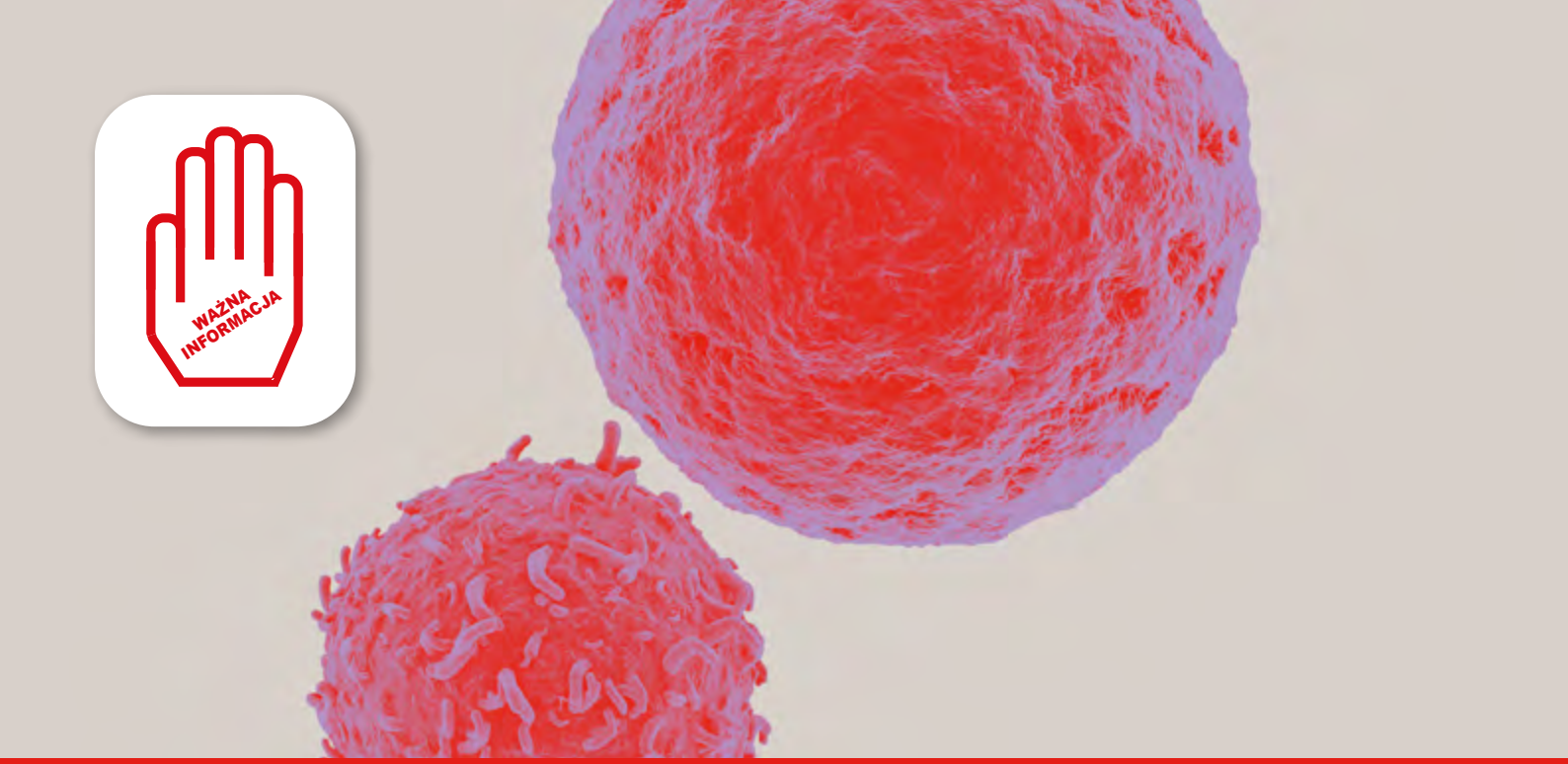


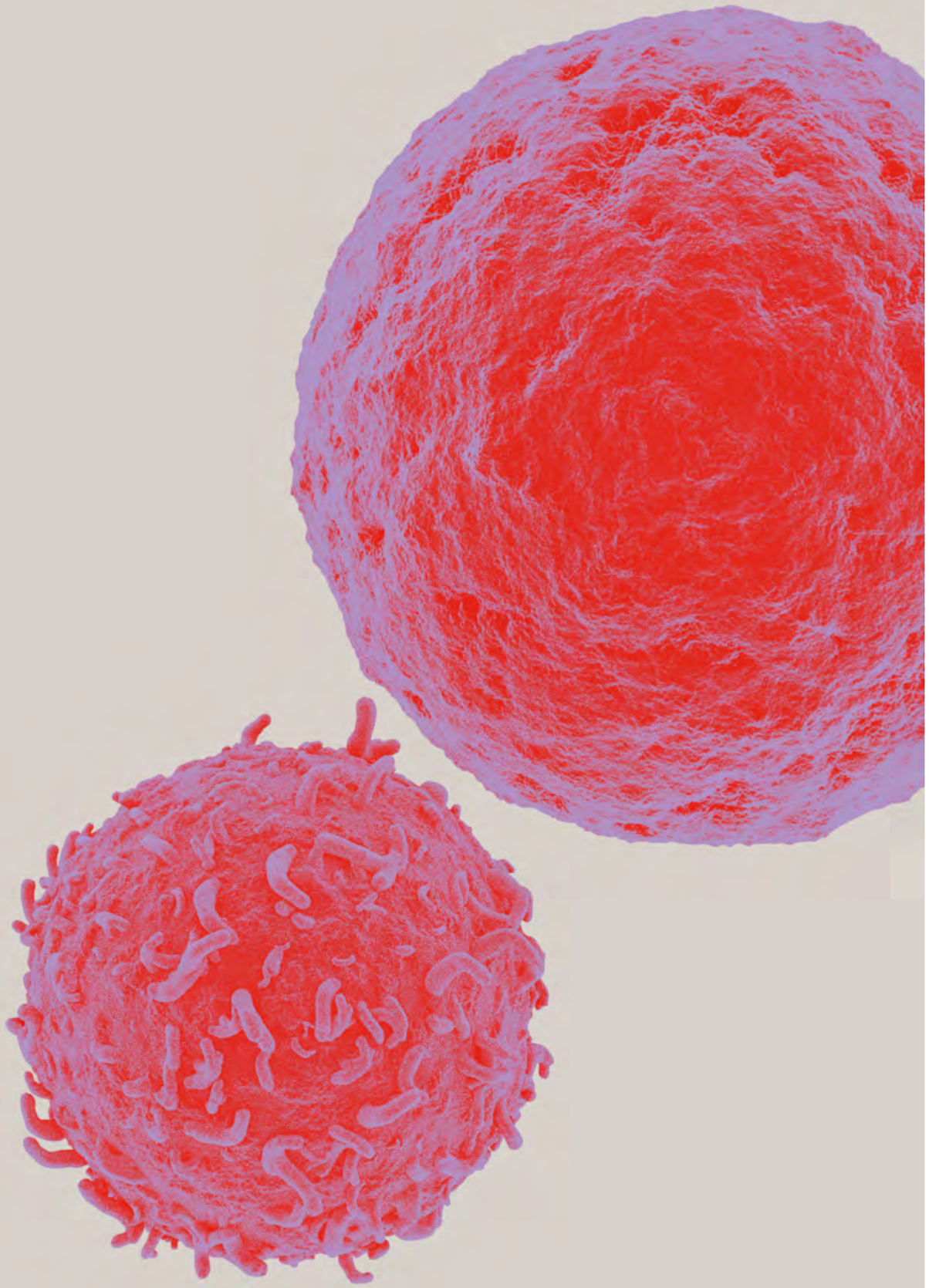

# Terapia komórkami CAR-T z użyciem cyltakabtagenu autoleucelu: Poradnik

## Cyltakabtagen autoleucel
## CARVYKTI®▼

EM-102150
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. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz strona 32.
Janssen Pharmaceutica NV.

Johnson&Johnson






| | |
|---|---|
| **Wprowadzenie** | 5 |
| **Proces terapii komórkami CAR-T** | 6–7 |
| **Przygotowanie do infuzji cyltakabtagenu autoleucelu** | 8–9 |
| **Dostawa i odbiór cyltakabtagenu autoleucelu** | 10–11 |
| **Przechowywanie cyltakabtagenu autoleucelu** | 12 |
| **Postępowanie z cyltakabtagenem autoleucelem** | 13 |
| **Przygotowanie i rozmrażanie cyltakabtagenu autoleucelu do infuzji** | 14–15 |
| **Podawanie cyltakabtagenu autoleucelu** | 16–17 |
| **Środki ostrożności, które należy podjąć podczas transportu i usuwania produktu leczniczego** | 18 |
| **Zdarzenia niepożądane: CRS** | 19–20 |
| **Zdarzenia niepożądane: toksyczność neurologiczna** | 20–25 |
| **Inne zdarzenia niepożądane** | 26–27 |
| **Obserwacja długoterminowa** | 28 |
| **Dostępne źródła** | 29 |
| **Słowniczek** | 30–31 |
| **Zgłaszanie zdarzeń niepożądanych** | 31 |
| **Notatki** | 32–35 |


Fragmenty z jasnoszarym tłem stanowią część obowiązkowego Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP) dla cyltakabtagenu autoleucelu.

# Wprowadzenie

Niniejszy materiał jest przeznaczony dla wszystkich pracowników ochrony zdrowia (np. farmaceutów, pielęgniarek, lekarzy i personelu oddziałów) oraz każdego innego personelu, który zajmuje się transportem, przechowywaniem, rozmrażaniem, przygotowywaniem lub podawaniem cyltakabtagenu autoleucelu.  Przed infuzją kwalifikowany ośrodek leczniczy musi dysponować co najmniej 1 dawką tocilizumabu dostępną do zastosowania w przypadku wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (ang. Cytokine Release Syndrom, CRS), z dostępem do dodatkowej dawki w ciągu 8 godzin od każdej poprzedniej dawki. W wyjątkowych przypadkach, gdy tocilizumab nie jest dostępny z powodu niedoboru, który  jest wymieniony w katalogu niedoborów Europejskiej Agencji Leków, przed infuzją muszą być dostępne odpowiednie alternatywne środki do leczenia CRS zamiast tocilizumabu. Sprzęt ratunkowy musi być dostępny przed infuzją i w okresie rekonwalescencji (patrz część Przygotowanie i rozmrażanie cyltakabtagenu autoleucelu do infuzji).[1]

W przypadku wyjątkowego zastosowania produktów o parametrach odbiegających od specyfikacji, należy zapoznać się z dodatkowymi wskazówkami dostarczonymi przez firmę Janssen-Cilag International NV. Jeśli niektóre z procesów opisanych w tym dokumencie są realizowane przez inne oddziały lub personel, należy stosownie udostępnić ten dokument.

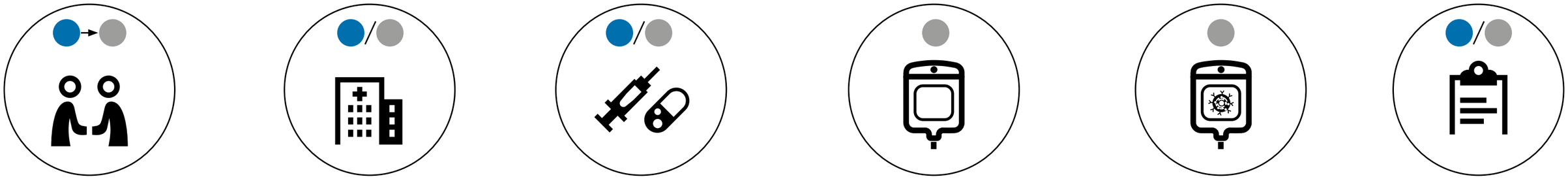
**Wprowadzenie do terapii komórkami  CAR-T**

- Cyltakabtagen autoleucel to genetycznie modyfikowana autologiczna immunoterapia limfocytami T, ukierunkowana na antygen dojrzewania komórek B (BCMA), polegająca na przeprogramowaniu limfocytów T pacjenta za pomocą transgenu kodującego chimeryczny receptor antygenowy (CAR), który identyfikuje i eliminuje komórki ulegające ekspresji BCMA. BCMA ulega ekspresji głównie na powierzchni komórek linii B złośliwego szpiczaka mnogiego, a także komórek B i komórek plazmatycznych w późnym stadium rozwoju. Białko CAR cyltakabtagenu autoleucelu zawiera dwie pojedyncze domeny przeciwciał ukierunkowanych na BCMA, które zaprojektowano w taki sposób, aby zapewnić wysoką wrażliwość na ludzki BCMA, domenę ko-stymulacyjną 4-1BB oraz cytoplazmatyczną domenę sygnalizacji CD3-zeta (CD3ζ). Po związaniu się z komórkami wykazującymi ekspresję BCMA, CAR sprzyja aktywacji limfocytów T, ekspansji i eliminacji komórek docelowych.[1]
- Cyltakabtagen autoleucel jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej jedną terapię, w tym lek immunomodulujący i inhibitor proteasomu i u których stwierdza się progresję choroby w trakcie ostatniej metody leczenia i są oporni na leczenie lenalidomidem.[1]
- Po przeprogramowaniu, limfocyty T nabywają aktywność farmakologiczną, dzięki której uzyskują status leków.[2]
- Mimo swojego potencjału, terapia komórkami CAR-T wiąże się z występowaniem działań niepożądanych po infuzji, które mogą zagrażać życiu. Należą do nich CRS i toksyczności neurologiczne.[1]

1. CARVYKTI 3,2 × $10^6$ - 1,0 × $10^8$ 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]




*W badaniach MMY2001 i MMY3002 mediana czasu od dnia następującego po otrzymaniu materiału leukaferezy 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 leukaferezy do infuzji cyltakabtagenu autoleucelu wyniosła odpowiednio **47 dni (zakres: 41–167 dni)** i **79 dni (zakres: 45–246 dni)**.

1. CARVYKTI 3,2 × $10^6$ - 1,0 × $10^8$ komórek, dyspersja do infuzji. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostępna na stronie: https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Poland/_Products/Carvykti/carvykti_smpc.pdf

# Przygotowanie do infuzji cyltakabtagenu autoleucelu

### COVID-19

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

### Leukafereza

- Leukafereza polega na pobraniu białych krwinek od pacjenta, 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 leukaferezie pacjenci muszą przejść okres wypłukiwania niektórych leków. Na przykład, zalecenia EBMT-JACIE wskazują na konieczność zaprzestania stosowania kortykosteroidów przez minimum 3 dni lecz najlepiej 7 dni przed leukaferezą. Więcej informacji można uzyskać w publikacji Hayden et al.[2] lub w lokalnych wytycznych.

### Terapia pomostowa

- Na czas produkcji komórek CAR-T, pacjentów często poddaje się terapii pomostowej w celu kontrolowania szpiczaka.[1] Terapia pomostowa może odbywać się w miejscowym szpitalu pacjenta i należy wówczas zapewnić odpowiednią komunikację pomiędzy ośrodkiem CAR-T a lokalnym zespołem medycznym pacjenta.

### Leczenie wstępne (schemat chemioterapii limfodeplecyjnej)

- Dostępność cyltakabtagenu autoleucelu należy potwierdzić przed rozpoczęciem schematu chemioterapii limfodeplecyjnej.[1]
- Schemat chemioterapii limfodeplecyjnej musi zostać opóźniony, jeśli u pacjenta wystąpią ciężkie działania niepożądane poprzedzających terapii pomostowych (w tym klinicznie istotne czynne zakażenie, kardiotoksyczność i toksyczność płucna).[1]
- 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.[1] Lekarz prowadzący musi potwierdzić, że pacjent kwalifikuje się do otrzymania cyltakabtagenu autoleucelu przed infuzją. Dotyczy to wyłącznie cyltakabtagenu autoleucelu; schematy mogą się różnić w zależności od terapii komórkami CAR-T (pod względem dawkowania i częstości podawania).

1. CARVYKTI 3,2 × $10^6$ - 1,0 × $10^8$ 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. Hayden PJ, et al. Ann Oncol. 2022;33(3):259–275.





- 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]

### Premedykacja[3]

- 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).
  - Lek przeciwhistaminowy (difenhydramina doustnie lub dożylnie w dawce 25 do 50 mg lub odpowiednik).
- Należy unikać profilaktycznego stosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów, ponieważ mogą one zaburzać działanie cyltakabtagenu autoleucelu.

1. Cyklofosfamid 500 mg, ulotka dołączona do opakowania, 2019
2. Fludarabina 50 mg, ulotka dołączona do opakowania, 2023
3. CARVYKTI 3,2 × $10^6$ - 1,0 × $10^8$ komórek, dyspersja do infuzji. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostępna na stronie: https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Poland/_Products/Carvykti/carvykti_smpc.pdf

# Dostawa i odbiór cyltakabtagenu autoleucelu

- Cyltakabtagen autoleucel jest dostarczany w postaci dyspersji komórek, w jednym worku infuzyjnym, oznaczonym dla danego pacjenta.[1]
- Należy potwierdzić odbiór materiałów (etykieta nadawcy i worek z zestawem). Możliwe jest wykonanie zdjęć w celu potwierdzenia odbioru lub udokumentowania stanu produktu w momencie dostawy.
- Należy usunąć etykietę nadawcy i potwierdzić jej zgodność z zapisem Łańcucha Tożsamości (COI) w portalu internetowym; należy sprawdzić, czy numer identyfikacyjny EVO-IS (ostatnie 4 cyfry) na liście przewozowym (AWB) jest zgodny z numerem identyfikacyjnym EVO-IS na pokrywie pojemnika ciekłego azotu (LN2).
- Należy sprawdzić temperaturę i upewnić się, że podczas transportu nie wystąpiły żadne odchylenia temperatury od zalecanego zakresu lub nie pojawiły się żadne alarmy.
  - W przypadku wykrycia temperatury poza zakresem (TOR) należy natychmiast poddać produkt kwarantannie zgodnie z wymogami produkcyjnymi (np. LN2) i skontaktować się z Koordynatorem Terapii Komórkowej (ang. Cell Therapy Coordinator, CTC) firmy Janssen w celu omówienia potencjalnego wpływu.
  - Należy wypełnić formularz sprawozdania TOR i przesłać go drogą elektroniczną do zespołu TOR.
  - Firma Janssen w ciągu jednego dnia roboczego uzupełni dolną część raportu TOR i wskaże, czy produkt jest dopuszczony do stosowania, czy też nie.
  - Wypełniony raport TOR należy umieścić w odpowiedniej dokumentacji ośrodka.
- Rozpakowanie produktu:
  - Należy przeciąć opaskę zaciskową i plombę zabezpieczającą, aby zdjąć pokrywę pojemnika transportowego i podnieść stojak na kasety.
  - Należy zeskanować etykietę nadawcy, aby odnotować czas rozpoczęcia rozpakowywania.
  - Należy przeciąć plombę zabezpieczającą i wyjąć ze stojaka na kasety worek Tyvek® zawierający produkt.

1. CARVYKTI 3,2 × $10^6$ - 1,0 × $10^8$ komórek, dyspersja do infuzji. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostępna na stronie: https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Poland/_Products/Carvykti/carvykti_smpc.pdf





- Należy rozciąć worek Tyvek® i wyjąć kasetę.
- Należy potwierdzić łańcuch tożsamości (imię i nazwisko pacjenta, data urodzenia [DOB] i jednolity kod europejski SEC-DIS).
- Należy umieścić kasetę w LN2 (faza parowa).
- Należy wprowadzić dane weryfikacyjne do portalu internetowego i zeskanować etykietę, aby oznaczyć czas zakończenia rozpakowywania.
- Należy sprawdzić, czy złącze termopary jest zabezpieczone i wypełnić listę kontrolną odbioru produktu leczniczego w ośrodku.
- Proces ten powinien zostać zakończony jak najszybciej.

# Przechowywanie cyltakabtagenu autoleucelu

- Cyltakabtagen autoleucel musi być przechowywany i transportowany w atmosferze par ciekłego azotu (≤–120°C) i musi pozostać zamrożony do czasu, gdy pacjent będzie gotowy do leczenia, aby zapewnić dostępność żywotnych komórek do podania pacjentowi. Rozmrożonego produktu leczniczego nie należy wstrząsać, ponownie zamrażać ani przechowywać w lodówce.[1]
- Przechowywanie produktu poza magazynem kriogenicznym (-120°C) spowoduje bardzo szybki wzrost temperatury i dlatego takie działanie należy zminimalizować/unikać go.[2]
- Okres trwałości cyltakabtagenu autoleucelu wynosi dziewięć miesięcy.[1]
- Przechowywać worek infuzyjny w aluminiowej krio-kasecie aż będzie gotowy do rozmrożenia i podania.[1]
- Należy monitorować i rejestrować warunki temperaturowe miejsca przechowywania cyltakabtagenu autoleucelu.
- Wskazania urządzenia monitorującego temperaturę muszą być sprawdzane i zapisywane w dzienniku temperatury lub dzienniku alarmów temperaturowych codziennie, w dniach pracy ośrodka.
- Jeśli w dowolnym momencie przechowywania wystąpi zdarzenie związane z temperaturą poza zakresem (TOR), należy natychmiast poddać produkt kwarantannie zgodnie z wymaganiami produkcyjnymi (np. LN2), skontaktować się z Koordynatorem Terapii Komórkowej (ang. Cell Therapy Coordinator, CTC) firmy Janssen i postępować zgodnie z działaniami dotyczącymi TOR opisanymi na poprzednich stronach.

1. CARVYKTI 3,2 × $10^6$ - 1,0 × $10^8$ 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. Dane w pliku: RF-167500, 19 April 2021.





# Postępowanie z cyltakabtagenem autoleucelem

- Ten produkt leczniczy zawiera ludzkie komórki krwi. Fachowi pracownicy ochrony zdrowia pracujący z cyltakabtagenem autoleucelem, powinni podjąć odpowiednie środki ostrożności (noszenie rękawic, odzieży ochronnej i ochrony oczu), aby uniknąć potencjalnego przeniesienia chorób zakaźnych.[1]

1. CARVYKTI 3,2 × $10^6$ - 1,0 × $10^8$ komórek, dyspersja do infuzji. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostępna na stronie: https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Poland/_Products/Carvykti/carvykti_smpc.pdf

# Przygotowanie i rozmrażanie cyltakabtagenu autoleucelu do infuzji

- Produktu leczniczego nie wolno rozmrażać, dopóki nie 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]
- Przed przygotowaniem cyltakabtagenu autoleucelu należy potwierdzić tożsamość pacjenta, sprawdzając ją z identyfikatorem pacjenta na krio-kasecie cyltakabtagenu autoleucelu i na Karcie Informacyjnej Serii. Nie należy wyjmować worka infuzyjnego cyltakabtagenu autoleucelu z krio-kasety, jeśli informacje na etykiecie identyfikacyjnej pacjenta nie odpowiadają danym pacjenta, dla którego jest przeznaczony.[1]
- Po potwierdzeniu identyfikacji pacjenta, worek infuzyjny cyltakabtagenu autoleucelu powinien zostać wyjęty z krio-kasety.[1]
- Przed rozmrożeniem worka infuzyjnego należy sprawdzić, czy nie doszło do naruszenia integralności pojemnika, np. pęknięcia lub rozerwania. Nie należy podawać produktu, jeśli worek jest uszkodzony i należy w takim przypadku skontaktować się z Janssen-Cilag International NV.[1] Nie należy w żaden sposób naruszać worka ani jego zawartości przed rozmrożeniem lub podaniem.[2]
- Przed rozmrożeniem worek infuzyjny należy umieścić w szczelnej plastikowej torbie.[1] Ma to na celu zapobieganie zanieczyszczeniu w przypadku pęknięcia worka infuzyjnego podczas rozmrażania.[2]
- Cyltakabtagen autoleucel należy rozmrażać w temperaturze 37°C±2°C, używając łaźni wodnej lub urządzenia do rozmrażania na sucho, aż w worku infuzyjnym nie będzie widocznego lodu. Całkowity czas od rozpoczęcia rozmrażania do zakończenia rozmrażania nie powinien być dłuższy niż 15 minut.[1] Zaleca się, aby podczas rozmrażania worek był całkowicie zanurzony w wodzie, a otwarty koniec worka foliowego pozostawał poza wodą.[2]

1. CARVYKTI 3,2 × $10^6$ - 1,0 × $10^8$ 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. Dane w pliku: RF-167500, 19 April 2021.





- Proces rozmrażania następuje szybko i zaleca się jego stałe monitorowanie.[2]
- Worek infuzyjny należy wyjąć z zamykanej plastikowej torebki i wytrzeć do sucha. Zawartość worka infuzyjnego należy delikatnie wymieszać w celu rozproszenia grudek materiału komórkowego. Jeśli pozostają widoczne grudki komórek, zawartość worka należy nadal delikatnie mieszać. Małe grudki materiału komórkowego powinny ulec rozproszeniu po delikatnym ręcznym wymieszaniu. Cyltakabtagen autoleucel nie może być wstępnie filtrowany do innego pojemnika, płukany, odwirowywany i (lub) ponownie zawieszany w nowym podłożu przed infuzją.[1]
- Po rozmrożeniu należy sprawdzić, czy worek nie jest uszkodzony. Ponieważ cyltakabtagen autoleucel jest produktem zmodyfikowanym genetycznie, wszelkie uszkodzenia worka należy zgłosić do Janssen-Cilag International NV i w razie potrzeby zastosować lokalne procedury w celu odkażenia otaczającego obszaru. Dotyczy to również sytuacji, gdy uszkodzenie nastąpiło w wyniku niewłaściwego obchodzenia się z produktem (np. gdy nie był on prawidłowo przechowywany lub rozmrożony). Szczegółowe informacje na temat działań, które należy podjąć w przypadku uszkodzenia worka, można znaleźć w umowie z dostawcą.
- Po rozmrożeniu: maksymalnie 2,5 godziny w temperaturze pokojowej (20°C do 25°C). Infuzja cyltakabtagenu autoleucelu musi być podana natychmiast po rozmrożeniu i zakończona w ciągu 2,5 godziny.[1]
- Po rozmrożeniu produktu leczniczego nie należy ponownie zamrażać ani przechowywać w lodówce.[1]
- Cyltakabtagen autoleucel nie powinien być napromieniowywany, ponieważ napromieniowanie mogłoby unieczynnić produkt leczniczy.[1]
- Istnieje potencjalne ryzyko zmniejszenia żywotności komórek z powodu niewłaściwego obchodzenia się z produktem leczniczym lub jego nieprawidłowego przygotowania.[1]
- Przed rozpoczęciem infuzji specjalistyczny ośrodek leczniczy musi posiadać: co najmniej jedną dawkę tocilizumabu do zastosowania w przypadku wystąpienia CRS, z dostępnością dodatkowej dawki tocilizumabu w ciągu 8 godzin po podaniu każdej poprzedniej dawki. W wyjątkowych przypadkach, gdy tocilizumab nie jest dostępny z powodu niedoboru wymienionego w katalogu niedoborów Europejskiej Agencji Leków, przed infuzją muszą być dostępne odpowiednie alternatywne środki do leczenia CRS zamiast tocilizumabu. Sprzęt ratunkowy musi być dostępny przed infuzją i w okresie rekonwalescencji.[1]

1. CARVYKTI 3,2 × $10^6$ - 1,0 × $10^8$ komórek, dyspersja do infuzji. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostępna na stronie: https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Poland/_Products/Carvykti/carvykti_smpc.pdf

# Podawanie cyltakabtagenu autoleucelu

- Cyltakabtagen autoleucel jest przeznaczony wyłącznie do stosowania autologicznego i w żadnym wypadku nie może być podawany innym pacjentom.[1]
- Cyltakabtagen autoleucel jest przeznaczony wyłącznie do podania dożylnego.[1]
- Cyltakabtagen autoleucel należy podawać wyłącznie w kwalifikowanym ośrodku leczniczym.[1]
- Leczenie należy rozpocząć i prowadzić pod nadzorem pracownika ochrony zdrowia posiadającego doświadczenie w leczeniu nowotworów układu krwiotwórczego i przeszkolonego w zakresie podawania i leczenia pacjentów z zastosowaniem cyltakabtagenu autoleucelu.[1]
- Przed infuzją i w okresie rekonwalescencji należy zapewnić dostępność tocilizumabu oraz wyposażenia ratunkowego.[1] W wyjątkowych sytuacjach kiedy tocilizumab nie jest dostępny z powodu braku wymienionego w wykazie niedoborów leków Europejskiej Agencji Leków, przed infuzją muszą być dostępne odpowiednie alternatywne środki do leczenia CRS zamiast tocilizumabu.[1]
- Przed przygotowaniem cyltakabtagenu autoleucelu należy potwierdzić tożsamość pacjenta, sprawdzając ją z identyfikatorem pacjenta na krio-kasecie cyltakabtagenu autoleucelu i na Karcie Informacyjnej Serii. Nie należy wyjmować worka infuzyjnego cyltakabtagenu autoleucelu z krio-kasety, jeśli informacje na etykiecie identyfikacyjnej pacjenta nie odpowiadają danym pacjenta, dla którego jest przeznaczony.[1]
- Po rozmrożeniu, całą zawartość worka cyltakabtagenu autoleucelu należy podać w infuzji dożylnej w ciągu 2,5 godziny w temperaturze pokojowej (20°C do 25°C), używając zestawów infuzyjnych wyposażonych w filtr liniowy. Czas trwania infuzji wynosi na ogół mniej niż 60 minut.[1] Podanie można przeprowadzić za pomocą cewników centralnych lub obwodowych. Do infuzji można użyć pompy lub grawitacji.[2]

1. CARVYKTI 3,2 × $10^6$ - 1,0 × $10^8$ 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. Dane w pliku: RF-167500, 19 April 2021.
3. Singh S and Kumar A. Biotechnol J. 2009;4:1140–1151.





- **NIE** stosować filtra usuwającego leukocyty.[1]
  - Filtr nieusuwający leukocytów jest powszechnie nazywany filtrem krwi. Wszystkie produkty krwiopochodne i komórkowe muszą być podawane przez filtr w celu usunięcia skrzepów i skrzeplin komórkowych. Standardowe filtry krwi, o wielkości porów 170-260 µm, zatrzymują duże agregaty i skrzepy.[3]
  - Cyltakabtagen autoleucel jest produktem inżynierii komórek T, pochodzącym z krwi pacjenta i dlatego został opracowany zgodnie ze standardowymi praktykami podawania jako produkt krwiopochodny i komórkowy. Aby zapewnić, że podczas infuzji nie dojdzie do odfiltrowania zmodyfikowanych limfocytów T, a jednocześnie zapobiec potencjalnym aglomeratom i skrzepom materiału przed podaniem pacjentowi, należy zastosować filtr nieusuwający leukocytów (filtr krwi). Jeśli aglomeraty/zakrzepy dostaną się do krwiobiegu, istnieje możliwość tworzenia się skrzepów, co może prowadzić do zatorowości płucnej.
    - Filtry do krwi są również dostępne jako filtry mikroaglomeratowe o wielkości porów 10-40 µm.[1] Cyltakabtagen autoleucel nie został oceniony pod kątem podawania z filtrami mikroaglomeratowymi, dlatego **NIE** należy ich stosować podczas infuzji.
- Delikatnie wymieszać zawartość torebki podczas infuzji cyltakabtagenu autoleucelu, aby rozproszyć grudki komórek.[2]
- Po podaniu całej zawartości worka z produktem należy przepłukać przewód podający, w tym filtr liniowy, roztworem chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, aby zapewnić podanie całej ilości produktu leczniczego.[2]
- Jedynym roztworem użytym do płukania musi być sól fizjologiczna. Płukanie można wykonać zgodnie ze standardowymi praktykami przy użyciu odpowiedniej objętości.[3]

1. Mizuno J, J Anesth. 2013;27:645–664.
2. CARVYKTI 3,2 × $10^6$ - 1,0 × $10^8$ komórek, dyspersja do infuzji. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostępna na stronie: https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Poland/_Products/Carvykti/carvykti_smpc.pdf
3. Dane w pliku: RF-167500, 19 April 2021.

# Środki ostrożności, które należy podjąć podczas transportu i usuwania produktu leczniczego

- Cyltakabtagen autoleucel powinien być transportowany w obrębie ośrodka w zamkniętych, odpornych na stłuczenie i szczelnych pojemnikach.[1]
- Niewykorzystany produkt leczniczy i wszystkie materiały, które miały kontakt z cyltakabtagenem autoleucelem (odpady stałe i płynne) należy traktować i usuwać jako odpady potencjalnie zakaźne, zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z materiałem pochodzącym od człowieka.[1]

**Przypadkowa ekspozycja[1]**

- W przypadku przypadkowego narażenia należy postępować zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z materiałami pochodzenia ludzkiego. Powierzchnie robocze i materiały, które potencjalnie mogły mieć kontakt z cyltakabtagenem autoleucelem muszą być odkażone odpowiednim środkiem dezynfekcyjnym.

1. CARVYKTI 3,2 × $10^6$ - 1,0 × $10^8$ 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 i toksyczności neurologiczne.[1]
- Zdarzenia niepożądane występujące wkrótce po leczeniu (najczęściej CRS i toksyczność neurologiczna) będą leczone przez personel medyczny ośrodka CAR-T.

## Zdarzenia niepożądane: CRS

| | |
|---|---|
| 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). Należy rozważyć ocenę pod kątem HLH u pacjentów z ciężkim lub niereagującym na leczenie CRS. |
| 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[1,*] | • 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 trwał 97 dni i był powikłany wtórnym HLH, a następnie zakończył się zgonem. U 89% pacjentów czas trwania CRS wyniósł ≤7 dni. |
| 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 cyltakabtagenu autoleucelu, pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zespołu uwalniania cytokin, (ang. Cytokine Release Syndrome, CRS).[1]<br>• 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] |

*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 × $10^6$ - 1,0 × $10^8$ 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.

| | |
|---|---|
| Klasyfikacja | • W celu oceny CRS należy zapoznać się ze standardową procedurą operacyjną lub wytycznymi obowiązującymi w ośrodku CAR-T.<br>• Najbardziej aktualny system klasyfikacji CRS został opracowany przez American Society for Transplantation and Cellular Therapies (ASTCT).[1] |
| Postępowanie[2] | • 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.[1] W wyjątkowym przypadku, gdy tocilizumab nie jest dostępny z powodu niedoboru wymienionego w katalogu niedoborów Europejskiej Agencji Leków, przed infuzją muszą być dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia CRS zamiast tocilizumabu.<br>• 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 Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) zawierającego cyltakabtagen autoleucel.<br>• Należy zapoznać się z ChPL cyltakabtagenu autoleucelu w celu uzyskania informacji na temat leczenia CRS. |

# Zdarzenia niepożądane: toksyczność neurologiczna

- Toksyczne działania na układ nerwowy występują często po leczeniu cyltakabtagenem autoleucelem i mogą powodować zgon lub zagrażać życiu.[2]
- Toksyczne działania neurologiczne obejmowały ICANS (ang. immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS), toksyczność ruchową i neurokognitywną MNT (ang. movement and neurocognitive toxicity, MNT) z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi parkinsonizmu, zespół Guillaina-Barrégo, neuropatie obwodowe i porażenia nerwów czaszkowych.[2]
- 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 wystąpił zgon z powodu utrzymującej się toksyczności neurologicznej w momencie śmierci; osiem zgonów było spowodowanych zakażeniem (w tym dwa zgony u pacjentów z utrzymującymi się objawami parkinsonizmu), a po jednym zgonie spowodowanym niewydolnością oddechową, zatrzymaniem krążenia i oddychania oraz krwotokiem śródmiąższowym.[2]

1. Lee DW, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25(4):625–638.
2. CARVYKTI 3,2 × $10^6$ - 1,0 × $10^8$ komórek, dyspersja do infuzji. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostępna na stronie: https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Poland/_Products/Carvykti/carvykti_smpc.pdf





- Przed podaniem komórek CAR-T należy poznać podstawowe cechy neurologiczne pacjentów (np. behawioralne, poznawcze, EEG, badania obrazowe 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]
- Pacjentów należy poinformować o konieczności natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza w celu dalszej oceny i leczenia, jeśli w dowolnym momencie wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe któregokolwiek z tych neurologicznych działań toksycznych.[1]

## 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.<br>• 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 po 40 dniach). |
| 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.<br>• Najbardziej aktualny system klasyfikacji ICANS został opracowany przez ASTCT.[2] |
| Postępowanie[1] | • Przy pierwszych objawach ICANS pacjent powinien zostać natychmiast poddany ocenie pod kątem hospitalizacji i rozpoczęcia leczenia z zastosowaniem terapii wspomagającej.<br>• Należy zapoznać się z ChPL cyltakabtagenu autoleucelu w celu uzyskania informacji na temat leczenia toksyczności neurologicznych. |

*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 × $10^6$ - 1,0 × $10^8$ 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. Lee DW, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25(4):625–638.

## 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, bradykinezja, 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[1,*] | · 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 przez 247 dni po podaniu cyltakabtagenu autoleucelu.<br>· Dwóch pacjentów (stopień 2 i stopień 3) z utrzymującym się parkinsonizmem zmarło z przyczyn zakaźnych 162 i 119 dni po podaniu cyltakabtagenu autoleucelu.<br>· Jeden pacjent wyzdrowiał (stopień 3).<br>· 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 × $10^6$ - 1,0 × $10^8$ 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. |

*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 × $10^6$ - 1,0 × $10^8$ komórek, dyspersja do infuzji. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostępna na stronie: https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Poland/_Products/Carvykti/carvykti_smpc.pdf

## 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.<br>· 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. |

*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 × $10^6$ - 1,0 × $10^8$ komórek, dyspersja do infuzji. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostępna na stronie: https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Poland/_Products/Carvykti/carvykti_smpc.pdf





- 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 ich ośrodka leczenia CAR-T. Ważne jest, aby kanały komunikacji między lokalnym szpitalem pacjenta a ośrodkiem leczenia CAR-T były otwarte, ponieważ opóźnione przyjęcie (gdy toksyczność neurologiczna pacjenta wynosi stopień 3 lub wyższy) może wiązać się z gorszymi wynikami prognostycznymi.

1. CARVYKTI 3,2 × $10^6$ - 1,0 × $10^8$ komórek, dyspersja do infuzji. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostępna na stronie: https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Poland/_Products/Carvykti/carvykti_smpc.pdf

# 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%) |

[a]Wynik 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 cyltakaptagenu 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.

*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 × $10^6$ - 1,0 × $10^8$ 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 *Clostridium difficile*, wstrząs septyczny, aspergiloza oskrzelowo-płucna, posocznica wywołana przez Pseudomonas, posocznica neutropeniczna i ropień płuc) wystąpiły u 4% pacjentów (n=17). Najczęściej zgłaszanymi (≥2%) zakażeniami 3. lub wyższego stopnia były zapalenie płuc, zapalenie płuc wywołane COVID-19 i posocznica.
- Gorączkę neutropeniczną 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.

*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 × $10^6$ - 1,0 × $10^8$ komórek, dyspersja do infuzji. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostępna na stronie: https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Poland/_Products/Carvykti/carvykti_smpc.pdf

# Obserwacja długoterminowa

## Długość okresu obserwacji[1]

- 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 toksyczności.
- Pacjentów należy poinstruować, aby pozostawali w pobliżu specjalistycznego ośrodka klinicznego przez co najmniej 4 tygodnie po infuzji.
- Oczekuje się, że pacjenci zapiszą się do rejestru i będą obserwowani w celu lepszego zrozumienia długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności cyltakabtagenu autoleucelu.

## Nowotwory wtórne, w tym pochodzenia szpikowego i z limfocytów T[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.
- 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.
- U pacjentów po podaniu cyltakabtagenu autoleucelu wystąpiły przypadki zespołu mielodysplastycznego (MDS) i ostrej białaczki szpikowej (AML), w tym przypadki ze skutkiem śmiertelnym.

Aby uzyskać więcej informacji, należy zapoznać się z Podręcznikami Akredytacji Ośrodka podającego cyltakabtagen autoleucel, które powinny być dostępne w danym oddziale.

1. CARVYKTI 3,2 × $10^6$ - 1,0 × $10^8$ komórek, dyspersja do infuzji. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostępna na stronie: https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Poland/_Products/Carvykti/carvykti_smpc.pdf





# Dostępne źródła

Charakterystka Produktu Leczniczego CARVYKTI®:
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 |
| **AWB** | Lotniczy list przewozowy |
| **BCMA** | Antygen dojrzewania komórek B |
| **CAR** | Chimeryczny receptor antygenowy |
| **CD** | Klaster różnicowania |
| **COI** | Łańcuch identyfikacji |
| **CRS** | Zespół uwalniania cytokin |
| **CT** | Tomografia komputerowa |
| **DOB** | Data urodzenia |
| **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 |
| **HCP** | Fachowy pracownik ochrony zdrowia |
| **HLH** | Limfohistiocytoza hemofagocytarna |
| **ICANS** | Zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego |
| **IVIG** | Immunoglobulina dożylna |
| **LN2** | Ciekły azot |
| **MDS** | Zespół mielodysplastyczny |
| **MNT** | Toksyczność motoryczna i neurokognitywna |
| **MRI** | Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego |
| **PPE** | Środki ochrony indywidualnej |
| **RMP** | Plan zarządzania ryzykiem |





# Słowniczek

| | |
|---|---|
| **SEC-DIS** | Jednolity kod europejski |
| **ChPL** | Charakterystyka Produktu Leczniczego |
| **SOP** | Standardowa procedura działania |
| **TOR** | Zdarzenie związane z temperaturą poza zakresem |

# 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 Rejestarcji 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 cyltakabtagenu autoleucelu, 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.

# Notatki

Notatki

