

CARVYKTI®▼
(ciltacabtagene autoleucel)

Materialer til risikominimering for sundhedspersoner på kvalificerede behandlingscentre

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se side 22, hvordan bivirkninger indberettes.

CAR-T-celleterapi-processen	4-5
Klinisk vurdering inden infusion, og forebyggelse af bivirkninger	4
Infusion af CAR-T-celler	5
Bivirkninger: Cytokinfrigivelsessyndrom (<i>cytokine release syndrome</i> (CRS))	6-11
Bivirkninger: Neurologiske toksiciteter	12-19
Udlevering af oplysninger til patienten	20
Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner	21
Indberetning af bivirkninger	22
Yderligere oplysninger	22
Ordliste	23
Noter	24-26

CAR-T-celleterapi-processen

Klinisk vurdering inden infusion, og forebyggelse af bivirkninger

- Patienter med aktiv eller tidligere anamnese med signifikant sygdom i centralnervesystemet (CNS) eller utilstrækkelig nyre-, lever-, lunge- eller hjertefunktion er sandsynligvis mere sårbare over for konsekvenserne af bivirkninger og kræver særlig opmærksomhed. Der er ingen erfaring med anvendelse af CARVYKTI hos patienter med myelom med CNS-involvering eller anden præeksisterende, klinisk relevant CNS-sygdom.¹
- Passende profylaktisk og terapeutisk behandling af infektioner skal iværksættes, og fuld resolution af eventuelle infektioner skal sikres forud for infusion af CARVYKTI. Infektioner kan også forekomme samtidigt med cytokinfrigivelsessyndrom (*cytokine release syndrome* (CRS)) og kan øge risikoen for en hændelse med dødelig udgang.¹
- Infusionen af CARVYKTI skal udsættes, hvis patienten har en eller flere af følgende tilstande:
 - klinisk signifikant aktiv infektion eller inflammatoriske sygdomme.¹
 - ikke-hæmatologiske toksiciteter af grad ≥ 3 som følge af cyclophosphamid- og fludarabin-lymfodepleteringsregime bortset fra grad 3 kvalme, opkastning, diarré eller obstipation. Infusion af CARVYKTI skal udsættes, indtil resolution af disse hændelser til grad ≤ 1 .¹
 - aktiv graft-versus-host-sygdom.¹
- Reduktion af sygdomsbyrden ved baseline med bridging-terapi forud for infusion af CARVYKTI hos patienter med høj tumorbyrde skal overvejes, da dette kan reducere risikoen for udvikling af neurologisk toksicitet.¹

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

Infusion af CAR-T-celler

- Følgende præinfusionslægemidler skal administreres til alle patienter 30 til 60 minutter forud for infusion af CARVYKTI:
 - Antipyretikum (oral eller intravenøs paracetamol 650 til 1 000 mg).¹
 - Antihistamin (oral eller intravenøs diphenhydramin 25 til 50 mg eller tilsvarende).¹
- Lægemidlet må ikke optøs, før det er klar til at blive anvendt. Timing af optøning og infusion af CARVYKTI skal koordineres. Infusionstidspunktet skal bekræftes på forhånd, og starttidspunktet for optøning skal tilpasses, så CARVYKTI er tilgængeligt til infusion, når patienten er klar. Lægemidlet skal administreres straks efter optøning, og infusionen skal være gennemført inden for 2,5 timer efter optøning.¹
- CARVYKTI er kun til intravenøs anvendelse¹ (der henvises til produktresuméet eller håndteringsvejledningen til CARVYKTI for komplette oplysninger om håndtering og klargøring af CARVYKTI-infusion og administrationsprocessen).

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

Bivirkninger: Cytokinfrigivelsessyndrom (cytokine release syndrome (CRS))

- Potentielle bivirkninger i forbindelse med CAR-T-celleterapi omfatter (blandt andet) CRS og neurologiske toksiciteter.
- Disse bivirkninger vil blive behandlet af CAR-T-centerets sundhedspersonale.
- Patienterne skal monitoreres dagligt i 14 dage efter infusion af CARVYKTI på et kvalificeret hospital og derefter regelmæssigt i yderligere 2 uger efter infusion af CARVYKTI for tegn og symptomer på CRS, neurologiske hændelser og andre toksiciteter.¹
- Patienterne skal instrueres om at holde sig i nærheden af et kvalificeret hospital i mindst 4 uger efter infusionen.¹
- Patienterne skal instrueres om straks at søge lægehjælp, hvis der på noget tidspunkt forekommer tegn eller symptomer på CRS.¹

Bivirkninger: CRS

Symptomer ^{1,*}	• Omfatter, men er ikke begrænset til feber (med eller uden rigor), kulderystelser, hypotension, hypoksi og forhøjede leverenzymmer. Potentielt livstruende komplikationer til CRS kan omfatte nedsat hjertefunktion, neurologisk toksicitet og hæmofagocytisk lymfohistiocytose (HLH). Patienter, som udvikler HLH, kan have en øget risiko for svær blødning. Udredning vedrørende HLH skal overvejes hos patienter med svær eller ikke-responsivt CRS.
Risikofaktorer for svær CRS ¹	• Høj tumorbyrde før infusionen, aktiv infektion og tidlig debut af feber eller persisterende feber efter 24 timers symptomatisk behandling.
Incidens ^{1,*}	• CRS blev rapporteret hos 83 % af patienterne (n = 330). 79 % (n = 314) af patienterne havde CRS-hændelser der var af grad 1 eller grad 2, 4 % (n = 15) af patienterne havde CRS-hændelser af grad 3 eller grad 4, og < 1 % (n = 1) af patienterne havde en CRS-hændelse af grad 5. Otteoghalvfems procent (n = 323) af patienterne kom sig efter CRS.
Tid til udbrud ^{1,*}	• Tiden til indtræden af CRS kan variere fra en CAR-T-celleterapi til en anden. I kliniske undersøgelser var mediantiden fra infusion af CARVYKTI (dag 1) til debut af CRS 7 dage (interval: 1-23 dage) . Ca. 83 % af patienterne oplevede CRS-debut efter dag 3 fra infusionen af CARVYKTI.
Varighed ^{1,*}	• Median varighed af CRS var 4 dage (interval: 1-18 dage) for alle patienter bortset fra én, som havde en varighed af CRS på 97 dage, hvilket blev kompliceret af sekundært HLH med efterfølgende dødeligt udfald. Niogfirs procent af patienterne havde en CRS-varighed ≤ 7 dage.

*Data fra poolede studier (n = 396): Studie MMY2001 (n = 106), som omfattede patienter fra fase 1b/2-hovedkohorten (USA; n = 97) og en yderligere kohorte (Japan; n = 9), fase 2 Studie MMY2003 (n = 94) og fase 3 Studie MMY3002 (n = 196).
1. Produktresumé til CARVYKTI 3,2 × 10⁶ – 1 × 10⁸ celler infusionsvæske, dispersion.

Bivirkninger: CRS

Monitorering	• Patienterne skal monitoreres dagligt i 14 dage efter infusion af CARVYKTI på et kvalificeret hospital og derefter regelmæssigt i yderligere to uger efter infusion af CARVYKTI for tegn og symptomer på CRS. ¹ • Monitoreringsparametre inkluderer: temperatur, blodtryk og iltmætning. ² Patienterne skal instrueres om straks at søge lægehjælp, hvis der på noget tidspunkt forekommer tegn eller symptomer på CRS. ¹
Gradinddeling	• Se hospitalets standardprocedurer (SOP) eller retningslinjer for CAR-T-celler for at gradinddele CRS. • Det mest aktuelle gradinddelingssystem for CRS er blevet udviklet af American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT).
Behandling ¹	• Inden infusionen, skal det kvalificerede behandlingscenter have mindst én dosis tocilizumab klar til brug i tilfælde af CRS, og der skal være adgang til yderligere en dosis senest 8 timer efter hver forudgående dosis. I det usædvanlige tilfælde, at tocilizumab er utilgængeligt som følge af en forsyningsvanskelighed, der er anført i Det Europæiske Lægemiddelagenturs katalog over forsyningsvanskeligheder (EMA shortage catalogue), skal der i stedet for tocilizumab være velegnede alternative midler til behandling af CRS til rådighed inden infusionen. • Ved det første tegn på CRS skal patienten omgående evalueres med henblik på hospitalsindlæggelse, og behandling med understøttende pleje, tocilizumab eller tocilizumab og kortikosteroider skal iværksættes som angivet i tabel 1 nedenfor. • Ved mistanke om samtidig neurologisk toksicitet under CRS administreres: • kortikosteroider i henhold til den mere aggressive intervention baseret på graden af CRS og neurologisk toksicitet i tabel 1 og 2 • tocilizumab i henhold til graden af CRS i tabel 1 • antikonvulsiva i henhold til den neurologiske toksicitet i tabel 2.

Tabel 1: Gradinddeling af CRS og retningslinjer for behandling¹

CRS-grad ^a	Tocilizumab ^b	Kortikosteroider ^c
Grad 1 Temperatur ≥ 38 °C ^d	• Tocilizumab 8 mg/kg intravenøst i løbet af 1 time (overstig ikke 800 mg) kan overvejes.	• N/A

^aBaseret på ASTCT 2019 gradinddelingssystemet (Lee et al. 2019), modificeret til at inkludere organotoksicitet; ^bDer henvises til ordinationsoplysningerne for tocilizumab for yderligere oplysninger. Overvej alternative foranstaltninger; ^cFortsæt brugen af kortikosteroider, indtil hændelsen er grad 1 eller derunder. Nedtrap steroider, hvis den samlede eksponering for kortikosteroider er længere end 3 dage; ^dSom kan tilskrives CRS. Feber er muligvis ikke altid til stede samtidigt med hypotension eller hypoksi, da den kan blive maskeret af interventioner såsom antipyretika eller anti-cytokinbehandling (f.eks. tocilizumab eller steroider). Fravær af feber påvirker ikke beslutningen om behandling af CRS. I dette tilfælde drives CRS-behandlingen af hypotension og/eller hypoksi og de mere alvorlige symptomer, der ikke kan tilskrives andre årsager.
1. Produktresumé til CARVYKTI 3,2 × 10⁶ – 1 × 10⁸ celler infusionsvæske, dispersion.
2. Neelapu SS, et al. Nat Rev Clin Oncol. 2018;15(1):47–62.

Behandling (fortsat) ¹	CRS-grad ^a	Tocilizumab ^b	Kortikosteroider ^c
	Grad 2 Symptomerne kræver og responderer på moderat intervention. Temperatur ≥ 38 °C ^d med: hypotension, som ikke kræver vasopressorer og/eller hypoksi, som kræver ilt via nasalkateter ^e eller ”blow by” eller grad 2 organtoksicitet.	• Administrer tocilizumab 8 mg/kg intravenøst i løbet af 1 time (overstig ikke 800 mg). • Gentag tocilizumab hver 8. time efter behov, hvis der ikke er respons på intravenøse væsker op til 1 liter eller øget supplerende ilt.	• Overvej methylprednisolon 1 mg/kg intravenøst to gange dagligt eller dexamethason (f.eks. 10 mg intravenøst hver 6. time).
		• Hvis der ikke ses forbedring inden for 24 timer, eller ved hurtig progression, gentages tocilizumab, og dosis af dexamethason optrappes (20 mg intravenøst hver 6. til 12. time). • Overvej alternative anti-cytokinmidler ^f efter 2 doser tocilizumab. • Overstig ikke 3 doser tocilizumab på 24 timer eller 4 doser i alt.	

^aBaseret på ASTCT 2019 gradinddelingssystemet (Lee et al. 2019), modificeret til at inkludere organtoksicitet; ^bDer henvises til ordinationsoplysningerne for tocilizumab for yderligere oplysninger. Overvej alternative foranstaltninger; ^cFortsæt brugen af kortikosteroider, indtil hændelsen er grad 1 eller derunder. Nedtrap steroider, hvis den samlede eksponering for kortikosteroider er længere end 3 dage; ^dSom kan tilskrives CRS. Feber er muligvis ikke altid til stede samtidigt med hypotension eller hypoksi, da den kan blive maskeret af interventioner såsom antipyretika eller anti-cytokinbehandling (f.eks. tocilizumab eller steroider). Fravær af feber påvirker ikke beslutningen om behandling af CRS. I dette tilfælde drives CRS-behandlingen af hypotension og/eller hypoksi og de mere alvorlige symptomer, der ikke kan tilskrives andre årsager; ^eNasalkateter med lavt flow er ≤ 6 l/min, og nasalkateter med højt flow er > 6 l/min; ^fMonoklonale antistoffer målrettet mod cytokiner (f.eks. anti-IL1 såsom anakinra) kan overvejes på baggrund af hospitalets praksis for ikke-responderende CRS.¹
1. Produktresumé til CARVYKTI 3,2 × 10⁶ – 1 × 10⁸ celler infusionsvæske, dispersion.

Behandling (fortsat) ¹	CRS-grad ^a	Tocilizumab ^b	Kortikosteroider ^c
	Grad 3 Symptomerne kræver og responderer på aggressiv intervention. Temperatur ≥ 38 °C ^d med: hypotension, som kræver én vasopressor med eller uden vasopressin og/eller hypoksi, som kræver nasalkateter med højt flow ^e , ansigtsmaske, iltmaske med pose eller Venturi-maske eller grad 3 organtoksicitet eller grad 4 transaminitis.	• Som ved grad 2. • Hvis der ikke ses forbedring inden for 24 timer, eller ved hurtig progression, gentages tocilizumab, og dosis af dexamethason optrappes (20 mg intravenøst hver 6. til 12. time). • Hvis der ikke ses forbedring inden for 24 timer, eller ved fortsat hurtig progression, skiftes der til methylprednisolon 2 mg/kg intravenøst hver 12. time. • Overvej alternative anti-cytokinmidler ^f efter 2 doser tocilizumab. • Overstig ikke 3 doser tocilizumab på 24 timer eller 4 doser i alt.	• Administrer methylprednisolon 1 mg/kg intravenøst to gange dagligt eller dexamethason (f.eks. 10 mg intravenøst hver 6. time).

^aBaseret på ASTCT 2019 gradinddelingssystemet (Lee et al. 2019), modificeret til at inkludere organtoksicitet; ^bDer henvises til ordinationsoplysningerne for tocilizumab for yderligere oplysninger. Overvej alternative foranstaltninger; ^cFortsæt brugen af kortikosteroider, indtil hændelsen er grad 1 eller derunder. Nedtrap steroider, hvis den samlede eksponering for kortikosteroider er længere end 3 dage; ^dSom kan tilskrives CRS. Feber er muligvis ikke altid til stede samtidigt med hypotension eller hypoksi, da den kan blive maskeret af interventioner såsom antipyretika eller anti-cytokinbehandling (f.eks. tocilizumab eller steroider). Fravær af feber påvirker ikke beslutningen om behandling af CRS. I dette tilfælde drives CRS-behandlingen af hypotension og/eller hypoksi og de mere alvorlige symptomer, der ikke kan tilskrives andre årsager; ^eNasalkateter med lavt flow er ≤ 6 l/min, og nasalkateter med højt flow er > 6 l/min; ^fMonoklonale antistoffer målrettet mod cytokiner (f.eks. anti-IL1 såsom anakinra) kan overvejes på baggrund af hospitalets praksis for ikke-responderende CRS.¹
1. Produktresumé til CARVYKTI 3,2 × 10⁶ – 1 × 10⁸ celler infusionsvæske, dispersion.

Behandling (fortsat) ¹	CRS-grad ^a	Tocilizumab ^b	Kortikosteroider ^c
	Grad 4 Livstruende symptomer. Behov for ventilatorstøtte, kontinuerlig veno-venøs hæmodialyse (CVVHD). Temperatur ≥ 38 °C ^d med: hypotension, som kræver flere vasopressorer (bortset fra vasopressin) og/eller hypoksi, som kræver overtryk (f.eks. CPAP, BiPAP, intubation og mekanisk ventilation) eller grad 4 organtoksicitet (bortset fra transaminitis).	• Som ved grad 2. • Overvej alternative anti-cytokinmidler^e efter 2 doser tocilizumab. • Overstig ikke 3 doser tocilizumab på 24 timer eller 4 doser i alt. • Overvej methylprednisolon (1-2 g intravenøst, gentag hver 24 timer hvis nødvendigt, nedtrap som klinisk indiceret) eller andre immunsuppressiva (f.eks. andre anti-T-celleterapi), hvis der ikke ses forbedring inden for 24 timer.	• Administrer dexamethason 20 mg intravenøst hver 6. time.

- Andre monoclonale antistoffer, som er rettet mod cytokiner (for eksempel anti-IL1 og/eller anti-TNFα) eller behandling rettet mod reduktion og elimination af CAR-T-celler, kan overvejes hos patienter, som udvikler CRS og HLH af høj grad, som trods forudgående administration af tocilizumab og kortikosteroider forbliver svær eller livstruende.¹
- Hos patienter med høj tumorbyrde før infusionen, tidlig debut af feber eller persisterende feber efter 24 timer skal tidlig iværksættelse af behandling med tocilizumab overvejes.¹
- Anvendelse af myeloide vækstfaktorer, især granulocytmakrofag-kolonistimulerende faktor (GM-CSF), skal undgås under CRS.¹
- Understøttende behandling af CRS (herunder, men ikke begrænset til, antipyretika, intravenøs væsketerapi, vasopressorer, supplerende ilt osv.) skal administreres efter behov. Overvej laboratorieprøver med henblik på monitorering for dissemineret intravaskulær koagulation, hæmatologiske parametre samt lunge-, hjerte-, nyre- og leverfunktion.¹

^aBaseret på ASTCT 2019 gradinddelingssystemet (Lee et al. 2019), modificeret til at inkludere organtoksicitet; ^bDer henvises til ordinationsoplysningerne for tocilizumab for yderligere oplysninger. Overvej alternative foranstaltninger; ^cFortsæt brugen af kortikosteroider, indtil hændelsen er grad 1 eller derunder. Nedtrap steroider, hvis den samlede eksponering for kortikosteroider er længere end 3 dage; ^dSom kan tilskrives CRS. Feber er muligvis ikke altid til stede samtidigt med hypotension eller hypoksi, da den kan blive maskeret af interventioner såsom antipyretika eller anti-cytokinbehandling (f.eks. tocilizumab eller steroider). Fravær af feber påvirker ikke beslutningen om behandling af CRS. I dette tilfælde drives CRS-behandlingen af hypotension og/eller hypoksi og de mere alvorlige symptomer, der ikke kan tilskrives andre årsager; ^eMonoclonale antistoffer målrettet mod cytokiner (f.eks. anti-IL1 såsom anakinra) kan overvejes på baggrund af hospitalets praksis for ikke-responderende CRS.¹

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

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

Bivirkninger: Neurologiske toksiciteter

- Neurologiske toksiciteter forekommer hyppigt efter behandling med CARVYKTI og kan være dødbringende eller livstruende.¹
- Neurologiske toksiciteter omfatter immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom (ICANS), bevægelsesrelateret og neurokognitiv toksicitet (MNT) med tegn og symptomer på parkinsonisme, Guillain-Barré syndrom, perifere neuropatier og kranienervepareser.¹
- Neurologisk toksicitet forekom hos 23 % af patienterne (n = 89). 5 % (n = 21) af patienterne havde neurologisk toksicitet af grad 3 eller grad 4, og 1 % (n = 3) af patienterne havde neurologisk toksicitet af grad 5 (ét tilfælde skyldtes ICANS, ét skyldtes neurologisk toksicitet med igangværende parkinsonisme, og ét skyldtes encefalopati). Hertil kommer, at elleve patienter havde dødeligt udfald med igangværende neurologisk toksicitet på tidspunktet for dødsfaldet. Otte dødsfald skyldtes infektion (herunder to dødsfald hos patienter med igangværende tegn og symptomer på parkinsonisme) og der var ét dødsfald af hhv. respirationssvigt, hjerte- og respirationsstop og intraparenkymale blødninger.¹
- Patienternes neurologiske karakteristika ved baseline (f.eks. adfærdsmæssig, kognitiv, EEG, CT/MR-scanninger) skal være kendt inden CAR-T-celleinfusion for at hjælpe med påvisning af neurologiske toksiciteter efter behandling.
- Patienterne skal rådgives om tegnene og symptomerne på disse neurologiske toksiciteter og om den forsinkede debut af visse af disse toksiciteter.¹
- Patienterne skal instrueres om straks at søge lægehjælp med henblik på yderligere evaluering og behandling, hvis der på noget tidspunkt forekommer tegn eller symptomer på en eller flere af disse neurologiske toksiciteter.¹

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

ICANS

Symptomer ^{1,*}	• Symptomerne inkluderer afasi, langsom tale, dysgrafi, encefalopati, nedsat bevidsthedsniveau og konfusionstilstand.
Incidens ^{1,*}	• I de poolede studier (n = 396) forekom ICANS hos 11 % af patienterne (n = 45), hvor 2 % (n = 7) oplevede grad 3 eller 4 ICANS og < 1 % (n = 1) grad 5 ICANS.
Tid til udbrud ^{1,*}	• Patienter, som får CARVYKTI, kan opleve dødelig eller livstruende ICANS efter behandling med CARVYKTI, herunder før debut af CRS, samtidig med CRS, efter resolution af CRS eller i fravær af CRS. • Mediantiden fra infusion af CARVYKTI til første debut af ICANS var 8 dage (interval: 2-15 dage) , med undtagelse af 1 patient, med debut efter 26 dage).
Varighed ^{1,*}	• Median varighed af ICANS var 3 dage (interval: 1-29 dage) , med undtagelse af 1 patient, som havde et efterfølgende dødeligt udfald efter 40 dage).
Monitorering ¹	• Patienterne skal monitoreres for tegn eller symptomer på ICANS i 4 uger efter infusionen. Fortsæt monitoreringen af patienterne for tegn og symptomer på neurologisk toksicitet efter restitution fra CRS og/eller ICANS. • Ved det første tegn på neurologisk toksicitet, herunder ICANS, skal neurologisk udredning overvejes. Andre årsager til neurologiske symptomer skal udelukkes.
Gradinddeling	• Se hospitalets standardprocedurer (SOP) eller retningslinjer for CAR-T-celler for at gradinddele neurologisk toksicitet. • Det mest aktuelle gradinddelingssystem for ICANS er blevet udviklet af ASTCT. ASTCT's ICANS-konsensus-gradinddeling for voksne omfatter ICE-scoren.
Behandling ¹	• Ved det første tegn på ICANS skal patienten omgående evalueres med henblik på hospitalsindlæggelse, og behandling med understøttende pleje iværksættes, som angivet i tabel 2 på den følgende side.

*Data fra poolede studier (n = 396): Studie MMY2001 (n = 106), som omfattede patienter fra fase 1b/2-hovedkohorten (USA; n = 97) og en yderligere kohorte (Japan; n = 9), fase 2 Studie MMY2003 (n = 94) og fase 3 Studie MMY3002 (n = 196). Bemærk: ICANS-grad og behandling bestemmes ud fra den mest alvorlige hændelse (ICE-score, bevidsthedsniveau, anfald, motoriske fund, forhøjet ICP/cerebralt ødem), som ikke kan tilskrives nogen anden årsag.

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

Behandling (fortsat) ¹	Tabel 2: Retningslinjer for behandling af ICANS	
	ICANS grad ^a	Kortikosteroider
	Grad 1 ICE -score 7-9 ^b eller nedsat bevidsthedsniveau: vågner spontant.	• Overvej dexamethason^c 10 mg intravenøst hver 6.-12. time i 2-3 dage. • Overvej ikke-sederende antikonvulsiva (f.eks. levetiracetam) som anfaldsprofylakse.
	ICANS grad ^a	Kortikosteroider
Grad 2 ICE-score 3-6 ^b eller nedsat bevidsthedsniveau: vågner ved stemmer.		• Administrer dexamethason^c 10 mg intravenøst hver 6. time i 2-3 dage eller længere ved vedvarende symptomer. • Overvej nedtrapning af steroider, hvis den samlede eksponering for kortikosteroider er længere end 3 dage. • Overvej ikke-sederende antikonvulsiva (f.eks. levetiracetam) som anfaldsprofylakse.

Bemærk: ICANS-grad og behandling bestemmes ud fra den mest alvorlige hændelse (ICE-score, bevidsthedsniveau, anfald, motoriske fund, forhøjet ICP/cerebralt ødem), som ikke kan tilskrives nogen anden årsag.

^aASTCT 2019-kriterier for gradinddeling af neurologisk toksicitet (Lee et al. 2019); ^bHvis patienten kan vækkes og er i stand til at gennemføre en vurdering af ICE, skal følgende vurderes: **Orientering** (kender år, måned, by, hospital) = 4 point, **Benævnelse**: kan benævne 3 genstande (f.eks. "peg på et ur, en pen, en knap") = 3 point, **Evne til at følge kommandoer** (f.eks. "Vis mig 2 fingre" eller "Luk øjnene, og ræk tunge") = 1 point, **Skrivning** (kan skrive en standardsætning) = 1 point og **Opmærksomhed** (tæller baglæns fra 100 i tiere) = 1 point. Hvis patienten ikke kan vækkes og ikke er i stand til at gennemføre en ICE-vurdering (grad 4 ICANS) = 0 point; ^cAlle referencer til administration af dexamethason er dexamethason eller tilsvarende.

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

Behandling (fortsat) ¹	ICANS grad ^a	Kortikosteroider
	Grad 3 ICE-score 0-2 ^b (hvis ICE-score er 0, men patienten kan vækkes (f.eks. vågen med global afasi) og er i stand til at gennemføre en vurdering) eller nedsat bevidsthedsniveau: vågner kun ved taktil stimulering eller anfald, enten: • enhver form for klinisk anfald, fokalt eller generaliseret, som hurtigt går over, eller • ikke-konvulsive anfald på EEG, som går over efter intervention eller forhøjet intrakranielt tryk (ICP): fokalt/lokalt ødem ved neuroscanning ^d .	• Administrer dexamethason^c 10-20 mg intravenøst hver 6. time. • Hvis der ikke ses forbedring efter 48 timer, eller ved forværring af neurologisk toksicitet, optrappes dosis af dexamethason^c til mindst 20 mg intravenøst hver 6. time; nedtrap inden for 7 dage. • ELLER optrap til højdosis methylprednisolon (1 g/dag, gentag hver 24. time hvis nødvendigt; nedtrap som klinisk indiceret). • Overvej ikke-sederende antikonvulsiva (f.eks. levetiracetam) som anfaldsprofylakse.

Bemærk: ICANS-grad og behandling bestemmes ud fra den mest alvorlige hændelse (ICE-score, bevidsthedsniveau, anfald, motoriske fund, forhøjet ICP/cerebralt ødem), som ikke kan tilskrives nogen anden årsag.

^aASTCT 2019-kriterier for gradinddeling af neurologisk toksicitet (Lee et al. 2019); ^bHvis patienten kan vækkes og er i stand til at gennemføre en vurdering af ICE, skal følgende vurderes: **Orientering** (kender år, måned, by, hospital) = 4 point, **Benævnelse**: kan benævne 3 genstande (f.eks. "peg på et ur, en pen, en knap") = 3 point, **Evne til at følge kommandoer** (f.eks. "Vis mig 2 fingre" eller "Luk øjnene, og ræk tunge") = 1 point, **Skrivning** (kan skrive en standardsætning) = 1 point og **Opmærksomhed** (tæller baglæns fra 100 i tiere) = 1 point. Hvis patienten ikke kan vækkes og ikke er i stand til at gennemføre en ICE-vurdering (grad 4 ICANS) = 0 point; ^cAlle referencer til administration af dexamethason er dexamethason eller tilsvarende; ^dIntrakranielt blødning med eller uden tilknyttet ødem betragtes ikke som et udtryk for neurotoksicitet og udelukkes fra ICANS-gradinddelingen. Det kan gradinddeles i henhold til CTCAE v5.0.

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

Behandling (fortsat) ¹	ICANS grad ^a	Kortikosteroider
	Grad 4 ICE-score 0^b (patienten kan ikke vækkes og er ikke i stand til at gennemføre en vurdering af ICE) eller nedsat bevidsthedsniveau, enten: • patienten kan ikke vækkes eller kræver kraftige eller gentagne taktile stimuli for at vågne, eller • stupor eller koma eller anfald enten: • livstruende langvarigt anfald (> 5 min) eller • gentagne kliniske eller elektriske anfald uden tilbagevenden til baseline mellem anfald eller motoriske fund^d: • dyb fokal motorisk svækkelse såsom hemiparese eller paraparese eller forhøjet ICP/cerebralt ødem, med tegn/symptomer såsom: • diffust cerebralt ødem ved neuroscanning, eller • decerebrerings- eller dekortikeringsstilling, eller • parese i kranienerve VI, eller • papilødem, eller • Cushings triade.	• Administrer dexamethason^c 10-20 mg intravenøst hver 6. time. • Hvis der ikke ses forbedring efter 24 timer, eller ved forværring af neurologisk toksicitet, optrappes til højdosis methylprednisolon (1-2 g/dag, gentag hver 24 timer hvis nødvendigt, nedtrap som klinisk indiceret). • Overvej ikke-sederende antikonvulsiva (f.eks. levetiracetam) som anfaldsprofylakse. • Overvej hyperventilation og hyperosmolær terapi, hvis der er mistanke om forhøjet ICP/cerebralt ødem. Giv højdosis methylprednisolon (1-2 g/dag, gentag hver 24 timer hvis nødvendigt, nedtrap som klinisk indiceret), og overvej neurologisk og/eller neurokirurgisk konsultation.

Bemærk: ICANS-grad og behandling bestemmes ud fra den mest alvorlige hændelse (ICE-score, bevidsthedsniveau, anfald, motoriske fund, forhøjet ICP/cerebralt ødem), som ikke kan tilskrives nogen anden årsag.
^aASTCT 2019-kriterier for gradinddeling af neurologisk toksicitet (Lee et al. 2019); ^bHvis patienten kan vækkes og er i stand til at gennemføre en vurdering af ICE, skal følgende vurderes: **Orientering** (kender år, måned, by, hospital) = 4 point, **Benævnelse**: kan benævne 3 genstande (f.eks. "peg på et ur, en pen, en knap") = 3 point, **Evne til at følge kommandoer** (f.eks. "Vis mig 2 fingre" eller "Luk øjnene, og ræk tungen") = 1 point, **Skrivning** (kan skrive en standardsætning) = 1 point og **Opmærksomhed** (tæller baglæns fra 100 i tiere) = 1 point. Hvis patienten ikke kan vækkes og ikke er i stand til at gennemføre en ICE-vurdering (grad 4 ICANS) = 0 point; ^cAlle referencer til administration af dexamethason er dexamethason eller tilsvarende; ^dTremor og myoclonus i forbindelse med immuneffektorcelleterapier kan gradinddeles i henhold til CTCAE v5.0, men påvirker ikke ICANS-gradinddelingen.
1. Produktresumé til CARVYKTI 3,2 × 10⁶ – 1 × 10⁸ celler infusionsvæske, dispersion.

Bevægelsesrelateret og neurokognitiv toksicitet med tegn og symptomer på parkinsonisme	
Symptomer ^{1,*}	• Der sås en klynge af symptomer med variabel debut, som spændte over mere end ét symptomdomæne, herunder bevægelsesrelaterede (f.eks. mikrografi, tremor, bradykinesi, rigiditet, foroverbøjet kropsholdning, slæbende gang), kognitive (f.eks. hukommelsestab, opmærksomhedsforstyrrelse, forvirring) og personlighedsforandringer (f.eks. udtryksløst ansigt, flad affekt, maskeansigt, apati), ofte med gradvis debut (f.eks. mikrografi, flad affekt), der hos nogle patienter udviklede sig til tab af erhvervsevne eller manglende evne til egenomsorg.
Incidens ^{1,*}	• Af de 89 patienter i de poolede studier (n = 396), som oplevede en eller anden form for neurotoksicitet, havde ni mandlige patienter neurologisk toksicitet med adskillige tegn og symptomer på parkinsonisme, som adskilte sig fra ICANS. Toksicitetsgraderne for parkinsonisme var: grad 1 (n = 1), grad 2 (n = 2), grad 3 (n = 6).
Tid til udbrud ^{1,*}	• Mediantiden til debut af parkinsonisme var 38 dage (interval: 14-914 dage) fra infusion af CARVYKTI.
Varighed ^{1,*}	• Én patient (grad 3) døde af neurologisk toksicitet med igangværende parkinsonisme 247 dage efter administration af CARVYKTI. • To patienter (grad 2 og grad 3) med igangværende parkinsonisme døde af infektionsrelaterede årsager 162 og 119 dage efter administration af CARVYKTI. • Én patient kom sig (grad 3). • Hos de resterende 5 patienter var symptomerne på parkinsonisme igangværende op til 996 dage efter administration af CARVYKTI.
Risikofaktorer ^{1,*}	• Alle 9 patienter havde en anamnese med tidligere CRS (n = 1 grad 1; n = 6 grad 2; n = 1 grad 3; n = 1 grad 4), mens 6 af 9 patienter havde tidligere ICANS (n = 5 grad 1; n = 1 grad 3).
Monitorering og behandling ¹	• Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på parkinsonisme, hvis debut kan være forsinket, og som behandles med understøttende plejetiltag.

*Data fra poolede studier (n = 396): Studie MMY2001 (n = 106), som omfattede patienter fra fase 1b/2-hovedkohorten (USA; n = 97) og en yderligere kohorte (Japan; n = 9), fase 2 Studie MMY2003 (n = 94) og fase 3 Studie MMY3002 (n = 196).
1. Produktresumé til CARVYKTI 3,2 × 10⁶ – 1 × 10⁸ celler infusionsvæske, dispersion.

Guillain-Barré syndrom (GBS)

Symptomer ^{1,*}	• De rapporterede symptomer omfatter symptomer, som er forenelige med Miller-Fisher-varianten af GBS, motorisk svækkelse, taleforstyrrelser og polyradiculoneuritis.
Incidens ^{1,*}	• I de poolede studier (n = 396) blev én patient rapporteret at have GBS efter behandling med CARVYKTI.
Varighed ^{1,*}	• Selv om symptomerne på GBS bedredes, efter patienten havde modtaget behandling med steroider og intravenøs immunglobulin (IVIG), døde patienten 139 dage efter administration af CARVYKTI på grund af post-gastroenteritis encefalopati med igangværende GBS-symptomer.
Monitorering ¹	• Patienterne skal monitoreres for GBS. Patienter, der udviser perifer neuropati, skal evalueres for GBS.
Behandling ¹	• Behandling med IVIG og optrapning til plasmaferese skal overvejes, afhængigt af toksicitetens sværhedsgrad.

Perifer neuropati

Incidens ^{1,*}	• I de poolede studier (n = 396) udviklede 27 patienter perifer neuropati, der viste sig som sensoriske, motoriske eller sensomotoriske neuropatier.
Tid til udbrud ^{1,*}	• Mediantiden til symptomdebut var 57 dage (interval: 1-914 dage) .
Varighed ^{1,*}	• Den mediane varighed af perifere neuropatier var 140 dage (interval: 1-766 dage) herunder dem med igangværende neuropati.
Monitorering ¹	• Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på perifere neuropatier.
Behandling ¹	• Korttidsbehandling med systemiske kortikosteroider skal overvejes, afhængigt af tegnenes og symptomernes sværhedsgrad og progression.

Kraniervvepareser

Incidens ^{1,*}	• I de poolede studier (n = 396) oplevede 27 patienter kraniervvepareser. • I studier med CARVYKTI er der blevet rapporteret om parese af 7., 3., 5. og 6. kranierve, som i visse tilfælde var bilateral, forværring af kraniervveparese efter bedring og forekomst af perifer neuropati hos patienter med kraniervveparese.
Tid til udbrud ^{1,*}	• Mediantiden til debut var 22 dage (interval: 17-101 dage) efter infusion af CARVYKTI.
Varighed ^{1,*}	• Mediantiden til resolution var 56 dage (interval: 1-209 dage) efter symptomdebut.
Monitorering ¹	• Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på kraniervveparese.
Behandling ¹	• Korttidsbehandling med systemiske kortikosteroider skal overvejes, afhængigt af tegnenes og symptomernes sværhedsgrad og progression.

- Reduktion af sygdomsbyrden ved baseline med bridging-terapi forud for infusion af CARVYKTI hos patienter med høj tumorbyrde skal overvejes, da dette kan reducere risikoen for udvikling af neurologisk toksicitet. Tidlig detektion og aggressiv behandling af CRS eller ICANS kan være vigtigt for at forebygge forekomst eller forværring af neurologisk toksicitet.¹
- Giv intensivbehandling og understøttende behandling ved svære eller livstruende neurologiske toksiciteter.¹
- Det tilrådes, at ambulante patienter med neurologiske toksiciteter overføres til deres CAR-T-behandlingscenter. Det er vigtigt, at kommunikationskanalerne mellem patientens lokale hospital og CAR-T-behandlingscentret er åbne, da forsinket indlæggelse (når patientens neurotoksicitet er grad 3 eller højere) kan være forbundet med forværring af prognosen.

*Data fra poolede studier (n = 396): Studie MMY2001 (n = 106), som omfattede patienter fra fase 1b/2-hovedkohorten (USA; n = 97) og en yderligere kohorte (Japan; n = 9), fase 2 Studie MMY2003 (n = 94) og fase 3 Studie MMY3002 (n = 196).
1. Produktresumé til CARVYKTI 3,2 × 10⁶ – 1 × 10⁸ celler infusionsvæske, dispersion.

*Data fra poolede studier (n = 396): Studie MMY2001 (n = 106), som omfattede patienter fra fase 1b/2-hovedkohorten (USA; n = 97) og en yderligere kohorte (Japan; n = 9), fase 2 Studie MMY2003 (n = 94) og fase 3 Studie MMY3002 (n = 196).
1. Produktresumé til CARVYKTI 3,2 × 10⁶ – 1 × 10⁸ celler infusionsvæske, dispersion.

Udlevering af oplysninger til patienten

Det er meget vigtigt at instruere patienter og omsorgspersoner om, at de skal forblive i nærheden af det kvalificerede hospital i mindst 4 uger efter infusionen og **øjeblikkeligt søge lægehjælp**, hvis der på **noget tidspunkt** forekommer tegn eller symptomer på CRS eller neurologiske toksiciteter.

Symptomer, der skal holdes øje med:

- Kulderystelser, feber (38 °C eller højere), hurtige hjerteslag, åndedrætsbesvær, lavt blodtryk, som kan få patienten til at føle sig svimmel eller ør. Disse kan være tegn på en alvorlig immunreaktion, som kaldes 'cytokinfrigivelsessyndrom' (*cytokine release syndrome* (CRS)).¹
- Påvirkning af nervesystemet, med symptomer som kan forekomme dage eller uger efter infusionen, og som til at begynde med kan være svage:
 - Forvirring, manglende opmærksom, desorientering, angst, hukommelsestab
 - Talebesvær eller sløret tale
 - Langsommere bevægelser, ændringer i håndskrift
 - Tab af koordinationsevne, hvilket påvirker bevægelser og balanceevne
 - Problemer med at læse, skrive og forstå ord
 - Personlighedsforandringer, som blandt andet kan være, at man er mindre snakkesalig, er uinteresset i aktiviteter og har nedsat ansigtsmimikNogle af disse symptomer kan være tegn på en alvorlig immunreaktion, som kaldes "immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom" (ICANS) eller kan være tegn og symptomer på parkinsonisme.¹

Hvis patienten eller dennes omsorgsperson på **noget tidspunkt** bemærker **nogen form for symptomer** på CRS eller neurologiske toksiciteter, skal de **straks kontakte CAR-T-centret**.

- Patienten skal have udleveret et patientkort og brochuren "**Hvad er risiciene? En vejledning til patienter**". Brochuren beskriver trinene under CAR-T-behandlingen og indeholder vigtige oplysninger om bivirkninger, som patienten kan få efter behandlingen med CARVYKTI.
- Patienter skal altid have **patientkortet til CARVYKTI** på sig for at minde dem om tegn og symptomer på CRS og neurologiske toksiciteter, der kræver øjeblikkelig opmærksomhed. Råd patienten til at vise det til enhver sundhedsperson, der er involveret i patientens behandling.

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

Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner¹

- CARVYKTI påvirker i væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. På grund af potentialet for neurologiske hændelser har patienter, som får CARVYKTI, risiko for ændret eller nedsat bevidsthedsniveau eller koordinationsevne i 8 uger efter infusion af CARVYKTI.
- Patienterne skal rådes til at afholde sig fra at føre motorkøretøj og deltage i farlige erhverv eller aktiviteter, som f.eks. at betjene tunge eller potentielt farlige maskiner, i denne indledende periode samt i tilfælde af ny debut af neurologiske symptomer.

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

Indberetning af bivirkninger

- Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet.
- Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger til Lægemiddelstyrelsen (du finder blanket og vejledning på www.meldenbivirkning.dk).
- For at forbedre sporbarheden af CARVYKT skal det administrerede produkts handelsnavn og batchnummer tydeligt registreres ved indberetning af en bivirkning.
- Ved indberetning af en formodet bivirkning skal der anføres så mange oplysninger som muligt, herunder oplysninger om anamnese, eventuel samtidig medicinering, debut og behandlingsdato.

Yderligere oplysninger

For yderligere oplysninger, læs venligst produktresuméet eller kontakt os på én af følgende måder:

Telefon: 45 94 82 82 (omstillingen - bed om at tale med Medicinsk Information, så vil du blive stillet om til den rette person)

E-mail: jacdk@its.jnj.com

Websted: www.janssen.com/denmark

Ordliste

ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapy
BiPAP	Bilevel positive airway pressure
CAR	Kimær antigenreceptor
CNS	Centralnervesystemet
CPAP	Continuous positive airway pressure
CRS	Cytokinfrigivelsessyndrom (<i>cytokine release syndrome</i>)
CT	Computertomografi
CVVHD	Kontinuerlig veno-venøs hæmodialyse
EEG	Elektroencefalogram
GBS	Guillain-Barré syndrom
GM-CSF	Granulocyt-makrofagkolonistimulerende faktor
HLH	Hæmfagocytisk lymfohistiocytose
ICANS	Immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom
ICE	Immuneffektorcelle-associeret encefalopati
ICP	Intrakranielt tryk
IVIG	Intravenøs immunglobulin
MR	Magnetisk resonansscanning

[illegible][illegible]

