

Gäller för: Verksamhet Barncancercentrum

Giltig från: 2023-04-04

Innehållsansvar: Cecilia Langenskiöld, (cecla1), Överläkare

Giltig till: 2025-03-22

Granskad av: Elin Öfverberg, (eliof1), Verksamhetsutvecklare

Godkänd av: Thorsteinn Gunnarsson, (thogu14), Verksamhetschef

CAR-T – Behandling

Revideringar i denna version

Ersätter version 2. Ändring av doser för Aciklovir och Valaciklovir under rubriken Infektionsprofylax. I föregående version ändrades begreppet CRES till ICAN.

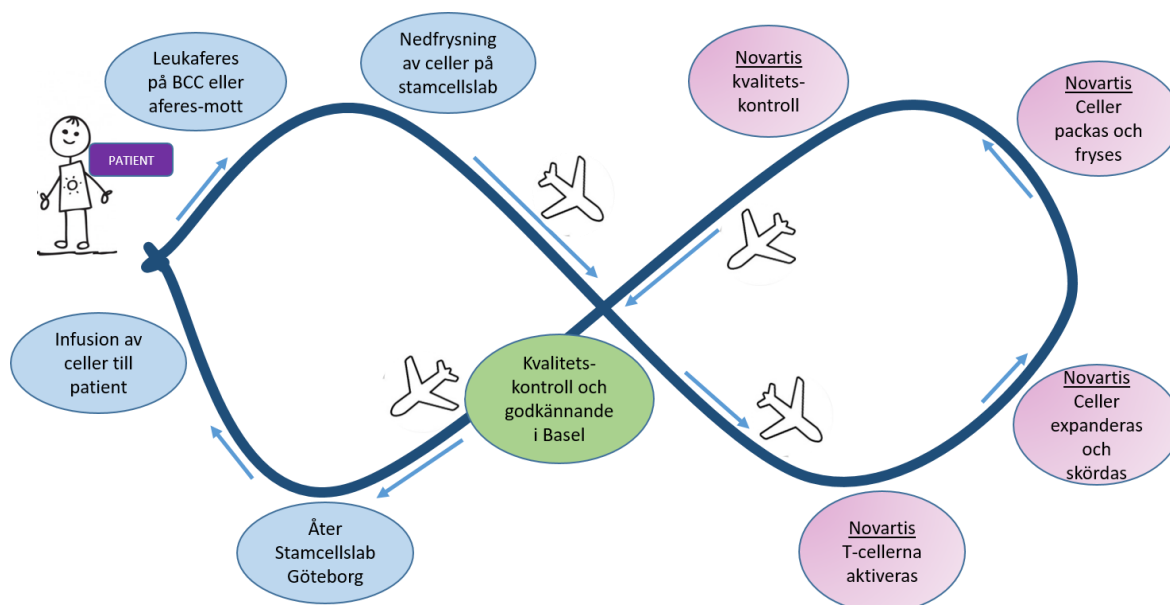
Bakgrund/Syfte

Denna riktlinje beskriver hur man planerar för och genomför behandling med CAR-T celler i form av läkemedlet Kymriah® (tisagenlecleucel).

Arbetsbeskrivning

CAR-T cells behandling är en immunterapi där patientens egna T-celler har genmodifierats för att attackera tumörceller. Kymriah® är ett CAR-T läkemedel som är riktat mot CD19 som uttrycks på de flesta B-cells leukemier och B-cells lymfom. Indikationer för behandling med Kymriah® beskrivs i PM/Riktlinje CAR-T -Indikationer.

När beslut om CAR-T cells behandling tagits registreras patienten i Cellchain Link, Novartis beställningsportal för CAR-T för att starta processen. Detta utförs av SCT-kordinator, Apotekare eller ansvarig läkare. Patientens T-celler skördas med leukaferes via Hematologmottagningens personal, antingen på Aferesmottagningen, SS eller på Barncancercentrum, se *B6 Autolog stamcellsaferes på barn*. Därefter fryses cellerna på stamcellslaboratoriet och skickas till en av Novartis produktionsanläggningar där läkemedlet Kymriah® tillverkas. Tiden från aferes till infusion av Kymriah® är ca 4-6 veckor. Läkemedlet skickas därefter tillbaka till sjukhuset där de tinas upp och ges till patienten.



Då det är patientens egna celler som används för framställandet av läkemedlet är det viktigt att upprätthålla en strikt identitetskedja från början till slut. Id-märkning upprättas inför leukaferes av Novartis och stamcellslaboratoriet och följer cellerna hela vägen - under tillverkningen av läkemedlet, under transportererna och fram till infusion av Kymriah® för att försäkra sig om att det är patientens egna celler som Kymriah® är tillverkat av. Id-märkningen består både av patientens namn och personnummer samt BATCH-id och IDM-nummer.

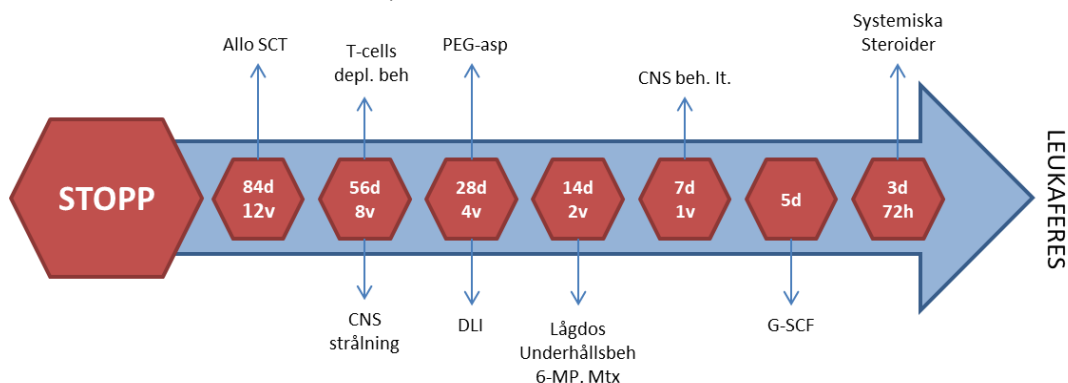
Patient och vårdnadshavare behöver vara väl införstådda med processen och lämna skriftligt samtycke framtagna tillsammans med Novartis. (Följ *Checklista utredning inför behandling med CAR-T.*)

Leukaferes

Ingen stimulering görs inför leukaferesen men det är viktigt att all leukemibehandling sätts ut i tid innan aferesen för att inte försämra kvaliteten på cellerna. Blodprover på patienten för att kontrollera sedvanliga smittsamma sjukdomar behöver också kontrolleras. Följ *Leukaferes på barn inför CAR-T-behandling* samt *Checklista utredning inför behandling med CAR-T.*

Följande riktlinjer gäller för avslutande av tidigare cytostatikabehandling, annan leukemibehandling eller GvHD behandling hos transplanterade patienter innan leukaferes:

- >3 månader sedan allogen stamcellstransplantation
- >8 veckor sedan T-cells depleterande behandling, t.ex alemtuzumab
- >6-8 veckor sedan Clofarabin. Bör om möjligt undvikas
- >4 veckor sedan PEG-asparaginase
- >4 veckor sedan avslutad DLI
- >2 veckor sedan lågdos underhålls cytostatika
- >2 veckor sedan immunmodulerande behandling, t.ex Blinatumumab samt läkemedel som check point inhibitors och långverkande G-CSF (ex. pegfilgrastim)
- Ingen aktiv GvHD samt >2 veckor sedan avslutad profylax eller behandling mot aGvHD grad 2-4 samt utbredd cGvHD
- >7 dagar sedan i.t Methotrexate. Undvik om möjligt annan i.t behandling
- >5 dagar sedan kortverkande G-CSF (ex. filgrastim)
- >72 timmar sedan Tyrosin kinas inhibitor (TKI), ibrutinib, hydroxyurea
- >72 timmar sedan steroider i behandlingsdos (substitutionsdos <12 mg/m² hydrocortison eller ekvivalent är tillåtet)



Bridging terapi

Då tillverkningen av Kymriah® tar minst 3-4 veckor behöver oftast cytostatika ges i väntan på cellinfusionen, s.k. *bridging therapy*. Fokus bör vara att hålla leukemin under kontroll med minsta möjliga toxicitet och påverkan på organfunktion. Fullständig remission behöver inte uppnås. Valet av *bridging* terapi görs på individuell basis, se exempel i tabell. Tidigare behandling med blinatumomab, som också har CD19 som mål, är inte en absolut kontraindikation för att ge CAR-T cells behandling. Däremot bör man undvika att ge behandling med blinatumomab som *bridging* terapi eftersom det kan

innebära en risk för minskad effekten av CAR-T cellerna. Även andra läkemedel som kan minska antalet lymfocyter kraftigt, t.ex. Clofarabin bör undvikas. All *bridging* terapi behöver också sättas ut i tid inför CAR-T infusionen och ska inte heller ges efter infusion av Kymriah®.

Cytostatika som bridging terapi	Tid för utsättning av cytostatika
Systemisk cortison, hydra och TKI	Stopp >3 d innan Kymriah® infusion
Systemisk cytostatika <ul style="list-style-type: none"> • Vincristin • 6-Mercaptopurin • 6-Thioguanin • Methotrexat <25 mg/m² • Cytarabin <100 mg/m²/d • Asparaginase (ej pegylerat) 	Stopp >1 vecka innan Kymriah® infusion
CNS profylax. Salvage terapi <ul style="list-style-type: none"> • Cytarabin >100 mg/m² • Antracykliner • Cyklofosamid • Methotrexat >25 mg/m² 	Stopp >2 veckor innan Kymriah® infusion
Strålning utanför CNS Pegylerat asparaginas	Stopp >4 veckor innan i Kymriah® infusion
Anti-T-cells antikroppar CNS strålning	Stopp >8 veckor innan Kymriah® infusion

Förberedelser inför Kymriah® infusionen

Funktionsundersökningar för att kartlägga eventuell organtoxicitet:

- UCG och EKG
- Njurfunktionsundersökning, t.ex lohexol clearance
- EEG
- Lungröntgen
- Remissionsbedömning med benmärg samt LP senast 1 vecka innan start av lymfodepletion
- (MR och Spirometri+Washout kan övervägas på patienter med särskild indikation)

Därutöver behöver kontrolleras:

- Vålfungerande dubbla centrala infarter
- Graviditetstest på puberterade flickor <7 dagar innan start av lymfodepletion
- Smitt-tester som; HIV, Hepatit B och C, max 30 dagar gamla vid start av lymfodepletion.
- Ingen pågående okontrollerad infektion
- Patienter som tidigare genomgått en HSCT måste vara av med all immunsuppression
- HSCT får inte utföras mellan leukaferes och Kymriah®
- Patienten får inte ha en aktiv GvHD. Om grad II-IV aGvHD eller utbredd cGVHD utvecklas efter leukaferesen kan cellprodukten inte användas
- DLI får inte ges efter aferes
- Cirka 1 vecka innan start av lymfodepleterande behandling kontrolleras nivån av totala lymfocyter, ALC. ALC bör vara >500 celler/ µl annars bör man överväga modifierad lymfodepleterande behandling, (om ALC <500/µl kontrolleras även CD3 som då bör ligga >150 /µL).
- Samtycke finns i patientens mapp samt är dokumenterat i Melior.
- Säkerställ att minst en dos tocilizumab finns på avdelningen. Dos nummer 2 ska finnas tillgänglig inom 8 timmar samt säkerställ tillgång till ytterligare två doser vid behov.
- Bestrålade blodprodukter är ordinerat

Följ: *Checklista utredning inför behandling med CAR-T*

Infektionsprofylax bör ges med start i samband med lymfodepletionen

Trim-Sulfa ≥ 3 månader

Dos: Ca 5 mg trimetoprim/kg/dygn uppdelat på två doser. Ges 2 dagar efter varandra/vecka

Fluconazol ≥ 3 månader.

Dos: 8 mg/kg, 1 ggr/dag

Aciklovir ≥ 3 månader

Dos: 2 x 20mg/kg, maxdos 2 x 800mg

Alt *Valaciclovir*

Dos: <40kg alt. <12 år: 2 x 250mg, >40kg alt. >12 år: 2 x 500mg

Levetiracetam från cellgivning och 30 dagar framåt (eller tills ev. neurologiska symtom gått i regress.)

Dos: 10 mg/kg x2, max 500 mg/dos

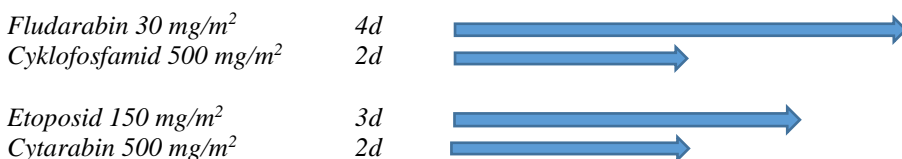
Lymfodepletion

Lymfocytreducerande kemoterapi rekommenderas inför CAR-T infusionen för att minska tumörbördan och för att uppnå en immunmodulerande effekt med en minskning av bl.a. regulatoriska T-celler (Treg). En sådan immunmodulerande effekt anses vara fördelaktig för T-cellernas överlevnad. Om LPK $\leq 1 \times 10^9/L$ inom en vecka före infusionen kan man överväga att avstå från lymfodepletion.

Produkten Kymriah® måste vara levererad till stamcellslaboratoriet innan lymfodepletion startas. Om en fördröjning på mer än 4 veckor skulle inträffa mellan avslutad lymfodepletion och infusion och LPK $\geq 1 \times 10^9/L$ ska patienten på nytt genomgå lymfodepletion innan Kymriah® ges.

Lymfodepletion bör inte startas om patienten har en pågående okontrollerad infektion. Detta eftersom det finns risk för att ett hyperinflammatoriskt tillstånd hos patienten innan infusionen kan ge fler komplikationer efter cell-infusionen. Lymfodepletionen bör ges så att den avslutas minst 1-2 dagar innan cellinfusionen.

Rekommenderad lymfodepletion är Fludarabin 30 mg/m²/dag i.v i 4 dagar och Cyklofosfamid 500 mg/m²/dag i.v dagligen i 2 dagar med start när den första dosen Fludarabin ges. Om man vill undvika Cyklofosfamid, t ex på grund av tidigare hemorragisk cystit, eller dåligt svar på tidigare regimer som innehållit Cyklofosfamid kan man istället använda en regim bestående av Cytarabin 500 mg/m²/dag i.v i 2d och etoposid 150 mg/m²/dag i.v i 3 dagar med start samtidigt som Cytarabinet.



CAR-T cells infusion

För utförlig beskrivning av proceduren hänvisas till Rutin *CAR-T - Hantering och administrering*.

Säkerställ att ingen pågående infektion finns. Patientens base-line data registreras i Melior och på kontrollistan; kroppsvikt, puls, BT, saturation och andningsfrekvens. Även neurologstatus och patientens kognitiva status bör dokumenteras såväl i Melior som i kontroll listan.

Premedicinering ges för att minska risken för eventuella infusionsreaktioner och akutmediciner ska finnas tillsammans med ordination hos patienten. Kortison ska endast ges på vitalindikation, då detta är lymfocyttoxiskt och kan minska effekten av behandlingen om det ges innan CAR-T cellerna har hunnit expandera.

Symtom som kan uppkomma i samband med infusion är illamående, kräkningar, buksmärtor, frossa, feber och mer sällan andningsdepression, neurotoxicitet och hjärtarytmier. Transfusionsreaktioner dokumenteras på sedvanligt sätt.

Monitorering under lymfodepletion

Blodtryck, puls, syrgasmättnad, andningsfrekvens, kroppstemperatur och vikt x 2. Vätskebalans x4

- *Checklista kontroller efter CAR-T-behandling, slutenvård.*
- *Provtagning första månaden efter CAR-T.*

Monitorering efter CAR-T cells infusion

Dag 0 till +10: Daglig undersökning, blodtryck, puls, syrgasmättnad, andningsfrekvens, kroppstemperatur x 6, vikt x 1, prover enligt CRS-gradering x 2 och ICAN-gradering x 3 (CRS=Cytokine release syndrome, ICAN=immune effector cell associated-neurotoxicity syndrome)

Dag +11 till +28: fortsatta kontroller enligt läkarordination.

- *Checklista kontroller efter CAR-T-behandling, slutenvård*

Komplikationer

CRS och ICAN är två vanliga biverkningar av CAR-T cells behandling som är viktiga att känna till innan start av behandling. Dessa står beskrivna närmare i *PM/Riktlinje CAR-T – Akuta komplikationer*. En dos Tocilizumab (RoActemra®) måste finnas tillgänglig på avdelningen, innan CAR-T cells behandling får ges och en eventuell dos nummer två måste finnas tillgänglig inom 8 timmar.

Inneliggande vård på sjukhuset rekommenderas första 10 dagarna och därefter gäller att fram till dag +28 bör patienten befinna sig inom 1 timmes avstånd från sjukhuset för att snabbt kunna agera om komplikationer uppstår. Vid feber måste patienten åter läggas in i slutenvård. Patienten behöver inte isoleras strikt som efter en stamcellstransplantation, varken under sjukhustiden eller i hemmet. Allmäntillståndet i kombination med immunåterhämtning avgör när patienten kan återvända till skola eller dagis

Utvärdering

En första utvärdering med benmärgskontroll med MRD kan göras efter 3-4 veckor. Därefter rekommenderas benmärgsundersökning efter 3, 6, 9 och 12 månader samt på klinisk indikation. Likvorbedömning kan vara svårtolkad då CAR-T cellerna passerar blod-hjärnbarriären och kan orsaka morfologiskt avvikande celler som kan förväxlas med leukemiceller. Om LP utförs bör därför MRD med flödescytometri användas. Ingen i.t cytotatika bör ges då de kan döda CAR-T.

Kontroll av B-celler en gång per månad under första 6 månaderna. B-cellsaplasi är ett tecken på bra behandlingsvar.

Uppföljning

Det är vanligt med fortsatt pancytopeni efter 4 veckor. Blodvärdena brukar sakta återhämta sig under veckor till månader. G-CSF bör inte användas inom de första 3 veckorna efter CAR-T cells infusion eller tills CRS har gått i regress. Det kan därefter övervägas om patienten har långvarig cytopeni med neutropen feber.

Hypogammaglobulinemi är vanligt och substitution rekommenderas för att hålla IgG >4 g/L. Ges vanligen i.v 0,5 g/kg var 4:e vecka men även s.c administrering kan övervägas, i synnerhet om ett långvarigt behov kvarstår.

Infektioner är vanligt förekommande i efterförloppet och profylax mot bakterier, virus och svamp bör ges enligt ovan minst första 3 månaderna. Kunskapen om vaccinationer är idag otillräcklig för att kunna ge rekommendationer.

Då långtidseffekterna till stor del är okända rekommenderas långvarig uppföljning av dessa patienter. Uppföljning sker på Barncancercentrum, DSBUS fram till 18 årsdagen och därefter på Hematologen SU/Sahlgrenska. Patienter ska även utrustas med ett särskilt patientkort som beskriver CAR-T cellsterapin och som alltid bör uppvisas vid sjukvårdskontakt. Patienterna bör rapporteras till EBMT's register för CAR-T cells behandling. Samtycke för detta måste inhämtas.

Relaterad information

CAR-T – Hantering och administrering

CAR-T – Akuta komplikationer

CAR-T – Uppföljning

Checklista utredning inför behandling med CAR-T

Checklista kontroller efter CAR-T-behandling, slutenvård

Provtagning första månaden efter CAR-T

Checklista kontroller efter CAR-T-behandling, öppenvård

Kunskapsöversikt

Kansagra, Ankit J, Noelle V Frey, Merav Bar, Theodore W Laetsch, Paul A Carpenter, Bipin N Savani, Helen E Heslop, Catherine M Bollard, Krishna V Komanduri, Dennis A Gastineau, Christian Chabannon, Miguel A Perales, Michael Hudecek, Mahmoud Aljurf, Leslie Andritsos, John A Barrett, Veronika Bachanova, Chiara Bonini, Armin Ghobadi, and Saar I Gill. "Clinical Utilization of Chimeric Antigen Receptor T Cells in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: An Expert Opinion from the European Society for Blood and Marrow Transplantation and the American Society for Transplantation and Cellular Therapy." *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 25.3 (2019): E76-85. Web.

Mahadeo, Kris, Sajad Khazal, Hisham Abdel-Azim, Julie Fitzgerald, Agne Taraseviciute, Catherine Bollard, Priti Tewari, Christine Duncan, Chani Traube, David McCall, Marie Steiner, Ira Cheifetz, Leslie Lehmann, Rodrigo Mejia, John Slopis, Rajinder Bajwa, Partow Kebriaei, Paul Martin, Jerelyn Moffet, Jennifer McArthur, Demetrios Petropoulos, Sarah Featherston, Jessica Foglesong, Basirat Shoheru, Alison Gulbis, Maria Mireles, Lisa Hafemeister, Cathy Nguyen, Neena Kapoor, Katayoun Rezvani, Sattva Neelapu, and Elizabeth Shpall. "Management Guidelines for Paediatric Patients Receiving Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy." *Nature Reviews. Clinical Oncology* 16.1 (2019): 45-63. Web.

Ansvar

Gäller för all personal på Barncancercentrum. Avdelningschefen har ansvar för spridning och implementering. Verksamhetschefen ansvarar för att de rutiner och riktlinjer som verksamheten kräver finns tillgängliga och att verksamheten arbetar enligt SOSFS 2011:9.

Uppföljning, utvärdering och revision

Innehållsansvarig är ansvarig för revision. Medvetet avsteg från rutinen dokumenteras i Melior om rutinen är kopplad till patient. Övriga orsaker till avsteg från rutinen rapporteras i MedControlPro.

Granskare/arbetsgrupp

Elin Öfverberg, barnsjuksköterska, Barncancercentrum

Information om handlingen

Handlingstyp: Riktlinje verkställighet

Gäller för: Verksamhet Barncancercentrum

Innehållsansvar: Cecilia Langenskiöld, (cecla1), Överläkare

Granskad av: Elin Öfverberg, (eliof1), Verksamhetsutvecklare

Godkänd av: Thorsteinn Gunnarsson, (thogu14), Verksamhetschef

Dokument-ID: SU9774-1570060579-89

Version: 5.0

Giltig från: 2023-04-04

Giltig till: 2025-03-22