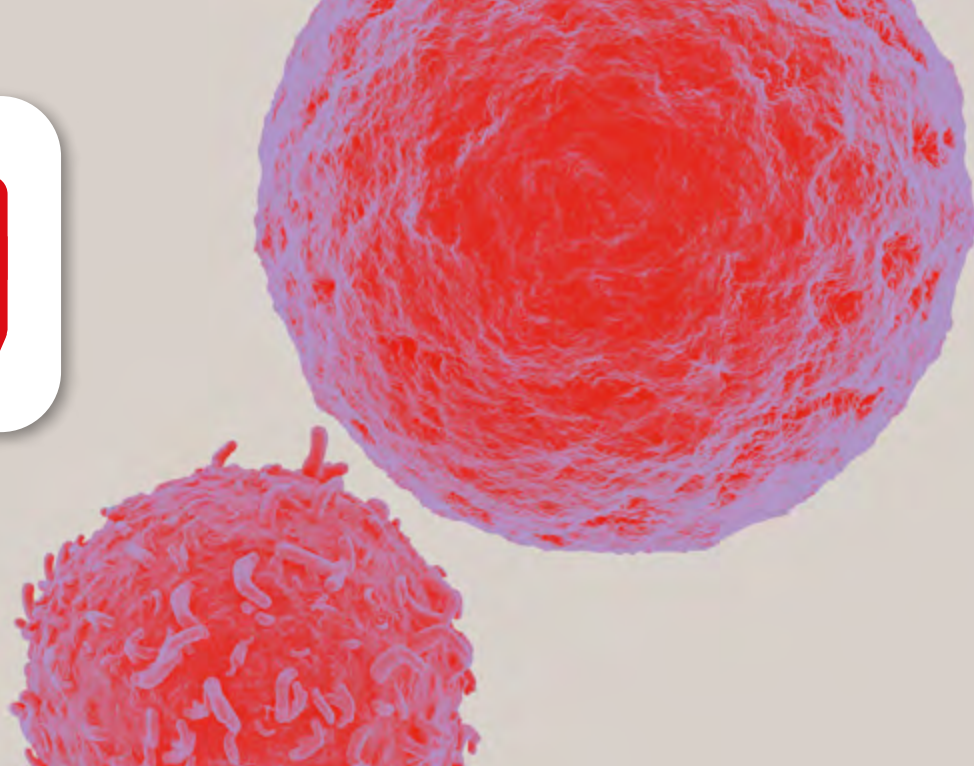




Zastosowanie cyltakabtagenu autoleucelu w terapii komórkowej CAR-T: Informacje dla pracowników ochrony zdrowia w ośrodku CAR-T

Cyltakabtagen autoleucel CARVYKTI®▼

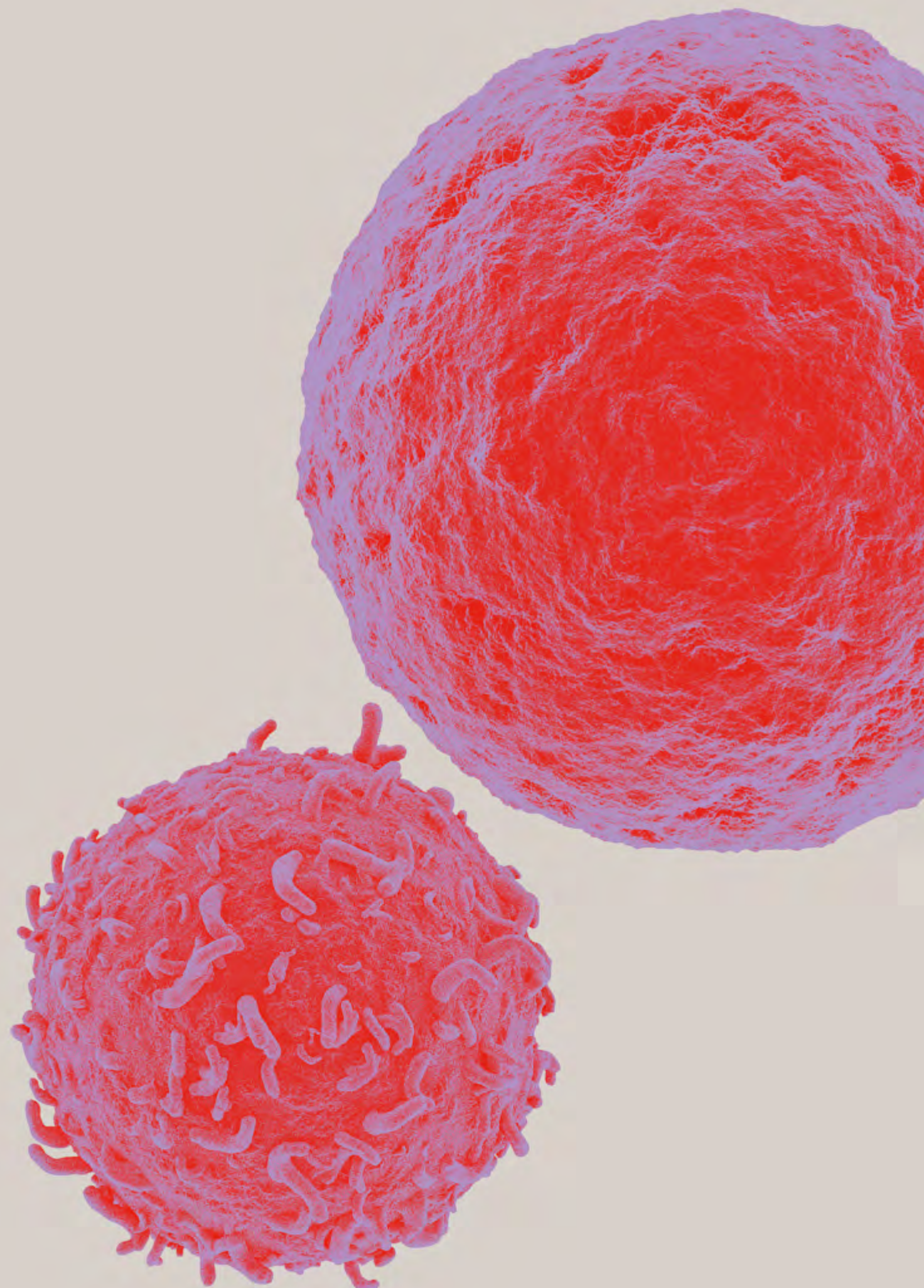
EM-102149

Data opracowania: wrzesień 2025

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Informacje na temat zgłaszania zdarzeń niepożądanych znajdują się na stronie 37.

Janssen Pharmaceutica NV.

Johnson&Johnson



Terapia komórkami CAR-T	5
Rola pracownika ochrony zdrowia w wielodyscyplinarnym zespole CAR-T	6
Proces terapii komórkami CAR-T	7–8
Proces terapii komórkami CAR-T	9–12
Kwalifikacja pacjentów do terapii komórkami CAR-T	9
Leukaferesa	9–10
Terapia pomostowa	10
Leczenie wstępne (schemat chemioterapii limfodeplecyjnej)	10–11
Ocena kliniczna przed infuzją i zapobieganie zdarzeniom niepożądanym	11–12
Infuzja komórek CAR-T	12
Zdarzenia niepożądane: CRS	13–18
Zdarzenia niepożądane: toksyczność neurologiczna	19–26
Udzielanie informacji pacjentom	27
Inne zdarzenia niepożądane	28–31
Uwagi dodatkowe	32–33
Dostępne źródła	34
Słowniczek	35–36
Zgłaszanie zdarzeń niepożądanych	37
Załącznik	38–40
Notatki	41–43

Sekcje z jasnoszarym tłem są częścią obowiązkowego Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP) dla cyltakabtagenu autoleucelu

Terapia komórkami CAR-T

- Cyltakabtagen autoleucel to ukierunkowana na antygen dojrzewania komórek B (ang. B cell maturation antigen, BCMA), genetycznie zmodyfikowana autologiczna immunoterapia limfocytami T, która polega na przeprogramowaniu własnych limfocytów T pacjenta za pomocą transgenu kodującego chimeryczny receptor antygenowy (CAR), który identyfikuje i eliminuje komórki wykazujące ekspresję BCMA. BCMA ulega ekspresji przede wszystkim na powierzchni komórek linii B szpiczaka mnogiego, a także komórek B i komórek plazmatycznych w późnym stadium rozwoju. Białko CAR w cyltakabtagenie autoleucelu zawiera dwie pojedyncze domeny przeciwciał ukierunkowanych na BCMA, zaprojektowane tak, aby zapewnić wysoką reaktywność przeciwko ludzkiemu BCMA, domenę ko-stymulacyjną 4 1BB i cytoplazmatyczną domenę sygnalizacji CD3 zeta (CD3ζ). Po związaniu się z komórkami wykazującymi ekspresję BCMA, CAR promuje aktywację limfocytów T, ekspansję i eliminację komórek docelowych.¹
- Cyltakabtagen autoleucel jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których stosowano co najmniej jedną wcześniejszą terapię, w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu oraz u których stwierdza się progresję choroby w trakcie ostatniej metody leczenia i są oporni na leczenie lenalidomidem.¹
- Po przeprogramowaniu, komórki T uzyskują aktywność farmakologiczną, która nadaje im status leków.²
- Ośrodki terapii CAR-T skupiają specjalistów z różnych dziedzin, dysponują odpowiednimi zasobami i zapewniają zaplecze infrastrukturalne, dzięki któremu proces leczenia pacjentów terapią komórkową CAR-T przebiega bez zakłóceń.
- Mimo swojego potencjału, terapia komórkami CAR-T wiąże się z występowaniem zdarzeń niepożądanych po infuzji, które mogą zagrażać życiu. Obejmują one zespół uwalniania cytokin (ang. cytokine release syndrome, CRS) i toksyczności neurologiczne.¹
- Niniejszy przewodnik ma na celu przekazanie pracownikom ochrony zdrowia zatrudnionym w ośrodku CAR-T wiedzy na temat właściwego postępowania w przypadku ważnych, wybranych zagrożeń związanych ze stosowaniem cyltakabtagenu autoleucelu.

Rola pracownika ochrony zdrowia w wielodyscyplinarnym zespole CAR-T

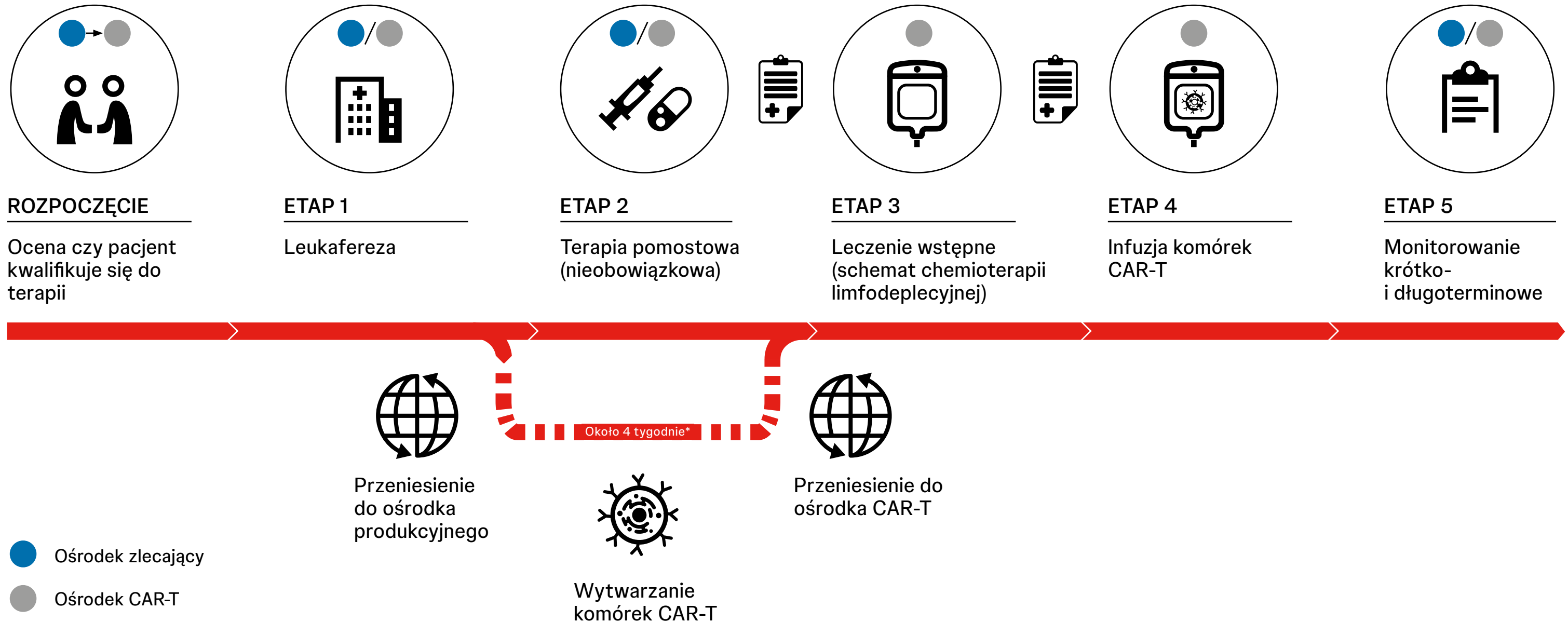
- Niniejszy przewodnik jest skierowany do wszystkich pracowników ochrony zdrowia (np. lekarzy, pielęgniarek, farmaceutów i personelu oddziałów), którzy przepisują, wydają lub podają cyltakabtagen autoleucel oraz zawiera krótkie wprowadzenie na temat:
 - Wytycznych dotyczących identyfikacji, monitorowania i leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z terapią komórkami CAR-T. Szczegółowe informacje znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) zawierającego cyltakabtagen autoleucel, lokalnych wytycznych lub protokołach specyficznych dla danego ośrodka.
 - Efektywnej współpracy między hematologiem, pielęgniarką, neurologiem, specjalistą intensywnej terapii, farmaceutą, innymi członkami zespołu wielodyscyplinarnego a pacjentem/opiekunem.
 - Potrzebie omówienia z pacjentem każdego aspektu procesu terapii komórkami CAR-T, w tym związanego z nią ryzyka.
 - Zachęcania pacjentów do zgłaszania wszelkich działań niepożądanych, które mogą wystąpić w trakcie terapii.

1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ - 1,0 × 10⁸ komórek, dyspersja do infuzji. Charakterystyka Produktu Leczniczego.
Dostępna na stronie: https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Poland/_Products/Carvykti/carvykti_smpc.pdf.

2. Moreno-Martinez ME, et al. Farm Hosp. 2020;44(1):26–31.

Proces terapii komórkami CAR-T

Terapia komórkami CAR-T składa się z pięciu etapów:¹



Punkt czasowy do oceny, czy pacjent kwalifikuje się do terapii i czy może przejść do następnego etapu

*W badaniach MMY2001 i MMY3002 mediana czasu od dnia następującego po otrzymaniu materiału leukaferazy w ośrodku produkcyjnym do wydania produktu leczniczego do infuzji wynosiła odpowiednio **29 dni (zakres: 23–64 dni)** i **44 dni (zakres: 25–127 dni)**. Mediana czasu od pierwszej leukaferazy do infuzji cyltakabtagenu autoleucelu wyniosła odpowiednio **47 dni (zakres: 41–167 dni)** i **79 dni (zakres: 45–246 dni)**.

1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ - 1,0 × 10⁸ komórek, dyspersja do infuzji. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostępna na stronie: https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Poland/_Products/Carvykti/carvykti_smpc.pdf

Proces terapii komórkami CAR-T

Kwalifikacja pacjentów do terapii komórkami CAR-T

- Ważne jest, aby pacjenci byli świadomi wielu etapów i trudności, które mogą pojawić się w trakcie całego procesu. Niezbędny jest staranny wybór pacjentów, aby sprostać ich oczekiwaniom.
- Przy kwalifikacji należy wykorzystać ocenę kliniczną, której dokona cały zaangażowany w proces personel medyczny.
- Kwalifikacja pacjentów do terapii komórkami CAR-T może podlegać zmianom w trakcie całego procesu, dlatego należy odpowiednio dostosować listy kontrolne wyboru.
- Ponowna ocena pacjenta przed infuzją komórek CAR-T następuje po poddaniu pacjenta terapii pomostowej i ponownie po schemacie limfodeplecji. Ocenę taką przeprowadza lekarz z ośrodka CAR-T. Określa się to mianem kontroli "zielonego światła" dla stanu klinicznego pacjenta w celu potwierdzenia, że pacjent może kontynuować leczenie.
- Ocena kwalifikowalności powinna również obejmować ocenę wcześniej występującej choroby nowotworowej (tj. pacjentów z historią pierwszego lub wyższego rzędu nowotworu pierwotnego rozpoznanego przed szpiczakiem).
- Obecnie brak doświadczeń z wytwarzaniem cyltakabtagenu autoleucelu dla pacjentów z zakażeniem HIV, czynnym zakażeniem HBV lub czynnym zakażeniem HCV. Przed pobraniem komórek w celu wytworzenia produktu leczniczego należy przeprowadzić badania w kierunku zakażenia wirusem HBV, HCV i HIV oraz innymi czynnikami zakaźnymi.¹
- Rozważając zastosowanie leczenia cyltakabtagenem autoleucelem u pacjentów, lekarze powinni ocenić wpływ szybko postępującej choroby na zdolność pacjentów do otrzymania infuzji CAR-T. Niektórzy pacjenci mogą nie odnieść korzyści z leczenia cyltakabtagenem autoleucelem ze względu na potencjalne zwiększone ryzyko przedwczesnej śmierci, jeśli choroba postępuje szybko podczas terapii pomostowej.¹

Leukaferaza

- Leukaferaza polega na pobraniu od pacjenta autologicznych komórek jednojądrzastych krwi, które są następnie pakowane i wysyłane do ośrodka produkującego komórki CAR-T. Proces ten może trwać od 3 do 6 godzin i może wymagać powtórzenia.¹

- Należy zaznaczyć, że przed poddaniem się leukaferazie pacjenci muszą przejść okres wypłukiwania niektórych leków. Na przykład, zalecenia EBMT-JACIE wskazują na konieczność zaprzestania stosowania kortykosteroidów na 3 dni, lecz najlepiej przez 7 dni przed leukaferazą. Więcej informacji można uzyskać w publikacji Yakoub-Agha et al.¹ lub w lokalnych wytycznych.

Terapia pomostowa

- W trakcie procesu wytwarzania komórek u pacjenta może być stosowana terapia pomostowa. Jej celem jest zmniejszenie ryzyka progresji choroby w okresie "oczekiwania". Do terapii tej można zaliczyć chemioterapię, leki immunomodulujące, radioterapię lub kortykosteroidy.^{2,3}
- Terapia pomostowa może być prowadzona w ośrodku kierującym pacjenta, co wymaga ścisłej komunikacji między ośrodkiem CAR-T a ośrodkiem kierującym.² Komunikacja ta obejmuje raport dotyczący wyników terapii pomostowej, stanu wydolności pacjenta i ewentualnych objawów toksyczności.
- Po przeprowadzeniu leukaferazy i przed podaniem cyltakabtagenu autoleucelu w badaniu MMY2001, 73 z 97 pacjentów (75%) otrzymało terapię pomostową. Najczęściej stosowanymi lekami w ramach terapii pomostowej ($\geq 20\%$ pacjentów) były: deksametazon - 62 pacjentów (63,9%), bortezomib - 26 pacjentów (26,8%), cyklofosfamid - 22 pacjentów (22,7%) i pomalidomid - 21 pacjentów (21,6%).³

Leczenie wstępne (schemat chemioterapii limfodeplecyjnej)

- Dostępność cyltakabtagenu autoleucelu należy potwierdzić przed rozpoczęciem schematu chemioterapii limfodeplecyjnej.³
- Schemat chemioterapii limfodeplecyjnej musi zostać opóźniony, jeśli u pacjenta wystąpią ciężkie działania niepożądane wynikające z poprzedzających terapii pomostowych (w tym klinicznie istotne czynne zakażenie, kardiotoxyczność i toksyczność płucna).³
- Schemat chemioterapii limfodeplecyjnej, złożony z cyklofosfamidu 300 mg/m² podawanego dożylnie i fludarabiny 30 mg/m² podawanej dożylnie, należy podawać codziennie przez 3 dni. Infuzję cyltakabtagenu autoleucelu należy podawać po 5 do 7 dniach od rozpoczęcia limfodeplecji.³
- W wyjątkowych przypadkach schemat terapii limfodeplecyjnej może być podawany w ośrodku kierującym pacjenta, jeśli posiada on akredytację JACIE. Wymaga to ścisłej komunikacji między ośrodkiem CAR-T a ośrodkiem kierującym pacjenta, w tym raportu dotyczącego wyników leczenia limfodeplecyjnego, stanu sprawności pacjenta i wszelkich stwierdzonych toksyczności.

1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ - 1,0 × 10⁶ komórek, dyspersja do infuzji. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostępna na stronie: https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Poland/_Products/Carvykti/carvykti_smpc.pdf

1. Hayden PJ, et al. Ann Oncol. 2022;33(3):259–275.

2. Beupierre A, et al. J Adv Prac Oncol. 2019;10(Suppl 3):29–40.

3. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ - 1,0 × 10⁶ komórek, dyspersja do infuzji. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostępna na stronie: https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Poland/_Products/Carvykti/carvykti_smpc.pdf

- Procedura limfodeplecji jest dostosowywana do indywidualnej sytuacji pacjenta - np. zależy od zaburzeń czynności nerek, obecności zakażenia lub liczby limfocytów. Należy monitorować te parametry i stosować się do lokalnych wytycznych.
- Częste zdarzenia niepożądane mogą obejmować zmniejszenie liczby krwinek i zakażenia.^{1,2} Jeśli ustąpienie toksyczności, spowodowanej schematem chemioterapii limfodeplecyjnej do stopnia 1. lub niższego trwa dłużej niż 14 dni, co powoduje opóźnienia w podaniu cyltakabtagenu autoleucelu, schemat chemioterapii limfodeplecyjnej należy zastosować ponownie po upływie co najmniej 21 dni od podania pierwszej dawki pierwszego schematu chemioterapii limfodeplecyjnej.³

Ocena kliniczna przed infuzją i zapobieganie zdarzeniom niepożądanym

- Należy unikać profilaktycznego stosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów, ponieważ mogą one zaburzać działanie cyltakabtagenu autoleucelu.³
- Należy dokonać podstawowej oceny neurologicznej (zgodnie z lokalnymi standardowymi procedurami operacyjnymi) w celu wykrycia wszelkich zmian w zachowaniu lub funkcjach poznawczych, lub nowych objawów neurologicznych po infuzji komórek CAR-T. Ocena ta powinna być przeprowadzona przez neurologa i dostosowana do danego pacjenta.
- Ocena może obejmować:
 - Testy przesiewowe w kierunku zaburzeń funkcji poznawczych (np. Montreal Cognitive Assessment [MOCA], Mini-Mental State Examination [MMSE], Immune Effector Cell-associated Encephalopathy [ICE]).
 - Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI).
 - Tomografię komputerową (CT).
 - Elektroencefalogram (EEG).
- W uzupełnieniu oceny neurologicznej przydatne mogą być wyniki oceny jakości życia na podstawie informacji uzyskanych od pacjenta/opiekuna.
- Pacjenci z czynną lub występującą w przeszłości istotną chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN) lub z nieprawidłową czynnością nerek, wątroby, płuc lub serca, są prawdopodobnie bardziej podatni na konsekwencje opisanych poniżej działań niepożądanych i wymagają szczególnej uwagi. Brak doświadczeń dotyczących stosowania cyltakabtagenu autoleucelu u pacjentów z zajęciem OUN przez szpiczaka lub innymi współistniejącymi, istotnymi klinicznie chorobami OUN.³

- Należy zapewnić odpowiednie leczenie profilaktyczne i terapeutyczne zakażeń, a przed rozpoczęciem infuzji cyltakabtagenu autoleucelu należy zapewnić całkowite ustąpienie wszelkich czynnych zakażeń. Zakażenia mogą również występować jednocześnie z CRS i mogą zwiększać ryzyko zgonu.³
- Należy opóźnić podanie infuzji cyltakabtagenu autoleucelu w przypadku występowania u pacjenta któregośkolwiek z poniższych stanów:
 - Klinicznie istotne czynne zakażenie lub choroby zapalne.¹
 - Toksyczność niehematologiczna stopnia ≥ 3 po podaniu schematu chemioterapii limfodeplecyjnej z cyklofosfamidem i fludarabiną, z wyjątkiem nudności, wymiotów, biegunki lub zaparć stopnia 3. Infuzję cyltakabtagenu autoleucelu należy opóźnić do czasu ustąpienia tych zdarzeń do stopnia ≤ 1 .
 - Czynna choroba przeszczep-przeciw-gospodarzowi.¹
- Należy rozważyć zmniejszenie wyjściowego obciążenia chorobą za pomocą terapii pomostowej, przed infuzją cyltakabtagenu autoleucelu u pacjentów z dużym obciążeniem nowotworowym, co może zmniejszyć ryzyko wystąpienia toksyczności neurologicznej.¹

Infuzja komórek CAR-T

- Następujące leki powinny być podawane wszystkim pacjentom na 30 do 60 minut przed infuzją cyltakabtagenu autoleucelu:
 - Lek przeciwgorączkowy (paracetamol doustnie lub dożylnie w dawce 650 do 1000 mg).¹
 - Lek przeciwhistaminowy (difenhydramina doustnie lub dożylnie w dawce 25 do 50 mg lub odpowiednik).¹
- Tego produktu leczniczego nie wolno rozmrażać do czasu, gdy będzie gotowy do użycia. Należy skoordynować czas rozmrażania i infuzji cyltakabtagenu autoleucelu; czas infuzji należy potwierdzić z wyprzedzeniem, a czas rozpoczęcia rozmrażania należy dostosować tak, aby cyltakabtagen autoleucel był dostępny do infuzji, gdy pacjent jest gotowy. Produkt leczniczy należy podawać natychmiast po rozmrożeniu, a infuzję należy zakończyć w ciągu 2,5 godziny od rozmrożenia.¹
- Cyltakabtagen autoleucel jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego¹ (szczegółowe informacje na temat postępowania z produktem i przygotowania infuzji cyltakabtagenu autoleucelu oraz procesu podawania znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego lub w przewodniku dotyczącym postępowania z cyltakabtagenem autoleucelem).

1. Cyklofosfamid 500 mg, ulotka dołączona do opakowania, 2019.

2. Fludarabina 50 mg, ulotka dołączona do opakowania, 2023.

3. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ - 1,0 × 10⁸ komórek, dyspersja do infuzji. Charakterystyka Produktu Leczniczego.

Dostępna na stronie: https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Poland/_Products/Carvykti/carvykti_smpc.pdf

1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ - 1,0 × 10⁸ komórek, dyspersja do infuzji. Charakterystyka Produktu Leczniczego.

Dostępna na stronie: https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Poland/_Products/Carvykti/carvykti_smpc.pdf

Zdarzenia niepożądane: CRS

- Do możliwych zdarzeń niepożądanych związanych z terapią komórkami CAR-T należą (między innymi) CRS (zespół uwalniania cytokin) i toksyczności neurologiczne.
- Te zdarzenia niepożądane będą kontrolowane przez lekarzy ośrodka CAR-T.
- Pacjenci powinni być monitorowani codziennie przez 14 dni po infuzji cyltakabtagenu autoleucelu w specjalistycznym ośrodku klinicznym, a następnie okresowo przez dodatkowe 2 tygodnie po infuzji cyltakabtagenu autoleucelu pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych CRS, zdarzeń neurologicznych i innych działań toksycznych.¹
- Pacjentów należy pouczyć, aby pozostawali w pobliżu specjalistycznego ośrodka klinicznego przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji.¹
- Pacjentów należy pouczyć, aby w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych CRS w dowolnym momencie, zgłosili się do lekarza.¹

Objawy ^{1,*}	• Objawami klinicznymi CRS mogą być między innymi: gorączka (z dreszczami lub bez dreszczy), dreszcze, niedociśnienie, niedotlenienie i zwiększona aktywność enzymów wątrobowych. Potencjalnie zagrażającymi życiu powikłaniami CRS mogą być zaburzenia czynności serca, toksyczność neurologiczna i limfohistiocytoza hemofagocytarna (HLH). U pacjentów, u których rozwinie się HLH, może występować zwiększone ryzyko ciężkiego krwawienia. Należy rozważyć ocenę pod kątem HLH u pacjentów z ciężkim lub niereagującym na leczenie CRS.
Czynniki ryzyka ciężkiego CRS ¹	• Duże obciążenie nowotworem przed infuzją, czynne zakażenie i wczesny początek gorączki lub utrzymująca się gorączka po 24 godzinach leczenia objawowego.
Częstość ^{1,*}	• CRS wystąpiło u 83% pacjentów (n=330); 79% (n=314) pacjentów miało zdarzenia CRS stopnia 1 lub 2, 4% (n=15) pacjentów miało zdarzenia CRS stopnia 3 lub 4, a <1% (n=1) pacjentów miało zdarzenie CRS stopnia 5. Dziewięćdziesiąt osiem procent pacjentów (n=324) wyleczyło się z CRS.
Czas do wystąpienia*	• Czas do wystąpienia CRS może być różny dla różnych terapii komórkami CAR-T. W badaniach klinicznych, mediana czasu od infuzji cyltakabtagenu autoleucelu (dzień 1.) do wystąpienia CRS wynosiła 7 dni (zakres: od 1 do 23 dni). U około 83% pacjentów początek CRS wystąpił po 3. dniu od otrzymania infuzji cyltakabtagenu autoleucelu.
Czas trwania ^{1,*}	• Mediana czasu trwania CRS wyniosła 4 dni i wahała się od 1 do 18 dni w przypadku wszystkich pacjentów z wyjątkiem jednego, u którego CRS trwała 97 dni i była powikłana wtórnym HLH, a następnie zakończyła się zgonem. U 89% pacjentów czas trwania CRS wyniósł ≤7 dni.

*Dane z połączonych badań (N=396): Badanie MMY2001 (N=106), które obejmowało pacjentów z głównej kohorty fazy 1b/2 (Stany Zjednoczone; n=97) oraz dodatkowej kohorty (Japonia; n=9), badanie fazy 2 MMY2003 (N=94) oraz badanie fazy 3 MMY3002 (N=196).

1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ - 1,0 × 10⁸ komórek, dyspersja do infuzji. Charakterystyka Produktu Leczniczego.
Dostępna na stronie: https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Poland/_Products/Carvykti/carvykti_smpc.pdf

Zdarzenia niepożądane: CRS

Monitorowanie	• Pacjenci powinni być monitorowani codziennie przez 14 dni po infuzji cyltakabtagenu autoleucelu w specjalistycznym ośrodku klinicznym, a następnie okresowo przez dodatkowe 2 tygodnie po infuzji cyltakabtagenem autoleucelem, pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zespołu uwalniania cytokin, (ang. Cytokine Release Syndrome, CRS).¹ • Parametry monitorowania obejmują: pomiar temperatury, ciśnienia krwi i nasycenia tlenem.² Pacjentów należy pouczyć, aby natychmiast zgłosili się do lekarza w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych CRS.¹
Klasyfikacja	• W celu oceny CRS należy zapoznać się ze standardową procedurą operacyjną lub wytycznymi obowiązującymi w ośrodku CAR-T. • Najbardziej aktualny system klasyfikacji CRS został opracowany przez American Society for Transplantation and Cellular Therapies (ASTCT); znajduje się on w załączniku.
Postępowanie ¹	• Przed infuzją, ośrodek prowadzący leczenie musi mieć dostęp do co najmniej 1 dawki tocilizumabu w razie wystąpienia CRS i dostęp do dodatkowej dawki w ciągu 8 godzin od podania każdej poprzedniej dawki. W wyjątkowym przypadku, gdy tocilizumab nie jest dostępny z powodu niedoboru wymienionego w katalogu niedoborów Europejskiej Agencji Leków, przed infuzją w ośrodku muszą być dostępne odpowiednie alternatywne środki do leczenia CRS zamiast tocilizumabu.. • W przypadku wystąpienia pierwszych objawów CRS, pacjent powinien zostać natychmiast skierowany do szpitala i należy rozpocząć leczenie podtrzymujące, leczenie tocilizumabem, lub tocilizumabem i kortykosteroidami, zgodnie z tabelą 1. poniżej • Jeśli podczas CRS podejrzewa się współistniejącą toksyczność neurologiczną, należy podać: • Kortykosteroidy zgodnie z bardziej agresywną interwencją opartą na stopniach CRS i toksyczności neurologicznej przedstawionych w tabelach 1 i 2. • Tocilizumab zgodnie ze stopniem CRS przedstawionym w tabeli 1. • Leki przeciwpadaczkowe zgodnie z toksycznością neurologiczną przedstawioną w tabeli 2.

Tabela 1: Stopnie nasilenia CRS i wytyczne postępowania¹

Nasilenie CRS ^a	Tocilizumab ^b	Kortykosteroidy ^c
Stopień 1 Temperatura ≥38°C ^d	• Można rozważyć podanie tocilizumabu w dawce 8 mg/kg iv. w ciągu 1 godziny (nie więcej niż 800 mg).	• Nie dotyczy

^aW oparciu o system klasyfikacji ASTCT 2019 (Lee i in. 2019), zmodyfikowany w celu uwzględnienia toksyczności narządowej;
^bSzczegółowe informacje znajdują się w drukach informacyjnych tocilizumabu. Należy rozważyć środki alternatywne; ^cKontynuować stosowanie kortykosteroidów do momentu, gdy zdarzenie osiągnie stopień 1 lub niższy; zmniejszać dawkę steroidów, jeśli całkowita ekspozycja na kortykosteroidy przekracza 3 dni; ^dPrzypisane do CRS. Gorączka nie zawsze występuje jednocześnie z niedociśnieniem lub hipoksją, ponieważ może być maskowana przez interwencje, takie jak leki przeciwgorączkowe lub terapia antycytokinowa (np. tocilizumab lub steroidy). Brak gorączki nie ma wpływu na decyzję dotyczącą postępowania w przypadku CRS. W takim przypadku postępowanie z CRS jest uzależnione od niedociśnienia i/lub niedotlenienia oraz od poważniejszych objawów, których nie można przypisać żadnej innej przyczynie.¹

1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ - 1,0 × 10⁸ komórek, dyspersja do infuzji. Charakterystyka Produktu Leczniczego.
Dostępna na stronie: https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Poland/_Products/Carvykti/carvykti_smpc.pdf

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

Postępowanie (cd.) ¹	Nasilenie CRS ^a	Tocilizumab ^b	Kortykosteroidy ^c
	Stopień 2 Objawy wymagają umiarkowanej interwencji i reagują na nią. Temperatura ≥38°C ^d oraz: Niedociśnienie niewymagające wazopresorów, i/lub, Niedotlenienie wymagające podania tlenu przez kaniulę ^e lub przedmuchiwanie, lub, Toksyczność narządowa stopnia 2.	• Podanie tocilizumabu w dawce 8 mg/kg iv. w ciągu 1 godziny (nie więcej niż 800 mg). • W razie konieczności powtarzać podawanie tocilizumabu co 8 godzin, jeśli pacjent nie reaguje na płyny dożylnie do 1 litra, lub zwiększenie ilości tlenu uzupełniającego.	• Należy rozważyć podanie metyloprednizolonu w dawce 1 mg/kg iv. dwa razy na dobę lub deksametazonu (np. 10mg iv. co 6 godzin).
		• W razie braku poprawy w ciągu 24 godzin lub szybkiej progresji, należy powtórzyć podanie tocilizumabu i zwiększyć dawkę deksametazonu (20 mg iv. co 6 do 12 godzin). • Po podaniu 2 dawek tocilizumabu należy rozważyć zastosowanie alternatywnych leków antycytokinowych.^f • Nie należy stosować więcej niż 3 dawek tocilizumabu w ciągu 24 godzin lub łącznie 4 dawek.	

^aNa podstawie systemu klasyfikacji ASTCT 2019 (Lee i wsp., 2019), zmodyfikowanego w celu uwzględnienia toksyczności narządowej;

^bSzczegółowe informacje można znaleźć w ChPL tocilizumabu. Należy rozważyć alternatywne środki; ^cKontynuować stosowanie kortykosteroidów do czasu, gdy zdarzenie ma stopień 1. lub mniejszy; zmniejszyć dawkę steroidów, jeśli całkowity czas ekspozycji na kortykosteroidy jest dłuższy niż 3 dni; ^dPrzypisane do CRS. Gorączka może nie zawsze występować jednocześnie z niedociśnieniem lub niedotlenieniem, ponieważ może być maskowana przez działania takie jak stosowanie leków przeciwgorączkowych lub terapii antycytokinowej (np. tocilizumab lub steroidy). Brak gorączki nie ma wpływu na decyzję o postępowaniu w CRS. W tym przypadku postępowanie w CRS jest podyktowane hipotensją i (lub) hipoksją oraz cięższym objawem, którego nie można przypisać żadnej innej przyczynie; ^eKaniuła nosowa o małym przepływie to ≤6 l/min; kaniuła nosowa o dużym przepływie to >6 l/min; ^fPrzeciwciała monoklonalne skierowane na cytokiny (na przykład anty-IL1, takie jak anakinra) można rozważyć w oparciu o praktykę instytucjonalną w przypadku CRS bez odpowiedzi.¹

1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ - 1,0 × 10⁶ komórek, dyspersja do infuzji. Charakterystyka Produktu Leczniczego
Dostępna na stronie: https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Poland/_Products/Carvykti/carvykti_smpc.pdf

Postępowanie (cd.) ¹	Nasilenie CRS ^a	Tocilizumab ^b	Kortykosteroidy ^c
	Stopień 3 Objawy wymagają intensywnej interwencji i reagują na nią. Temperatura ≥38°C ^d z: niedociśnieniem wymagającym jednego wazopresora z lub bez wazopresyny, i (lub), hipoksją wymagającą podania tlenu przez kaniulę nosową o wysokim przepływie ^e , maskę twarzową, maskę bez rebrathera lub maskę Venturiego, lub, toksycznością narządową stopnia 3. lub hipertransaminazemią stopnia 4.	• Jak dla stopnia 2.	• Podać metyloprednizolon 1 mg/kg iv. dwa razy na dobę lub deksametazon (np. 10 mg iv. co 6 godzin).
		• W przypadku braku poprawy w ciągu 24 godzin lub szybkiej progresji, należy powtórzyć podawanie tocilizumabu i zwiększyć dawkę deksametazonu (20 mg iv. co 6 do 12 godzin). • W przypadku braku poprawy w ciągu 24 godzin lub utrzymującej się szybkiej progresji, należy przejść na metyloprednizolon 2 mg/kg iv. co 12 godzin. • Po 2 dawkach tocilizumabu należy rozważyć alternatywne leki antycytokinowe.^f • Nie należy stosować więcej niż 3 dawek tocilizumabu w ciągu 24 godzin lub łącznie 4 dawek.	

^aNa podstawie systemu klasyfikacji ASTCT 2019 (Lee i wsp., 2019), zmodyfikowanego w celu uwzględnienia toksyczności narządowej;

^bSzczegółowe informacje można znaleźć w ChPL tocilizumabu. Należy rozważyć alternatywne środki; ^cKontynuować stosowanie kortykosteroidów do czasu, gdy zdarzenie ma stopień 1. lub mniejszy; zmniejszyć dawkę steroidów, jeśli całkowity czas ekspozycji na kortykosteroidy jest dłuższy niż 3 dni; ^dPrzypisane do CRS. Gorączka może nie zawsze występować jednocześnie z niedociśnieniem lub niedotlenieniem, ponieważ może być maskowana przez działania takie jak stosowanie leków przeciwgorączkowych lub terapii antycytokinowej (np. tocilizumab lub steroidy). Brak gorączki nie ma wpływu na decyzję o postępowaniu w CRS. W tym przypadku postępowanie w CRS jest podyktowane hipotensją i (lub) hipoksją oraz cięższym objawem, którego nie można przypisać żadnej innej przyczynie; ^eKaniuła nosowa o małym przepływie to ≤6 l/min; kaniuła nosowa o dużym przepływie to >6 l/min; ^fPrzeciwciała monoklonalne skierowane na cytokiny (na przykład anty-IL1, takie jak anakinra) można rozważyć w oparciu o praktykę instytucjonalną w przypadku CRS bez odpowiedzi.¹

1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ - 1,0 × 10⁶ komórek, dyspersja do infuzji. Charakterystyka Produktu Leczniczego
Dostępna na stronie: https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Poland/_Products/Carvykti/carvykti_smpc.pdf

Postępowanie (cd.) ¹	Nasilenie CRS ^a	Tocilizumab ^b	Kortykosteroidy ^c
	Stopień 4 Objawy zagrażające życiu. Wymagania dotyczące zastosowania wspomagania oddechowego, ciągłej hemodializy żyłno-żyłnej (CVVHD). Temperatura ≥38 °C ^d z: niedociśnieniem wymagającym stosowania wielu wazopresorów (z wyłączeniem wazopresyny), i (lub), niedotlenieniem wymagającym dodatniego ciśnienia (np. CPAP, BiPAP, intubacji i wentylacji mechanicznej), lub, toksycznością narządową stopnia 4. (z wyłączeniem hipertransaminazemii)	• Jak dla stopnia 2. • Po 2 dawkach tocilizumabu należy rozważyć alternatywne leki antycytokinowe.^e • Nie należy stosować więcej niż 3 dawek tocilizumabu w ciągu 24 godzin lub łącznie 4 dawek. • Jeśli w ciągu 24 godzin nie nastąpi poprawa, należy rozważyć podanie metyloprednizolonu (1-2 g dożylnie, w razie konieczności powtarzać co 24 godziny; zmniejszać dawkę. zgodnie ze wskazaniami klinicznymi) lub innych leków immunosupresyjnych (np. inne terapie przeciw limfocytom T).	• Podawać deksametazon 20 mg iv. co 6 godzin.

- U pacjentów, u których po wcześniejszym podaniu tocilizumabu i kortykosteroidów występuje CRS wysokiego stopnia i HLH o ciężkim przebiegu lub zagrażające życiu, można rozważyć zastosowanie innych przeciwciał monoklonalnych, skierowanych przeciwko cytokinom (np. anty-IL1 i (lub) anty-TNFα) lub terapii ukierunkowanej na zmniejszenie i eliminację komórek CAR-T.¹
- U pacjentów z dużym obciążeniem nowotworem przed infuzją, wczesnym początkiem gorączki lub utrzymującą się gorączką po 24 godzinach, należy rozważyć wczesne podanie tocilizumabu.¹
- Podczas CRS należy unikać stosowania mieloidalnych czynników wzrostu, szczególnie czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów makrofagów (GM-CSF).¹
- W razie konieczności należy zastosować leczenie wspomagające CRS (w tym, między innymi, leki przeciwgorączkowe, dożylnie podawanie płynów, wazopresory, suplementację tlenem itp.). Należy rozważyć wykonanie badań laboratoryjnych w celu monitorowania rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego (ang. disseminated intravascular coagulation, DIC), parametrów hematologicznych, a także czynności płuc, serca, nerek i wątroby.¹

^aNa podstawie systemu klasyfikacji ASTCT 2019 (Lee i wsp., 2019), zmodyfikowanego w celu uwzględnienia toksyczności narządowej;
^bSzczegółowe informacje można znaleźć w ChPL tocilizumabu. Należy rozważyć alternatywne środki; ^cKontynuować stosowanie kortykosteroidów do czasu, gdy zdarzenie ma stopień 1. lub mniejszy; zmniejszyć dawkę steroidów, jeśli całkowity czas ekspozycji na kortykosteroidy jest dłuższy niż 3 dni; ^dPrzypisane do CRS. Gorączka może nie zawsze występować jednocześnie z niedociśnieniem lub niedotlenieniem, ponieważ może być maskowana przez działania takie jak stosowanie leków przeciwgorączkowych lub terapii antycytokinowej (np. tocilizumab lub steroidy). Brak gorączki nie ma wpływu na decyzję o postępowaniu w CRS. W tym przypadku postępowanie w CRS jest podyktowane hipotensją i (lub) hipoksją oraz cięższym objawem, którego nie można przypisać żadnej innej przyczynie; ^ePrzeciwciała monoklonalne skierowane na cytokiny (na przykład anty-IL1, takie jak anakinra) można rozważyć w oparciu o praktykę instytucjonalną w przypadku CRS bez odpowiedzi.¹

1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ - 1,0 × 10⁸ komórek, dyspersja do infuzji. Charakterystyka Produktu Leczniczego, kwiecień 2025
Dostępna na stronie: https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Poland/_Products/Carvykti/carvykti_smpc.pdf

1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ - 1,0 × 10⁸ komórek, dyspersja do infuzji. Charakterystyka Produktu Leczniczego
Dostępna na stronie: https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Poland/_Products/Carvykti/carvykti_smpc.pdf

Zdarzenia niepożądane: Toksyczność neurologiczna

- Toksyczne działania na układ nerwowy występują często po leczeniu cyltakabtagenem autoleucelem i mogą powodować zgon lub zagrażać życiu.¹
- Toksyczne działania neurologiczne obejmowały zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICANS), toksyczność ruchową i neurokognitywną (MNT) z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi parkinsonizmu, zespół Guillaina-Barrégo, neuropatie obwodowe i porażenia nerwów czaszkowych.¹
- Toksyczność neurologiczna wystąpiła u 23% pacjentów (n=90); u 6% (n=22) pacjentów wystąpiła toksyczność neurologiczna stopnia 3 lub 4, a u 1% (n=3) pacjentów wystąpiła toksyczność neurologiczna stopnia 5 (jeden przypadek spowodowany ICANS, jeden przypadek spowodowany toksycznością neurologiczną z postępującym parkinsonizmem i jeden przypadek spowodowany encefalopatią). Ponadto u jedenastu pacjentów stwierdzono zgony z powodu toksyczności neurologicznej w momencie śmierci; osiem zgonów było spowodowanych zakażeniem (w tym dwa zgony u pacjentów z utrzymującymi się objawami parkinsonizmu), i po jednym zgonie spowodowanym niewydolnością oddechową, zatrzymaniem krążenia i oddechu oraz krwotokiem śródmiaższowym.¹
- Przed podaniem komórek CAR-T należy poznać podstawowe cechy neurologiczne pacjentów (np. behawioralne, poznawcze, EEG, skany CT/MRI), żeby łatwiej wykrywać toksyczność neurologiczną po leczeniu.
- Pacjentów należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych toksyczności neurologicznych oraz o opóźnionym charakterze wystąpienia niektórych z tych działań.¹

1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ - 1,0 × 10⁸ komórek, dyspersja do infuzji. Charakterystyka Produktu Leczniczego
Dostępna na stronie: https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Poland/_Products/Carvykti/carvykti_smpc.pdf

ICANS

Objawy ^{1,*}	• Objawami były afazja, spowolniona mowa, dysgrafia, encefalopatia, obniżony poziom świadomości i stan splątania.
Częstość występowania ^{1,*}	• W połączonych badaniach (N=396) ICANS wystąpił u 11% pacjentów (n=45), przy czym 2% (n=8) doświadczyło ICANS stopnia 3 lub 4, a <1% (n=1) ICANS stopnia 5.
Czas do wystąpienia działania ^{1,*}	• Pacjenci mogą doświadczyć śmiertelnego lub zagrażającego życiu ICANS po leczeniu cyltakabtagenem autoleucelem, w tym przed wystąpieniem CRS, równocześnie z CRS, po ustąpieniu CRS lub przy braku CRS. • Mediana czasu od podania cyltakabtagenu autoleucelu do pierwszego wystąpienia ICANS wynosiła 8 dni (zakres: 2–15 dni, z wyjątkiem 1 pacjenta, u którego objawy wystąpiły po 26 dniach).
Czas trwania ^{1,*}	• Mediana czasu trwania ICANS wynosiła 3 dni (zakres: 1 do 29 dni), z wyjątkiem 1 pacjenta, który zmarł w 40 dniu).
Monitorowanie ¹	• Pacjenci powinni być monitorowani pod kątem objawów przedmiotowych lub podmiotowych ICANS przez cztery tygodnie po infuzji. Należy kontynuować monitorowanie pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych lub podmiotowych toksyczności neurologicznej po wyzdrowieniu z CRS i (lub) ICANS. • W przypadku wystąpienia pierwszych objawów toksyczności neurologicznej, w tym ICANS, należy rozważyć ocenę neurologiczną. Należy wykluczyć inne przyczyny objawów neurologicznych.
Klasyfikacja	• W celu oceny toksyczności neurologicznej należy zapoznać się ze standardową procedurą operacyjną lub wytycznymi obowiązującymi w ośrodku CAR-T. • Najbardziej aktualny system klasyfikacji ICANS został opracowany przez ASTCT. Konsensus ASTCT ICANS dla dorosłych uwzględnia punktację ICE. W załączniku znajduje się system klasyfikacji konsensusu ASTCT ICANS dla dorosłych oraz punktacja ICE.
Postępowanie ¹	• Przy pierwszych objawach ICANS pacjent powinien zostać natychmiast poddany ocenie pod kątem hospitalizacji i rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem terapii wspomagającej, zgodnie z tabelą 2 na następnej stronie.

*Dane z połączonych badań (N=396): Badanie MMY2001 (N=106), które obejmowało pacjentów z głównej kohorty fazy 1b/2 (Stany Zjednoczone; n=97) oraz dodatkowej kohorty (Japonia; n=9), badanie fazy 2 MMY2003 (N=94) oraz badanie fazy 3 MMY3002 (N=196).
Uwaga: Ocena ICANS i postępowanie są ustalane na podstawie najcięższego zdarzenia (wynik ICE, poziom świadomości, drgawki, objawy motoryczne, podwyższone ciśnienie śródczaszkowe/obrzęk mózgu), którego nie można przypisać żadnej innej przyczynie.

1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ - 1,0 × 10⁸ komórek, dyspersja do infuzji. Charakterystyka Produktu Leczniczego
Dostępna na stronie: https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Poland/_Products/Carvykti/carvykti_smpc.pdf

Postępowanie (cd) ¹	Tabela 2: Wytyczne dotyczące postępowania w przypadku ICANS	
	Nasilenie ICANS^a	Kortykosteroidy
	Stopień 1 Wynik ICE 7–9 ^b lub obniżony poziom świadomości: budzi się spontanicznie.	• Rozważyć deksametazon^c 10 mg iv. co 6 do 12 godzin przez 2 do 3 dni. • Rozważyć podanie leków przeciwpadaczkowych bez działania sedatywnego (np. lewetyracetam) w celu profilaktyki napadów.
	Nasilenie ICANS^a	Kortykosteroidy
	Stopień 2 Wynik ICE 3–6 ^b lub obniżony poziom świadomości: budzi się na wydawany głos	• Podawać deksametazon^c 10 mg iv. co 6 godzin przez 2-3 dni lub dłużej w przypadku utrzymujących się objawów. • Należy rozważyć zmniejszenie dawki steroidów, jeśli całkowity czas ekspozycji na kortykosteroidy jest dłuższy niż 3 dni. • Rozważyć podanie leków przeciwpadaczkowych bez działania sedatywnego (np. lewetyracetam) w celu profilaktyki napadów.

Uwaga: Stopień ICANS i postępowanie określa się na podstawie najcięższego zdarzenia (wynik ICE, poziom świadomości, drgawki, zaburzenia ruchowe, podwyższone ICP/obrzęk mózgu), którego nie można przypisać żadnej innej przyczynie.
^aASTCT 2019 criteria for grading Neurologic Toxicity (Lee et al. 2019); ^bJeśli pacjent jest przytomny i zdolny do wykonania oceny encefalopatii związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICE), należy ocenić : **Orientację** (Orientuje się co do roku, miesiąca, miasta, szpitala) = 4 punkty; **Nazewnictwo**: Nazywa 3 przedmioty (np. wskaż na zegar, długopis, guzik) = 3 punkty; **Wykonywanie poleceń** (np. „pokaż mi 2 palce” lub „Zamknij oczy i wystaw język”) = 1 punkt; **Umiejętności pisania** (Umiejętność pisania standardowego zdania = 1 punkt; i **Uwagę** (Liczy wstecz od 100 przez dziesięć) = 1 punkt. Jeśli pacjent nie jest przytomny i nie jest w stanie wykonać oceny ICE (Stopień 4 ICANS) = 0 punktów; ^cWszystkie odniesienia do podawania deksametazonu oznaczają deksametazon lub jego odpowiednik.¹

1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ - 1,0 × 10⁶ komórek, dyspersja do infuzji. Charakterystyka Produktu Leczniczego
Dostępna na stronie: https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Poland/_Products/Carvykti/carvykti_smpc.pdf

Postępowanie (cd) ¹	Nasilenie ICANS^a	Kortykosteroidy
	Stopień 3 Wynik ICE -0-2 ^b (Jeśli wynik ICE wynosi 0, ale pacjent jest pobudzony (np. przytomny z afazją globalną) i zdolny do przeprowadzenia oceny) lub obniżony poziom świadomości: budzi się tylko na bodziec dotykowy, lub drgawki, albo: • dowolny napad kliniczny, ogniskowy lub uogólniony, który szybko ustępuje, lub • napady bezdrgawkowe w EEG, które ustępują po interwencji, lub podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe (ICP): ogniskowy/lokalny obrzęk w badaniu neuroobrazowym. ^d	• Podawać deksametazon^c w dawce 10 mg - 20 mg iv. co 6 godzin. • W przypadku braku poprawy po 48 godzinach lub pogorszenia toksyczności neurologicznej, zwiększyć dawkę deksametazonu^c do co najmniej 20 mg iv. co 6 godzin; zmniejszać w ciągu 7 dni, • LUB zwiększyć dawkę do dużej dawki metyloprednizolonu (1 g/dobę, w razie potrzeby powtarzać co 24 godziny; zmniejszać według wskazań klinicznych). • Należy rozważyć zastosowanie leków przeciwpadaczkowych bez działania sedatywnego (np. lewetyracetam) w profilaktyce napadów.

Uwaga: Stopień ICANS i postępowanie określa się na podstawie najcięższego zdarzenia (wynik ICE, poziom świadomości, drgawki, zaburzenia ruchowe, podwyższone ICP/obrzęk mózgu), którego nie można przypisać żadnej innej przyczynie.

^aASTCT 2019 criteria for grading Neurologic Toxicity (Lee et al. 2019); ^bJeśli pacjent jest przytomny i zdolny do wykonania oceny encefalopatii związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICE), należy ocenić : **Orientację** (Orientuje się co do roku, miesiąca, miasta, szpitala) = 4 punkty; **Nazewnictwo**: Nazywa 3 przedmioty (np. wskaż na zegar, długopis, guzik) = 3 punkty; **Wykonywanie poleceń** (np. „pokaż mi 2 palce” lub „Zamknij oczy i wystaw język”) = 1 punkt; **Umiejętności pisania** (Umiejętność pisania standardowego zdania = 1 punkt; i **Uwagę** (Liczy wstecz od 100 przez dziesięć) = 1 punkt. Jeśli pacjent nie jest przytomny i nie jest w stanie wykonać oceny ICE (Stopień 4 ICANS) = 0 punktów; ^cWszystkie odniesienia do podawania deksametazonu oznaczają deksametazon lub jego odpowiednik.¹

^d Krwotok śródczaszkowy z towarzyszącym obrzękiem lub bez niego nie jest uważany za cechę neurotoksyczności i jest wyłączony z klasyfikacji ICANS. Może być oceniany zgodnie z CTCAE v5.0.¹

1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ - 1,0 × 10⁶ komórek, dyspersja do infuzji. Charakterystyka Produktu Leczniczego
Dostępna na stronie: https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Poland/_Products/Carvykti/carvykti_smpc.pdf

Postępowanie (cd) ¹	Nasilenie ICANS ^a	Kortykosteroidy
	Stopień 4 Wynik ICE -0 ^b (Pacjent jest nieprzytomny i nie jest w stanie przeprowadzić oceny ICE) lub obniżony poziom świadomości: • pacjent jest niepobudzony lub wymaga energicznych lub powtarzających się bodźców dotykowych w celu pobudzenia, lub • stupor lub śpiączka, lub drgawki, albo: • zagrażający życiu, przedłużający się napad (>5 min), lub • powtarzające się napady kliniczne lub elektryczne bez powrotu do poziomu wyjściowego pomiędzy nimi, lub zaburzenia ruchowe^d: • głębokie ogniskowe osłabienie ruchowe, takie jak hemipareza lub parapareza, lub podwyższone ICP/obrzęk mózgu, z takimi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi jak: • rozproszony obrzęk mózgu w badaniach neuroobrazowych, lub • postawa decerebralna lub dekortykałna, lub • porażenie nerwu czaszkowego VI, lub • obrzęk brodawkowy, lub • triada Cushinga	• Podawać deksametazon^c 10 mg - 20 mg iv. co 6 godzin. • W przypadku braku poprawy po 24 godzinach lub nasileniu toksyczności neurologicznej, należy eskalować do metyloprednizolonu w dużej dawce (1-2 g/dobę, w razie konieczności powtarzane co 24 godziny; zmniejszać według wskazań klinicznych). • Należy rozważyć zastosowanie leków przeciwdrgawkowych bez działania sedatywnego (np. lewetyracetam) w celu profilaktyki drgawek. • W przypadku podejrzenia podwyższonego ICP/obrzęku mózgu należy rozważyć hiperwentylację i leczenie hiperosmolarne. Podać metyloprednizolon w dużej dawce (1-2 g/dobę, w razie konieczności powtarzać co 24 godziny; zmniejszać w zależności od wskazań klinicznych) i rozważyć konsultację neurologiczną i (lub) neurochirurgiczną.

Uwaga: Stopień ICANS i postępowanie określa się na podstawie najcięższego zdarzenia (wynik ICE, poziom świadomości, drgawki, zaburzenia ruchowe, podwyższone ICP/obrzęk mózgu), którego nie można przypisać żadnej innej przyczynie.

^aASTCT 2019 criteria for grading Neurologic Toxicity (Lee et al. 2019); ^bJeśli pacjent jest przytomny i zdolny do wykonania oceny encefalopatii związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ICE), należy ocenić : Orientację (Orientuje się co do roku, miesiąca, miasta, szpitala) = 4 punkty; Nazewnictwo: Nazywa 3 przedmioty (np. wskaż na zegar, długopis, guzik) = 3 punkty; Wykonywanie poleceń (np. „pokaż mi 2 palce” lub „Zamknij oczy i wystaw język”) = 1 punkt; Umiejętności pisania (Umiejętność pisania standardowego zdania = 1 punkt; i Uwagę (Liczy wstecz od 100 przez dziesięć) = 1 punkt. Jeśli pacjent nie jest przytomny i nie jest w stanie wykonać oceny ICE (Stopień 4 ICANS) = 0 punktów; ^cWszystkie odniesienia do podawania deksametazonu oznaczają deksametazon lub jego odpowiednik.¹

1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ - 1,0 × 10⁸ komórek, dyspersja do infuzji. Charakterystyka Produktu Leczniczego
Dostępna na stronie: https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Poland/_Products/Carvykti/carvykti_smpc.pdf

Zaburzenia ruchowe i neurokognitywne (MNT) z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi parkinsonizmu

Objawy ^{1,*}	• Zaobserwowano zespół objawów o zmiennym początku, obejmujący więcej niż jedną grupę objawów, w tym ruchowe (np. mikrografia, drżenie, bradykineza, sztywność, zgarbiona postawa, powolny chód), poznawcze (np. utrata pamięci, zaburzenia uwagi, splątanie) oraz zmiany osobowości (np. ograniczona mimika twarzy, osłabienie afektu, maskowata twarz, apatia), często o subtelnym początku (np. mikrografia, osłabienie afektu), które u niektórych pacjentów prowadziły do niezdolności do pracy lub samodzielnej egzystencji.
Częstość występowania ^{1,*}	• Spośród 90 pacjentów w połączonych badaniach (N=396), u których wystąpiła jakakolwiek neurotoksyczność, dziewięciu mężczyzn miało toksyczność neurologiczną z kilkoma objawami parkinsonizmu, różniącą się od ICANS. Maksymalne stopnie toksyczności parkinsonizmu wynosiły: stopień 1 (n=1), stopień 2 (n=2), stopień 3 (n=6).
Czas do wystąpienia działania ^{11,*}	• Mediana czasu wystąpienia objawów parkinsonizmu wynosiła 38,0 dni (zakres: 14–914 dni) od podania cyltakabtagenu autoleucelu.
Czas trwania ^{1,*}	• Jeden pacjent (stopień 3) zmarł z powodu toksyczności neurologicznej z utrzymującym się parkinsonizmem 247 dni po podaniu cyltakabtagenu autoleucelu. • Dwóch pacjentów (stopień 2 i stopień 3) z utrzymującym się parkinsonizmem zmarło z przyczyn zakaźnych 162 i 119 dni po podaniu cyltakabtagenu autoleucelu. • Jeden pacjent wyzdrowiał (stopień 3). • U pozostałych 5 pacjentów objawy parkinsonizmu utrzymywały się do 996 dni po podaniu cyltakabtagenu autoleucelu.
Czynniki ryzyka ^{1,*}	• U wszystkich 9 pacjentów występował wcześniej CRS (n=1 stopień 1; n=6 stopień 2; n=1 stopień 3; n=1 stopień 4), a u 6 z 9 pacjentów występował wcześniej ICANS (n=5 stopień 1; n=1 stopień 3).
Monitorowanie i postępowanie ¹	• Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych parkinsonizmu, które mogą pojawić się z opóźnieniem, i leczyć za pomocą środków wspomagających.

*Dane z połączonych badań (N=396): Badanie MMY2001 (N=106), które obejmowało pacjentów z głównej kohorty fazy 1b/2 (Stany Zjednoczone; n=97) oraz dodatkowej kohorty (Japonia; n=9), badanie fazy 2 MMY2003 (N=94) oraz badanie fazy 3 MMY3002 (N=196).

1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ - 1,0 × 10⁸ komórek, dyspersja do infuzji. Charakterystyka Produktu Leczniczego
Dostępna na stronie: https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Poland/_Products/Carvykti/carvykti_smpc.pdf

Zespół Guillain-Barré (GBS)

Objawy ^{1,*}	• Zgłaszane objawy obejmują objawy zgodne z wariantem Millera-Fishera GBS, osłabienie ruchowe, zaburzenia mowy i zapalenie wielokorzeniowo-nerwowe.
Częstość występowania ^{1,*}	• W połączonych badaniach (N=396) u jednego pacjenta po leczeniu cyltakabtagenem autoleucelem odnotowano wystąpienie zespołu Guillain-Barrégo.
Czas trwania ^{1,*}	• Chociaż objawy GBS uległy poprawie po leczeniu steroidami i immunoglobuliną dożylną (IVIG), pacjent zmarł 139 dni po podaniu cyltakabtagenu autoleucelu z powodu encefalopatii po zapaleniu żołądka i jelit z utrzymującymi się objawami GBS.
Monitorowanie ¹	• Pacjentów należy monitorować pod kątem GBS. Pacjentów z neuropatią obwodową należy oceniać pod kątem GBS.
Postępowanie ¹	• W zależności od stopnia toksyczności należy rozważyć leczenie IVIG i przejście na plazmaferezę.

Neuropatia obwodowa

Częstość występowania ^{1,*}	• W badaniach zbiorczych (N=396) u 28 pacjentów wystąpiła neuropatia obwodowa, objawiająca się jako neuropatia czuciowa, ruchowa lub czuciowo-ruchowa.
Czas do wystąpienia ^{1,*}	• Mediana czasu do wystąpienia objawów wynosiła 58 dni (zakres: 1–914 dni)
Czas trwania ^{1,*}	• Mediana czasu trwania neuropatii obwodowych wynosiła 142 dni (zakres: 1–1062 dni), w tym u pacjentów z trwającą neuropatią.
Monitorowanie ¹	• Należy monitorować pacjentów pod kątem objawów neuropatii obwodowych.
Postępowanie ¹	• W zależności od nasilenia i postępu objawów należy rozważyć krótkotrwałe leczenie kortykosteroidami ogólnoustrojowymi.

Porażenia nerwów czaszkowych

Częstość występowania ^{1,*}	• W połączonych badaniach (N=396) u 27 pacjentów wystąpiło porażenie nerwów czaszkowych. • W badaniach dotyczących stosowania cyltakabtagenu autoleucelu zgłaszano występowanie porażenia nerwów czaszkowych VII, III, V i VI, z których niektóre były obustronne, pogorszenie porażenia nerwów czaszkowych po poprawie oraz występowanie neuropatii obwodowej u pacjentów z porażeniem nerwów czaszkowych.
Czas do wystąpienia ^{1,*}	• Mediana czasu do wystąpienia objawów wynosiła 22 dni (zakres: 17–101 dni) po podaniu cyltakabtagenu autoleucelu.
Czas trwania ^{1,*}	• Mediana czasu do ustąpienia objawów wynosiła 61 dni (zakres: 1–443 dni) od wystąpienia objawów.
Monitorowanie ¹	• Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych porażenia nerwów czaszkowych.
Postępowanie ¹	• W zależności od nasilenia i postępu objawów należy rozważyć krótkotrwałe leczenie kortykosteroidami ogólnoustrojowymi.

- Należy rozważyć zmniejszenie wyjściowego obciążenia chorobą poprzez zastosowanie terapii pomostowej przed podaniem cyltakabtagenu autoleucelu u pacjentów z dużym obciążeniem nowotworowym, co może zmniejszyć ryzyko wystąpienia toksyczności neurologicznej. Wczesne wykrywanie i agresywne leczenie CRS lub ICANS może być ważne dla zapobiegania wystąpieniu lub nasileniu toksyczności neurologicznej.¹
- W przypadku ciężkiej lub zagrażającej życiu toksyczności neurologicznej należy zapewnić intensywną opiekę i leczenie wspomagające.¹
- Zaleca się, aby pacjenci ambulatoryjni z objawami toksyczności neurologicznej zostali przeniesieni do ośrodka leczenia CAR-T. Ważna jest stała komunikacja między lokalnym szpitalem pacjenta a ośrodkiem leczenia CAR-T, ponieważ opóźnione przyjęcie (gdy toksyczność neurologiczna pacjenta wynosi stopień 3 lub wyższy) może wiązać się z gorszymi wynikami prognostycznymi.

^{*}Dane z połączonych badań (N=396): Badanie MMY2001 (N=106), które obejmowało pacjentów z głównej kohorty fazy 1b/2 (Stany Zjednoczone; n=97) oraz dodatkowej kohorty (Japonia; n=9), badanie fazy 2 MMY2003 (N=94) oraz badanie fazy 3 MMY3002 (N=196).

1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ - 1,0 × 10⁶ komórek, dyspersja do infuzji. Charakterystyka Produktu Leczniczego
Dostępna na stronie: https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Poland/_Products/Carvykti/carvykti_smpc.pdf

^{*}Dane z połączonych badań (N=396): Badanie MMY2001 (N=106), które obejmowało pacjentów z głównej kohorty fazy 1b/2 (Stany Zjednoczone; n=97) oraz dodatkowej kohorty (Japonia; n=9), badanie fazy 2 MMY2003 (N=94) oraz badanie fazy 3 MMY3002 (N=196).

1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ - 1,0 × 10⁶ komórek, dyspersja do infuzji. Charakterystyka Produktu Leczniczego
Dostępna na stronie: https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Poland/_Products/Carvykti/carvykti_smpc.pdf

Udzielanie informacji pacjentom

Bardzo ważne jest poinformowanie pacjentów i opiekunów, że muszą pozostać w pobliżu specjalistycznego ośrodka klinicznego przez co najmniej 4 tygodnie po podaniu leku i natychmiast zgłosić się do lekarza, jeśli w dowolnym momencie wystąpią objawy CRS lub toksyczności neurologicznej.

Objawy obejmują:

- Dreszcze, gorączka (38°C lub wyższa), szybkie bicie serca, trudności z oddychaniem, niskie ciśnienie krwi, które może powodować zawroty głowy. Mogą to być objawy ciężkiej reakcji immunologicznej, znanej jako "zespół uwalniania cytokin" (CRS).¹
- Działanie na układ nerwowy, którego objawy mogą wystąpić kilka dni lub tygodni po otrzymaniu infuzji i początkowo mogą być subtelne:
 - splątanie, mniejsza czujność, dezorientacja, niepokój, utrata pamięci,
 - trudności w mówieniu lub niewyraźna mowa,
 - wolniejsze ruchy, zmiany w piśmie odręcznym,
 - utrata koordynacji wpływająca na ruch i równowagę,
 - trudności z czytaniem, pisanem i rozumieniem słów,
 - zmiany osobowości, których objawy to: bycie mniej rozmownym, brak zainteresowania zajęciami i zmniejszenie wyrazu twarzy.

Niektóre z tych objawów mogą być oznakami ciężkiej reakcji immunologicznej zwanej „zespołem neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego” (ang. immune effector cell associated neurotoxicity syndrome, ICANS) lub mogą być objawami przedmiotowymi i podmiotowymi parkinsonizmu.¹

Jeśli pacjent lub jego opiekun zauważy w dowolnym czasie jakiegokolwiek objawy CRS lub toksyczności neurologicznej powinien natychmiast skontaktować się z ośrodkiem CAR-T.

- Pacjent otrzyma ‘**Przewodnik po terapii CAR-T**’, w którym wyjaśniono etapy terapii CAR-T.
- Pacjent/opiekun powinien zawsze nosić przy sobie **Kartę pacjenta stosującego lek CARVYKTI® (cyltakabtagen autoleucel)**, aby nie zapomnieć o objawach przedmiotowych i podmiotowych CRS i toksyczności neurologicznej, które wymagają natychmiastowego leczenia. Należy poinformować pacjenta, aby okazał kartę każdemu pracownikowi ochrony zdrowia, zaangażowanemu w leczenie pacjenta.

Inne zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane: Przedłużająca się cytopenia

Częstość występowania ^{1,*}	Stopień 3/4 (%) po podaniu dawki w dniu 1	Stopień początkowy 3/4 (%), który nie powrócił ^a do ≤stopnia 2 do dnia 30	Stopień początkowy 3/4 (%), który nie powrócił ^a do ≤stopnia 2 do dnia 60	Wystąpienie stopnia 3/4 (%) >60. dnia (po początkowym ustąpieniu ^a stopnia 3/4)
Trombocytopenia	191 (48%)	132 (33%)	76 (19%)	14 (4%)
Neutropenia	381 (96%)	111 (28%)	44 (11%)	81 (21%)
Limfopenia	394 (99%)	97 (25%)	45 (11%)	91 (23%)
Niedokrwistość	184 (47%)	10 (3%)	10 (3%)	26 (7%)

^aWynik laboratoryjny z najgorszym stopniem toksyczności jest użyty dla danego dnia kalendarzowego. Definicja poprawy: muszą być 2 kolejne wyniki w stopniu ≤2 w różnych dniach, jeśli okres poprawy ≤10 dni.
Uwagi: W analizie uwzględniono wyniki badań laboratoryjnych oceniane po dniu 1. do dnia 100. dla badań MMY2001 i MMY2003 lub dnia 112 dla badania MMY3002, lub rozpoczęcie kolejnej terapii, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej, są uwzględnione w analizie.
Trombocytopenia: Stopień 3/4 - liczba płytek krwi <50 000 komórek/μl.
Neutropenia: Stopień 3/4 - liczba neutrofilów <1000 komórek/μl.
Limfopenia: Stopień 3/4 - liczba limfocytów <0,5×10⁹ komórek/l.
Niedokrwistość: stopień 3 – stężenie hemoglobiny <8 g/dl. Stopień 4 nie jest określony na podstawie wyników badań laboratoryjnych zgodnie z klasyfikacją NCI-CTCAE v5.
Wartości procentowe są oparte na liczbie leczonych pacjentów.

Czas do wystąpienia ¹	• U większości pacjentów mediana czasu od infuzji do pierwszego wystąpienia cytopenii stopnia 3. lub 4. wynosiła mniej niż dwa tygodnie, a większość pacjentów powróciła do stopnia 2. lub niższego do 30. dnia.
Monitorowanie i postępowanie ¹	• U pacjentów mogą występować cytopenie przez kilka tygodni po chemioterapii limfodeplecyjnej i infuzji cyltakabtagenu autoleucelu i należy wtedy postępować zgodnie z lokalnymi wytycznymi. • Należy kontrolować morfologię krwi przed i po infuzji cyltakabtagenu autoleucelu. W przypadku trombocytopenii należy rozważyć zastosowanie leczenia wspomagającego z przetoczeniem krwi. Przedłużająca się neutropenia jest związana ze zwiększonym ryzykiem zakażeń. Mieloidalne czynniki wzrostu, szczególnie GM-CSF, mogą potencjalnie pogorszyć objawy CRS i nie są zalecane w ciągu pierwszych 3 tygodni po podaniu cyltakabtagenu autoleucelu lub do czasu ustąpienia CRS.

1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ - 1,0 × 10⁶ komórek, dyspersja do infuzji. Charakterystyka Produktu Leczniczego
Dostępna na stronie: https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Poland/_Products/Carvykti/carvykti_smpc.pdf

^{*}Dane z połączonych badań (N=396): Badanie MMY2001 (N=106), które obejmowało pacjentów z głównej kohorty fazy 1b/2 (Stany Zjednoczone; n=97) oraz dodatkowej kohorty (Japonia; n=9), badanie fazy 2 MMY2003 (N=94) oraz badanie fazy 3 MMY3002 (N=196).

1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ - 1,0 × 10⁶ komórek, dyspersja do infuzji. Charakterystyka Produktu Leczniczego
Dostępna na stronie: https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Poland/_Products/Carvykti/carvykti_smpc.pdf

Zdarzenia niepożądane: Ciężkie zakażenia i gorączka neutropeniczna

Częstość występowania ^{1*}	- Zakażenia wystąpiły u 54% pacjentów (n=213); 18% pacjentów (n=73) doświadczyło zakażeń stopnia 3 lub 4, a zakażenia skutkujące zgonem (zapalenie płuc wywołane COVID-19, zapalenie płuc, posocznica, zapalenie jelita grubego wywołane przez <i>Clostridium difficile</i>, wstrząs septyczny, aspergiloza oskrzelowo-płucna, posocznica wywołana przez <i>Pseudomonas</i>, posocznica neutropeniczna i ropień płuc) wystąpiły u 4% pacjentów (n=17). Najczęściej zgłaszanymi ($\geq 2\%$) zakażeniami 3. lub wyższego stopnia były zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane COVID-19 i posocznica. - Neutropenię z gorączką zaobserwowano u 6% pacjentów, z czego 2% doświadczyło ciężkiej neutropenii z gorączką.
Monitorowanie ¹	Pacjenci powinni być monitorowani pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażenia przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia cyltakabtagenem autoleucelem i odpowiednio leczeni. Wiadomo, że zakażenia komplikują przebieg i postępowanie w przypadku współistniejącego CRS.
Postępowanie ¹	- Profilaktyczne leki przeciw drobnoustrojom powinny być podawane zgodnie z lokalnymi wytycznymi. - U pacjentów z istotnym klinicznie czynnym zakażeniem nie należy rozpoczynać leczenia cyltakabtagenem autoleucelem do czasu opanowania zakażenia. - W przypadku wystąpienia gorączki neutropenicznej należy ocenić zakażenie i odpowiednio je leczyć, stosując antybiotyki o szerokim spektrum działania, płyny i inne środki podtrzymujące, zgodnie ze wskazaniami medycznymi. - Pacjenci leczeni cyltakabtagenem autoleucelem mogą być narażeni na zwiększone ryzyko ciężkiego/śmiertelnego przebiegu zakażenia COVID-19. Należy poinformować pacjentów o znaczeniu środków zapobiegawczych.

Reaktywacja wirusa

Ogólnie ¹	- U pacjentów leczonych produktami leczniczymi skierowanymi przeciwko komórkom B może wystąpić reaktywacja HBV, w niektórych przypadkach prowadząca do piorunującego zapalenia wątroby, niewydolności wątroby i zgonu. - Obecnie brak doświadczeń dotyczących wytwarzania cyltakabtagenu autoleucelu u pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność wirusa HIV, aktywnego HBV lub aktywnego HCV. Przed pobraniem komórek do wytwarzania należy wykonać badania przesiewowe w kierunku HBV, HCV i HIV oraz innych czynników zakaźnych.
----------------------	---

¹Dane z połączonych badań (N=396): Badanie MMY2001 (N=106), które obejmowało pacjentów z głównej kohorty fazy 1b/2 (Stany Zjednoczone; n=97) oraz dodatkowej kohorty (Japonia; n=9), badanie fazy 2 MMY2003 (N=94) oraz badanie fazy 3 MMY3002 (N=196).

1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ - 1,0 × 10⁶ komórek, dyspersja do infuzji. Charakterystyka Produktu Leczniczego
Dostępna na stronie: https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Poland/_Products/Carvykti/carvykti_smpc.pdf

Zdarzenia niepożądane: Hipogammaglobulinemia

Częstość występowania ^{1*}	- U pacjentów otrzymujących cyltakabtagen autoleucel może wystąpić hipogammaglobulinemia. W połączonych badaniach (N=396) hipogammaglobulinemia wystąpiła u 34% pacjentów, przy czym 5% pacjentów doświadczyło hipogammaglobulinemii 3. stopnia. - Po infuzji u 91% (360/396) pacjentów leczonych cyltakabtagenem autoleucelem poziom immunoglobuliny G (IgG) w badaniach laboratoryjnych spadł poniżej 500 mg/dl. - Hipogammaglobulinemia jako działanie niepożądane lub laboratoryjny poziom IgG poniżej 500 mg/dl wystąpiła u 92% (364/396) pacjentów po podaniu infuzji.
Monitorowanie ¹	Należy kontrolować stężenie immunoglobulin po zakończeniu leczenia cyltakabtagenem autoleucelem.
Postępowanie ¹	- IVIG należy podawać w przypadku poziomu IgG poniżej 400 mg/dl. - Leczyć zgodnie ze standardowymi wytycznymi, w tym stosować profilaktykę antybiotykową i monitorowanie pod kątem zakażeń.

Nowotwory wtórne, w tym pochodzenia szpikowego i z limfocytów T

Ogólnie ¹	- U pacjentów leczonych cyltakabtagenem autoleucelem może dojść do rozwoju wtórnych nowotworów złośliwych. Zgłaszano przypadki nowotworów złośliwych z limfocytów T po leczeniu nowotworów hematologicznych za pomocą terapii komórkami CAR-T skierowanymi przeciwko BCMA lub CD19, w tym cyltakabtagenem autoleucelem. Nowotwory złośliwe z limfocytów T, w tym nowotwory złośliwe CAR-dodatnie, zgłaszano w ciągu kilku tygodni, a nawet kilku lat po podaniu terapii komórkami CAR-T skierowanymi przeciwko CD19 lub BCMA. Odnotowano przypadki śmiertelne. - U pacjentów po infuzji cyltakabtagenu autoleucelu wystąpiły przypadki zespołu mielodysplastycznego (MDS) i ostrej białaczki szpikowej (AML), w tym przypadki ze skutkiem śmiertelnym.
Postępowanie ¹	Pacjenci powinni być monitorowani przez całe życie pod kątem wystąpienia wtórnych nowotworów złośliwych. W przypadku wystąpienia wtórnych nowotworów należy skontaktować się z firmą w celu zgłoszenia oraz uzyskania wskazówek dotyczących pobrania próbek od pacjenta do badań w kierunku wtórnego nowotworu pochodzenia z limfocytów T. W przypadku pacjentów zakażonych wirusem HIV należy skontaktować się z firmą w celu przeprowadzenia badań na obecność wtórnych nowotworów, w tym również tych, które nie mają pochodzenia z limfocytów T.

¹Dane z połączonych badań (N=396): Badanie MMY2001 (N=106), które obejmowało pacjentów z głównej kohorty fazy 1b/2 (Stany Zjednoczone; n=97) oraz dodatkowej kohorty (Japonia; n=9), badanie fazy 2 MMY2003 (N=94) oraz badanie fazy 3 MMY3002 (N=196).

1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ - 1,0 × 10⁶ komórek, dyspersja do infuzji. Charakterystyka Produktu Leczniczego
Dostępna na stronie: https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Poland/_Products/Carvykti/carvykti_smpc.pdf

Nadwrażliwość

Ogólnie ¹	• Podczas infuzji cyltakabtagenu autoleucelu mogą wystąpić reakcje alergiczne. Ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja, mogą wystąpić w związku z zawartością dimetylosulfotlenku (DMSO) lub pozostałości kanamycyny w cyltakabtagenie autoleucelu.
Monitorowanie ¹	• Pacjentów należy uważnie obserwować przez 2 godziny po podaniu infuzji pod kątem objawów ciężkiej reakcji.
Postępowanie ¹	• Należy niezwłocznie podjąć leczenie i odpowiednio postępować z pacjentami w zależności od nasilenia reakcji nadwrażliwości.

Obserwacja długoterminowa

Długość okresu obserwacji

- Po wypisaniu pacjenta z ośrodka CAR-T, zespół CAR-T będzie regularnie otrzymywał od ośrodka kierującego informacje na temat średnio- i długoterminowych wyników leczenia pacjenta.
- Oczekuje się, że pacjenci zapiszą się do rejestru i będą obserwowani w celu lepszego zrozumienia długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności cyltakabtagenu autoleucelu.¹

1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ - 1,0 × 10⁸ komórek, dyspersja do infuzji. Charakterystyka Produktu Leczniczego
Dostępna na stronie: https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Poland/_Products/Carvykti/carvykti_smpc.pdf

Uwagi dodatkowe

COVID-19

- Należy przestrzegać wszystkich krajowych wytycznych i stosować się do wszystkich krajowych ograniczeń.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn¹

- Cyltakabtagen autoleucel ma duży wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ze względu na możliwość wystąpienia zdarzeń neurologicznych, pacjenci otrzymujący cyltakabtagen autoleucel są narażeni na ryzyko wystąpienia zaburzeń świadomości lub koordynacji w ciągu 8 tygodni po infuzji cyltakabtagenu autoleucelu.
- Pacjentom należy zalecić powstrzymanie się od prowadzenia pojazdów i wykonywania niebezpiecznych zawodów lub czynności, takich jak: obsługa ciężkich lub potencjalnie niebezpiecznych maszyn w tym początkowym okresie oraz w przypadku ponownego wystąpienia jakichkolwiek objawów neurologicznych.

Oddawanie krwi, narządów, tkanek i komórek¹

- Pacjenci leczeni cyltakabtageniem autoleucelem nie powinni oddawać krwi, narządów, tkanek i komórek do przeszczepień.

Szczepionki zawierające żywe drobnoustroje¹

- Nie badano bezpieczeństwa uodporniania za pomocą szczepionek zawierających żywe wirusy podczas leczenia cyltakabtageniem autoleucelem lub po jego zakończeniu. Zapobiegawczo, nie zaleca się szczepienia szczepionkami zawierającymi żywe wirusy przez co najmniej 6 tygodni przed rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej, podczas leczenia cyltakabtageniem autoleucelem i do czasu powrotu odporności po leczeniu cyltakabtageniem autoleucelem.

Zakłócenia wyników badań wirusologicznych¹

- Ze względu na ograniczone i krótkie odcinki identycznej informacji genetycznej pomiędzy wektorem lentiwirusowym stosowanym do wytwarzania cyltakabtagenu autoleucelu oraz HIV, niektóre testy na obecność kwasu nukleinowego HIV (NAT) mogą dawać fałszywie dodatnie wyniki.

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet¹

- U kobiet w wieku rozrodczym należy sprawdzić czy kobieta nie jest w ciąży przed rozpoczęciem leczenia cyltakabtageniem autoleucelem.

1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ - 1,0 × 10⁸ komórek, dyspersja do infuzji. Charakterystyka Produktu Leczniczego
Dostępna na stronie: https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Poland/_Products/Carvykti/carvykti_smpc.pdf

- Brak wystarczających danych dotyczących narażenia, aby przedstawić zalecenia dotyczące czasu trwania antykoncepcji po zakończeniu leczenia cyltakabtagenem autoleucelem.
- Informacje na temat konieczności stosowania antykoncepcji u pacjentek otrzymujących chemioterapię limfodeplecyjną, patrz: druki informacyjne produktów stosowanych w chemioterapii limfodeplecyjnej.

Ciąża¹

- Brak dostępnych danych dotyczących stosowania cyltakabtagenu autoleucelu u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących toksycznego wpływu cyltakabtagenu autoleucelu na reprodukcję i rozwój. Nie wiadomo, czy cyltakabtagen autoleucel może przenikać do płodu i działać toksycznie na płód. Z tego względu nie zaleca się cyltakabtagenu autoleucelu kobietom w ciąży lub kobietom w wieku rozrodczym niestosującym antykoncepcji. Kobiety w ciąży należy poinformować o możliwości wystąpienia ryzyka dla płodu.
- Ciążę po leczeniu cyltakabtagenem autoleucelem należy omówić z lekarzem prowadzącym.
- U kobiet w ciąży, które otrzymywały cyltakabtagen autoleucel, może wystąpić hipogammaglobulinemia. Należy rozważyć ocenę stężenia immunoglobulin u noworodków matek leczonych cyltakabtagenem autoleucelem.

Karmienie piersią¹

- Nie wiadomo, czy cyltakabtagen autoleucel przenika do mleka ludzkiego. Kobiety karmiące piersią należy poinformować o potencjalnym ryzyku dla niemowlęcia karmionego piersią.
- Po podaniu cyltakabtagenu autoleucelu decyzję o rozważeniu karmienia piersią należy omówić z lekarzem prowadzącym.

Płodność¹

- Brak danych dotyczących wpływu cyltakabtagenu autoleucelu na płodność. Wpływ cyltakabtagenu autoleucelu na płodność samców i samic nie był oceniany w badaniach na zwierzętach.

Dostępne źródła

Charakterystyka Produktu Leczniczego CARVYKTI®:

https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Poland/_Products/Carvykti/carvykti_smpc.pdf



1. CARVYKTI 3,2 × 10⁶ - 1,0 × 10⁸ komórek, dyspersja do infuzji. Charakterystyka Produktu Leczniczego
Dostępna na stronie: https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Poland/_Products/Carvykti/carvykti_smpc.pdf

Słowniczek

AML	Ostra białaczka szpikowa
ASTCT	Amerykańskie Towarzystwo Transplantacji i Terapii Komórkowych
BCMA	Antygen dojrzewania komórek B
BiPAP	Dwupoziomowe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych
CAR	Chimeryczny receptor antygenowy
CD	Klaster różnicowania
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
CPAP	Ciągłe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych
CRS	Zespół uwalniania cytokin
CT	Tomografia komputerowa
CTCAE	Wspólne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych
CVVHD	Ciągła hemodializa żylna-żylna
DMSO	Dimetylosulfotlenek
EBMT-JACIE	Europejskie Towarzystwo Przeszczepiania Krwi i Szpiku - Wspólna Komisja Akredytacyjna ISCT-Europe & EBM T
EEG	Elektroencefalogram
GBS	Zespół Guillain-Barré
GM-CSF	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów-makrofagów
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B
HCP	Fachowy pracownik ochrony zdrowia
HCV	Wirusowe zapalenie wątroby typu C
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności
HLH	Limfohistiocytoza hemofagocytarna
ICANS	Zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego

ICE	Encefalopatia związana z komórkami efektorowymi układu odpornościowego
ICP	Ciśnienie śródczaszkowe
ICU	Oddział intensywnej terapii
IgG	Immunoglobulina G
IV	Dożylnie
IVIG	Immunoglobulina dożylna
MDS	Zespół mielodysplastyczny
MMSE	Skrócony test stanu psychicznego
MNT	Toksyczność ruchowa i neurokognitywna
MOCA	Skala Oceny Funkcji Poznawczych Montreal
MRI	Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
RMP	Plan zarządzania ryzykiem
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego

Zgłaszanie zdarzeń niepożądanych

- Należy zgłaszać podejrzewane działania niepożądane po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu. Dzięki temu możliwe jest stałe monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka związanego z produktem leczniczym.
- Lekarze proszeni są o zgłaszanie wszelkich podejrzewanych działań niepożądanych za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel. +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <http://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również do firmy Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o: telefonicznie (+48 22 237 60 00) lub pocztą elektroniczną (JanssenPVPoland@its.jnj.com).
- W celu poprawy identyfikacji produktu leczniczego cyltakabtagen autoleucel, przy zgłaszaniu zdarzenia niepożądanego należy wyraźnie odnotować nazwę handlową i numer serii (Lot) podawanego produktu.
- Zgłaszając podejrzenie wystąpienia działań niepożądanych, należy podać jak najwięcej informacji, w tym informacje o historii choroby, wszelkich jednocześnie stosowanych lekach, dacie początku wystąpienia działania i leczenia.

Załącznik

Klasyfikacja CRS na podstawie konsensusu ASTCT¹

Parametr CRS	Stopień 1	Stopień 2	Stopień 3	Stopień 4
Gorączka*	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$
Z				
Hipotensją	Nie dotyczy	Niewymagające wazopresorów	Wymagające wazopresorów z lub bez wazopresyny	Wymagające wielokrotnego podawania wazopresorów (z wyjątkiem wazopresyny)
I/lub†				
Hipoksją	Nie dotyczy	Zapotrzebowanie na tlen z kaniuli nosowej o niskim przepływie‡ lub przedmuchu	Zapotrzebowanie na tlen za pomocą kaniuli nosowej o wysokim przepływie,‡ maski twarzowej, maski tlenowej z workiem lub maski Venturiego	Konieczność stosowania tlenu pod dodatnim ciśnieniem (np. CPAP, BiPAP, intubacja i wentylacja mechaniczna)

ASTCT znane wcześniej jako ASBMT (Amerykańskie Towarzystwo Przeszczepiania Krwi i Szpiku). Toksyczności narządowe związane z CRS można oceniać zgodnie z Wspólnymi Kryteriami Terminologicznymi dla Zdarzeń Niepożądanych (CTCAE) wersja 5.0, ale nie mają wpływu na klasyfikację CRS.

*Gorączkę definiuje się jako temperaturę $\geq 38^{\circ}\text{C}$, która nie wynika z żadnej innej przyczyny. W przypadku pacjentów z CRS, którzy otrzymują leki przeciwochorobowe lub terapię antycytokinową, taką jak tocilizumab lub steroidy, występowanie gorączki nie jest już wymagane do późniejszej oceny ciężkości CRS. W tym przypadku o ocenie CRS decyduje niedociśnienie tętnicze i/lub hipoksja. † O stopniu ciężkości CRS decyduje poważniejsze zdarzenie: hipotensja lub hipoksja, których nie można przypisać żadnej innej przyczynie. Na przykład pacjent z temperaturą $39,5^{\circ}\text{C}$, hipotensją wymagającą podania 1 wazopresora i hipoksją wymagającą zastosowania kaniuli nosowej o niskim przepływie jest klasyfikowany jako pacjent z CRS stopnia 3. ‡Kaniulę nosową o małym przepływie to tlen dostarczany z prędkością $<6\text{ l/min}$. Mały przepływ obejmuje również podawanie tlenu metodą "przedmuchu", czasami stosowaną w pediatrii. Kaniula donosowa o dużym przepływie to tlen podawany z prędkością $>6\text{ l/min}$

Reprint z Biol Blood Marrow Transplant, 25(4), Lee DW, et al., ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells, 625–638, Copyright (2022), with permission from Elsevier.

1. Lee DW, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25(4):625–638.

Załącznik

Klasyfikacja ICANS u dorosłych na podstawie konsensusu ASTCT ¹				
Toksyczne działanie na układ nerwowy	Stopień 1	Stopień 2	Stopień 3	Stopień 4
Wynik ICE*	7–9	3–6	0–2	0 (pacjent jest nieprzytomny i nie jest w stanie przeprowadzić oceny ICE)
Obniżony poziom świadomości [†]	Spontaniczne przebudzenie	Przebudzenie na głos	Przebudzenie tylko na bodziec dotykowy	Pacjent pozostaje bez świadomości lub wymaga energicznych lub powtarzających się bodźców dotykowych, aby się obudzić. Stupor lub śpiączka
Drgawki	N/A	N/A	Każdy napad kliniczny, ogniskowy lub uogólniony, który szybko ustępuje, lub napady niekonwulsyjne w EEG, które ustępują po interwencji	Drgawki, zagrażający życiu przedłużający się napad drgawkowy (>5 min), lub powtarzające się napady kliniczne lub elektryczne bez powrotu do poziomu wyjściowego pomiędzy nimi
Zaburzenia motoryczne [‡]	N/A	N/A	N/A	Głębokie ogniskowe osłabienie ruchowe, takie jak niedowład połowiczny lub niedowład poprzeczny
Podwyższone ICP/obrzęk mózgu	N/A	N/A	Ogniskowy/ miejscowy obrzęk w badaniach neuroobrazowych [§]	Rozproszony obrzęk mózgu w badaniu neuroobrazowym; postawa decerebralna lub dekortykalna, lub porażenie nerwu czaszkowego VI lub obrzęk tarczy nerwu wzrokowego lub triada Cushinga

Stopień ICANS jest określany na podstawie najcięższego zdarzenia (wynik ICE, poziom świadomości, napad drgawek, zaburzenia ruchowe, podwyższone ICP/obrzęk mózgu), którego nie można przypisać żadnej innej przyczynie. Na przykład, pacjent z wynikiem ICE 3, u którego wystąpił napad uogólniony, jest klasyfikowany jako pacjent z ICANS stopnia 3.

*Pacjent z wynikiem ICE równym 0 może być zaklasyfikowany do stopnia ICANS 3, jeśli jest przytomny i ma afazję globalną. Pacjent z wynikiem ICE równym 0 może być zaklasyfikowany do stopnia ICANS 4 , jeśli nie jest przytomny¹. Obniżony poziom świadomości nie powinien wynikać z żadnej innej przyczyny (np. brak leków uspokajających). [†]Drżenia i mioklonie związane z terapią komórkami efektorowymi układu odpornościowego mogą być oceniane zgodnie z CTCAE w wersji 5.0, ale nie mają wpływu na klasyfikację ICANS. [§]Krwotok śródczaszkowy z towarzyszącym obrzękiem lub bez niego nie jest uznawany za cechę neurotoksyczności i nie jest uwzględniany w klasyfikacji ICANS. Może być oceniany zgodnie z CTCAE wersją 5.0.

Reprint z Biol Blood Marrow Transplant, 25(4), Lee DW, et al., ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells, 625–638, Copyright (2022), with permission from Elsevier.

1. Lee DW, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25(4):625–638.

Informacje dla pracowników ochrony zdrowia w ośrodku CAR-T

Wynik ICE ¹		
	ICE	
Orientacja	Orientacja co do roku, miesiąca, miasta, szpitala	4 punkty
Nazewnictwo	Umiejętność nazwania 3 przedmiotów (np. wskazania na zegar, długopis, guzik)	3 punkty
Wykonywanie poleceń	Umiejętność wykonywania prostych poleceń („pokaż mi 2 palce” lub „Zamknij oczy i wystaw język”)	1 punkt
Umiejętność pisania	Umiejętność pisania standardowego zdania (np.: "Naszym narodowym ptakiem jest orzeł bielik")	1 punkt
Uwaga	Umiejętność liczenia wstecz od 100 przez 10	1 punkt

Reprint z Biol Blood Marrow Transplant, 25(4), Lee DW, et al., ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells, 625–638, Copyright (2022), with permission from Elsevier.

1. Lee DW, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25(4):625–638.

