

**Nationale retningslinjer
for
CAR-T behandling hos voksne**

**Udarbejdet af udvalg under
Dansk Hæmatologisk Selskab & Dansk Selskab for Klinisk Immunologi
2025**

Medlemmer af udvalget fra Dansk Hæmatologisk Selskab

Jette Sønderkov Gørlev*, Overlæge, Afdeling for Blodsygdomme, Rigshospitalet.
Anne Kærsgaard Mylin*, Overlæge, Afdeling for Blodsygdomme, Rigshospitalet.
Thomas Stauffer Larsen*, Overlæge, Hæmatologisk Afdeling, Odense Universitetshospital.
Søren Lykke Petersen, Overlæge, Afdeling for Blodsygdomme, Rigshospitalet
Eva Sif Gudbrandsdottir, Cheflæge, Hæmatologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital.
Charlotte Toftmann Hansen, Overlæge, Hæmatologisk Afdeling, Odense Universitetshospital.
Caroline Juhl-Christensen, Overlæge, Klinik for Blodsygdomme, Aarhus Universitetshospital.
Judit Jørgensen, Overlæge, Klinik for Blodsygdomme, Aarhus Universitetshospital.
Irma Petruskevicius, Overlæge, Klinik for Blodsygdomme, Aarhus Universitetshospital.
Paw Jensen, Overlæge, Afdeling for Blodsygdomme, Aalborg Universitetshospital.

Medlemmer af udvalget fra Dansk Selskab for Klinisk Immunologi

Eva Kannik Haastrup*, Afdelingslæge, Klinisk Immunologisk Afdeling, Rigshospitalet.
Pernille Andersen, Overlæge, Klinisk Immunologisk Afdeling, Rigshospitalet.
Susanne Gjørup Sækmose, Overlæge, Klinisk Immunologisk Afdeling, Sjællands
Universitetshospital.
Kaspar René Nielsen, Overlæge, Klinisk Immunologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital.
Christian Nielsen, Cand. Scient., Klinisk Immunologisk Afdeling, Odense Universitetshospital.
Randi Berg, Afdelingslæge, Klinisk Immunologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital.
Stine Fischer-Fogsgaard, Klinisk Immunologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital.
Thure Haunstrup, Overlæge, Klinisk immunologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital.

Dokumentet er udarbejdet af en primær skrivegruppe* og revideret af udvalgsmedlemmerne.

Indholdsfortegnelse

1: Introduktion

- 1.1: Definitioner, side 5.
- 1.2: Indikationer, side 5.
- 1.3: Baggrund for retningslinjer, side 5.

2: Henvisning og visitation

- 2.1: Henvisning til CAR-T behandling, side 6.
- 2.2: Visitation af patienter til behandling med CAR-T, side 7.
- 2.3: Planlægning af behandlingsforløb, side 7.

3: Informationssamtale før opstart af CAR-T behandlingsforløbet

- 3.1: Deltagere ved informationssamtalen, side 8.
- 3.2: Informationssamtalens indhold, side 8.

4: Forundersøgelser med vurdering af patientens egnethed herunder krav til organfunktioner

- 4.1: Performance status og psykosociale forhold, side 9.
- 4.2: Organfunktioner, side 9.
- 4.3: Infektioner, side 10.
- 4.4: Smittemarkører, side 10.
- 4.5: Graviditetstest, side 10.
- 4.6: Kørselsforbud, side 11.
- 4.7: Prøveopfølgingsprogram, side 11.
- 4.8: "Wash-out" periode før leukaferese, side 11.

5: Leukafereseprocedure

- 5.1: Leukafereseprocedure, side 12.

6: Behandling med CAR-T celler

- 6.1: Lymfocytdepleterende kemoterapi, side 13.
- 6.2: Dosis af CAR-T celler samt opbevaring og indgift, side 13.
- 6.3: Infusion af CAR-T celleproduktet, side 13.

7: Understøttende behandling

7.1: Kvalmestillende, side 15.

7.2: Antimikrobiel profylakse, side 15.

7.3: Anden infektionsprofylakse, side 16.

7.4: Anvendelse af bestrålede blodprodukter, side 17.

8: Cytokin Release Syndrom (CRS)

8.1: Generelt om CRS, side 18.

8.2: Kliniske tegn og symptomer ved CRS, side 18.

8.3: Behandling af CRS, side 20.

8.4: Anden behandling ved CRS, side 21.

9: Neurologisk toksicitet

9.1: Generelt om neurologisk toksicitet, side 23.

9.2: Kliniske tegn og symptomer ved ICANS, side 23.

9.3: Behandling af ICANS, side 25.

10: Opfølgning efter CAR-T celle behandling

10.1: Tidlig opfølgning dag 0 til dag +28, side 27.

10.2: Intermediær opfølgning dag +28 til 1 år, side 27.

10.3: Sen opfølgning 1-5 år, side 27.

10.4: Meget sen opfølgning fra 5 år og livslangt, side 27.

11: Dataregistrering og immuno-og CAR-T monitorering

11.1: Generelt, side 29.

11.2: Post-authorization Safety Surveillance (PASS), side 29.

12: Afslutning fra CAR-T center til henvisende afdeling

12.1: Generelt, side 30.

1. Introduktion

1.1: Definitioner

Chimeric antigen receptor (CAR)-T behandling er en avanceret form for cellulær immunterapi. Ved behandling med CAR-T celler modificeres patientens egne (autologe) T-celler *ex vivo* til at udtrykke en CAR. Genmodificering gennemføres med anvendelse af en viral vektor (retro- eller lentivirus), og den genmodificerede cellepopulation ekspanderes efterfølgende også *ex vivo* ved hjælp af cytokiner. CAR-T cellens receptor er sammensat af forskellige komponenter med (1) et ekstracellulært domæne, der er et fusionsprotein bestående af den antigenbindende del af et immunglobulin-molekyle, som kan genkende og binde et antigen på en tumorcelle; (2) et transmembrant domæne, der forankrer receptoren i cellemembranen; og (3) et intracellulært signaleringsdomæne tilhørende T-cellereceptoren og forskellige co-stimulerende domæner. De co-stimulerende domæner potentiiserer T-cellens respons, ekspansion, og levetid. Når en CAR-T celle bindes til antigenet på tumorcellen, vil den aktiveres via den intracellulære signalvej, hvorved den prolifererer og bliver cytotoxisk for tumorcellen.

Denne retningslinje omhandler CAR-T behandling hos voksne patienter, hvor CAR-T produktet er baseret på autologe T-celler. De overordnede trin i behandlingen er (1) Leukaferese af den enkelte patient, hvorved der høstes mononukleære celler fra det perifere blod; (2) produktion af CAR-T celler; (3) infusion af CAR-T celleproduktet forudgået af behandling med lymfocyt kemoterapi; og (4) efterforløb med håndtering af potentielle bivirkninger inklusiv eventuelle alvorlige komplikationer, der kan være livstruende. Patientbehandling med CAR-T celler er komplekst og kræver et tæt tværfagligt samarbejde mellem hæmatologi og klinisk immunologi. Derudover forudsættes det også, at der er mulighed for assistance fra anæstesiologi, neurologi, og kardiologi.

1.2: Indikationer

CAR-T behandling anvendes aktuelt i behandlingen af akut lymfatisk leukæmi (ALL), non-Hodgkin lymfom, og myelomatose på specifikke indikationer godkendt af de nationale myndigheder i Danmark (Medicinrådet). Det ligger uden for rammerne af denne retningslinje at forholde sig til specifikke CAR-T produkter og deres specifikke indikationer. Her henvises til Medicinrådets gældende anbefalinger og de nationale retningslinjer fra de sygdomsspecifikke DMCG'er under Dansk Hæmatologisk Selskab (DHS). Indikationerne forventes med tiden at blive flere og omfatte såvel hæmatologiske som ikke-hæmatologiske sygdomme. Derudover kan der være tale om CAR-T behandling, der gives som led i en godkendt klinisk forsøgsprotokol.

1.3: Baggrund for retningslinjerne

De nationale retningslinjer for CAR-T behandling hos voksne er baseret på retningslinjer fra de aktive danske CAR-T centre samt internationale retningslinjer fra EBMT og ASTCT.

2. Henvisning og visitation

Henvisning, visitation og planlægning til behandling med CAR-T celler tager udgangspunkt i de til enhver tid godkendte indikationer i Danmark (se afsnit 1.2). Derudover kan der være tale om CAR-T behandling, der gives som led i kliniske forskningsprotokoller i forskellige afprøvningsfaser.

Henvisende læge/afdeling bør forholde sig til, om patienten opfylder gældende indikationer for standard behandling eller for deltagelse i en specifik klinisk forskningsprotokol. I enkelte tilfælde kan der være tale om ibrugtagning på enkeltpatientniveau uden for godkendte indikationer eller kliniske forskningsprotokoller, men sanktioneret af den regionale lægemiddelkomité.

2.1: Henvisning til CAR-T celle behandling

Patienten henvises til et CAR-T center. Henvisningen bør omfatte et resumé af patientens sygehistorie; information om patienten opfylder indikationen for CAR-T behandlingen; information om patienten er egnet til CAR-T behandling inklusiv krav til organfunktioner m.m. (se afsnit 4); og mulighed for bridging.

Henvisning, visitation og planlægning forsøges at følge nedenstående logistik.

- Patienterne henvises fra hæmatologiske specialafdelinger i Danmark til et CAR-T center. Patienter med bopæl i Grønland eller på Færøerne henvises altid til Rigshospitalet.
- Visitationen sker lokalt på det enkelte CAR-T center, og optimalt efter forudgående drøftelse på den nationale MDT-konference, der afholdes virtuelt hver onsdag kl. 8:30.
- Den henvisende og/eller behandlende afdeling fremsender et oplæg til den fælles MDT til Rigshospitalet senest tirsdag kl. 12. Patienter tilmeldes på en fælles mail.
- Den henvisende afdeling fremsender henvisningen til CAR-T behandling til det CAR-T behandlende center.
- Henvisningen bør indeholde følgende informationer om patienten:
 - Diagnose og stadie (indikation for CAR-T behandling). For patienter med non-Hodgkin lymfom skal medsendes progressions PET-CT-scanning og nyligt biopsi svar.
 - Diagnosedato. Det kan overvejes lokalt, om der er behov for kopi af patologisvar. Det er data, der skal indrapporteres til EBMT og derfor vigtige oplysninger for modtagende afdeling.
 - Resumé af tidligere behandling. Det er data, der skal indrapporteres til EBMT og derfor vigtige oplysninger for modtagende afdeling
 - Komplikationer til tidligere behandling.

- Mulighed for bridging.
- Komorbiditet – og i den forbindelse kan der med fordel indføres et komorbiditetsskema og ECOG/PS/Karnofsky score i den afdelingsspecifikke henvisning, så modtagende afdeling kan vurdere patientens aktuelle funktionsniveau forud for CAR-T behandlingen.
- Sygdommens prognostiske score ved diagnose.
- Sygdomsstatus inklusiv aktive og tidligere infektioner.
- Socialt/psykisk/fysiske tilstand – som også fremgår af et komorbiditetsskema.
- MUGA og LFU kan med fordel foreligge ved henvisningen, men skal ikke forsinke en henvisning.

2.2: Visitation af patienter til behandling med CAR-T

Visitation til CAR-T behandling kan have flere funktioner. Den ene funktion er en vurdering af, om patienten opfylder kriterierne for at modtage CAR-T behandlingen dels i henhold til godkendte indikationer ved de nationale myndigheder eller særgodkendelser i henhold til de regionale Råd for Godkendelse af Dyr Medicin, og dels i henhold til vurdering af egnethed til CAR-T behandling inklusive krav til organfunktioner m.m. Den anden funktion kan være en MDT/lokal konference med henblik på den lokale planlægning af selve CAR-T behandlingen i den behandlende afdeling.

2.3: Planlægning af behandlingsforløb

Et CAR-T behandlingsforløb indeholder planlægning af nedenstående punkter:

- Den første indledende samtale – der indeholder information om proceduren omkring leukaferese og evt. kateteranlæggelse i forbindelse med leukaferesen, konditionering og infusion af CAR-T produktet og relaterede bivirkninger
- Forundersøgelse i forhold til de undersøgelser, der foreligger i forbindelse med henvisningen og behovet for evt. knoglemarvsbiopsi og lumbalpunktur, MR-Cerebrum m.m. Der er altid behov for en bred screening af blodprøver inkluderende Hepatitis, HIV, syfilis og i nogle tilfælde HTLV-1, som er et lovkrav. Desuden bør der foreligge status for CMV og EBV, immunglobuliner og organ funktioner.
- Planlægning af tidspunkt for leukaferese.
- Vurdering af mulighed for leukaferese ved brug af perifert vene kateter (PVK) eller centralt aferesekateter (CVK).
- Eventuel bridging terapi planlægges i samarbejde mellem henvisende læge og CAR-T ansvarlige læge.
- Lymfocytdepleterende behandling.
- Planlægning af indlæggelsen med infusion af CAR-T produktet.
- Opfølgning efter udskrivelsen.

3. Informationssamtale inden opstart af CAR-T behandlingsforløbet

3.1: Deltagere ved informationssamtalen

Når patienten er accepteret til CAR-T behandling indkaldes patienten og dennes pårørende til en samtale om forløbet. Hvordan dette organiseres, og hvem der tager en sådan samtale afklares på det enkelte CAR-T center. Det anbefales dog, at samtale afholdes af en læge, der arbejder med CAR-T behandling og er erfaren med de bivirkninger og komplikationer, der kan opstå ved denne procedure.

3.2: Informationssamtalens indhold

I informationssamtalen kan indgå følgende afsnit:

- Information om, hvad en CAR-T behandling består af.
- Nærmere beskrivelse af leukaferesens forløb, og hvordan det vurderes, hvilket kateter, der planlægges anvendt til dette (PVK; CVK).
- Information om selve proceduren leukaferese, og hvordan patienten skal forholde sig under denne procedure.
- Information om, hvordan det cryopreservede produkt laves og hvor det laves, så der er en forståelse for tidsperspektivet i forløbet.
- Information om supplerende forundersøgelser, hvis der skønnes at være behov for dette.
- Information om den lymfocytdepleterende behandling.
- Beskrivelse af proceduren ved infusion af CAR-T celleproduktet og evt. bivirkninger ved denne procedure og håndteringen af evt. bivirkninger ved infusionen af CAR-T produktet.
- Information om bivirkninger i efterforløbet af CAR-T produktet med fokus på CRS, ICANS og neurotoksicitet inklusiv at sikre, at patienten og de pårørende har forstået forløbet og risici ved dette.
- Information om den planlagte understøttende behandling.
- Håndtering i forhold til kost og træning under CAR-T forløbet og efter udskrivelsen
- Information om forløbet lige efter udskrivelsen og senere i forløbet inklusiv, hvornår patienten igen følges hos sin patientansvarlige læge, hvis ikke det er den læge, der har varetaget CAR-T behandlingen.
- Information om mulige senfølger.
- Information om kørselsforbud.
- Indhente skriftligt informeret samtykke til proceduren, herunder også samtykke til EBMT og lokale eller nationale databaser samt evt. firmaspecifikt samtykke.

4. Forundersøgelser med vurdering af patientens egnethed herunder krav til organfunktioner

Henvisende læge/afdeling bør forholde sig til, om patienten opfylder gældende indikationer for standard behandling eller for deltagelse i en specifik klinisk forskningsprotokol. I enkelte tilfælde kan der være tale om ibrugtagning på enkeltpatientniveau uden for godkendte indikationer eller kliniske forskningsprotokoller, men sanktioneret af den regionale lægemiddelkomité.

Henvisende læge/afdeling bør forholde sig til om patienten er egnet til CAR-T behandling, herunder om patienten opfylder krav til organfunktioner m.m. Der kan ikke fastsættes en absolut aldersgrænse for CAR-T behandling generelt, men der kan være aldersgrænser på de enkelte indikationer.

Alle patienter henvist til CAR-T behandling bør drøftes på den nationale MDT-konference. Den endelige afgørelse af, hvorvidt en henvist patient er kandidat til CAR-T behandling og opfylder krav til organfunktioner m.m. træffes af det cellulær terapi-team på CAR-T centeret, hvor patienten skal behandles.

Hvis CAR-T behandlingen skal gives i forbindelse med behandling i en klinisk protokol, vil det være protokollens in- og eksklusionskriterier, som er gældende.

Nedenfor findes anbefalinger til screening forud for planlægning af et CAR-T forløb.

4.1: Performance status og psykosociale forhold

Patienten bør optimeres og være i god almentilstand forud for CAR-T infusion med ECOG 0-1 eller Karnofsky 60-100.

Patient skal have komplians med adækvat psykosocial kapacitet. Ofte stilles krav til maksimal afstand til CAR-T centeret i form af transporttid (maksimalt 120 minutter) i forhold til håndtering af komplikationer efter udskrivelse (typisk dag 10-14). Frem imod dag 28 bør sikres, at patient ikke opholder sig alene i hjemmet om natten og optimalt ikke længere end 8 timer ad gangen i dagtid.

4.2: Organfunktioner

Krav til organfunktioner er fastsat med tanke på, at patienten skal kunne tolerere den lymfocytdepleterende behandling og modstå alvorlig toksicitet, særligt CRS og ICANS.

- **Nyrefunktion:** GFR beregnet > 30 ml/min. Ved GFR 30-60 ml reduceres Fludarabin til 24 mg/m²
- **Hjertefunktion:** LVEF $\geq 40\%$, ikke hæmodynamisk betydende pericardieffusion, og evt. arytmier skal være velbehandlet. EKG skal foreligge.

- Lungefunktion: Saturation $\geq 92\%$ uden O₂ tilskud. LFU er ikke obligatorisk, men bør overvejes ved kendt lungesygdom og/eller tidligere pulmonale komplikationer. DLCOc $< 45\%$ og FEV1 $< 45\%$ udgør som udgangspunkt en kontraindikation.
- Leverfunktion: Der må ikke forekomme cirrhose. Der er ingen absolutte grænser for graden af leverenzym forhøjelse, men Bilirubin $\geq 1,5 \times$ ULN og/eller ALAT $\geq 2,5 \times$ ULN bør føre til forsigtighed og afklaring af årsag.
- CNS: Der må ikke forekomme alvorlig ikke-malign CNS-sygdom, såsom dårligt kontrolleret epilepsi, demens, aktiv autoimmun eller inflammatorisk CNS-sygdom. Ved aktiv eller tidligere CNS-involvering af grundsygdom bør der foretages MRC og lumbalpunktur samt sikres som minimum sygdomskontrol.
- Anden malign sygdom: Anden malignitet inden for de seneste 3 år - fraset non-melanom hudcancer – udgør som udgangspunkt altid en kontraindikation. Der kan dog være situationer, hvor det er rimeligt at fravige dette efter drøftelse med onkologer/relevant speciale.
- Andet: Kroniske sygdomme, herunder diabetes mellitus, hypertension og psykisk sygdom, skal være velbehandlet. Ved autoimmune sygdomme med pågående immunsuppressiv behandling bør patienten drøftes med behandlende afdeling. Autoimmunitet og/eller tidligere organtransplantation udgør ikke i udgangspunktet en kontraindikation.

4.3: Infektioner

Infektioner skal som udgangspunkt være saneret eller som minimum under optimal kontrol både inden leukaferese og start lymfocytdepleterende behandling.

- Kroniske/latente virusinfektioner (HIV, HBV, HCV): Ingen målbare viruskopier i blod og relevant profylakse/behandling skal være iværksat/pågående.
- Bakterielle infektioner og svampeinfektioner: Skal være sanerede eller under optimal kontrol. Potentielle infektionsfoci (mundhule/tænder, sår) skal være sanerede før start af lymfocytdepleterende behandling. Vurdering ved egen tandlæge anbefales senest forud for opstart af lymfocytdepletering, men må ikke medføre forsinkelser.
- Øvrige virusinfektioner: Patienten bør ikke påbegynde lymfocytdepleterende behandling med aktiv pågående viral infektion og bør PCR testes relevant for luftvejsvira, hvis luftvejsymptomer.

4.4: Smittemarkører

Anti-HIV 1 og 2, HBsAg, Anti HbC, Anti HCV og Syfilis er minimumskrav. Nogle producenter stiller også krav om HTLV-1/2. Resultaterne af virusanalyserne skal foreligge ved påbegyndelse af leukaferesen og må ikke være over 30 dage gamle.

4.5: Graviditetstest

Kvinder i den fertile alder skal have udelukket graviditet med serum eller urin HCG-test inden leukaferese.

4.6: Kørselsforbud

Flere CAR-T producenter og guidelines anfører, at en patient, som er blevet behandlet med CAR-T celler, ikke må køre bil eller betjene store maskiner de første 8 uger efter behandlingen pga. risikoen for sent indsættende neurotoksicitet. Risikoen herfor synes at variere mellem de enkelte CAR-T produkter, og man kan foretage en individuel vurdering af kørselsforbuddets varighed. Har der været ICANS tidligt i forløbet, bør de 8 ugers forbud opretholdes. Hvis der har været kramper, vil det være den neurologiske vurdering, som er bestemmende for varighed af kørselsforbud.

4.7: Prøveopfølgingsprogram

DAGLIGT - Fra start lymfocytdepleterende behandling (dag -6) til udskrivelse: Hæmoglobin, Trombocytter, Leukocytter, Differentialtælling, Creatinin, Karbamid, Kalium; Natrium, Albumin, Magnesium, Fosfat, Calcium-ion, Urat, C-reaktivt protein, ALAT, Basisk fosfatase, LDH, Bilirubin, og Glucose.

DAGLIGT (eller 2-3 x ugentligt) - Fra dag 0 til udskrivelse: Ferritin, Interleukin-6, Fibrinogen, INR, APTT og D-dimer.

UGENTLIGT – Fra start lymfocytdepleterende behandling (dag -6) til udskrivelse: T-, B-, og NK-celletal, Immunoglobuliner samt PCR for CMV, EBV og HHV-6.

EVENTUELT: CAR T monitorering PCR-dag + 4, +8, +14 + 28 og derefter hver 3 mdr.

4.8: "Wash-out" periode før leukaferese

Pga. immunsuppression og evt. cellecytotoxicitet anbefaler EHA/EBMT følgende tidsinterval mellem nedenstående behandlinger og leukaferese mhp. CAR-T fremstilling (Tabel 1). For alle behandlinger gælder, at patienten skal være ude af en evt. peni-fase. Der kan være særlige regler for antistoffer og andre mere specielle behandlinger, og derfor er kontakt mellem henvisende læge og CAR-T ansvarlige læge vigtig, når evt. behandling mellem henvisning og leukaferese planlægges.

Tabel 1: Anbefalet tidsinterval mellem behandlinger og leukaferese.

Behandling	EBMT/EHA anbefaling
Allo-HCT	Mindst 12 uger efter HCT. Ingen immunsuppression eller GvHD
DLI	Mindst 4 uger
Høj-dosis kemoterapi	3-4 uger
Intrathecal behandling	1 uge
Short-acting cytototiske /anti-proliferative behandlinger	3 dage
Steroid	Min 3 dage, men ideelt 7 dage

(EBMT 2022 Best Practice).

5. Leukafereseprocedure

5.1: Leukafereseprocedure

CAR-T celler er lægemidler reguleret under lægemiddellovgivningen, mens leukafereseproduktet er råmateriale til fremstillingen af CAR-T produktet og reguleret under vævsloven. Det er derfor vigtigt, at retningslinjer fra de involverede firmaer/ kliniske protokoller følges nøje. Det gælder opmærkning af leukafereseproduktet, selve leukaferesen, frigivelse, håndtering og forsendelse. Der lægges stor vægt på "chain of identity" og "chain of custody". Personalet skal være trænet indenfor den enkelte protokol.

Krav til leukafereseproduktet varierer fra protokol til protokol. Afereseprogrammet er CMNC eller MNC (Optia). Nogle firmaer ønsker et bestemt celleantal f.eks. 1×10^9 CD3+ celler totalt; andre firmaer har procederet blodvolumen som mål for proceduren (f.eks. 12-15 L blodvolumen). Der kan være behov for flere aferesedage for at opnå tilstrækkeligt antal celler. Måling af T-, B-, NK-celletal før proceduren, kan være retningsgivende for udbyttet.

Som udgangspunkt anbefales det, at lymfocytallet er over $0,2 \times 10^9/L$, før leukaferese. Det er desuden vigtigt, at patienten har velfungerende i.v. adgange (PVK eller CVK) for at kunne gennemføre en vellykket leukaferese. Efter afsluttet procedure, skal leukafereseproduktet videre til CAR-T produktion. Det kan være friskt eller nedfrosset og sendes med et kurér-firma.

6. Behandling med CAR-T celler

6.1: Lymfocytdepleterende kemoterapi

Forud for infusion af CAR-T celleproduktet behandles med lymfocyt-depleterende kemoterapi. Der er forskellige regimer/doseringer afhængig af CAR-T celleproduktet, se produktresumé eller behandlingsplan. Ofte benyttes Fludarabin (30 mg/m^2 intravenøst ved normal nyrefunktion. Ved GFR $30\text{-}60 \text{ ml/min}$ reduceres til 24 mg/m^2) kombineret med Cyclofosamid (500 mg/m^2 intravenøst) dagligt i 3 konsekutive dage. Lymfocytdepletion gøres typisk dag -5 til -3 eller dag -7 til -5 og må ikke være mere end 14 dage før CAR-T infusionen. Tilgængeligheden af CAR-T cellerne skal bekræftes inden påbegyndelse af den lymfocytdepleterende kemoterapi. Ved lymfocytdepletion forberedes mikromiljøet til engraftment, ekspansion og persistens af CAR-T celler, samtidig med at tumorcellerne reduceres. Lymfocytdepletering er således en vigtig del af behandlingen.

6.2: Dosis af CAR-T celler samt opbevaring og indgift

CAR-T celleproduktets produktionstid varierer fra 4 til 6 uger afhængigt af det enkelte firma. Ved lokale protokoller kan produktionstiden være kortere. Det endelige CAR-T celleprodukt ledsages af et "Certificate of Release" med angivelse af celletal og produktspecifikationer. F.eks. er celleantallet i Yescarta produkter angivet som $0,4 - 2 \times 10^8$ celler med target dose på $2,0 \times 10^6$ celler/kg.

Kommercielle CAR-T produkter er lægemidler. Apoteket har derfor, i samarbejde med den lokale klinisk immunologisk afdeling, ansvaret for modtagelse, opbevaring og frigivelsen iht. de enkelte firmaers og afdelingers retningslinjer.

CAR-T celleprodukterne opbevares nedfrosset i en godkendt og GMO mærket nitrogentank. Holdbarheden af CAR-T celleproduktet er som oftest angivet til 9 måneder.

Ved indgift bliver CAR-T cellerne optøet i vandbad iht. produktspecifikationerne og indgives herefter til patienten.

Forud for kvalificering som CAR-T behandlingssted udføres grundig kvalitetskontrol og udførlig lokal arbejdsgangsbeskrivelse.

6.3: Infusion af CAR-T celler

Forud for infusion af CAR-T celler gives præmedicin i form af

- Tbl Paracetamol 1 g
- Tbl Cetirizin 10 mg
- Evt. Tbl Ondansetron 8 mg

Optøning og infusion foregår med brug af værnemidler efter lokal instruks og i henhold til certificering.

Efterfølgende observeres for udvikling af cytokin release syndrom, tumorlyse og ICANS. Pt. skal monitoreres dagligt og i mange tilfælde forbliver patient indlagt til observation i 7-14 dage og kontrolleres tæt til minimum dag +28, herefter er ambulant opfølgning efter lægelig vurdering.

7. Understøttende behandling

7.1. Kvalmestillende

Patienterne er som hovedregel ikke plaget af kvalme. Der anbefales i forbindelse med opstart af konditioneringen:

- Tbl. Ondansetron 8 mg x 2 i 6 dage sv.t. perioden med kemoterapi og dagen for infusion af CAR-T produktet.

Derudover anbefales:

- Tbl. Metoclopramid 10 mg P.N. max x 3.

Domperidon bør ikke anvendes pga. antifungal behandling med Posaconazol.

7.2. Antimikrobiel profylakse

Anbefalinger for antimikrobiel profylakse omfatter nedenstående (Tabel 2). Der kan være lokale forhold, der giver anledning til afvigelser fra de nationale anbefalinger.

Tabel 2. Antimikrobiel profylakse.

Profylakse	Behandling	Start	Stop
Anti-bakteriel	Tbl. Levofloxacin 500 mg x 1 eller Tbl. Moxifloxacin 400 mg x 1 eller Tbl. Ciprofloxacin 500 mg x 2	Ved neutrofile $< 0,5 \times 10^9/L$ eller Dag -1 før CAR-T celleinfusionen	Neutrofile $\geq 0,5 \times 10^9/L$ i 2 på hinanden følgende dage
Anti-fungal	Tbl. Posaconazol 300 mg x 1 eller Kps. Fluconazol 400 mg x 1	Ved neutrofile $< 0,5 \times 10^9/L$ eller Dag -1 før CAR-T celleinfusionen	Neutrofile $\geq 0,5 \times 10^9/L$ i 2 på hinanden følgende dage Overvej at fortsætte til minimum dag +90

Anti-viral	Tbl. Valaciclovir 500 mg x 2	Ved påbegyndelse af konditionering forud for CAR-T celleinfusionen	Minimum 12 måneder efter CAR-T celleinfusionen med mulig forlængelse frem til CD4-tallet $\geq 0,2 \times 10^9/L^*$
Anti-PCP (Pneumocystis Carinii Pneumonia)	Tbl. Sulfametoxazol med Trimetoprim 1 x 1 Ved Allergi kan anvendes Tbl. Dapson 50 mg x 1	Ved påbegyndelse af konditionering forud for CAR-T celleinfusionen	Minimum 6 måneder efter CAR-T celleinfusionen med mulig forlængelse frem til CD4-tallet $\geq 0,2 \times 10^9/L^*$

*Monitorering af CD4 tal kan være vejledende, men er ikke et krav.

7.3. Anden infektionsprofylakse

CAR-T cellebehandling medfører ofte en destruktion af normale B-celler resulterende i hypogammaglobulinæmi. Dette er særlig udtalt for patienter, der har modtaget anti-BCMA CAR-T cellebehandling. Hypogammaglobulinæmi kan debutere allerede uger efter CAR-T celleinfusionen og kan persistere i flere år. Der foreligger ingen randomiserede studier, der kan ligge til grund for anbefalingerne, men de fleste internationale guidelines anbefaler at overveje immunoglobulin substitutions-behandling til patienter med immunoglobulin-G niveauer i perifert blod $< 4 \text{ g/L}$.

G-CSF (granulocyt-kolonistimulerende faktor) bør ikke anvendes under CRS. Det er endnu uafklaret om det helt skal undgås i perioden umiddelbart efter CAR-T celleinfusionen. Baggrunden er, at G-CSF antages at stimulere det systemiske inflammatoriske respons ved CRS. Flere retrospektive studier har vist en øget forekomst af CRS samtidig med en øget sværhedsgrad af CRS ved samtidig brug af G-CSF, mens andre studier ikke har kunnet genfinde dette. G-CSF kan formentlig godt bruges risikofrit efter dag +28, men ved langvarig neutropeni er det usikkert, om det har effekt.

Betydningen af vaccinationer efter CAR-T behandling er endnu uafklaret. Indtil evidens-baserede specifikke CAR-T vaccinations programmer er udarbejdet, kan det overvejes at følge vaccinations-anbefalinger for stamcelletransplantationer.

Vaccinationer kan tidligst gives 3-6 måneder efter CAR-T celleinfusionen. Anbefalingerne følger retningslinjerne udarbejdet af EBMT i 2022 og er gengivet i Tabel 3.

Tabel 3. Vaccinationer iht. EBMT/EHA anbefalingerne 2022.

Vaccination	Tidspunkt efter CAR-T	Kommentarer
-------------	-----------------------	-------------

Influenza	Første sæson efter CAR-T, men minimum 3 måneder efter	
COVID	Første sæson efter CAR-T, men minimum 3 måneder efter	
Dræbt/inaktiveret vaccine	Minimum 6 måneder efter CAR-T og minimum 2 måneder efter afsluttet immunoglobulin-substitution	Kontraindikationer inkluderer pågående immunsuppressiv behandling eller cytotoxisk behandling
Levende, svækket vaccine	Minimum 1 år efter CAR-T og fuldt immunrestitueret*	Kontraindikationer inkluderer < 2 år efter allo-HCT; < 8 måneder efter afsluttet immunoglobulin-substitution; eller Ikke fuld immunrestitution*.

*Absolut CD4-tal $\geq 0,2 \times 10^9/L$; CD19 eller CD20 positive B-celler $\geq 0,2 \times 10^9/L$; Ingen pågående immunsuppressiv behandling eller cytotoxisk behandling.

7.4. Anvendelse af bestrålede blodprodukter i forbindelse med CAR-T behandling

For at udelukke risikoen for transfusions-associeret graft-versus-host sygdom i CAR-T celle behandlingsforløbet anbefales følgende:

Patienter bør modtage bestrålede blodprodukter 7 dage før, samt under aferesen, for at forhindre opsamling af levende allogene T-lymfocytter i forbindelse med høsten.

Med baggrund i national anvendelse af purinaloger (Fludarabin) i konditioneringen forud for CAR-T celle-infusionen, bør anvendelsen af bestrålede blodprodukter fortsætte indtil 6 måneder efter CAR-T celle-infusionen. Såfremt der ikke anvendes purinaloger, kan bestrålingskravet begrænses til 3 måneder efter CAR-T celle-infusionen. Hvis patienten tidligere har gennemgået allogen HCT, skal der gives bestrålede blodprodukter i 12 måneder efter transplantationen – også selv om dette måtte være længere end 6 måneder efter CAR-T celle infusionen.

CAR-T celleproduktet skal IKKE bestråles.

8. Cytokin Release Syndrom (CRS)

8.1. Generelt om CRS

CRS er et systemisk inflammatorisk respons, der er udløst af cytokin-frigivelse. Cytokin-frigivelse opstår hyppigt i forlængelse af behandling med CAR-T celler. De kliniske træk ved syndromet er forbundet med høje niveauer af inflammatoriske markører og cytokiner, som bl.a. CRP, ferritin, interferon gamma (IFN- γ), tumor nekrose faktor alfa (TNF- α), interleukin-1 (IL-1), og interleukin-6 (IL-6). Samtidig sker der en aktivering af bl.a. T-lymfocytter, makrofager, dendritceller og endothelceller.

CRS opstår oftest i perioden 1 til 14 dage (median 2-3 dage) efter infusion af CAR-T celler. CRS kan udvikle sig hurtigt og alvorligt over få timer. Varigheden af CRS er individuel og kan være få dage helt op til 2-3 uger.

Faktorer med betydning for sværhedsgraden af CRS er bl.a. en stor tumorbyrde, det molekulære design af CAR, lymfocyt-depletionen forud for CAR-T infusionen, graden af T-celle aktivering, og patientens almen tilstand. Det første kliniske tegn på CRS er feber (temperatur ≥ 38 grader Celsius). Temperaturen kan blive meget høj ($> 40,5$ grader) og er ofte forbundet med influenzalignende symptomer. CRS kan udvikle sig til livstruende vasodilatorisk (varmt) chok, kapillærlækage, hypoksi og anden svær organpåvirkning.

CRS gradueres fra grad 1 til grad 5 (Lee et al. 2019). Ved grad 1 ses oftest selvlimiterende symptomer, hvor der kun kræves understøttende behandling med antibiotika, antipyretika og intravenøse væsker. I de højere grader kræves ofte intervention med anticytokin terapi i form af anti-IL-6 receptor antistoffet tocilizumab. Grad-inddelingen er vejledende for behandlingen, men det understreges at hastigheden, hvormed det kliniske spektrum ændres, også er afgørende for, hvornår hvilken behandling påbegyndes. CRS grad 5 er lig med død som følge af CRS og er ikke uddybet yderligere nedenfor.

8.2. Kliniske tegn og symptomer ved CRS

En række kliniske tegn og symptomer er forbundet med CRS, men er ikke entydige for syndromet. De inkluderer symptomerne anført i tabel 4, men er ikke begrænset til disse.

Tabel 4: Kliniske tegn og symptomer forbundet med CRS.

ORGANSYSTEM	SYMPTOMER
-------------	-----------

Konstitutionelle symptomer	Feber med eller uden kulderystelser; Almen utilpashed; Træthed; Hovedpine; Muskel- og ledsmerter.
Neurologisk	Konfusion; Delir; Tremor.
Kardiovaskulært	Takycardi; Arytmi; Hypotension; Stigende laktat; Hjertesvigt.
Respiratorisk	Takypnø; Hypoksi; Hyperkapni; Respiratorisk acidose; Lungeødem; Adult respiratory distress syndrome (ARDS).
Gastrointestinalt	Anoreksi; Kvalme; Opkastninger; Diarré.
Hepatisk	Forhøjet ALAT/ASAT; Forhøjet bilirubin; Leversvigt.
Renalt	Oliguri; Hyperkaliæmi; Azotæmi; Nyresvigt.
Hud	Eksanthen.
Koagulation	Blødning; Forhøjet D-dimer; Nedsat fibrinogen; DIC.

Til bedømmelse af sværhedsgraden af CRS anvendes oftest konsensuskriterierne udarbejdet af ASTCT (American Society of Transplantation and Cellular Therapy) (Lee et al. 2019). Parametre med betydning for gradueringen af CRS inkluderer feber, hypotension og hypoksi, som anført i Tabel 5. Infektion og CRS kan have en meget ens præsentation. Derfor anbefales det altid, at der ved de første tegn på CRS også undersøges for infektion.

Tabel 5: Graduering af CRS iht. ASTCT konsensuskriterier (Lee et al. 2019).

Parameter	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Feber*	Temperatur $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$	Temperatur $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$	Temperatur $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$	Temperatur $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$
med				

Hypotension	Nej	Hypotension uden behov for behandling med vasopressor	Hypotension med behov for behandling med vasopressor	Hypotension med behov for behandling med flere vasopressor stoffer
og/eller				
Hypoksi	Nej	Hypoksi med behov for low-flow ilttilskud ≤ 6 L O ₂ /minut på nasalkateter	Hypoksi med behov for high-flow ilttilskud > 6 L O ₂ /minut på nasalkateter eller maske	Hypoksi med behov for ilttilskud med positivt tryk, f.eks. CPAP eller respiratorbehandling

*Feber er temperatur ≥ 38 grader Celsius, der ikke har en anden årsag. Hos patienter med CRS, hvor der er administreret antipyretika, anticytokin-behandling eller binyrebarkhormon, er feber ikke længere et kriterie for efterfølgende graduering af CRS. Her er sværhedsgraden bestemt af hypotension eller hypoksi

I sjældne tilfælde kan svær CRS udvikle sig til et sygdomsbillede foreneligt med hæmofagocytisk lymfocytose (HLH) eller makrofagaktiveringssyndrom (MAS). Udredning vil afsløre høje niveauer af ferritin, LDH, triglycerider, soluble interleukin-2 receptor, og cytokiner som IFN- γ og IL-6; samtidig med lavt fibrinogen. Svær trombocytopeni, lavt fibrinogen og ofte DIC kan være led i HLH, hvilket øger risikoen for svær blødning hos disse patienter.

8.3. Behandling af CRS

Tidlig diagnosticering og hurtig behandling af CRS er afgørende for et optimalt udkom. Det er derfor nødvendigt at sikre oplæring af klinisk personale i observation og behandling af CRS. Derudover skal de nødvendige ressourcer, som f.eks. tocilizumab og intensiv terapi, være tilgængelige på behandlingsstedet. Anbefalinger for den kliniske håndtering af CRS fremgår af Tabel 6.

Tabel 6: Anbefalinger til behandling af CRS.

CRS iht. ASTCT konsensuskriterier	Generelt	Tocilizumab	Kortikosteroider
Grad 1	<ul style="list-style-type: none"> • Paracetamol • Overvej antibiotika 	<ul style="list-style-type: none"> • Overvej tocilizumab 8 mg/kg i.v. over 1 time (maksimalt 800 mg)* 	<ul style="list-style-type: none"> • Anvend ikke
Grad 2			<ul style="list-style-type: none"> • Overvej methylprednisolon 1 mg/kg i.v. hver 12. time

	<ul style="list-style-type: none"> • Væsketerapi gives som bolus (f.eks. isotonisk NaCl 1000 mL) ved hypotension • Low-flow ilttilskud på næsebrille ved hypoksi 	<ul style="list-style-type: none"> • Tocilizumab 8 mg/kg i.v. over 1 time (maksimalt 800 mg) • Gentag tocilizumab hver 8. time, hvis patienten ikke bedres • Giv maksimalt 4 doser i alt 	eller dexamethason 10 mg i.v. hver 6. time** <ul style="list-style-type: none"> • Fortsættes til CRS grad 1 og herefter aftrapning over 3 dage
Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> • Intensiv terapi • Overvej anden anticytokin behandling ved manglende effekt af tocilizumab og kortikosteroider*** • Overvej fibrinogen-koncentrat*** 	<ul style="list-style-type: none"> • Tocilizumab anvendes som ved CRS grad 2 	<ul style="list-style-type: none"> • Methylprednisolon 1 mg/kg i.v. hver 12. time eller dexamethason 10 mg i.v. hver 6. time • Fortsættes til CRS grad 1 og herefter aftrapning over 3 dage
Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> • Intensiv terapi • Overvej anden anticytokin behandling ved manglende effekt af tocilizumab og kortikosteroider*** • Overvej fibrinogen-koncentrat*** 	<ul style="list-style-type: none"> • Tocilizumab anvendes som ved CRS grad 2 	<ul style="list-style-type: none"> • Methylprednisolon 1000 mg i.v. hver 24 timer eller dexamethason 20 mg i.v. hver 6. time • Fortsættes til CRS grad 2 og herefter behandling som ved CRS grad 2

*Tidlig tocilizumab overvejes hos patienter med høj risiko for svær CRS, som f.eks. høj tumorbyrde eller vedvarende feber ud over 24 timer trods symptomatisk behandling med antipyretika og antibiotika.

**Ved manglende effekt af tocilizumab efter 24 timer.

***Se afsnittet om "Anden behandling ved CRS".

8.4. Anden behandling ved CRS

Tocilizumab binder specifikt til IL-6 receptorer. Hvis der ikke er effekt af tocilizumab og methylprednisolon, samtidig med at tilstanden forværres, kan man overveje at give siltuximab 11 mg/kg i.v. over 1 time som engangsdosis. Siltuximab binder specifikt til IL-6. Hvis der fortsat ikke er effekt, kan overvejes behandling, der reducerer eller eliminerer CAR-T cellerne, som f.eks. kemoterapi. Hvis patienten har fået CAR-T celle behandling i forsøgsprotokol, skal reduktion eller elimination af CAR-T cellerne som regel først drøftes med studieledelsen.

Ved kliniske tegn eller symptomer på HLH eller MAS kan behandling med tocilizumab og kortikosteroider suppleres med IL-1 receptor-antagonisten anakinra 100 mg s.c., der kan gentages (maksimalt 400 mg dagligt).

Ved CRS grad 3-4 og samtidig lavt fibrinogen niveau er der en stor risiko for blødning. Der kan ses mindre blødninger som f.eks. epistaxis, metroragi, og intramuskulære blødninger. Ligeledes kan der ses større blødninger som f.eks. intrakranielle blødninger eller gastrointestinale blødninger. Der kan i situationer med CRS grad 3-4 og samtidigt lavt fibrinogen niveau (fibrinogen < 4,4 µmol/L) gives humant fibrinogen efter formlen

$$Dosis (mg) = [Målniveau (\mu\text{mol/L}) - Målt koncentration (\mu\text{mol/L})] \times Legemsvægt (kg) \times 20$$

Det gives i en slutkoncentration på 20 mg/mL med en infusionshastighed på maksimalt 5 mL/minut. Fibrinogen niveauet måles hver 6.-8. time. Behandlingen gives således, at fibrinogen niveauet fastholdes $\geq 4,4 \mu\text{mol/L}$ til CRS grad < 3 samtidig med at humant fibrinogen gives minimum 3 dage, hvis der har været en mindre blødning, og minimum 7 dage, hvis der har været en større blødning.

Ved CRS grad 3-4 og ukendt fibrinogen niveau kan der ved en mindre blødning straks gives fibrinogen koncentrat 30 mg/kg og ved en større blødning straks gives fibrinogen koncentrat 60 mg/kg. I begge tilfælde måles fibrinogen niveauet i blodet 30 minutter efter infusionen og yderligere dosering udregnes iht. ovenstående formel. Fibrinogen niveauet måles hver 6.-8. time.

9. Neurologisk toksicitet

9.1. Generelt om neurologisk toksicitet

I efterforløbet af CAR-T celle behandling kan der opstå neurologisk toksicitet. Det kan være CAR-T celle-medieret neurotoksicitet, også kaldet ”immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome” (ICANS), eller anden neurotoksicitet. Baseline neurologisk undersøgelse inklusiv ICANS-score bør foreligge umiddelbart før CAR-T cellebehandlingen.

ICANS er en velkendt og oftest fuldt reversibel form for neurotoksicitet i efterforløbet af CAR-T celle behandling. Symptomer debuter typisk 3-10 dage efter infusionen, men kan opstå op til 8 uger efter. Mekanismen bag ICANS er endnu ikke fuldt forstået. Tilstanden er formentlig inflammatorisk udløst grundet T-celle ekspansionen, snarere end specifikt udløst af CAR-T cellerne. Det ses ofte i forlængelse af eller under CRS, men kan også opstå uafhængigt af eller efter veloverstået CRS. Andre risikofaktorerne er bl.a. tidligere CNS-sygdom og høj tumorbyrde.

Det kliniske billede ved ICANS kan variere fra lette symptomer som hovedpine, ordmobiliseringsbesvær, skrive vanskeligheder, agitation og bevidsthedsændring til sværere symptomer som mutisme, afasi, kramper, hjerneødem, svær encephalopati, cerebralt ødem, koma og død.

Anden neurotoksicitet end ICANS debuterer oftest senere i forløbet efter CAR-T celleinfusionen. De kan omfatte bevægeforstyrrelser, bevidsthedsændringer og/eller personlighedsændringer. Disse bivirkninger er endnu ikke velbeskrevne mht. årsag, omfang, håndtering og udcome. De vil ikke blive berørt yderligere i denne version af de nationale anbefalinger.

For alle patienter med neurologisk toksicitet i efterforløbet af en CAR-T celle infusion anbefales allerede ved de første symptomer en neurologisk evaluering. Det er vigtigt at udelukke andre årsager til symptomerne som f.eks. virale infektioner inklusiv bl.a. humant herpes virus (HHV-6) og humant polyoma virus (JC virus). Der anbefales som minimum udredning med billeddiagnostik af cerebrum/neuroaksen og lumbalpunktur under forudsætning af, at der ikke er kontraindikationer for dette.

9.2. Klinisk tegn og symptomer ved ICANS

Til bedømmelse af sværhedsgraden af ICANS anvendes oftest konsensuskriterierne udarbejdet af ASTCT (American Society of Transplantation and Cellular Therapy) (Lee et al. 2019). Parametre med betydning for gradueringen af ICANS er ICE-score, bevidsthedsniveau, kramper, motoriske fund og intrakranielt tryk. ICE-score er et kvantitativt mål for encephalopati relateret til CAR-T cellebehandlingen (”immun effector cell-associated encephalopathy” = ICE) og er beskrevet i Tabel 7.

Tabel 7. ICE-score.

Parameter	Spørgsmål	Maksimalt antal point
Orientering	År; Måned; By; Hospital	4
Udpegning af 3 genstande	F.eks. Ur; Håndvask; Kuglepen m.fl.	3
Følge simple opfordringer	F.eks. "Vis to fingre"	1
Skrive en sætning	Skriv en sætning	1
Opmærksomhed	Regn baglæns med 10 fra 100	1
		10

Sværhedsgraden af ICANS kan gradueres fra grad 1 til grad 5 og er beskrevet i Tabel 8. Gradueringen er bestemt af den af de fem parametre, der er mest påvirket. Det er en forudsætning, at påvirkningen af de enkelte parametre ikke kan forklares af en anden årsag som f.eks. sederende medicin, sepsis eller cerebral blødning. Tremor og myoklonier er ikke en del af ICANS. ICANS grad 5 er lig med død som følge af ICANS og er ikke uddybet yderligere nedenfor.

Tabel 8. Graduering af ICANS iht. ASTCT konsensuskriterier (Lee et al. 2019).

Parameter	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
ICE-score	7-9	3-6	0-2	0 - hvor patienten ikke kan vækkes og ikke kan medvirke til ICE-score
Bevidsthedsniveau	Vågner spontant.	Vågner ved tiltale.	Vågner ved taktile stimuli.	Kan ikke vækkes eller vågner kun ved kraftige og gentagne taktile stimuli. Stupor eller koma.

Kramper	Intet abnormt.	Intet abnormt.	Kortvarige partielle eller generaliserede kramper. Non-convulsive kramper på EEG, der forsvinder ved behandling.	Langvarige (>5 minutter) og livstruende kramper. Gentagne kliniske eller elektrografisk påviste kramper, der ikke remitterer til baseline mellem anfaldene.
Motoriske fund*	Intet abnormt.	Intet abnormt.	Intet abnormt.	Svær fokal muskelsvaghed som hemi- eller paraparese.
Intrakranielt tryk	Intet abnormt.	Intet abnormt.	Fokalt/lokalt cerebralt ødem påvist ved billeddiagnostik	Diffust cerebralt ødem påvist ved billeddiagnostik. Dekortikerings-/decerebrerings-mønster. Parese af kranienerve VI. Papillødem. Cushings triade.

*Tremor og myoklonier påvirker ikke gradueringen af ICANS.

9.3. Behandling af ICANS

Der er ingen målrettet behandling af ICANS. Behandlingen er understøttende, dog er der ved samtidig CRS ofte effekt af behandling med bl.a. tocilizumab, hvilket antages at bero på den antiinflammatoriske effekt. Tilstanden kan udvikle sig hurtigt, hvorfor det er vigtigt ved begyndende symptomer på ICANS at intensivere overvågningen inklusiv kortere intervaller mellem scoring.

Det er vigtigt, at samtidig CRS behandles optimalt iht. gældende retningslinjer. Anbefalingerne for den øvrige behandling af ICANS fremgår af Tabel 9.

Tabel 9. Anbefalinger til behandling af ICANS.

ICANS iht. ASTCT konsensuskriterier	Generelt	Kortikosteroider	Antiepileptika
--	-----------------	-------------------------	-----------------------

<p>Grad 1</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Neurologisk undersøgelse • Lumbalpunktur • CT eller MR cerebrum • Infektionsudredning • Behandling af samtidig CRS • Overvej neurologisk tilsyn • Overvej dagligt EEG 		<ul style="list-style-type: none"> • Overvej profylaktisk levetiracetam 500 mg x 2
<p>Grad 2</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Som ved Grad 1 Overvej tocilizumab, hvis det ikke tidligere givet • Overvej behov for intensiv terapi 	<ul style="list-style-type: none"> • Dexamethason 10 mg i.v. hver 6. time eller methylprednisolon 1 mg/kg i.v. hver 12. time • Fortsættes til ICANS grad 1, dog minimum 2-3 dage 	<ul style="list-style-type: none"> • Overvej profylaktisk levetiracetam 500 mg x 2
<p>Grad 3</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Som ved Grad 1 • Overvej tocilizumab, hvis det ikke tidligere givet • Overvej anakinra 100 mg s.c. hver 6. time • Intensiv terapi 	<ul style="list-style-type: none"> • Dexamethason 10 mg i.v. hver 6. time eller methylprednisolon 1 mg/kg i.v. hver 12. time • Overveje dosis intensivering ved vedvarende symptomer >48 timer • Fortsættes til ICANS grad 1, dog minimum 7 dage 	<ul style="list-style-type: none"> • Overvej profylaktisk levetiracetam 500 mg x 2 • Ved kramper gives behandling iht. lokale retningslinjer
<p>Grad 4</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Som ved Grad 1 • Overvej tocilizumab, hvis ikke tidligere givet • Overvej anakinra 100 mg s.c. hver 6. time • Intensiv terapi • Ved øget intrakranielt tryk gives behandling med f.eks. hyperventilation og hyperosmolær terapi iht. lokale retningslinjer 	<ul style="list-style-type: none"> • Dexamethason 20 mg i.v. hver 6. Time eller methylprednisolon 1000 mg i.v. hver 24. timer • Fortsættes minimum 3 dage og herefter nedtrapning ved klinisk bedring 	<ul style="list-style-type: none"> • Overvej profylaktisk levetiracetam 500 mg x 2 • Ved kramper gives behandling iht. lokale retningslinjer

10. Opfølgning efter CAR T-celle behandling.

10.1. Tidlig opfølgning dag 0 til dag +28

Den tidlige opfølgning bør fokusere på tidlig toksicitet. Første del af perioden fra dag 0 til dag 10-14 vil som hovedregel blive afviklet under indlæggelse og skal fokusere på monitorering af CRS, ICANS, infektioner og anden toksicitet. Den CAR-T behandelende afdeling bør have retningslinjer og algoritmer og værktøjer for monitorering, registrering og håndtering af CRS og ICANS. Kravene til frekvensen, hvormed der monitoreres, bør afstemmes i forhold til indikation og CAR T-celle produkt indgivet, idet sygdomsbyrde og proliferations-kinetik samt CAR construct, herunder co-stimulation, vil have betydning for forventet toksicitet.

10.2. Intermediær opfølgning dag +28 til 1 år

Anbefalinger til opfølgningsprogram og responseevaluering vil afhænge af den CAR-T behandlede sygdom. Der vil frem mod +3 mdr. ofte være behov for fremmøde med blodprøvekontrol en gang om måneden. Fra +3 mdr. vil mange patienter med opnået CR eller stabil remission kunne overgå til kontrol hver 3. måned.

For lymfomer anbefales respons evaluering med PET CT efter +4 uger, +3 og +6 måneder. Ved lymfomer vil det oftest være relevant at gennemføre en tidlig responseevaluering ca. 4 uger efter CAR T-celle infusion. Et respons sv.t. minimum PR er tilfredsstillende, mens SD eller PD vil være ensbetydende med behov for ændring i behandlingsstrategi. En opnået PR på +4 ugers PET CT scanning kan potentielt forstærkes over tid til CR.

PET CT efter henholdsvis 3 og 6 mdr. ved DLBCL vil være vejledende for prognose, idet der ses relativt få progressioner +6 mdr.

Opfølgning i forhold til toksicitet bør fokusere på sen neurotoksicitet (som særlig er registreret ved BCMA CAR-T produkter til myelomatose), protraherede cytopenier, særligt neutropeni og eller trombocytopeni samt B-celle depletering med ledsagende immunparese. Mange patienter vil have behov for immunglobulinsubstitution.

10.3. Sen opfølgning 1-5 år

Den sene opfølgning retter sig imod opsporing af relaps/progression samt sen toksicitet, herunder sekundære cancere, men også autoimmune sygdomme, endokrinopati, herunder gonadefunktion og psykisk helbred. Sen toksicitet vil typisk for patienter behandlet i sene linjer med CAR T-celler også være forårsaget af den kumulerede mængde (immun-kemoterapi/strålebehandling), som ligger forud for CAR T-celle behandlingen. Intervaller imellem kontroller afhænger af sygdom, men for lymfomer typisk hver 6. måned indtil 3 år og derefter x 1 årligt. Den sene opfølgning vejledes af de sygdomsspecifikke opfølgningsprogrammer.

10.4. Meget sen opfølgning fra +5 år og livslangt

Den meget sene opfølgning retter sig særligt mod opsporing af anden sekundær malignitet, som kan være betinget af tidligere antineoplastisk behandling og immunsuppression. Der er dog også på verdensplan rapporteret få tilfælde af T-celle lymfomer, hvor man har fundet CAR konstruktet i tumorcellerne. EMA og Lægemiddelstyrelsen har derfor meddelt at fund af T-celle malignitet bør føre til ekstraordinære undersøgelser for at afgøre, hvorvidt CAR konstruktet kan detekteres. Den meget sene opfølgning kan begrænses til fremmøde eller telefonisk opfølgning en gang årligt for patienter, som forventes helbredt af CAR T-celle behandlingen. Den meget sene opfølgning vejledes af de sygdomsspecifikke opfølgningsprogrammer.

11. Dataregistrering og immuno- og CAR-T monitorering

11.1: Generelt

Alle danske patienter behandlet med CAR-T celle produkter (kommercielle eller akademiske) uafhængigt af indikation, bør tilstræbes registreret i lokale databaser foruden i den danske CAR-T database under Danish CAR-T cell Network (DCTN). DCTN databasen er en forskningsdatabase og der skal indhentes skriftligt samtykke i forbindelse med forsamtale forud for CAR-T behandlingsprogram. Der registreres kliniske data i forbindelse med leukaferese, CAR-T celle infusion, +3, +6, +12 mdr. og derefter årligt indtil 5 år og ved død.

CAR-T-celle ekspansion og persistens har stor betydning for effekt. CAR-T celler kan monitoreres ved flowcytometri og/eller PCR. Parallelt med dataopsamling i DCTN forskningsdatabase anbefales at indsamle biomateriale til CAR-T celle og immuno-monitorering (T, B, NK) samt plasma og PBMCs til biobank sv.t. Start lymfocytdepletering, dag +4, +7, +14, +21, +28 og derefter måned 3, 6, 12 og 24 samt ved relaps/progression.

11.2: Post-authorization Safety Surveillance (PASS)

De kommercielt tilgængelige CAR T-celle produkter består alle af autologe T-celler, som er genetisk modificerede (GMO) ved hjælp af retro-/lenticvirale vektorer. FDA og EMA markedsføringsgodkendelserne er givet under forudsætning af 15 års PASS. EMA har vurderet EBMT Registry egnet til regulatorisk tilsyn gennem farmakoepidemiologiske studier og data bør indberettes dag 0, 100, 180 og derefter årligt.

12. Afslutning fra CAR T center til henvisende afdeling

12.1: Generelt

CAR-T celle behandlede patienter bør som minimum følges i indtil +3 mdr. på det CAR-T behandelende center. En eventuel returnering til henvisende afdeling kan finde sted under forudsætning af, at der er klare samarbejdsaftale og "shared-care" og undervisningsprogrammer. En ordning for opfølgning af dataregistrering, som minimum i EBMT Registry, bør være etableret inden flytning af forløb.