



Lääketurvatietao

CARVYKTI®
(siltakabtageeniatoleuseeli)

Riskienhallintamateriaalit CAR-T-hoitokeskuksen hoitohenkilöstölle



Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveysahuollon ammatillaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Katso sivulta 23, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

CAR-T-soluhoidon prosessi	4–5
Potilaan kliininen tutkiminen ennen infuusiota ja haittavaikutusten ehkäiseminen	4
CAR-T-soluinfuusio	5
Haittavaikutukset: sytokiinioireyhtymä	6–11
Haittavaikutukset: neurologinen toksisuus	12–19
Haittavaikutukset: Sekundaariset maligniteetit mukaan luettuina myeloidi- ja T-soluperäiset sekundaariset syövät	20
Potilaan informoiminen	21
Vaikutukset ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn	22
Haittavaikutuksista ilmoittaminen	23
Lisätietoja	23
Sanasto	24
Muistiinpanoja	25–26

CAR-T-soluhoidtoprosessi

Potilaan kliininen tutkiminen ennen infuusiota ja haittavaikutusten ehkäiseminen

- Potilaat, joilla on aktiivinen tai on anamneesissa merkittävä keskushermostosairaus tai munuaisten, maksan, keuhkojen tai sydämen riittämätön toiminta, ovat todennäköisesti alttiimpia haittavaikutusten seurauksille ja tarvitsevat siten erityistä huomiota. Siltakabtageeniautoleuseeli-valmisteen käytöstä potilaille, joilla myelooma on levinnyt keskushermostoon tai joilla on ennestään muu kliinisesti oleellinen keskushermostosairaus, ei ole kokemusta.¹
- Infektioihin pitää antaa asianmukainen hoito tai estohoito, ja aktiivisten infektioiden paraneminen täysin pitää varmistaa ennen siltakabtageeniautoleuseeli-infuusiota. Infektioita voi ilmetä myös samanaikaisesti sytokiinioireyhtymän kanssa, ja ne voivat lisätä kuolemaan johtavan tapahtuman riskiä.¹
- Siltakabtageeniautoleuseeli-infuusion antoa pitää siirtää myöhemmäksi, jos potilaalla on jokin seuraavista sairauksista:
 - kliinisesti merkittävä aktiivinen infektio tai tulehdustiloja¹
 - lymfosyyttejä vähentävästä syklofosfamidi- ja fludarabiiniesihoidosta aiheutunut ≥ 3 . asteen ei-hematologinen toksisuus, lukuun ottamatta 3. asteen pahoinvointia, oksentelua, ripulia tai ummetusta. Siltakabtageeniautoleuseeli-infuusiota pitää siirtää, kunnes nämä tapahtumat lievenevät ≤ 1 . asteeseen.¹
 - aktiivinen käännteishyljintä.¹
- Potilaille, joilla on suuri kasvaintaakka, pitää harkita lähtötilanteen tautikuorman vähentämistä siltahoidolla ennen siltakabtageeniautoleuseeli-infuusiota, jotta voidaan vähentää neurologisen toksisuuden kehittymisen riskiä.¹

1. CARVYKTI 3,2 x 10⁶ – 1 x 10⁸ solua infuusioneste, dispersio. Valmisteyhteenveto.

CAR-T-soluintfuusio

- Kaikille potilaille pitää antaa 30–60 minuuttia ennen siltakabtageeniautoleuseeli-infuusiota seuraava infuusion esilääkitys:
 - kuumetta alentavaa lääkettä (650–1 000 mg parasetamolia suun kautta tai laskimoon (i.v.))¹
 - antihistamiinia (25–50 mg difenhydramiinia suun kautta tai laskimoon (i.v.) tai vastaava lääkeitys).¹
- Lääkevalmistetta ei saa sulattaa ennen kuin se on tarkoitus käyttää. Siltakabtageeniautoleuseeli-valmisteen sulatuksen ja infuusion ajankohdat on koordinoitava; infuusion ajankohta on vahvistettava etukäteen ja sulatuksen aloitus on ajoitettava siten, että siltakabtageeniautoleuseeli on käytettävissä infuusioon, kun potilas on valmis. Lääkevalmiste pitää antaa heti sulatuksen jälkeen, ja infuusion pitää olla annettuna 2,5 tunnin kuluessa sulatuksesta.¹
- Siltakabtageeniautoleuseeli on tarkoitettu annettavaksi vain laskimoon¹ (i.v.) (katso valmisteyhteenvedosta tai siltakabtageeniautoleuseelin käsittelyohjeesta tarkemmat tiedot siltakabtageeniautoleuseeli-infuusion käsittelystä ja valmistamisesta sekä antoprosessista).

1. CARVYKTI 3,2 x 10⁶ – 1 x 10⁸ solua infuusioneste, dispersio. Valmisteyhteenveto.

Haittavaikutukset: sytokiinioireyhtymä

- CAR-T-soluhoidon liittyviä mahdollisia haittavaikutuksia ovat (muun muassa) sytokiinioireyhtymä ja neurologinen toksisuus.
- CAR-T-hoitokeskuksen hoitohenkilöstö huolehtii näiden haittavaikutusten hoidosta.
- Potilaiden pitää olla pätevän hoitokeskuksen päivittäisessä seurannassa 14 päivän ajan siltakabtageniautoleuseeli-infuusion jälkeen ja sen jälkeen säännöllisin väliajoin vielä 2 viikkoa siltakabtageniautoleuseeli-infuusion jälkeen, jotta sytokiinioireyhtymän oireet ja löydökset, neurologiset tapahtumat ja muu toksisuus voidaan havaita.¹
- Potilaita on ohjeistettava olemaan pätevän hoitokeskuksen lähiseudulla vähintään 4 viikon ajan infuusion jälkeen.¹
- Potilaita pitää neuvoa hakeutumaan välittömästi lääkärinhoitoon, jos heille ilmaantuu milloin tahansa sytokiinioireyhtymän oireita tai löydöksiä.¹

Haittavaikutukset: sytokiinioireyhtymä

Oireet ^{1,*}	• Löydöksiä voivat olla mm. kuume (johon voi liittyä vilunpuistatuksia), vilunväristykset, hypotensio, hypoksia ja maksaentsyymiarvojen suureneminen. Sytokiinioireyhtymän mahdollisesti henkeä uhkaavia komplikaatioita voivat olla sydämen toimintahäiriöt, neurologinen toksisuus ja hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi (HLH). Potilailla, joille hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi kehittyy, voi olla lisääntynyt vaikea-asteisten verenvuotojen riski. Jos potilaalla on vaikea-asteinen tai hoitoon reagoimaton sytokiinioireyhtymä, hemofagosyyttisen lymfohistiosytoosin tutkimista pitää harkita.
Vaikea-asteisen sytokiinioireyhtymän riskitekijät ¹	• Suuri kasvaintaakka ennen infuusiota, aktiivinen infektio ja varhaisessa vaiheessa ilmenevä kuume tai kuumeen jatkuminen, kun oireenmukaista hoitoa on annettu 24 tunnin ajan.
Ilmaantuvuus ^{1,*}	• Sytokiinioireyhtymää raportoitiin 83 %:lla potilaista (n = 330); 79 %:lla potilaista (n = 314) oli 1. asteen tai 2. asteen sytokiinioireyhtymätapahtumia, 4 %:lla (n = 15) potilaista oli 3. asteen tai 4. asteen sytokiinioireyhtymätapahtumia ja < 1 %:lla (n = 1) potilaista oli 5. asteen sytokiinioireyhtymätapahtuma. 98 % potilaista (n = 324) toipui sytokiinioireyhtymästä.
Aika oireiden alkamiseen ^{1,*}	• Aika sytokiinioireyhtymän ilmenemiseen voi vaihdella eri CAR-T-soluhoidojen välillä. Kliinisissä tutkimuksissa siltakabtageniautoleuseeli-infuusiosta (päivä 1) sytokiinioireyhtymän ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 7 päivää (vaihteluväli: 1–23 päivää) . Noin 83 %:lla potilaista sytokiinioireyhtymä ilmaantui kolmannen siltakabtageniautoleuseeli-infuusion jälkeisen päivän jälkeen.
Kesto ^{1,*}	• Sytokiinioireyhtymän oireiden kesto (mediaani) oli 4 päivää (vaihteluväli: 1–18 päivää) kaikilla paitsi yhdellä potilaalla. Tällä yhdellä potilaalla sytokiinioireyhtymä kesti 97 päivää ja siihen liittyi komplisoivana tekijänä sekundaarinen hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi, joka johti myöhemmin kuolemaan. 89 %:lla potilaista sytokiinioireyhtymä kesti ≤ 7 päivää.

*Tiedot yhdistetyistä tutkimuksista (n = 396): MMY2001-tutkimus (n = 106), jossa oli mukana potilaita pääasiallisesta vaiheen 1b/2 kohortista (Yhdysvallat; n = 97) sekä lisäkohortista (Japani; n = 9), vaiheen 2 MMY2003-tutkimuksesta (n = 94) ja vaiheen 3 MMY3002-tutkimuksesta (n = 196).
1. CARVYKT 3,2 x 10⁶ – 1 x 10⁸ solua infuusioneste, dispersio. Valmisteyhteenveto.

Haittavaikutukset: sytokiinioireyhtymä

Seuranta	• Potilaiden pitää olla pätevän hoitokeskuksen päivittäisessä seurannassa 14 päivän ajan sytokiinioireyhtymän oireiden ja löydösten varalta siltakabtageniautoleuseeli-infuusion jälkeen ja sen jälkeen säännöllisin väliajoin vielä kaksi viikkoa siltakabtageniautoleuseeli-infuusion jälkeen. ¹ • Seurattavia parametreja ovat ruumiinlämpö, verenpaine ja happisaturaatio. ² Potilaita pitää neuvoa hakeutumaan välittömästi lääkärinhoitoon, jos heille ilmaantuu milloin tahansa sytokiinioireyhtymän oireita tai löydöksiä. ¹
Luokitus	• Katso sytokiinioireyhtymän vaikeusasteen luokittelua koskevat ohjeet hoitokeskuksen CAR-T-soluhoidon koskevasta vakioidusta toimintaohjeesta (SOP) tai ohjeistoista. • Sytokiinioireyhtymän uusimman luokitusjärjestelmän on laatinut American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT).
Hoito ¹	• Pätevässä hoitokeskuksessa on ennen infusointia oltava käytettävissä ainakin yksi annos tosilitsumabia sytokiinioireyhtymän varalta, ja lisäannos on oltava saatavilla aina 8 tunnin kuluessa edellisestä annoksesta. Poikkeuksellisessa tilanteessa, jossa tosilitsumabia ei ole Euroopan lääkeviraston saatavuushäiriöluettelossa mainitun saatavuushäiriön vuoksi saatavissa, tosilitsumabin sijaan on ennen infuusiota oltava käytettävissä sopivia vaihtoehtoisia menetelmiä sytokiinioireyhtymän hoitoon. • Potilas pitää tutkia heti sytokiinioireyhtymän ensimmäisten oireiden ilmetessä sairaalahoidon ja tukihoidon sekä tosilitsumabihoitoon tarpeen suhteen tai tosilitsumabi- ja kortikosteroidihoito pitää aloittaa jäljempänä olevan taulukon 1 mukaisesti. • Jos sytokiinioireyhtymän aikana epäillään samanaikaista neurologista toksisuutta, anna: - kortikosteroideja taulukoissa 1 ja 2 mainittujen sytokiinioireyhtymän ja neurologisen toksisuuden vaikeusasteiden perusteella aggressiivisemmän toimenpiteen mukaisesti. - tosilitsumabia taulukossa 1 mainitun sytokiinioireyhtymän vaikeusasteen mukaisesti. - kohtauksia estävää lääkitystä taulukossa 2 mainitun neurologisen toksisuuden mukaisesti.

Taulukko 1. Sytokiinioireyhtymän vaikeusaste ja hoito-ohjeet¹

Sytokiinioireyhtymän vaikeusaste ^a	Tosilitsumabi ^b	Kortikosteroidit ^c
1. aste Ruumiinlämpö ≥ 38 °C ^d	• 8 mg/kg tosilitsumabia laskimoon (i.v.) 1 tunnin aikana (enintään 800 mg) voidaan harkita.	• Ei oleellinen.

^aPerustuu ASTCT 2019 -luokitusjärjestelmään (Lee et al. 2019), jota on muokattu lisäämällä elintoksisuus. ^bKs. tarkemmat tiedot tosilitsumabin valmistetiedoista. Harkitse vaihtoehtoisia menetelmiä. ^cJatka kortikosteroidien käyttöä, kunnes tapahtuma on vaikeusasteeltaan 1. aste tai lievempi; lopeta steroidihoito annosta vähitellen pienentämällä, jos kortikosteroidin kokonaisaltistus ylittää 3 päivää. ^dLiittyy sytokiinioireyhtymään. Hypotensio tai hypoksian yhteydessä ei aina esiinny kuumetta, sillä toimenpiteet, kuten kuumetta alentavat lääkkeet tai antisytokiinihoito (esim. tosilitsumabi tai steroidit), voivat peittää sen. Kuumeettomuus ei vaikuta sytokiinioireyhtymän hoitopäätökseen. Siinä tapauksessa sytokiinioireyhtymän hoitoa ohjaavat hypotensio ja/tai hypoksia ja vaikeampiasteinen oire, joka ei liity mihinkään muuhun syyhyn.
1. CARVYKT 3,2 x 10⁶ – 1 x 10⁸ solua infuusioneste, dispersio. Valmisteyhteenveto.
2. Neelapu SS, et al. Nat Rev Clin Oncol. 2018;15(1):47–62.

Hoito (jatkuu) ¹	Sytokiinioireyhtymän vaikeusaste ^a	Tosilitsumabi ^b	Kortikosteroidit ^c
	2. aste Oireet edellyttävät kohtalaisia toimenpiteitä ja vastaavat niihin. Ruumiinlämpö ≥ 38 °C ^d ja hypotensio, joka ei vaadi vasopressoreita, ja/tai hypoksia, joka vaatii happihoitoa happiviiksillä ^e tai blow-by-menetelmällä tai 2. asteen elintoksisuus.	• Anna 8 mg/kg tosilitsumabia laskimoon 1 tunnin aikana (enintään 800 mg). • Toista tosilitsumabin anto tarvittaessa 8 tunnin välein, jos potilas ei vastaa enintään 1 litran laskimonsisäiseen (i.v.) nestehoitoon tai lisähapen lisäämiseen.	• Harkitse 1 mg/kg metyyliprednisolonia laskimoon kahdesti päivässä tai deksametasonia (esim. 10 mg laskimoon 6 tunnin välein).
		• Ellei paranemista havaita 24 tunnin kuluessa tai jos eteneminen on nopeaa, toista tosilitsumabi-hoito ja suureнна deksametasoniannosta (20 mg laskimoon 6–12 tunnin välein). • Harkitse kahden tosilitsumabiannoksen jälkeen vaihtoehtoisia antisytokiiniilääkkeitä. ^f • Älä ylitä kolmea tosilitsumabiannosta 24 tunnissa tai yhteensä neljää annosta.	

^aPerustuu ASTCT 2019 -luokitusjärjestelmään (Lee et al. 2019), jota on muokattu lisäämällä elintoksisuus. ^bKs. tarkemmat tiedot tosilitsumabin valmistetiedoista. Harkitse vaihtoehtoisia menetelmiä. ^cJatka kortikosteroidien käyttöä, kunnes tapahtuma on vaikeusasteeltaan 1. aste tai lievempi; lopeta steroidihoito annosta vähitellen pienentämällä, jos kortikosteroidin kokonaisaltistus ylittää 3 päivää. ^dLiittyy sytokiinioireyhtymään. Hypotension tai hypoksian yhteydessä ei aina esiinny kuumetta, sillä toimenpiteet, kuten kuumetta alentavat lääkkeet tai antisytokiinihoito (esim. tosilitsumabi tai steroidit), voivat peittää sen. Kuumeettomuus ei vaikuta sytokiinioireyhtymän hoitopäätökseen. Siinä tapauksessa sytokiinioireyhtymän hoitoa ohjaavat hypotensio ja/tai hypoksia ja vaikeampiasteinen oire, joka ei liity mihinkään muuhun syyhyn. ^ePienivirtauksiset happiviikset ≤ 6 l/min; suurivirtauksiset happiviikset > 6 l/min. ^fHoitoon vastaamattomaan sytokiinioireyhtymään voidaan harkita hoitokeskuksen käytännön mukaan sytokiineihin kohdentuvia monoklonaalisia vasta-aineita (esimerkiksi IL-1:n antagonisteja, kuten anakinraa).¹

1. CARVYKTI 3,2 x 10⁶ – 1 x 10⁸ solua infuusioneste, dispersio. Valmisteyhteenveto.

Hoito (jatkuu) ¹	Sytokiinioireyhtymän vaikeusaste ^a	Tosilitsumabi ^b	Kortikosteroidit ^c
	3. aste Oireet edellyttävät aggressiivisia toimenpiteitä ja vastaavat niihin. Ruumiinlämpö ≥ 38 °C ^d ja hypotensio, joka edellyttää yhtä vasopressoria ja mahdollisesti vasopressiinia, ja/tai hypoksia, joka edellyttää happihoitoa suurivirtauksisilla happiviiksillä ^e , happimaskilla, varaajapussillisella maskilla tai venturimaskilla tai 3. asteen elintoksisuus tai 4. asteen hypertransaminasemia.	• 2. asteen mukaisesti. • Ellei paranemista havaita 24 tunnin kuluessa tai jos eteneminen on nopeaa, toista tosilitsumabi-hoito ja suureнна deksametasoniannosta (20 mg laskimoon 6–12 tunnin välein). • Ellei paranemista havaita 24 tunnin kuluessa tai jos nopea eteneminen jatkuu, vaihda hoidoksi 2 mg/kg metyyliprednisolonia laskimoon 12 tunnin välein. • Harkitse kahden tosilitsumabiannoksen jälkeen vaihtoehtoisia antisytokiiniilääkkeitä. ^f • Älä ylitä kolmea tosilitsumabiannosta 24 tunnissa tai yhteensä neljää annosta.	• Anna 1 mg/kg metyyliprednisolonia laskimoon kahdesti päivässä tai deksametasonia (esim. 10 mg laskimoon 6 tunnin välein).

^aPerustuu ASTCT 2019 -luokitusjärjestelmään (Lee et al. 2019), jota on muokattu lisäämällä elintoksisuus. ^bKs. tarkemmat tiedot tosilitsumabin valmistetiedoista. Harkitse vaihtoehtoisia menetelmiä. ^cJatka kortikosteroidien käyttöä, kunnes tapahtuma on vaikeusasteeltaan 1. aste tai lievempi; lopeta steroidihoito annosta vähitellen pienentämällä, jos kortikosteroidin kokonaisaltistus ylittää 3 päivää. ^dLiittyy sytokiinioireyhtymään. Hypotension tai hypoksian yhteydessä ei aina esiinny kuumetta, sillä toimenpiteet, kuten kuumetta alentavat lääkkeet tai antisytokiinihoito (esim. tosilitsumabi tai steroidit), voivat peittää sen. Kuumeettomuus ei vaikuta sytokiinioireyhtymän hoitopäätökseen. Siinä tapauksessa sytokiinioireyhtymän hoitoa ohjaavat hypotensio ja/tai hypoksia ja vaikeampiasteinen oire, joka ei liity mihinkään muuhun syyhyn. ^ePienivirtauksiset happiviikset ≤ 6 l/min; suurivirtauksiset happiviikset > 6 l/min. ^fHoitoon vastaamattomaan sytokiinioireyhtymään voidaan harkita hoitokeskuksen käytännön mukaan sytokiineihin kohdentuvia monoklonaalisia vasta-aineita (esimerkiksi IL-1:n antagonisteja, kuten anakinraa).¹

1. CARVYKTI 3,2 x 10⁶ – 1 x 10⁸ solua infuusioneste, dispersio. Valmisteyhteenveto.

Hoito (jatkuu) ¹	Sytokiinioireyhtymän vaikeusaste ^a	Tosilitsumabi ^b	Kortikosteroidit ^c
	4. aste Henkeä uhkaavia oireita. Respiraattorituen tarve, jatkuva venovenootsinen hemodialyysi (CVVHD). Ruumiinlämpö ≥ 38 °C ^d ja hypotensio, joka edellyttää useita vasopressoreita (vasopressiini pois lukien), ja/tai hypoksia, joka edellyttää ylipainehengityshoitoa (esim. CPAP, BiPAP, intubaatio ja hengityskonehoito) tai 4. asteen elintoksisuus (hypertransaminasemia pois lukien).	• 2. asteen mukaisesti. • Harkitse kahden tosilitsumabiannoksen jälkeen vaihtoehtoisia antisytokiiniilääkkeitä. ^e • Älä ylitä kolmea tosilitsumabiannosta 24 tunnissa tai yhteensä neljää annosta. • Ellei paranemista havaita 24 tunnin kuluessa, harkitse metyyliiprednisolonia (1–2 g laskimoon, toista tarvittaessa 24 tunnin välein; lopeta hoito vähentämällä lääkitystä asteittain kliinisen tarpeen mukaan) tai muita immuno- suppressantteja (esim. muita T-soluhoitoja).	• Anna 20 mg deksametasonia laskimoon 6 tunnin välein.

- Muita sytokiineihin kohdentuvia monoklonaalisia vasta-aineita (kuten anti-IL-1 ja/tai anti-TNFα) tai CAR-T-solujen määrää vähentäviä ja eliminoivia hoitoja voidaan harkita, jos potilaalle ilmaantuu korkean asteen sytokiinioireyhtymä ja hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi, joka jatkuu vaikea-asteisena tai henkeä uhkaavana tosilitsumabin ja kortikosteroidien annon jälkeen.¹
- Jos potilaalla on ennen infuusiota suuri kasvaintaakka, jos kuumetta ilmaantuu varhaisessa vaiheessa tai jos kuume jatkuu 24 tunnin jälkeen, tosilitsumabin varhaista antoa pitää harkita.¹
- Myelooisten kasvutekijöiden, etenkin granulositytti-makrofagikasvutekijöiden (GM-CSF) käyttöä pitää välttää sytokiinioireyhtymän aikana.¹
- Sytokiinioireyhtymän tukihoitoa (mm. antipyreettejä, laskimonsisäistä nestehoitoa, vasopressoreita, lisähappea) on annettava tarpeen mukaan. Laboratoriotutkimuksia pitää harkita disseminoituneen intravaskulaarisen koagulaation varalta sekä hematologisten parametrien ja keuhkojen, sydämen, munuaisten ja maksan toiminnan seuraamiseksi.¹

^aPerustuu ASTCT 2019 -luokitusjärjestelmään (Lee et al. 2019), jota on muokattu lisäämällä elintoksisuus. ^bKs. tarkemmat tiedot tosilitsumabin valmistetiedoista. Harkitse vaihtoehtoisia menetelmiä. ^cJatka kortikosteroidien käyttöä, kunnes tapahtuma on vaikeusasteeltaan 1. aste tai lievempi; lopeta steroidihoito annosta vähitellen pienentämällä, jos kortikosteroidin kokonaisaltistus ylittää 3 päivää. ^dLiittyy sytokiinioireyhtymään. Hypotension tai hypoksian yhteydessä ei aina esiinny kuumetta, sillä toimenpiteet, kuten kuumetta alentavat lääkkeet tai antisytokiinihoito (esim. tosilitsumabi tai steroidit), voivat peittää sen. Kuumeettomuus ei vaikuta sytokiinioireyhtymän hoitopäätökseen. Siinä tapauksessa sytokiinioireyhtymän hoitoa ohjaavat hypotensio ja/tai hypoksia ja vaikeampiasteinen oire, joka ei liity mihinkään muuhun syyhyn. ^eHoitoon vastaamattomaan sytokiinioireyhtymään voidaan harkita hoitokeskuksen käytännön mukaan sytokiineihin kohdentuvia monoklonaalisia vasta-aineita (esimerkiksi IL-1:n antagonisteja, kuten anakinraa).¹

1. CARVYKTI 3,2 x 10⁶ – 1 x 10⁸ solua infuusioneste, dispersio. Valmisteyhteenveto.

1. CARVYKTI 3,2 x 10⁶ – 1 x 10⁸ solua infuusioneste, dispersio. Valmisteyhteenveto.

Haittavaikutukset: neurologinen toksisuus

- Neurologista toksisuutta ilmenee yleisesti siltakabtageeniautoleuseeli-hoidon jälkeen, ja se voi johtaa potilaan kuolemaan tai olla henkeä uhkaavaa.¹
- Neurologista toksisuutta olivat mm. ICANS-oireyhtymä (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome) sekä liikkumiseen vaikuttava ja neurokognitiivinen toksisuus, joihin liittyi parkinsonismin oireita ja löydöksiä, Guillain-Barrén oireyhtymä, perifeeriset neuropatiat ja aivohermohalvaukset.¹
- Neurologista toksisuutta esiintyi 23 %:lla potilaista (n = 90); 6 %:lla (n = 22) potilaista oli 3. asteen tai 4. asteen neurologista toksisuutta ja 1 %:lla (n = 3) potilaista oli 5. asteen neurologista toksisuutta (yhdellä ICANS-oireyhtymän seurauksena, yhdellä neurologisen toksisuuden ja sen aikaan potilaalla olleen parkinsonismin seurauksena ja yhdellä enkefalopatian seurauksena). Lisäksi yksitoista potilasta kuoli ja heillä oli kuoleman aikaan neurologista toksisuutta; kahdeksan kuolemaa johtui infektiosta (näistä kahdella potilaalla oli kuoleman aikaan parkinsonismin oireita ja löydöksiä) ja yksi kuolema aiheutui kustakin seuraavista: hengityksen vajaatoiminnasta, sydämen toiminnan ja hengityksen pysähtyminen ja parenkyyminsisäinen verenvuoto.¹
- Ennen CAR-T-solufuusiota on selvitettävä potilaan neurologiset ominaisuudet (esim. käytös, kognitio, EEG, TT/magneettikuvaus) lähtötilanteessa, jotta mahdollinen neurologinen toksisuus voidaan havaita hoidon jälkeen.
- Potilaille pitää kertoa tällaisten neurologisten toksisuuksien oireista ja löydöksistä sekä joidenkin tällaisten toksisuuksien luonteeseen liittyvästä viivästyneestä ilmaantumisesta.¹
- Potilaita pitää neuvoa hakeutumaan välittömästi lääkärinhoitoon jatkotutkimuksia ja -hoitoa varten, jos mitään tällaisen neurologisen toksisuuden oireita ja löydöksiä ilmaantuu milloin tahansa.¹

1. CARVYKTI 3,2 x 10⁶ – 1 x 10⁸ solua infuusioneste, dispersio. Valmisteyhteenveto.

ICANS-oireyhtymä

Oireet ^{1,*}	• Oireita olivat afasia, puheen hitaus, dysgrafia, enkefalopatia, alentunut tajunnantaso ja sekavuustila.
Ilmaantuvuus ^{1,*}	• ICANS-oireyhtymää esiintyi yhdistetyissä tutkimuksissa (n = 396) 11 %:lla potilaista (n = 45); 2 %:lla (n = 8) potilaista oli 3. tai 4. asteen ICANS-oireyhtymä ja < 1 %:lla (n = 1) oli 5. asteen ICANS-oireyhtymä.
Aika oireiden alkamiseen ^{1,*}	• Siltakabtageeniautoleuseeli-hoitoa saaville potilaille voi siltakabtageeniautoleuseeli-hoidon jälkeen ilmaantua kuolemaan johtava tai henkeä uhkaava ICANS-oireyhtymä, joka voi ilmetä ennen sytokiinioireyhtymän ilmaantumista, samaan aikaan sytokiinioireyhtymän kanssa, sytokiinioireyhtymän häviämisen jälkeen tai ilman sytokiinioireyhtymää. • Siltakabtageeniautoleuseeli-infuusiosta ICANS-oireyhtymän ensimmäiseen ilmaantumiskertaan kuluneen ajan mediaani oli 8 päivää (vaihteluväli: 2–15 päivää), paitsi yhdellä potilaalla, jolle se ilmaantui 26. päivänä).
Kesto ^{1,*}	• ICANS-oireyhtymän keston mediaani oli 3 päivää (vaihteluväli: 1–29 päivää) , paitsi yhdellä potilaalla, joka kuoli 40. päivänä).
Seuranta ¹	• Potilaiden pitää olla seurannassa 4 viikkoa infuusion jälkeen ICANS-oireyhtymän oireiden tai löydösten havaitsemiseksi. Jatka potilaiden neurologisen toksisuuden oireiden ja löydösten seurantaa sytokiinioireyhtymästä ja/tai ICANS-oireyhtymästä toipumisen jälkeen. • Neurologisen toksisuuden, mukaan lukien ICANS-oireyhtymän, ensimmäisten oireiden ilmetessä pitää harkita neurologisia tutkimuksia. Sulje pois neurologisten oireiden muut syyt.
Vaikeusasteluokitus	• Neurologisen toksisuuden vaikeusasteen arvioimiseksi ks. hoitokeskuksesi CAR-T-soluhoidon koskevat vakioidut toimintatavat ja ohjeistot. • ASTCT on kehittänyt ICANS-oireyhtymän vaikeusastetta koskevan viimeisimmän luokitusjärjestelmän. ICANS-oireyhtymän vaikeusastetta aikuisilla koskevaan ASTCT:n konsensusluokitukseen sisältyy ICE-pisteytys.
Hoito ¹	• Potilas pitää heti ICANS-oireyhtymän ensimmäisten merkkien ilmetessä tutkia sairaalahoidon ja tukihoidon tarpeen suhteen jäljempänä olevan taulukon 2 mukaisesti.

*Tiedot yhdistetyistä tutkimuksista (n = 396): MMY2001-tutkimus (n = 106), jossa oli mukana potilaita pääasiallisesta vaiheen 1b/2 kohortista (Yhdysvallat; n = 97) sekä lisäkohortista (Japani; n = 9), vaiheen 2 MMY2003-tutkimuksesta (n = 94) ja vaiheen 3 MMY3002-tutkimuksesta (n = 196). Huom.: ICANS-oireyhtymän vaikeusaste ja hoito määräytyvät vaikea-asteisimman tapahtuman perusteella (ICE-pisteet, tajunnantaso, kohtaus, motoriset löydökset, kohonnut kallonsisäinen paine/aivoturvotus), johon ei liity mitään muuta syytä.

1. CARVYKTI 3,2 x 10⁶ – 1 x 10⁸ solua infuusioneste, dispersio. Valmisteyhteenveto.

Hoito (jatkuu) ¹	Taulukko 2: ICANS-oireyhtymän hoito-ohjeet	
	ICANS-oireyhtymän vaikeusaste ^a	Kortikosteroidit
	1. aste ICE-pisteet 7–9 ^b tai alentunut tajunnantaso: herää spontaanisti.	• Harkitse 10 mg:aa deksametasonia ^c laskimoon 6–12 tunnin välein 2–3 päivän ajan. • Harkitse kohtausten estoon ei-sedatiivista kohtauslääkitystä (esim. levetirasetamia).
	ICANS-oireyhtymän vaikeusaste ^a	Kortikosteroidit
	2. aste ICE-pisteet 3–6 ^b tai alentunut tajunnantaso: herää puhuteltaessa.	• Anna 10 mg deksametasonia ^c laskimoon 6 tunnin välein 2–3 päivän ajan tai pidempään, jos oireet pitkittyvät. • Harkitse steroidihoidon lopettamista annosta vähitellen pienentämällä, jos kortikosteroidien kokonaisaltistus on yli 3 päivää. • Harkitse kohtausten estoon ei-sedatiivista kohtauslääkitystä (esim. levetirasetamia).

Huom.: ICANS-oireyhtymän vaikeusaste ja hoito määräytyvät vaikea-asteisimman tapahtuman perusteella (ICE-pisteet, tajunnantaso, kohtaus, motoriset löydökset, kohonnut kallonsisäinen paine/aivoturvotus), johon ei liity mitään muuta syytä.

^aNeurologisen toksisuuden vaikeusastetta koskevat ASTCT 2019 -kriteerit (Lee et al. 2019); ^bJos potilas on herätettävissä ja ICE (immune effector cell-associated encephalopathy) -arviointi on mahdollista tehdä, arvioi: **Orientoituminen** (orientoituu vuoteen, kuukauteen, kaupunkiin, sairaalaan) = 4 pistettä; **Nimeäminen** nimeää/osoittaa 3 esinettä (esim. osoita kelloa, kynää, nappia) = 3 pistettä; **Käskyjen noudattaminen** (esim. "Näytä minulle 2 sormea" tai "Sulje silmäsi ja työnnä kieleesi ulos suusta") = 1 piste; **Kirjoittaminen** (kykenee kirjoittamaan tavanomaisen virkkeen) = 1 piste; ja **Tarkkaavuus** (laskee sadasta taaksepäin kymmenen numeron välein) = 1 piste. Jos potilas ei ole herätettävissä eikä ICE-arviointia voida tehdä (4. asteen ICANS) = 0 pistettä; ^cKaikki deksametasonin antoa koskevat viittaukset tarkoittavat deksametasonia tai vastaavaa.¹

1. CARVYKTI 3,2 x 10⁶ – 1 x 10⁸ solua infuusioneste, dispersio. Valmisteyhteenveto.

Hoito (jatkuu) ¹	ICANS-oireyhtymän vaikeusaste ^a	Kortikosteroidit
	3. aste ICE-pisteet 0–2 ^b (Jos ICE-pisteet ovat 0, mutta potilas on herätettävissä [esim. hereillä, mutta globaali afasia] ja on arvioitavissa) tai alentunut tajunnantaso: herää vain kosketuksesta tai kohtauksia joko • mikä tahansa kliininen kohtaus (fokaalinen tai yleistynyt), joka häviää nopeasti tai • EEG:ssä näkyvä ei-kouristuksellinen kohtaus, joka häviää interventiolla tai kohonnut kallonsisäinen paine: neurokuvantamisessa näkyvä fokaalinen/paikallinen turvotus. ^d	• Anna 10–20 mg deksametasonia ^c laskimoon 6 tunnin välein. • Ellei paranemista havaita 48 tunnin kuluttua tai jos neurologinen toksisuus pahenee, suureнна deksametasoniannos ^c vähintään 20 mg:aan laskimoon 6 tunnin välein; lopeta hoito pienentämällä annosta asteittain 7 päivän kuluessa. • TAI siirry suuren metyyliiprednisoloniannoksen käyttöön (1 g/vrk, toista tarvittaessa 24 tunnin välein; lopeta hoito kliinisen tarpeen mukaan annosta vähitellen pienentämällä). • Harkitse kohtausten estoon ei-sedatiivista kohtauslääkitystä (esim. levetirasetamia).

Huom.: ICANS-oireyhtymän vaikeusaste ja hoito määräytyvät vaikea-asteisimman tapahtuman perusteella (ICE-pisteet, tajunnantaso, kohtaus, motoriset löydökset, kohonnut kallonsisäinen paine/aivoturvotus), johon ei liity mitään muuta syytä.

^aNeurologisen toksisuuden vaikeusastetta koskevat ASTCT 2019 -kriteerit (Lee et al. 2019); ^bJos potilas on herätettävissä ja ICE (immune effector cell-associated encephalopathy) -arviointi on mahdollista tehdä, arvioi: **Orientoituminen** (orientoituu vuoteen, kuukauteen, kaupunkiin, sairaalaan) = 4 pistettä; **Nimeäminen** nimeää/osoittaa 3 esinettä (esim. osoita kelloa, kynää, nappia) = 3 pistettä; **Käskyjen noudattaminen** (esim. "Näytä minulle 2 sormea" tai "Sulje silmäsi ja työnnä kieleesi ulos suusta") = 1 piste; **Kirjoittaminen** (kykenee kirjoittamaan tavanomaisen virkkeen) = 1 piste; ja **Tarkkaavuus** (laskee sadasta taaksepäin kymmenen numeron välein) = 1 piste. Jos potilas ei ole herätettävissä eikä ICE-arviointia voida tehdä (4. asteen ICANS) = 0 pistettä; ^cKaikki deksametasonin antoa koskevat viittaukset tarkoittavat deksametasonia tai vastaavaa; ^dKallonsisäistä verenvuotoa, johon liittyy tai ei liity turvotusta, ei katsota neurologisen toksisuuden piirteeksi ja jätetään pois ICANS-oireyhtymän vaikeusasteesta. Sen vaikeusaste voidaan arvioida CTCAE v5.0 -kriteerien mukaisesti.¹

1. CARVYKTI 3,2 x 10⁶ – 1 x 10⁸ solua infuusioneste, dispersio. Valmisteyhteenveto.

Hoito (jatkuu) ¹	ICANS-oireyhtymän vaikeusaste ^a	Kortikosteroidit
	4. aste ICE-pisteet 0 ^b (potilas ei ole heräteltävissä eikä ICE-arviointia voida tehdä) tai alentunut tajunnantaso joko • potilas ei ole heräteltävissä tai herättämiseen vaaditaan voimakasta tai toistuvaa kosketusta tai • horrostila tai kooma tai kohtauksia joko • henkeä uhkaava pitkittyvä kohtaus (> 5 min) tai • toistuvia kliinisiä tai sähköisiä kohtauksia ilman paluuta lähtötasolle kohtausten välissä tai motorisia löydöksiä ^d : • syvä fokaalinen motorinen heikkous, kuten hemipareesi tai parapareesi tai kohonnut kallonsisäinen paine/aivoturvotus, johon liittyy esim. seuraavia oireita/ löydöksiä: • neurokuvantamisessa näkyvä diffuusi aivoturvotus tai • deserebraatio- tai dekortikaatorigiditeetti tai • kuudennen aivohermon halvaus tai • papilledema tai • Cushingin triadi.	• Anna 10–20 mg deksametasonia ^c laskimoon 6 tunnin välein. • Ellei paranemista havaita 24 tunnin kuluttua tai jos neurologinen toksisuus pahenee, siirry suuren metyyliprednisoloniannoksen käyttöön (1–2 g/vrk, toista tarvittaessa 24 tunnin välein; lopeta hoito kliinisen tarpeen mukaan annosta vähitellen pienentämällä). • Harkitse kohtausten estoon ei-sedatiivista kohtauslääkitystä (esim. levetirasetamia). • Jos epäillään kohonnutta kallonsisäistä painetta/aivoturvotusta, harkitse hyperventilaatiohoitoa ja hyperosmolaarista hoitoa. Anna suuria metyyliprednisoloniannoksia (1–2 g/vrk, toista tarvittaessa 24 tunnin välein; lopeta hoito kliinisen tarpeen mukaan annosta vähitellen pienentämällä), ja harkitse neurologin ja/tai neurokirurgin konsultointia.

Huom.: ICANS-oireyhtymän vaikeusaste ja hoito määrytyvät vaikea-asteisimman tapahtuman perusteella (ICE-pisteet, tajunnantaso, kohtaus, motoriset löydökset, kohonnut kallonsisäinen paine/aivoturvotus), johon ei liity mitään muuta syytä.
^aNeurologisen toksisuuden vaikeusastetta koskevat ASTCT 2019 -kriteerit (Lee et al. 2019); ^bJos potilas on herätettävissä ja ICE (immune effector cell-associated encephalopathy) -arviointi on mahdollista tehdä, arvioi: **Orientoituminen** (orientoituu vuoteen, kuukauteen, kaupunkiin, sairaalaan) = 4 pistettä; **Nimeäminen** nimeää/osoittaa 3 esinettä (esim. osoita kelloa, kynää, nappia) = 3 pistettä; **Käskyjen noudattaminen** (esim. "Näytä minulle 2 sormea" tai "Sulje silmäsi ja työnnä kieleesi ulos suusta") = 1 piste; **Kirjoittaminen** (kykenee kirjoittamaan tavanomaisen virkkeen) = 1 piste; ja **Tarkkaavuus** (laskee sadasta taaksepäin kymmenen numeron välein) = 1 piste. Jos potilas ei ole herätettävissä eikä ICE-arviointia voida tehdä (4. asteen ICANS) = 0 pistettä; ^cKaikki deksametasonin antoa koskevat viittaukset tarkoittavat deksametasonia tai vastaavaa; ^dImmuunijärjestelmän efektorisoluhoitoihin liittyvän vapinan ja myoklonuksen vaikeusaste voidaan arvioida CTCAE v5.0 -kriteerien mukaisesti, mutta ne eivät vaikuta ICANS-oireyhtymän vaikeusasteen luokitteluun.¹
1. CARVYKTI 3,2 x 10⁶ – 1 x 10⁸ solua infuusioneste, dispersio. Valmisteyhteenveto.

Liikkumiseen vaikuttava ja neurokognitiivinen toksisuus, johon liittyy parkinsonismin oireita ja löydöksiä

Oireet ^{1,*}	• Oireryväs, joka ilmaantuu vaihtelevasti ulottuen useammalle kuin yhdelle oirealueelle, joita olivat mm. liikkuminen (esim. mikrografia, vapina, bradykinesia, jäykkyys, kumara asento, laahaava kävely), kognitio (esim. muistamattomuus, tarkkaavuuden häiriöt, sekavuus) ja persoonallisuuden muutos (esim. vähentyneet kasvojen ilmeet, tunteiden latistuminen, kasvojen ilmeettömyys, apatia), joka alkoi usein hiipien (esim. mikrografia, tunteiden latistuminen) ja joka eteni joillakin potilailla työkyvyttömyydeksi tai kyvyttömyydeksi huolehtia itsestään.
Ilmaantuvuus ^{1,*}	• Niistä yhdistettyjen tutkimusten 90:stä (n = 396) potilaasta, joille ilmaantui neurotoksisuutta, yhdeksällä miespotilaalla oli neurologista toksisuutta, johon liittyi useita ICANS-oireyhtymästä erottuvia parkinsonismin oireita ja löydöksiä. Parkinsonismin vaikeusasteet olivat 1. aste (n = 1), 2. aste (n = 2) ja 3. aste (n = 6).
Aika oireiden alkamiseen ^{1,*}	• Parkinsonismin ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 38 päivää (vaihteluväli: 14–914 päivää) siltakabtageeniautoleuseeli-infuusiosta.
Kesto ^{1,*}	• Yksi potilas (3. aste) kuoli 247 päivää siltakabtageeniautoleuseeli-valmisteen annon jälkeen neurologisen toksisuuden seurauksena ja hänellä oli kuoleman aikaan parkinsonismia. • Kaksi potilasta (2. aste ja 3. aste) kuoli 162 päivää ja 119 päivää siltakabtageeniautoleuseeli-valmisteen annon jälkeen infektion seurauksena ja heillä oli kuoleman aikaan parkinsonismia. • Yksi potilas (3. aste) toipui. • Lopuilla 5 potilaalla oli parhaillaan parkinsonismia, kun siltakabtageeniautoleuseeli-valmisteen annosta oli kulunut enimmillään 996 päivää.
Riskitekijät ^{1,*}	• Kaikilla 9 potilaalla oli anamneesissa aiempi sytokiinioireyhtymä (1. asteen n = 1; 2. asteen n = 6; 3. asteen n = 1; 4. asteen n = 1), kun taas 6 potilaalla 9:sta oli aiemmin ollut ICANS-oireyhtymä (1. aste n = 5; 3. aste n = 1).
Seuranta ja hoito ¹	• Potilaita pitää seurata parkinsonismin oireiden ja löydösten havaitsemiseksi. Ne voivat ilmetä viivästyneesti, ja ne hoidetaan tukihoitotoimenpitein.

*Tiedot yhdistetyistä tutkimuksista (n = 396): MMY2001-tutkimus (n = 106), jossa oli mukana potilaita pääasiallisesta vaiheen 1b/2 kohortista (Yhdysvallat; n = 97) sekä lisäkohortista (Japani; n = 9), vaiheen 2 MMY2003-tutkimus (n = 94) ja vaiheen 3 MMY3002-tutkimuksesta (n = 196).
1. CARVYKTI 3,2 x 10⁶ – 1 x 10⁸ solua infuusioneste, dispersio. Valmisteyhteenveto.

Guillain-Barrén oireyhtymä

Oireet ^{1,*}	• Raportoituja oireita ovat olleet mm. Guillain-Barrén oireyhtymän Miller-Fisher-varianttiin sopivat oireet, motorinen heikkous, puhehäiriöt ja polyradikuloneuriitti.
Ilmaantuvuus ^{1,*}	• Guillain-Barrén oireyhtymää raportoitiin yhdistetyissä tutkimuksissa (n = 396) yhdellä potilaalla siltakabtageeniautoleuseeli-hoidon jälkeen.
Kesto ^{1,*}	• Vaikka Guillain-Barrén oireyhtymän oireet lievenivät steroidi- ja IVIG-hoidon (laskimoon annettava immunoglobuliini) jälkeen, potilas kuoli 139 päivää siltakabtageeniautoleuseeli-valmisteen annon jälkeen gastroenteriitin jälkeisen enkefalopatian vuoksi, ja hänellä oli kuoleman aikaan Guillain-Barrén oireyhtymän oireita.
Seuranta ¹	• Potilaita pitää seurata Guillain-Barrén oireyhtymän havaitsemiseksi. Potilailta, joilla on perifeeristä neuropatiaa, on tutkittava Guillain-Barrén oireyhtymä.
Hoito ¹	• IVIG-hoitoa ja hoidon laajentamista plasmafereesiin pitää harkita toksisuuden vaikeusasteesta riippuen.

Perifeerinen neuropatia

Ilmaantuvuus ^{1,*}	• Perifeeristä neuropatiaa kehittyi yhdistetyissä tutkimuksissa (n = 396) 28 potilaalle, ja se ilmeni sensorisena, motorisena tai sensomotorisena neuropatiana.
Aika oireiden alkamiseen ^{1,*}	• Oireiden ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 58 päivää (vaihteluväli: 4–914 päivää) .
Kesto ^{1,*}	• Perifeerisen neuropatian keston mediaani oli 142 päivää (vaihteluväli: 1–1062 päivää) , mukaan lukien ne, joilla oli parhaillaan neuropatiaa.
Seuranta ¹	• Potilaita pitää seurata perifeerisen neuropatian oireiden ja löydösten havaitsemiseksi.
Hoito ¹	• Hoitona pitää harkita lyhyttä systeemistä kortikosteroidikuuria oireiden ja löydösten vaikeusasteesta ja etenemisestä riippuen.

Aivohermohalvaukset

Ilmaantuvuus ^{1,*}	• Aivohermohalvaus ilmaantui yhdistetyissä tutkimuksissa (n = 396) 27 potilaalle. • Siltakabtageeniautoleuseeli-tutkimuksissa on raportoitu 7., 3., 5. ja 6. aivohermon halvauksia, joista osa on ollut molemminpuolisia, sekä aivohermohalvauksen pahenemista ensin tapahtuneen lievenemisen jälkeen ja aivohermohalvauspotilailla ilmennyttä perifeeristä neuropatiaa.
Aika oireiden alkamiseen ^{1,*}	• Ilmaantumiseen kuluneen ajan mediaani oli 22 päivää (vaihteluväli: 17–101 päivää) siltakabtageeniautoleuseeli-infuusion jälkeen.
Kesto ^{1,*}	• Häviämiseen kuluneen ajan mediaani oli 61 päivää (vaihteluväli: 1–443 päivää) oireiden ilmaantumisen jälkeen.
Seuranta ¹	• Potilaita on seurattava aivohermohalvauksen oireiden ja löydösten havaitsemiseksi.
Hoito ¹	• Hoitona pitää harkita lyhyttä systeemistä kortikosteroidikuuria oireiden ja löydösten vaikeusasteesta ja etenemisestä riippuen.

- Potilaille, joilla on suuri kasvaintaakka, pitää harkita lähtötilanteen tautikuorman vähentämistä siltahoidolla ennen siltakabtageeniautoleuseeli-infuusiota, jotta voidaan vähentää neurologisen toksisuuden kehittymisen riskiä. Sytokiinioireyhtymän tai ICANS-oireyhtymän varhainen havaitseminen ja aggressiivinen hoito voivat olla tärkeitä neurologisen toksisuuden ilmaantumisen tai sen pahenemisen estämiseksi.¹
- Anna vaikea-asteiseen tai henkeä uhkaavaan neurologiseen toksisuuteen tehohoitoa ja tukihoitoa.¹
- Avohoitopotilaat, joilla on neurologista toksisuutta, kehoitetaan siirtämään CAR-T-hoitokeskukseen. On tärkeää pitää yhteydenpitokanavat potilaan paikallisen sairaalan ja CAR-T-hoitokeskuksen välillä avoinna, sillä hoitoon ottamisen viivästyminen (jos potilaan neurologisen toksisuuden vaikeusaste on 3. aste tai vaikeampi) voi heikentää hoitotuloksen ennustetta.

*Tiedot yhdistetyistä tutkimuksista (n = 396): MMY2001-tutkimus (n = 106), jossa oli mukana potilaita pääasiallisesta vaiheen 1b/2 kohortista (Yhdysvallat; n = 97) sekä lisäkohortista (Japani; n = 9), vaiheen 2 MMY2003-tutkimus (n = 94) ja vaiheen 3 MMY3002-tutkimuksesta (n = 196).
1. CARVYKTI 3,2 x 10⁶ – 1 x 10⁸ solua infuusioneste, dispersio. Valmisteyhteenveto.

*Tiedot yhdistetyistä tutkimuksista (n = 396): MMY2001-tutkimus (n = 106), jossa oli mukana potilaita pääasiallisesta vaiheen 1b/2 kohortista (Yhdysvallat; n = 97) sekä lisäkohortista (Japani; n = 9), vaiheen 2 MMY2003-tutkimus (n = 94) ja vaiheen 3 MMY3002-tutkimuksesta (n = 196).
1. CARVYKTI 3,2 x 10⁶ – 1 x 10⁸ solua infuusioneste, dispersio. Valmisteyhteenveto.

Haittavaikutukset: Sekundaariset maligniteetit mukaan luettuina myeloidi- ja T-soluperäiset sekundaariset syövät

Yleistä¹

- Siltakabtageeniautoleuseeli-hoitoa saaneille potilaille voi ilmaantua sekundaarisia maligniteetteja. T-soluperäisiä syöpiä on raportoitu sen jälkeen, kun hematologisia syöpiä on hoidettu BCMA- tai CD19-kohdennetulla CAR-T-soluhoidolla, kuten siltakabtageeniautoleuseeli-valmisteella. T-soluperäisiä syöpiä, myös CAR-positiivisia syöpiä, on raportoitu viikkoja ja jopa useita vuosia BCMA- tai CD19-kohdennetun CAR-T-soluhoidon jälkeen. Kuolemaan johtaneita tapauksia on esiintynyt.
- Potilaille on siltakabtageeniautoleuseeli-infuusion jälkeen ilmaantunut myelodysplastista oireyhtymää (MDS) ja akuuttia myelooista leukemiaa (AML), mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapauksia.

Seuranta¹

- Potilaita pitää seurata loppuelämän ajan sekundaaristen maligniteettien varalta. Sekundaarisen maligniteetin ilmaantuessa on otettava yhteyttä lääkeyhtiöön asiasta ilmoittamiseksi ja potilaalta otettavia näytteitä koskevien ohjeiden saamiseksi T-soluperäisen sekundaarisen maligniteetin tutkimiseksi. Jos potilaalla on HIV-infektio, on otettava yhteyttä lääkeyhtiöön sekundaaristen maligniteettien, mukaan lukien muiden kuin T-soluperäisten sekundaaristen maligniteettien, tutkimiseksi.

1. CARVYKTI 3,2 x 10⁶ – 1 x 10⁸ solua infuusioneste, dispersio. Valmisteyhteenveto.

Potilaan informoiminen

On erittäin tärkeää ohjeistaa potilaita ja heitä hoitavia henkilöitä olemaan pätevän hoitokeskuksen lähiseudulla vähintään 4 viikon ajan infuusion jälkeen ja hakeutumaan välittömästi lääkäriin hoitoon, jos potilaalle ilmaantuu milloin tahansa sytokiinioireyhtymän tai neurologisen toksisuuden oireita.

Tarkkailtavia oireita:

- vilunväristykset, kuume (38 °C tai korkeampi), nopea sydämen syke, hengitysvaikeudet, matala verenpaine, josta saattaa aiheutua huimausta tai pyörrytystä. Nämä voivat olla oireita vakavasta immuunireaktiosta, jota kutsutaan sytokiinioireyhtymäksi.¹
- Vaikutukset hermostoon, joiden oireita voi ilmetä päivien tai viikkojen kuluttua infuusiosta ja jotka voivat ilmetä vaivihkaa:
 - sekavuuden tunne, heikentynyt vireystila, ajan ja paikan tajun häviäminen (desorientaatio), ahdistuneisuus, muistamattomuus
 - puheen vaikeus tai puheen puuroutuminen
 - hitaat liikkeet, käsialan muutokset
 - koordinaatiokyvyn häviäminen, vaikutukset liikkeisiin ja tasapainoon
 - vaikeus lukea, kirjoittaa ja ymmärtää sanoja
 - persoonallisuuden muutokset, joita voivat olla vähentynyt puheliaisuus, aktiviteetteihin kohdistuvan kiinnostuksen häviäminen ja vähentyneet kasvojen ilmeet.

Jotkut näistä oireista voivat olla merkki vakavasta immuunireaktiosta nimeltään ICANS-oireyhtymä (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome) tai ne voivat olla parkinsonismin oireita ja löydöksiä.¹

Jos potilas tai häntä hoitava henkilö huomaa mitä tahansa sytokiinioireyhtymän tai neurologisen toksisuuden oireita milloin tahansa, heidän on otettava välittömästi yhteyttä CAR-T-hoitokeskukseen.

- Potilaille annetaan potilaskortti ja ”**Mitkä ovat hoidon riskit? -potilasopas**”. Potilasopas kuvaa CAR-T-hoidon vaiheet ja sisältää tärkeää tietoa mahdollisista haittavaikutuksista, joita potilaalle voi ilmaantua siltakabtageeniautoleuseeli-hoidon jälkeen.
- Potilaiden on pidettävä **CARVYKTI-valmistetta koskevaa potilaskorttia** aina mukanaan muistuttamassa sytokiinioireyhtymän ja neurologisen toksisuuden välitöntä hoitoa vaativista oireista ja löydöksistä. Neuvo potilasta kertomaan kortista kaikille hoitoonsa osallistuville terveydenhuollon ammattilaisille.

1. CARVYKTI 3,2 x 10⁶ – 1 x 10⁸ solua infuusioneste, dispersio. Valmisteyhteenveto.

Vaikutukset ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn¹

- Siltakabtageeniautoleuseeli-valmisteella on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Siltakabtageeniautoleuseeli saattaa aiheuttaa neurologisia tapahtumia, joten sitä saavilla potilailla on tajunnantason tai koordinaatiokyvyn muutosten tai heikkenemisen riski siltakabtageeniautoleuseeli-infuusion jälkeisten 8 viikon aikana.
- Potilaita on kehotettava välttämään moottoriajoneuvon kuljettamista ja vaaraa aiheuttavia toimintoja, kuten raskaan tai mahdollisesti vaaraa aiheuttavan kaluston käyttöä, tämän hoidon alkuvaiheen aikana ja neurologisten oireiden ilmaantuessa.

1. CARVYKTI 3,2 x 10⁶ – 1 x 10⁸ solua infuusioneste, dispersio. Valmisteyhteenvedo.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

- On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin.
- Voit ilmoittaa haittavaikutukset Fimealle:
www-sivusto: www.fimea.fi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea,
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA.
- Siltakabtageeniautoleuseeli-valmisteen jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen kauppanimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi haittavaikutuksesta ilmoitettaessa.
- Epäilyistä haittavaikutuksesta ilmoitettaessa pyydetään raportoimaan mahdollisimman paljon tietoja, mukaan lukien sairaushistoria, mahdollinen samanaikainen lääkitys, haitan alkamisajankohta ja hoidon antopäivä.

Lisätietoja

Lisätietoja saat lukemalla valmisteyhteenvedon.

Jos sinulla on kysyttävää siltakabtageeniautoleuseeli-hoidosta, ota yhteyttä sähköpostitse: jacfi@its.jnj.com tai puhelimitse: 020 7531 300 (vaihde, josta voit pyytää yhdistämään lääketietoon ja puhelu ohjataan oikealle henkilölle).

Voit myös ottaa yhteyttä Cell Therapy Case Manager -henkilöön sähköpostitse: jnjcart.finland@its.jnj.com tai puhelimitse: 080 0520 060.

Sanasto

AML	Akuutti myeloinen leukemia
ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapy
BiPAP	Kaksoispaineventilaatio (bilevel positive airway pressure)
CAR	Kimeerinen antigeenireseptori
CD	Solujen pintatunnusten luokitusjärjestelmä (cluster of differentiation)
CPAP	Jatkuva positiivinen hengitystiepain
CVVHD	Jatkuva venovenootsinen hemodialyysi
EEG	Elektroenkefalogrammi
GM-CSF	Granulosyytti-makrofagikasvutekijä
HLH	Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi
ICANS	ICANS-oireyhtymä (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)
ICE	Immuunijärjestelmän efektorisoluihin liittyvä enkefalopatia (immune effector cell-associated encephalopathy)
i.v.	Laskimoon
IVIG	Laskimoon annettava immunoglobuliini
MDS	Myelodysplastinen oireyhtymä
TT	Tietokonetomografia

Muistiinpanoja

[illegible]

Paikallinen edustaja:
Janssen-Cilag Oy
Puh: + 358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com