsom tale, dysgrafi, encefalopati, nedsatt bevissthetsnivå og forvirringstilstand.
Insidens ^{1,*}	• I de sammenslåtte studiene (n = 396) forekom ICANS hos 11 % av pasientene (n = 45), hvorav 2 % (n = 8) fikk ICANS av grad 3 eller 4 og < 1 % (n = 1) fikk grad 5.
Tid til forekomst ^{1,*}	• Pasienter som får ciltakabtagen autoleucel kan oppleve fatalt eller livstruende ICANS etter behandling med ciltakabtagen autoleucel, inkludert før CRS oppstår, samtidig med CRS, etter restituering fra CRS eller i fravær av CRS. • Median tid fra infusjon av ciltakabtagen autoleucel til første forekomst av ICANS var 8 dager (variasjonsbredde: 2–15 dager) , unntatt for 1 pasient hvor det oppsto etter 26 dager).
Varighet ^{1,*}	• Median varighet av ICANS var 3 dager (variasjonsbredde: 1–29 dager) , unntatt for 1 pasient med påfølgende fatalt utfall etter 40 dager).
Overvåking ¹	• Pasienter skal overvåkes for tegn eller symptomer på ICANS i 4 uker etter infusjon. Pasienter skal fortsatt overvåkes for tegn og symptomer på neurologiske bivirkninger etter restituering fra CRS og/eller ICANS. • Ved første tegn på neurologisk toksisitet, inkludert ICANS, skal en neurologisk utredning vurderes. Andre årsaker til neurologiske symptomer skal utelukkes.
Gradering	• Se ditt senters standard arbeidsprosedyre eller retningslinjer for CAR-T-celleterapi for gradering av neurologisk toksisitet. • Det nyeste graderingssystemet for ICANS er utviklet av ASTCT. ASTCT ICANS konsensusgradering for voksne inkluderer ICE-skår.
Behandling ¹	• Ved første tegn på ICANS skal pasienten umiddelbart evalueres for sykehusinnleggelse og støttebehandling innledes som anvist i tabell 2 på neste side.

*Data fra sammenslåtte studier (n = 396): studie MMY2001 (n = 106), som inkluderte pasienter fra hovedkohorten i fase 1b/2 (USA; n = 97) og en tilleggskohort (Japan; n = 9), fase 2 studie MMY2003 (n = 94) og fase 3 studie MMY3002 (n = 196). Merknad: ICANS-grad og behandling bestemmes av den mest alvorlige hendelsen (ICE-skår, bevissthetsnivå, anfall, motoriske funn, økt ICP/cerebralt ødem), som ikke kan tilskrives noen annen årsak.

1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ - 1 × 10⁸ celler infusjonsvæske, dispersjon. Preparatomtale.

Behandling
(fortsett)¹

Tabell 2: Veiledning for behandling av ICANS

ICANS-grad ^a	Kortikosteroider
Grad 1 ICE-skår 7–9 ^b eller nedsatt bevissthetsnivå: våkner spontant.	<ul style="list-style-type: none">• Vurder deksametason^c 10 mg i.v. hver 6.–12. time i 2–3 dager.• Vurder ikke-sederende antiepileptika (f.eks. levetiracetam) som anfallsprofylakse.
ICANS-grad ^a	Kortikosteroider
Grad 2 ICE-skår 3–6 ^b eller nedsatt bevissthetsnivå: våkner av stemmer.	<ul style="list-style-type: none">• Administrer deksametason^c 10 mg i.v. hver 6. time i 2–3 dager, eller lenger ved vedvarende symptomer.• Vurder nedtrapping av steroider dersom total kortikosteroideksponering er mer enn 3 dager.• Vurder ikke-sederende antiepileptika (f.eks. levetiracetam) som anfallsprofylakse.

Merknad: ICANS-grad og behandling bestemmes av den mest alvorlige hendelsen (ICE-skår, bevissthetsnivå, anfall, motoriske funn, økt ICP/ cerebralt ødem), som ikke kan tilskrives noen annen årsak.

^aASTCT 2019 kriterier for gradering av neurologisk toksisitet (Lee et al. 2019); ^bHvis pasienten kan vekkes og er i stand til å gjennomføre ICE-vurdering, vurder: **Orientering** (orientert om år, måned, by, sykehus) = 4 poeng; **Navnsetting**: Navngi 3 objekter (f.eks. "Peke på klokke, penn, knapp") = 3 poeng; **Følge kommandoer** (f.eks. "Vis meg 2 fingre" eller "Lukk øynene og rekk ut tungen") = 1 poeng; **Skriving** (evne til å skrive en standardsetning) = 1 poeng; og **Konsentrasjon** (tell baklengs fra 100 med 10 om gangen) = 1 poeng. Hvis pasienten ikke kan vekkes og ikke er i stand til å gjennomføre ICE-vurdering (ICANS av grad 4) = 0 poeng; ^cAlle henvisninger til administrasjon av deksametason gjelder deksametason eller tilsvarende.¹

1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ - 1 × 10⁸ celler infusjonsvæske, dispersjon. Preparatomtale.

Behandling
(fortsett)¹

ICANS-grad^a

Kortikosteroider

Grad 3
ICE-skår 0–2^b
(Hvis ICE-skår er 0, men pasienten kan vekkes (f.eks. våken med total afasi) og er i stand til å gjennomføre vurdering)
eller nedsatt
bevissthetsnivå:
våkner kun av
berøringsstimuli,
eller anfall, enten:
• ethvert klinisk anfall, fokalt eller generalisert, som opphører raskt, eller
• ikke-convulsive anfall på EEG som opphører ved intervensjon,
eller økt intrakranielt trykk (ICP): fokalt/lokalt ødem på nevroskanning.^d

- Administrer deksametason^c 10–20 mg i.v. hver 6. time.
- Dersom ingen bedring etter 48 timer eller forverring av neurologisk toksisitet, øk deksametasondosen^c til minst 20 mg i.v. hver 6. time; nedtrapping innen 7 dager, ELLER øk til høydose metylprednisolon (1 g/dag, gjenta hver 24. time ved behov; nedtrapping som klinisk indisert).
- Vurder ikke-sederende antiepileptika (f.eks. levetiracetam) som anfallsprofylakse.

Merknad: ICANS-grad og behandling bestemmes av den mest alvorlige hendelsen (ICE-skår, bevissthetsnivå, anfall, motoriske funn, økt ICP/ cerebralt ødem), som ikke kan tilskrives noen annen årsak.

^aASTCT 2019 kriterier for gradering av neurologisk toksisitet (Lee et al. 2019); ^bHvis pasienten kan vekkes og er i stand til å gjennomføre ICE-vurdering, vurder: **Orientering** (orientert om år, måned, by, sykehus) = 4 poeng; **Navnsetting**: Navngi 3 objekter (f.eks. "Peke på klokke, penn, knapp") = 3 poeng; **Følge kommandoer** (f.eks. "Vis meg 2 fingre" eller "Lukk øynene og rekk ut tungen") = 1 poeng; **Skriving** (evne til å skrive en standardsetning) = 1 poeng; og **Konsentrasjon** (tell baklengs fra 100 med 10 om gangen) = 1 poeng. Hvis pasienten ikke kan vekkes og ikke er i stand til å gjennomføre ICE-vurdering (ICANS av grad 4) = 0 poeng; ^cAlle henvisninger til administrasjon av deksametason gjelder deksametason eller tilsvarende; ^dIntrakraniell blødning med eller uten ødem anses ikke som nevrotoksistetegn og er utelatt fra ICANS-gradering. Det kan graderes i henhold til CTCAE v5.0.¹

1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ - 1 × 10⁸ celler infusjonsvæske, dispersjon. Preparatomtale.

Behandling (fortsatt) ¹	ICANS-grad ^a	Kortikosteroider
	<p>Grad 4 ICE-skår 0^b (Pasienten kan ikke vekkes og er ikke i stand til å gjennomføre ICE-vurdering)</p> <p>eller nedsatt bevissthetsnivå enten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pasient som ikke kan vekkes eller som trenger kraftige eller gjentatte berøringsstimuli for å våkne, eller • stupor eller koma, eller anfall, enten: <ul style="list-style-type: none"> • livstruende, langvarig anfall (> 5 minutter), eller • gjentatte kliniske eller elektriske anfall uten at baseline nås mellom anfallene, <p>eller motoriske funn^d:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dyp fokal motorisk svakhet, slik som hemiparese eller paraparese, eller økt ICP/cerebralt ødem, med tegn/symptomer som: <ul style="list-style-type: none"> • diffust cerebralt ødem på nevroskanning, eller • decerebral eller dekortikal posisjon, eller • kranienerve VI-lammelse, eller • papillødem, eller • Cushings triade. 	<ul style="list-style-type: none"> • Administrer deksametason^c 10–20 mg i.v. hver 6. time. • Dersom ingen bedring etter 24 timer eller forverring av neurologisk toksisitet, øk til høydose metylprednisolon (1–2 g/dag, gjenta hver 24. time ved behov; nedtrapping som klinisk indisert). • Vurder ikke-sederende antiepileptika (f.eks. levetiracetam) som anfallsprofylakse. • Ved mistanke om økt ICP/cerebralt ødem, vurder hyperventilering og hyperosmolar terapi. Gi høydose metylprednisolon (1–2 g/dag, gjenta hver 24. time ved behov; nedtrapping som klinisk indisert), og vurder neurologisk og/eller nevrokirurgisk konsultasjon.

Merknad: ICANS-grad og behandling bestemmes av den mest alvorlige hendelsen (ICE-skår, bevissthetsnivå, anfall, motoriske funn, økt ICP/cerebralt ødem), som ikke kan tilskrives noen annen årsak.

^aASTCT 2019 kriterier for gradering av neurologisk toksisitet (Lee et al. 2019); ^bHvis pasienten kan vekkes og er i stand til å gjennomføre ICE-vurdering, vurder: **Orientering** (orientert om år, måned, by, sykehus) = 4 poeng; **Navnsetting**: Navngi 3 objekter (f.eks. "Peke på klokke, penn, knapp") = 3 poeng; **Følge kommandoer** (f.eks. "Vis meg 2 fingre" eller "Lukk øynene og rekk ut tungen") = 1 poeng; **Skriving** (evne til å skrive en standardsetning) = 1 poeng; og **Konsentrasjon** (tell baklengs fra 100 med 10 om gangen) = 1 poeng. Hvis pasienten ikke kan vekkes og ikke er i stand til å gjennomføre ICE-vurdering (ICANS av grad 4) = 0 poeng; ^cAlle henvisninger til administrasjon av deksametason gjelder deksametason eller tilsvarende; ^dTremor og myokloni i forbindelse med immuneffektorcelleterapi kan graderes i henhold til CTCAE v5.0, men påvirker ikke ICANS-gradering.¹

1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ - 1 × 10⁸ celler infusjonsvæske, dispersjon. Preparatomtale.

Bevegelses- og nevrokognitiv toksisitet med tegn og symptomer på parkinsonisme

Symptomer ^{1,*}	• Et kompleks av symptomer med varierende tidspunkt for forekomst og mer enn ett symptomdomene ble observert, inkludert bevegelse (f.eks. mikrografi, tremor, bradykinesi, rigiditet, lutende kroppsstilling, subbbende gange), kognitivt (f.eks. hukommelsestap, oppmerksomhetsforstyrrelse, forvirring) og personlighetsendring (f.eks. reduserte ansiktsuttrykk, flat affekt, maskeansikt, apati), ofte med diffus inntreden (f.eks. mikrografi, flat affekt), som hos noen pasienter progredierte til tap av arbeidsevne eller evne til egenomsorg.
Insidens ^{1,*}	• Av de 90 pasientene i de sammenslåtte studiene (n = 396) som opplevde nevrotoksisitet, hadde ni mannlige pasienter neurologisk toksisitet med flere tegn og symptomer på parkinsonisme, distinkt fra ICANS. Toksisitetsgradene av parkinsonisme var: grad 1 (n = 1), grad 2 (n = 2), grad 3 (n = 6).
Tid til forekomst ^{1,*}	• Median tid til forekomst av parkinsonisme var 38 dager (variasjonsbredde: 14–914 dager) fra infusjon av ciltakabtagen autoleucel.
Varighet ^{1,*}	<ul style="list-style-type: none"> • Én pasient (grad 3) døde av neurologisk toksisitet med pågående parkinsonisme 247 dager etter administrasjon av ciltakabtagen autoleucel. • To pasienter (grad 2 og grad 3) med pågående parkinsonisme døde av infeksjonsårsaker 162 og 119 dager etter administrasjon av ciltakabtagen autoleucel. • Én pasient ble restituert (grad 3). • De resterende 5 pasientene hadde pågående symptomer på parkinsonisme opptil 996 dager etter administrasjon av ciltakabtagen autoleucel.
Risikofaktorer ^{1,*}	• Alle 9 pasienter hadde en anamnese med tidligere CRS (n = 1 grad 1; n = 6 grad 2; n = 1 grad 3; n = 1 grad 4), mens 6 av 9 pasienter hadde tidligere ICANS (n = 5 grad 1; n = 1 grad 3).
Overvåking og behandling ¹	• Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på parkinsonisme som også kan oppstå på et senere tidspunkt, og gis støttebehandling.

^{*}Data fra sammenslåtte studier (n = 396): studie MMY2001 (n = 106), som inkluderte pasienter fra hovedkohorten i fase 1b/2 (USA; n = 97) og en tilleggskohort (Japan; n = 9), fase 2 studie MMY2003 (n = 94) og fase 3 studie MMY3002 (n = 196).

1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ - 1 × 10⁸ celler infusjonsvæske, dispersjon. Preparatomtale.

Guillain-Barrés syndrom (GBS)

Symptomer ^{1,*}	• Symptomer rapportert omfatter de som er sammenfallende med Miller-Fisher-varianten av GBS, motorisk svakhet, taleforstyrrelser og polyradikulonevritt.
Insidens ^{1,*}	• I de sammenslåtte studiene (n = 396) ble GBS rapportert hos én pasient etter behandling med ciltakabtagen autoleucel.
Varighet ^{1,*}	• Selv om GBS-symptomer avtok etter behandling med steroider og intravenøst immunoglobulin (IVIG), døde pasienten 139 dager etter administrasjon av ciltakabtagen autoleucel, grunnet encefalopati etter gastroenteritt med pågående GBS-symptomer.
Overvåking ¹	• Pasienter skal overvåkes for GBS. Pasienter med perifer nevropati skal evalueres for GBS.
Behandling ¹	• Behandling med IVIG og eskalering til plasmaferese skal vurderes, avhengig av toksisitetens alvorlighetsgrad.

Perifere nevropatier

Insidens ^{1,*}	• I de sammenslåtte studiene (n = 396) utviklet 28 pasienter perifer nevropati i form av sensorisk, motorisk eller sensorimotorisk nevropati.
Tid til forekomst ^{1,*}	• Median tid til symptomforekomst var 58 dager (variasjonsbredde: 1–914 dager) .
Varighet ^{1,*}	• Median varighet av perifer nevropati var 142 dager (variasjonsbredde: 1–1 062 dager) , inkludert de med pågående nevropati.
Overvåking ¹	• Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på perifere nevropatier.
Behandling ¹	• Behandling med korte kurer med systemiske kortikosteroider skal vurderes, avhengig av alvorlighetsgrad og progresjon av tegn og symptomer.

*Data fra sammenslåtte studier (n = 396): studie MMY2001 (n = 106), som inkluderte pasienter fra hovedkohorten i fase 1b/2 (USA; n = 97) og en tilleggs kohort (Japan; n = 9), fase 2 studie MMY2003 (n = 94) og fase 3 studie MMY3002 (n = 196).
1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ - 1 × 10⁸ celler infusjonsvæske, dispersjon. Preparatomtale.

Kranienervelammelser

Insidens ^{1,*}	• I de sammenslåtte studiene (n = 396) fikk 27 pasienter kranienervelammelser. • Forekomst av lammelser i kranienerve 7, 3, 5 eller 6, hvorav noen var bilaterale, forverring av kranienervelammelse etter bedring og forekomst av perifer nevropati hos pasienter med kranienervelammelse er rapportert i studier med ciltakabtagen autoleucel.
Tid til forekomst ^{1,*}	• Median tid til forekomst var 22 dager (variasjonsbredde: 17–101 dager) etter infusjon av ciltakabtagen autoleucel.
Varighet ^{1,*}	• Median tid til opphør var 61 dager (variasjonsbredde: 1–443 dager) etter symptomforekomst.
Overvåking ¹	• Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på kranienervelammelser.
Behandling ¹	• Behandling med korte kurer med systemiske kortikosteroider skal vurderes, avhengig av alvorlighetsgrad og progresjon av tegn og symptomer.

- Det skal vurderes å redusere sykdomsbelastning ved baseline med overgangsbehandling før infusjon av ciltakabtagen autoleucel hos pasienter med stor tumormengde, noe som kan redusere risikoen for å utvikle neurologisk toksisitet. Tidlig påvisning og aggressiv behandling av CRS eller ICANS kan være viktig for å hindre at neurologisk toksisitet oppstår eller forverres.¹
- Det skal gis intensivbehandling og støttebehandling ved alvorlige eller livstruende neurologiske bivirkninger.¹
- Det anbefales at polikliniske pasienter med neurologiske bivirkninger overføres til sitt CART-behandlingscenter. Det er viktig med åpne kommunikasjonskanaler mellom pasientens lokalsykehus og CART-behandlingscenteret, da forsinket innleggelse (når pasientens neurologiske toksisitet er av grad 3 eller høyere) kan være forbundet med dårligere prognostisk utfall.

*Data fra sammenslåtte studier (n = 396): studie MMY2001 (n = 106), som inkluderte pasienter fra hovedkohorten i fase 1b/2 (USA; n = 97) og en tilleggs kohort (Japan; n = 9), fase 2 studie MMY2003 (n = 94) og fase 3 studie MMY3002 (n = 196).
1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ - 1 × 10⁸ celler infusjonsvæske, dispersjon. Preparatomtale.

Bivirkninger: Sekundære maligniteter, inkludert sekundære maligniteter av myeloid og T-celleopprinnelse

Generell ¹	<ul style="list-style-type: none">• Pasienter som behandles med ciltakabtagen autoleucel kan utvikle sekundære maligniteter. T-celle maligniteter er rapportert etter behandling av hematologiske maligniteter med en BCMA- eller CD19-innrettet CAR-T-celleterapi, inkludert ciltakabtagen autoleucel. T-celle maligniteter, inkludert CAR-positive maligniteter, har blitt rapportert i løpet av uker og opptil flere år etter administrering av en CD19- eller BCMA- innrettet CAR-T-celleterapi. Det har vært dødelige utfall.• Myelodysplastisk syndrom (MDS) og akutt myelogen leukemi (AML), inkludert tilfeller med dødelig utfall, har forekommet hos pasienter etter ciltakabtagen autoleucel-infusjon.
Overvåking ¹	<ul style="list-style-type: none">• Pasientene skal overvåkes resten av livet for sekundære maligniteter. Dersom en sekundær malignitet oppstår, skal tilvirker kontaktes for rapportering og for å få instruksjoner om pasientprøver som skal innhentes for testing for sekundær malignitet av T-celleopprinnelse. Hos pasienter med hiv-infeksjon skal tilvirker kontaktes for testing for sekundære maligniteter, inkludert de med ikke-T-celleopprinnelse.

1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ - 1 × 10⁸ celler infusjonsvæske, dispersjon. Preparatomtale.

Informasjon til pasienten

Det er svært viktig å instruere pasienter og omsorgspersoner om at de må oppholde seg i nærheten av det kvalifiserte behandlingsstedet i minst 4 uker etter infusjon, og **oppsøke helsepersonell umiddelbart** dersom tegn eller symptomer på CRS eller nevrologisk toksisitet oppstår på noe som helst tidspunkt.

Symptomer man skal være oppmerksom på:

- Frysninger, feber (38 °C eller mer), raske hjerteslag, pustevansker, lavt blodtrykk som kan medføre svimmelhet eller ørhet. Dette kan være tegn på en alvorlig immunreaksjon kjent som "cytokinfrigjøringsyndrom" (CRS).¹
- Effekter på nervesystemet, med symptomer som kan oppstå dager eller uker etter infusjonen, og som kan være diffuse i starten:
 - Forvirring, nedsatt årvåkenhet, desorientering, angst, hukommelsestap
 - Talevansker eller utydelig tale
 - Langsommere bevegelser, endret håndskrift
 - Tap av koordinasjon, som rammer bevegelser og balanse
 - Vansker med å lese, skrive og forstå ord
 - Personlighetsendringer, som kan omfatte å være mindre pratsom, manglende interesse for aktiviteter og reduserte ansiktsuttrykk

Noen av disse symptomene kan være tegn på en alvorlig immunreaksjon som kalles "immuneffektorelle-assosiert nevrologisk toksisitetssyndrom" (ICANS) eller tegn og symptomer på parkinsonisme.¹

Hvis pasienten eller en omsorgsperson merker noen symptomer på CRS eller nevrologisk toksisitet på noe som helst tidspunkt, må de kontakte CAR-T-senteret umiddelbart.

- Pasienten skal få et pasientkort og brosjyren "**Hva er risikoene? En veiledning for pasienter**". Brosjyren beskriver trinnene i CAR-T-behandlingen og inneholder viktig informasjon om bivirkningene pasienten kan få etter behandling med ciltakabtagen autoleucel.
- Pasienter skal alltid ha med seg **pasientkortet for CARVYKTI** til påminnelse om tegn og symptomer på CRS og nevrologiske bivirkninger som krever umiddelbar behandling. Informer pasienten om at kortet skal vises til alt helsepersonell som er involvert i deres behandling.

1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ - 1 × 10⁸ celler infusjonsvæske, dispersjon. Preparatomtale.

Påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner¹

- Ciltakabtagen autoleucel har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. På grunn av potensialet for nevrologiske hendelser, har pasienter som får ciltakabtagen autoleucel risiko for endret eller nedsatt bevissthetsnivå eller koordinasjonsevne i 8 uker etter infusjon av ciltakabtagen autoleucel.
- Pasienter skal rådes til å avstå fra å kjøre og delta i risikoutsatt arbeid eller aktiviteter, slik som å bruke tunge eller potensielt farlige maskiner, i denne første perioden og ved eventuell ny forekomst av nevrologiske symptomer.

Bivirkningsrapportering

- Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig.
- Helsepersonell bes melde nye, uventede og alvorlige mistenkte bivirkninger på elektronisk meldeskjema: www.dmp.no/meldeskjema.
- For å forbedre sporbarheten til ciltakabtagen autoleucel skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres ved rapportering av en bivirkning.
- Ved rapportering av en mistenkt bivirkning, oppgi så mye informasjon som mulig, inkludert informasjon om sykehistorie, eventuelle legemidler brukt samtidig, startdato og behandlingsdato.

Ytterligere informasjon

For ytterligere informasjon vennligst les preparatomtalen.

Hvis du har spørsmål gjeldende ciltakabtagen autoleucel, kontakt oss via e-post: jacno@its.jnj.com eller via telefon: 24 12 65 00 (sentralbord, be om å få snakke med ”medisinsk informasjon”, og du vil bli satt over til riktig person).

Du kan også kontakte vår Cell Therapy Coordinator via e-post: jnjcart.norway@its.jnj.com eller telefon: 80 06 22 90.

1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ - 1 × 10⁸ celler infusjonsvæske, dispersjon. Preparatomtale.

