SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CARVYKTI $3{,}2 \times 10^6 – 1 \times 10^8$ cellen dispersie voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

2.1 Algemene beschrijving

CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) is een genetisch gemodificeerd autoloog celgebaseerd product dat T-cellen bevat die *ex vivo* zijn getransduceerd met behulp van een lentivirale vector die niet in staat is tot replicatie en die codeert voor een anti-B-cel-maturatieantigeen (BCMA) chimere antigeenreceptor (CAR), bestaande uit twee antilichamen met één domein gekoppeld aan een 4-1BB-co-stimulerend domein en een CD3-zeta signaaldomein.

2.2 Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Elke patiëntspecifieke infuuszak met CARVYKTI bevat ciltacabtagene autoleucel in een batchafhankelijke concentratie van autologe T-cellen die genetisch zijn gemodificeerd om een anti-BCMA chimere antigeenreceptor (CAR-positieve levensvatbare T-cellen) tot expressie te brengen (zie rubriek 4.2). Het geneesmiddel is verpakt in één infuuszak met een celdispersie voor infusie met $3{,}2 \times 10^6$ tot 1×10^8 CAR-positieve levensvatbare T-cellen, gesuspendeerd in een cryopreservatieve oplossing.

Een infuuszak bevat 30 ml of 70 ml dispersie voor infusie.

De cellulaire samenstelling en het uiteindelijke aantal cellen is afhankelijk van het lichaamsgewicht van de patiënt en varieert tussen batches voor afzonderlijke patiënten. Naast T-cellen kunnen 'natural killer' (NK)-cellen aanwezig zijn.

De kwantitatieve informatie over het geneesmiddel, waaronder de totale concentratie levensvatbare cellen, dispersievolume en totale aantal CAR+-cellen per zak en geleverde dosis, wordt weergegeven in het batchinformatieblad (LIS) dat is gevoegd bij de voor het vervoer van CARVYKTI gebruikte cryocassette.

Hulpstof(fen) met bekend effect
Elke dosis van CARVYKTI bevat 0,05 ml dimethylsulfoxide (DMSO) per ml en een residu van kanamycine (zie rubriek 4.4).
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Dispersie voor infusie
Een kleurloze tot witte dispersie, met verlooptinten wit, geel en roze.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

CARVYKTI is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend en refractair multipel myeloom, die minimaal één eerdere behandeling hebben gekregen, met een immunomodulerend middel en een proteasoomremmer, die tijdens de laatste therapie ziekteprogressie hebben vertoond en die refractair zijn voor lenalidomide.

4.2 Dosering en wijze van toediening

CARVYKTI moet in een gekwalificeerd behandelcentrum worden toegediend.
De therapie moet worden gestart onder leiding en toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met ervaring met de behandeling van hematologische maligniteiten en die getraind is in de toediening van het geneesmiddel en behandeling van patiënten die met CARVYKTI worden behandeld.
In het geval van 'cytokine release'-syndroom (CRS) dient voorafgaand aan de infusie ten minste één dosis tocilizumab beschikbaar te zijn. Het gekwalificeerde behandelcentrum moet binnen 8 uur toegang hebben tot een extra dosis na elke vorige dosis (zie rubriek 4.4). In het uitzonderlijke geval dat tocilizumab niet beschikbaar is vanwege een tekort dat is vermeld in de Tekortencatalogus van het Europees Geneesmiddelenbureau, moeten in plaats van tocilizumab voorafgaand aan de infusie geschikte alternatieve maatregelen beschikbaar zijn voor de behandeling van CRS.
Noodapparatuur moet beschikbaar zijn voorafgaand aan de infusie en tijdens de herstelperiode.

Dosering

CARVYKTI is bedoeld voor autoloog gebruik (zie rubriek 4.4).

De behandeling bestaat uit een enkelvoudige dosis voor infusie die een dispersie van CAR-positieve levensvatbare T-cellen bevat in één infuuszak.
De streefdosering is $0,75 \times 10^6$ CAR-positieve levensvatbare T-cellen/kg lichaamsgewicht (niet meer dan 1×10^8 CAR-positieve levensvatbare T-cellen).

Patiënten van 100 kg en minder: 0,5 - 1×10^6 CAR-positieve levensvatbare T-cellen/kg lichaamsgewicht.
Patiënten van meer dan 100 kg: 0,5 - 1×10^8 CAR-positieve levensvatbare T-cellen (niet op gewichtsbasis).

Zie het begeleidende batchinformatieblad (LIS) voor aanvullende informatie over de dosering.

Overbruggingsbehandeling
Overweeg - naar de keuze van de voorschrijver - een overbruggingsbehandeling voorafgaand aan de infusie met CARVYKTI om de tumorlast te verminderen of de ziekte te stabiliseren (zie rubriek 4.4).

Voorbehandeling (lymfodepletie-behandeling)
De lymfodepletie-behandeling moet worden uitgesteld als een patiënt ernstige bijwerkingen heeft ondervonden van voorafgaande overbruggingsbehandelingen (waaronder klinisch relevante actieve infectie, cardiale toxiciteit en pulmonale toxiciteit) (zie rubriek 5.1).
De beschikbaarheid van CARVYKTI moet worden bevestigd voordat men start met de lymfodepletie-behandeling.
Een lymfodepletie-behandeling met cyclofosfamide 300 mg/m^2 intraveneus en fludarabine 30 mg/m^2 intraveneus moet dagelijks gedurende 3 dagen worden toegediend. De infusie met CARVYKTI moet 5 tot 7 dagen na het begin van de lymfodepletie-behandeling worden toegediend. Als het meer dan 14 dagen duurt voordat bijwerkingen door de lymfodepletie-behandeling afnemen tot graad 1 of lager, waardoor de toediening van CARVYKTI vertraging oploopt, moet de lymfodepletie-behandeling opnieuw worden toegediend na minimaal 21 dagen na de eerste dosis van de eerste lymfodepletie-behandeling.

Voor dosisaanpassingen van cyclofosfamide en fludarabine, zie de betreffende Samenvattingen van de Productkenmerken van cyclofosfamide en fludarabine.

Premedicatie
De volgende pre-infusiemedicatie moet 30 tot 60 minuten vóór infusie met CARVYKTI aan alle patiënten worden toegediend:
- antipyreticum (oraal of intraveneus paracetamol 650 tot 1.000 mg);
- antihistaminicum (oraal of intraveneus difenhydramine 25 tot 50 mg of gelijkwaardig).

Het gebruik van profylactische systemische corticosteroïden moet worden vermeden, aangezien deze de werking van CARVYKTI kunnen verstoren.

Speciale populaties
Ouderen
Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een leeftijd ≥ 65 jaar.

Patiënten seropositief voor hepatitis B-virus (HBV), hepatitis C-virus (HCV) of humaan immunodeficiëntievirus (hiv)
Er is momenteel geen ervaring met de productie van CARVYKTI voor patiënten met een positieve testuitslag voor hiv, actieve HBV of actieve HCV. Vóór het afnemen van cellen voor de productie moet een screening op HBV, HCV en hiv en andere infectieuze pathogenen worden uitgevoerd.

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van CARVYKTI bij kinderen in de leeftijd jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld.
Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening
CARVYKTI is uitsluitend voor intraveneus gebruik.

Gebruik GEEN leukodepletiefilter.

Bereiding van CARVYKTI voor infusie
Voorafgaand aan de infusie en tijdens de herstelperiode moet de beschikbaarheid van tocilizumab of geschikte alternatieven, in het uitzonderlijke geval dat tocilizumab niet beschikbaar is vanwege een tekort dat is vermeld in de Tekortencatalogus van het Europees Geneesmiddelenbureau, en noodapparatuur zijn gewaarborgd.

Voor infusie moet worden bevestigd dat de identiteit van de patiënt overeenkomt met de unieke patiëntinformatie op de CARVYKTI-cryocassette, de infuuszak en op het batchinformatieblad (LIS) (zie rubriek 4.4).

Het geneesmiddel mag pas worden ontdooid wanneer het klaar is voor gebruik. De timing van het ontdooien van CARVYKTI en de infusie moeten op elkaar worden afgestemd; de infusietijd moet van tevoren worden bevestigd en de starttijd voor het ontdooien moet daaraan worden aangepast, zodat CARVYKTI beschikbaar is voor infusie als de patiënt er klaar voor is. Het geneesmiddel moet onmiddellijk na het ontdooien worden toegediend en de infusie moet binnen 2,5 uur na het ontdooien worden voltooid.

Voor uitgebreide instructies over bereiding, toediening, te nemen maatregelen in geval van onbedoelde blootstelling en verwijdering van CARVYKTI, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
Contra-indicaties van lymfodepletie-chemotherapie en ondersteunende therapie moeten in overweging worden genomen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst
De vereisten voor het terugvinden van de herkomst van geneesmiddelen op basis van cellen voor geavanceerde celtherapie moeten worden toegepast. Om het terugvinden van de herkomst te waarborgen, moeten de naam van het geneesmiddel, het partijnummer en de naam van de behandelde patiënt tot 30 jaar na de uiterste gebruiksdatum van het geneesmiddel worden bewaard.

Algemeen
Autoloog gebruik
CARVYKTI is uitsluitend bedoeld voor autoloog gebruik en mag in geen geval aan andere patiënten worden toegediend. CARVYKTI mag niet worden geïnfundeerd als de informatie op de productetiketten en het batchinformatieblad (LIS) niet overeenkomt met de identiteit van de patiënt.

Klinische beoordeling voorafgaand aan infusie met CARVYKTI
Infusie van CARVYKTI moet worden uitgesteld als een patiënt een van de volgende aandoeningen heeft:
- klinisch relevante actieve infectie of ontstekingsziekten;
- niet-hematologische bijwerkingen van graad ≥ 3 van de lymfodepletie-behandeling met cyclofosfamide en fludarabine, met uitzondering van graad 3-nausea, -braken, -diarree of -constipatie. Infusie van CARVYKTI moet worden uitgesteld tot deze bijwerkingen zijn afgenomen tot graad ≤ 1;
- actieve *graft-versus-host*-ziekte.

Patiënten met een actieve of eerder doorgemaakte belangrijke ziekte van het centrale zenuwstelsel (CZS) of met een ontoereikende nier-, lever-, long- of hartfunctie zijn waarschijnlijk kwetsbaarder voor de gevolgen van hieronder beschreven bijwerkingen en vereisen speciale aandacht. Er is geen ervaring met gebruik van CARVYKTI bij patiënten met CZS-betrokkenheid van myeloom of andere reeds aanwezige, klinisch relevante ziekten van het CZS.
De werkzaamheid/veiligheid van CARVYKTI bij patiënten die reeds eerder werden blootgesteld aan andere anti-BCMA-behandelingen is onbekend.
Er is beperkt bewijs beschikbaar over de werkzaamheid/veiligheid van CARVYKTI bij opnieuw behandelde patiënten.

Snel progressieve ziekte
Bij het overwegen van patiënten voor een behandeling met CARVYKTI moeten artsen de impact beoordelen van snel progressieve ziekte op het vermogen van patiënten om een CAR-T infusie te ontvangen. Sommige patiënten hebben mogelijk geen baat bij een behandeling met CARVYKTI vanwege een mogelijk verhoogd risico op vroegtijdig overlijden als de ziekte tijdens de overbruggingsbehandeling snel progressief wordt.

Controle na de infusie
Patiënten moeten gedurende 14 dagen na de CARVYKTI-infusie dagelijks - en vervolgens gedurende nog eens 2 weken na de CARVYKTI-infusie periodiek - worden gecontroleerd op klachten en symptomen van CRS, neurologische bijwerkingen en andere bijwerkingen (zie rubriek 4.4).
Patiënten moeten worden geïnstrueerd om gedurende ten minste 4 weken na de infusie in de nabijheid van een gekwalificeerde klinische instelling te blijven.

'Cytokine release'-syndroom
'Cytokine release'-syndroom (CRS), dat gepaard kan gaan met fatale of levensbedreigende reacties, kan optreden na CARVYKTI-infusie.

Bijna alle patiënten kregen CRS na CARVYKTI-infusie, waarbij de meerderheid hiervan graad 1 of graad 2 was *(*zie rubriek 4.8*)*. De mediane tijd vanaf de CARVYKTI-infusie (dag 1) tot het ontstaan van CRS was 7 dagen (spreiding: 1 tot 23 dagen). Bij ongeveer 83% van de patiënten begon CRS na dag 3 na de CARVYKTI-infusie.

In bijna alle gevallen varieerde de duur van CRS van 1 tot 18 dagen (mediane duur 4 dagen). Bij 89% van de patiënten had het CRS een duur van ≤ 7 dagen.

Klinische klachten en symptomen van CRS kunnen onder andere het volgende omvatten: koorts (met of zonder rigor), koude rillingen, hypotensie, hypoxie en verhoogde leverenzymen. Mogelijke levensbedreigende complicaties van CRS zijn onder meer cardiale disfunctie, neurologische toxiciteit en hemofagocytaire lymfohistiocytose (HLH). Patiënten die HLH ontwikkelen, kunnen een verhoogd risico op ernstige bloedingen hebben. Patiënten moeten nauwgezet worden gecontroleerd op klachten en symptomen van deze bijwerkingen, waaronder koorts. Risicofactoren voor ernstig CRS zijn onder meer een hoge tumorlast voorafgaand aan de infusie, actieve infectie en snel optreden van koorts of aanhoudende koorts na 24 uur symptomatische behandeling.

De infusie van CARVYKTI moet worden uitgesteld als de patiënt een van de volgende kenmerken heeft: ernstige bijwerkingen van een voorafgaande lymfodepletie-behandeling of overbruggingsbehandeling die nog niet zijn verdwenen (waaronder cardiale toxiciteit en pulmonale toxiciteit), snelle ziekteprogressie en klinisch relevante actieve infectie (zie rubriek 4.2). Er moet adequate profylactische en therapeutische behandeling voor infecties worden geboden, en voorafgaand aan de CARVYKTI-infusie moet men er zeker van zijn dat elke actieve infectie volledig is verdwenen. Infecties kunnen ook gelijktijdig met CRS optreden en kunnen het risico op een fatale gebeurtenis verhogen.

Voorafgaand aan de infusie moet de beschikbaarheid van ten minste één dosis tocilizumab, voor gebruik in geval van CRS, gewaarborgd zijn. Het gekwalificeerde behandelcentrum moet binnen 8 uur na elke eerdere dosis toegang hebben tot een extra dosis tocilizumab. In het uitzonderlijke geval dat tocilizumab niet beschikbaar is vanwege een tekort dat is vermeld in de Tekortencatalogus van het Europees Geneesmiddelenbureau, moet het behandelcentrum voor de behandeling van CRS toegang hebben tot geschikte alternatieve maatregelen in plaats van tocilizumab. Patiënten moeten gedurende 14 dagen na de CARVYKTI-infusie dagelijks - en vervolgens gedurende nog eens twee weken na de CARVYKTI-infusie periodiek - worden gecontroleerd op klachten en symptomen van CRS.

Patiënten moeten het advies krijgen onmiddellijk medische hulp in te roepen als zich op enig moment klachten of symptomen van CRS voordoen. Bij het eerste teken van CRS moet onmiddellijk worden beoordeeld of de patiënt in het ziekenhuis moet worden opgenomen en behandeling met ondersteunende zorg, tocilizumab, of tocilizumab en corticosteroïden moet worden ingesteld zoals aangegeven in onderstaande tabel 1.

Onderzoek op HLH moet worden overwogen bij patiënten met ernstig of niet-reagerend CRS. Voor patiënten met een hoge tumorlast voorafgaand aan de infusie, vroeg optreden van koorts of aanhoudende koorts na 24 uur, dient vroegtijdige toediening van tocilizumab te worden overwogen. Het gebruik van myeloïde groeifactoren, met name granulocyt-macrofaag-koloniestimulerende factor (GM-CSF), moet tijdens CRS worden vermeden. Overweeg bij patiënten met een hoge tumorlast bij aanvang het verminderen van de ziektelast met een overbruggingsbehandeling voorafgaand aan de infusie met CARVYKTI (zie rubriek 4.2).

Behandeling van 'cytokine release'-syndroom geassocieerd met CARVYKTI
Als CRS wordt vermoed, behandel dan volgens de aanbevelingen in tabel 1. Ondersteunende zorg voor CRS (waaronder, maar niet beperkt tot, antipyretische middelen, ondersteunende intraveneuze vochttoediening, vasopressoren, zuurstofsuppletie, enz.) moet worden geboden indien gepast. Laboratoriumtesten om te controleren op diffuse intravasale stolling (DIS), hematologische parameters, evenals op long-, hart-, nier- en leverfunctie dienen te worden overwogen. Andere monoklonale antilichamen gericht tegen cytokines (bijvoorbeeld anti-IL1 en/of anti-TNFα), of therapie gericht op vermindering en eliminatie van CAR-T-cellen, kunnen worden overwogen voor patiënten die hooggradig CRS en HLH ontwikkelen die ernstig of levensbedreigend blijven na eerdere toediening van tocilizumab en corticosteroïden.

Als er tijdens CRS een ernstig vermoeden is van gelijktijdige neurologische bijwerkingen, dien dan de volgende medicatie toe:

- Corticosteroïden volgens de agressievere interventie op basis van de graden van CRS en neurologische bijwerkingen in de tabellen 1 en 2;
- Tocilizumab volgens de CRS-graad in tabel 1;
- Anti-epileptische medicatie al naar gelang de neurologische bijwerkingen in tabel 2.

Tabel 1: CRS-gradering en richtlijnen voor de behandeling

<table>
<tr><th>CRS-graad[a]</th><th>Tocilizumab[b]</th><th>Corticosteroïden[f]</th></tr>
<tr><td>Graad 1
Temperatuur ≥ 38 °C[c]</td><td>Tocilizumab 8 mg/kg intraveneus (i.v.) gedurende 1 uur (niet meer dan 800 mg) kan worden overwogen.</td><td>N.v.t.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Graad 2
Symptomen vereisen matige interventie en reageren erop.

Temperatuur ≥ 38 °C[c] met:

hypotensie waarvoor geen vasopressoren nodig zijn, en/of</td><td>Dien tocilizumab 8 mg/kg i.v. gedurende 1 uur toe (niet meer dan 800 mg).

Herhaal tocilizumab zo nodig om de 8 uur indien reactie uitblijft op intraveneuze vochttoediening tot 1 liter of op verhoging van zuurstofsuppletie.</td><td>Overweeg methylprednisolon 1 mg/kg intraveneus (i.v.) tweemaal daags of dexamethason (bijv. 10 mg i.v. om de 6 uur).</td></tr>
<tr><td colspan="2">hypoxie waarvoor zuurstof nodig is via een canule[e] of blow-by,

of

graad 2 orgaantoxiciteit.

Indien binnen 24 uur geen verbetering optreedt of bij snelle progressie, herhaal dan tocilizumab en verhoog de dosis van dexamethason (20 mg i.v. om de 6 tot 12 uur).

Overweeg na 2 doses tocilizumab andere anti-cytokinemiddelen.[d]

Geef niet meer dan 3 doses tocilizumab in 24 uur, of 4 doses in totaal.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Graad 3
Symptomen vereisen agressieve interventie en reageren erop.

Temperatuur ≥ 38 °C[c] met:

hypotensie waarvoor één vasopressor met of zonder vasopressine nodig is, en/of</td><td>Zie graad 2</td><td>Dien methylprednisolon 1 mg/kg i.v. tweemaal daags of dexamethason (bijv. 10 mg i.v. om de 6 uur) toe.</td></tr>
<tr><td colspan="2">hypoxie waarvoor zuurstof nodig is via een neuscanule met hoge flow[e], gezichtsmasker, 'non-rebreathing' masker of venturimasker

of

graad 3-orgaantoxiciteit of graad 4-transaminitis.

Indien binnen 24 uur geen verbetering optreedt of bij snelle progressie, herhaal dan tocilizumab en verhoog de dosis van dexamethason (20 mg i.v. om de 6 tot 12 uur).

Indien binnen 24 uur geen verbetering optreedt of bij aanhoudende snelle progressie, schakel dan over op methylprednisolon 2 mg/kg i.v. om de 12 uur.

Overweeg na 2 doses tocilizumab andere anti-cytokinemiddelen.[d]

Geef niet meer dan 3 doses tocilizumab in 24 uur, of 4 doses in totaal.</td></tr>
</table>

Graad 4 Levensbedreigende symptomen. Behoefte aan beademingsondersteuning, continue veno-veneuze hemodialyse (CVVHD). Temperatuur ≥ 38 °C[c] met: hypotensie waarvoor meerdere vasopressoren nodig zijn (met uitzondering van vasopressine), en/of hypoxie waarvoor zuurstof nodig is via positieve druk (bijv. CPAP, BiPAP, intubatie en kunstmatige beademing), of graad 4 orgaantoxiciteit (uitgezonderd transaminitis).	Zie graad 2	Dien dexamethason 20 mg i.v. om de 6 uur toe.
	Overweeg na 2 doses tocilizumab andere anti-cytokinemiddelen.[d] Geef niet meer dan 3 doses tocilizumab in 24 uur, of 4 doses in totaal. Indien binnen 24 uur geen verbetering optreedt, overweeg dan methylprednisolon (1-2 g i.v., herhaal zo nodig om de 24 uur; bouw af op klinische indicatie) of andere immunosuppressiva (bijv. andere anti-T-celtherapieën).	

[a] Op basis van het graderingssysteem van de ASTCT 2019 (Lee et.al, 2019), aangepast om orgaantoxiciteit op te nemen.

[b] Raadpleeg de voorschrijfinformatie van tocilizumab voor details. Overweeg alternatieve maatregelen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

[c] Toegeschreven aan CRS. Het kan zijn dat koorts niet altijd gelijktijdig met hypotensie of hypoxie aanwezig is, aangezien het kan worden gemaskeerd door interventies zoals antipyretica of anticytokine-therapie (bijv. tocilizumab of steroïden). Afwezigheid van koorts heeft geen invloed op de beslissing over de behandeling van CRS. In dit geval wordt de behandeling van CRS gestuurd door hypotensie en/of hypoxie en door het ernstigere symptoom dat niet aan een andere oorzaak kan worden toegeschreven.

[d] Afhankelijk van de praktijk in het behandelcentrum kunnen monoklonale antilichamen gericht tegen cytokines (bijvoorbeeld anti-IL-1 zoals anakinra) worden overwogen voor niet-reagerend CRS.

[e] Lage flow via een neuscanule is ≤ 6 l/min en hoge flow via een neuscanule is > 6 l/min.

[f] Ga door met het gebruik van corticosteroïden totdat de bijwerking graad 1 of lager is; bouw de steroïden af als de totale blootstelling aan corticosteroïden meer dan 3 dagen bedraagt.

Neurologische bijwerkingen

Neurologische bijwerkingen komen frequent voor na behandeling met CARVYKTI en kunnen fataal of levensbedreigend zijn (zie rubriek 4.8). Neurologische bijwerkingen omvatten ICANS, bewegings- en neurocognitieve bijwerkingen (MNT), met klachten en symptomen van parkinsonisme, Guillain-Barré-syndroom, perifere neuropathieën en hersenzenuwverlammingen. Patiënten moeten informatie krijgen over de klachten en symptomen van deze neurologische bijwerkingen en over het vertraagde begin van enkele van deze bijwerkingen. Patiënten moeten instructie krijgen om direct medische hulp in te roepen voor nader onderzoek en behandeling als er op enig moment klachten en symptomen van een van deze neurologische bijwerkingen optreden.

Immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS)

Patiënten die CARVYKTI krijgen, kunnen na de behandeling met CARVYKTI fatale of levensbedreigende ICANS krijgen, ook voor het begin van CRS, tijdens CRS, na het verdwijnen van CRS of in afwezigheid van CRS. De symptomen ervan waren onder andere afasie, langzame spraak, dysgrafie, encefalopathie, verminderd bewustzijn en verwarde toestand.

Bij patiënten met een hoge tumorlast moet worden overwogen de ziektelast bij aanvang te verminderen door middel van een overbruggingsbehandeling vóór de infusie met CARVYKTI. Dit kan het risico op het ontwikkelen van neurologische bijwerkingen beperken (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten gedurende vier weken na infusie worden gecontroleerd op klachten en symptomen

van ICANS. Bij het eerste teken van ICANS moet onmiddellijk worden beoordeeld of de patiënt in het ziekenhuis moet worden opgenomen en behandeling met ondersteunende zorg moet worden verleend zoals aangegeven in onderstaande tabel 2. Vroegtijdige opsporing en agressieve behandeling van CRS of ICANS kan belangrijk zijn om optreden of verergering van neurologische bijwerkingen te voorkomen. Ga na herstel van CRS en/of ICANS door met het controleren van patiënten op klachten en symptomen van neurologische toxiciteit.

Behandeling van neurologische bijwerkingen geassocieerd met CARVYKTI
Bij de eerste tekenen van neurologische bijwerkingen, waaronder ICANS, moet neurologisch onderzoek worden overwogen. Sluit andere oorzaken van neurologische symptomen uit.
Bied intensieve zorg en ondersteunende therapie voor ernstige of levensbedreigende neurologische bijwerkingen.

Als er tijdens het voorkomen van een neurologische bijwerking vermoeden is van CRS, dien dan de volgende medicatie toe:
- Corticosteroïden volgens de agressievere interventie op basis van de graden van CRS en neurologische bijwerkingen in tabel 1 en 2;
- Tocilizumab volgens CRS-graad in tabel 1;
- Anti-epileptische medicatie al naar gelang de neurologische bijwerkingen in tabel 2.

Tabel 2: Richtlijnen voor de behandeling van ICANS

ICANS-graad[a]	**Corticosteroïden**
Graad 1 ICE-score 7-9[b] of verminderd bewustzijnsniveau: wordt spontaan wakker.	Overweeg dexamethason[c] 10 mg intraveneus iedere 6 tot 12 uur gedurende 2 tot 3 dagen. Overweeg niet-sederende anti-epileptische medicatie (bijv. levetiracetam) voor insultprofylaxe.
Graad 2 ICE-score-3-6[b] of verminderd bewustzijnsniveau: wordt wakker na gesproken commando	Dien iedere 6 uur 10 mg intraveneus dexamethason[c] toe gedurende 2 tot 3 dagen, of langer bij aanhoudende symptomen. Overweeg de steroïden af te bouwen als de totale blootstelling aan steroïden meer is dan 3 dagen. Overweeg niet-sederende anti-epileptische medicatie (bijv. levetiracetam) voor insultprofylaxe.
Graad 3 ICE-score-0-2[b] (als de ICE-score 0 is, maar de patiënt wakker gemaakt kan worden (bijv. wakker met algehele afasie) en in staat is een test uit te voeren) of verminderd bewustzijnsniveau: wordt alleen wakker na tactiele stimulus, of insulten, ofwel: • een klinisch insult, focaal of gegeneraliseerd, dat snel verdwijnt, of • niet-convulsieve insulten op het EEG die verdwijnen met interventie,	Dien iedere 6 uur 10 mg-20 mg intraveneus dexamethason[c] toe. Als er na 48 uur geen verbetering is opgetreden of bij verergering van de neurologische bijwerkingen, verhoog de dosis dexamethason[c] tot ten minste 20 mg intraveneus iedere 6 uur; bouw weer af binnen 7 dagen, OF schaal op naar een hoge dosis methylprednisolon (1 g/dag, herhaal zo nodig iedere 24 uur; bouw af op klinische indicatie). Overweeg niet-sederende anti-epileptische medicatie (bijv. levetiracetam) voor insultprofylaxe.

of verhoogde intracraniële druk (ICP): focaal/lokaal oedeem op neurobeeldvorming[d].	
Graad 4 ICE-score-0[b] (Patiënt is niet wakker te krijgen en kan de ICE-beoordeling niet uitvoeren) of verminderd bewustzijnsniveau ofwel: • de patiënt is niet wakker te krijgen of heeft krachtige of herhaalde tactiele stimuli nodig om wakker te worden, of • stupor of coma, of insulten, ofwel: • levensbedreigend langdurig insult (> 5 min), of • herhaalde klinische of elektrische insulten zonder tussentijdse terugkeer naar het uitgangsniveau, of motorische bevindingen[e]: • diepe focale motorische zwakte zoals hemiparese of paraparese, of verhoogde intracraniële druk (ICP)/cerebraal oedeem, met klachten/symptomen zoals: • diffuus cerebraal oedeem op neurobeeldvorming, of • decerebratie- of decorticatiehouding, of • parese van hersenzenuw VI, of • papiloedeem, of • trias van Cushing	Dien iedere 6 uur 10 mg-20 mg intraveneus dexamethason[c] toe. Als er na 24 uur geen verbetering is opgetreden of bij verergering van de neurologische bijwerkingen, schaal op naar een hoge dosis methylprednisolon (1-2 g/dag, zo nodig iedere 24 uur herhaald; bouw af op klinische indicatie). Overweeg niet-sederende anti-epileptische medicatie (bijv. levetiracetam) voor insultprofylaxe. Overweeg bij vermoeden van verhoogde ICP/cerebraal oedeem hyperventilatie en hyperosmolaire therapie. Geef een hoge dosis methylprednisolon (1-2 g/dag, herhaal zo nodig iedere 24 uur; bouw af op klinische indicatie) en overweeg consultatie van een neuroloog of neurochirurg.

EEG = elektro-encefalogram; ICE = immuun-effectorcel-geassocieerde encefalopathie
Opmerking: De gradering en behandeling van ICANS wordt bepaald door de meest ernstige bijwerking (ICE-score, bewustzijnsniveau, insult, motorische bevindingen, verhoogde ICP/cerebraal oedeem), niet toe te schrijven aan een andere oorzaak.

[a] ASTCT 2019-criteria voor gradering Neurologische Toxiciteit (Lee et.al, 2019).

[b] Als de patiënt wakker gemaakt kan worden en in staat is om de *Immune Effector Cell-associated Encephalopathy* (ICE) *Assessment* uit te voeren, beoordeel dan volgens onderstaande tabel 3.

[c] Alle verwijzingen naar toediening van dexamethason hebben betrekking op dexamethason of gelijkwaardig.

[d] Intracraniële hemorragie met of zonder geassocieerd oedeem wordt niet beschouwd als een kenmerk van een neurologische bijwerking en wordt uitgesloten van de ICANS-gradering. Het kan worden gegradeerd volgens CTCAE v5.0.

[e] Tremoren en myoclonus geassocieerd met immuun-effectorcel-behandelingen kunnen worden gegradeerd volgens CTCAE v5.0, maar ze hebben geen invloed op de ICANS-gradering.

Tabel 3: Beoordeling van immuun-effectorcel-geassocieerde encefalopathie (ICE)

Instrument voor immuun-effectorcel-geassocieerde encefalopathie (ICE)[a]	
	Punten
Oriëntatie: oriëntatie in jaar, maand, stad, ziekenhuis	4
Benoemen: 3 voorwerpen benoemen/aanwijzen (bijv. wijs klok, pen, knoop aan)	3
Opdrachten uitvoeren: (bijv. 'Steek 2 vingers op' of 'Doe uw ogen dicht en steek uw tong uit')	1
Schrijven: vermogen om een standaardzin te schrijven	1

Aandacht: vanaf 100 met tien tegelijk terugtellen	1

[a] Puntenbeoordeling ICE-instrument:

- Score 10: geen beperking
- Score 7-9: graad 1 ICANS
- Score 3-6: graad 2 ICANS
- Score 0-2: graad 3 ICANS
- Score 0: patiënt is niet wakker te krijgen en kan de ICE-beoordeling niet uitvoeren: graad 4 ICANS

Bewegings- en neurocognitieve bijwerkingen met klachten en symptomen van parkinsonisme
In studies met CARVYKTI zijn neurologische bewegingsbijwerkingen en neurocognitieve bijwerkingen met klachten en symptomen van parkinsonisme gemeld. Er werd een cluster van symptomen waargenomen met variabel begin, waarbij meer dan één symptoomdomein betrokken was, waaronder veranderingen in beweging (bijv. micrografie, tremoren, bradykinesie, rigiditeit, gebogen houding, schuifelende gang), in cognitie (bijv. geheugenverlies, stoornis van aandacht, verwardheid) en in persoonlijkheid (bijv. verminderde gelaatsuitdrukking, vlakke stemming, maskergelaat, apathie), vaak met een subtiel begin (bijv. micrografie, vlakke stemming). Bij sommige patiënten verergerde dit tot niet meer kunnen werken of voor zichzelf kunnen zorgen. De meeste van deze patiënten vertoonden een combinatie van twee of meer factoren, zoals een hoge tumorlast bij aanvang (beenmergplasmacellen ≥ 80% of serum M-proteïne ≥ 5 g/dl of vrije lichte ketens in serum ≥ 5.000 mg/l), eerdere CRS van graad 2 of hoger, eerdere ICANS en hoge expansie en persistentie van CAR-T-cellen. Behandeling met levodopa/carbidopa (n=4) was niet effectief wat betreft symptoomverbetering bij deze patiënten.

Patiënten moeten worden gecontroleerd op klachten en symptomen van parkinsonisme met een mogelijk vertraagd begin en worden behandeld met ondersteunende maatregelen.

Guillain-Barré-syndroom
Het Guillain-Barré-syndroom (GBS) is gemeld na behandeling met CARVYKTI. De gemelde symptomen waren symptomen die overeenkomen met die bij de Miller-Fisher-variant van GBS, motorische zwakte, spraakstoornissen en polyradiculoneuritis (zie rubriek 4.8).

Patiënten moeten worden gecontroleerd op GBS. Patiënten met perifere neuropathie moeten worden onderzocht op GBS. Behandeling met intraveneus immunoglobuline (IVIG) en opschaling tot plasmaferese moeten worden overwogen, afhankelijk van de ernst van de toxiciteit.

Perifere neuropathie
In studies met CARVYKTI is het optreden van perifere neuropathie gemeld, waaronder sensorische, motorische of sensorimotorische neuropathie.

Patiënten moeten worden gecontroleerd op klachten en symptomen van perifere neuropathieën. Behandeling met een korte kuur systemische corticosteroïden moet worden overwogen, afhankelijk van de ernst en progressie van de klachten en symptomen.

Hersenzenuwverlammingen
In studies met CARVYKTI is het volgende gemeld: verlamming van hersenzenuw 7, 3, 5 en 6, in sommige gevallen bilateraal, verslechtering van de hersenzenuwverlamming na verbetering en het optreden van perifere neuropathie bij patiënten met hersenzenuwverlamming.

Patiënten moeten worden gecontroleerd op klachten en symptomen van hersenzenuwverlamming. Behandeling met een korte kuur systemische corticosteroïden moet worden overwogen, afhankelijk van de ernst en progressie van de klachten en symptomen.

<u>Langdurige en recidiverende cytopenie</u>
Patiënten kunnen na lymfodepletiechemotherapie en infusie van CARVYKTI gedurende meerdere weken cytopenie vertonen en moeten worden behandeld volgens lokale richtlijnen. In studies met CARVYKTI hadden bijna alle patiënten één of meer graad 3- of graad 4-bijwerkingen van cytopenie. De meeste patiënten hadden een mediane tijd vanaf infusie tot eerste optreden van graad 3- of

graad 4-cytopenie van minder dan twee weken, waarbij de meerderheid van de patiënten op dag 30 was hersteld tot graad 2 of lager (zie rubriek 4.8).

Voor en na infusie van CARVYKTI moeten de aantallen bloedcellen worden gecontroleerd. Bij trombocytopenie moet ondersteunende zorg met transfusies worden overwogen. Langdurige neutropenie is in verband gebracht met een verhoogd risico op infectie. Myeloïde groeifactoren, met name GM-CSF, kunnen symptomen van CRS verergeren en worden niet aanbevolen tijdens de eerste 3 weken na CARVYKTI of totdat CRS is verdwenen.

Ernstige infecties en febriele neutropenie
Ernstige infecties, waaronder levensbedreigende of dodelijke infecties, kwamen voor bij patiënten na CARVYKTI-infusie (zie rubriek 4.8).
Patiënten moeten voor en tijdens behandeling met CARVYKTI regelmatig worden gecontroleerd op klachten en symptomen van infectie en op passende wijze worden behandeld. Profylactische antimicrobiële middelen moeten volgens de lokale richtlijnen worden toegediend. Het is bekend dat infecties het beloop en de behandeling van gelijktijdig CRS kunnen bemoeilijken. Patiënten met een klinisch relevante actieve infectie mogen niet met de behandeling met CARVYKTI beginnen totdat de infectie onder controle is.

In het geval van febriele neutropenie moet de infectie worden beoordeeld en op passende wijze met breedspectrumantibiotica, vocht en andere ondersteunende zorg worden behandeld, zoals medisch geïndiceerd.

Patiënten behandeld met CARVYKTI kunnen een verhoogd risico hebben op ernstige/fatale COVID-19 infecties. Patiënten moeten advies krijgen over het belang van preventiemaatregelen.

Virusreactivering
Reactivering van HBV, in enkele gevallen leidend tot fulminante hepatitis, leverfalen en overlijden, kan voorkomen bij patiënten die zijn behandeld met geneesmiddelen gericht tegen B-cellen.

Er is momenteel geen ervaring met de productie van CARVYKTI voor patiënten met een positieve testuitslag voor hiv, actieve HBV of actieve HCV. Vóór het afnemen van cellen voor de productie moet een screening op HBV, HCV en hiv en andere infectieuze pathogenen worden uitgevoerd (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten die met Carvykti werden behandeld en die eerder ook met andere immunosuppressieve geneesmiddelen waren behandeld, is melding gemaakt van reactivatie van het John-Cunninghamvirus (JC-virus), met progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) als gevolg. Er zijn gevallen met fatale afloop gemeld.

Hypogammaglobulinemie
Bij patiënten die CARVYKTI krijgen, kan hypogammaglobulinemie voorkomen.

Na behandeling met CARVYKTI moeten de immunoglobulineconcentraties regelmatig worden gecontroleerd; IVIG moet worden toegediend voor een IgG < 400 mg/dl. Behandel volgens de standaardrichtlijnen, met inbegrip van antibiotica- of antivirale profylaxe en controle op infecties.

Immuungemedieerde enterocolitis
Patiënten kunnen immuungemedieerde enterocolitis ontwikkelen, die enkele maanden na de infusie van Carvykti kan optreden. Sommige patiënten kunnen refractair zijn voor behandeling met corticosteroïden, zodat het nodig kan zijn om andere behandelopties te overwegen. Er zijn gevallen geweest van gastro-intestinale perforatie, waaronder gevallen met fatale afloop.

Secundaire maligniteiten waaronder die van myeloïde en T-cel-oorsprong
Patiënten die met CARVYKTI worden behandeld, kunnen secundaire maligniteiten ontwikkelen. Er is melding gemaakt van T-celmaligniteiten na behandeling van hematologische maligniteiten met een BCMA- of CD19-gerichte CAR-T-celtherapie, waaronder CARVYKTI. Ook zijn er meldingen

over T-celmaligniteiten, met inbegrip van CAR-positieve maligniteiten, binnen een paar weken tot enkele jaren na de toepassing van een CD19- of BCMA-gerichte CAR-T-celtherapie. Er zijn fatale uitkomsten geweest.

Patiënten moeten levenslang worden gecontroleerd op secundaire maligniteiten. Indien zich een secundaire maligniteit voordoet, neem dan contact op met het bedrijf om dit te melden en voor instructies over het afnemen van monsters bij de patiënt voor verder onderzoek naar secundaire maligniteiten van T-cel-oorsprong. Neem bij patiënten met een hiv-infectie contact met het bedrijf op voor het testen van secundaire maligniteiten, inclusief die van niet-T-cel-oorsprong.

Na infusie met CARVYKTI zijn bij patiënten myelodysplastisch syndroom (MDS) en acute myeloïde leukemie (AML) voorgekomen, waaronder gevallen met fatale afloop (zie rubriek 4.8).

Interferentie met virologische testen
Omdat de genetische informatie van de lentivirale vector die wordt gebruikt voor het maken van CARVYKTI en de genetische informatie van hiv voor een beperkt en kort deel identiek is, kunnen sommige hiv-nucleïnezuurtesten (NAT) een fout-positieve uitslag geven.

Bloed-, orgaan-, weefsel- en celdonatie
Patiënten die met CARVYKTI zijn behandeld, mogen geen bloed, organen, weefsels en cellen doneren voor transplantatie. Deze informatie vindt u op de patiëntenkaart die aan de patiënt moet worden verstrekt.

Overgevoeligheid
Bij infusie van CARVYKTI kunnen allergische reacties optreden. Ernstige overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie, kunnen optreden als gevolg van de dimethylsulfoxide (DMSO) of resterende kanamycine in CARVYKTI. Patiënten moeten gedurende 2 uur na de infusie zorgvuldig worden gecontroleerd op klachten en symptomen van ernstige reactie. Behandel onmiddellijk en stem de behandeling af op de ernst van de overgevoeligheidsreactie.

Follow-up op lange termijn
Patiënten zullen naar verwachting worden opgenomen en opgevolgd in een register om meer inzicht te krijgen in de veiligheid en werkzaamheid van CARVYKTI op lange termijn.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen farmacokinetisch of farmacodynamisch onderzoek naar interacties uitgevoerd met CARVYKTI.

De gelijktijdige toediening van middelen waarvan bekend is dat ze de T-celfunctie remmen, is niet formeel onderzocht. De gelijktijdige toediening van middelen waarvan bekend is dat ze de T-celfunctie stimuleren, is niet onderzocht en de effecten zijn onbekend.

Bij sommige patiënten in de klinische studies met CARVYKTI waren tocilizumab, corticosteroïden en anakinra nodig voor de behandeling van CRS. Na toediening van tocilizumab gaat de expansie en persistentie van CARVYKTI door. In studie MMY2001 was de C_{max} van CARVYKTI bij patiënten die waren behandeld met tocilizumab (n=68) 81% hoger en de $AUC_{0\text{-}28d}$ 72% hoger in vergelijking met patiënten (n=29) die geen tocilizumab kregen. Bij patiënten die corticosteroïden kregen (n=28) was de C_{max} van CARVYKTI 75% hoger en de $AUC_{0\text{-}28d}$ 112% hoger in vergelijking met patiënten die geen corticosteroïden kregen (n=69). Bovendien was bij patiënten die anakinra kregen (n=20) de C_{max} van CARVYKTI 41% hoger en de $AUC_{0\text{-}28d}$ 72% hoger in vergelijking met patiënten die geen anakinra kregen (n=77). In studie MMY3002 kwamen de resultaten in verband met tocilizumab en corticosteroïden overeen met die in studie MMY2001.

Levende vaccins
De veiligheid van immunisatie met levende virale vaccins tijdens of na behandeling met CARVYKTI is niet onderzocht. Uit voorzorg wordt aanbevolen ten minste 6 weken vóór aanvang van

de lymfodepletiechemotherapie, tijdens de behandeling met CARVYKTI en tot na de behandeling met CARVYKTI herstel van de immuniteit is opgetreden, geen vaccinatie met levende vaccins toe te dienen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie bij mannen en vrouwen
De zwangerschapsstatus van vrouwen die zwanger kunnen worden moet vóór de start van de behandeling met CARVYKTI worden gecontroleerd.
Er zijn onvoldoende gegevens over blootstelling beschikbaar om een aanbeveling te doen over de duur van anticonceptie na behandeling met CARVYKTI.

In klinische studies werd aan vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden geadviseerd om een zeer effectieve anticonceptiemethode toe te passen, en mannelijke patiënten met partners die zwanger kunnen worden of van wie de partners zwanger waren, werden geïnstrueerd om een barrièremethode voor anticonceptie te gebruiken tot één jaar nadat de patiënt CARVYKTI heeft gekregen.

Raadpleeg de productinformatie voor lymfodepletie-chemotherapie voor informatie over de noodzaak van effectieve anticonceptie bij patiënten die de lymfodepletie-chemotherapie krijgen.

Zwangerschap
Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van CARVYKTI bij zwangere vrouwen. Er is met CARVYKTI geen dieronderzoek uitgevoerd naar reproductieve en ontwikkelingstoxiciteit. Het is niet bekend of CARVYKTI op de foetus kan worden overgedragen en foetale toxiciteit kan veroorzaken.

CARVYKTI wordt dan ook niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden die geen anticonceptie toepassen. Zwangere vrouwen moeten worden geïnformeerd dat er risico's voor de foetus kunnen zijn. Een zwangerschap na CARVYKTI-therapie moet met de behandelend arts worden besproken.

Zwangere vrouwen die CARVYKTI hebben gekregen, kunnen hypogammaglobulinemie hebben. Meting van de immunoglobulinespiegel bij pasgeborenen van moeders die met CARVYKTI zijn behandeld, moet worden overwogen.

Borstvoeding
Het is niet bekend of CARVYKTI in de moedermelk wordt uitgescheiden. Vrouwen die borstvoeding geven, moeten worden gewezen op het mogelijke risico voor het kind dat borstvoeding krijgt.
Na toediening van CARVYKTI dient de beslissing om borstvoeding te overwegen met de behandelend arts te worden besproken.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen gegevens bekend over het effect van CARVYKTI op de vruchtbaarheid. Effecten van CARVYKTI op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid zijn niet onderzocht in dieronderzoek (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

CARVYKTI heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vanwege de kans op neurologische bijwerkingen lopen patiënten die CARVYKTI krijgen het risico op een veranderd(e) of verminderd(e) bewustzijn of coördinatie in de 8 weken na de CARVYKTI-infusie (zie rubriek 4.4). Patiënten moeten het advies krijgen om gedurende deze initiële periode en bij het ontstaan van neurologische verschijnselen geen voertuig te besturen en geen gevaarlijke beroepen of activiteiten uit te oefenen, zoals het bedienen van zware of potentieel gevaarlijke machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
De veiligheid van CARVYKTI werd geëvalueerd bij 396 volwassen patiënten met multipel myeloom die een infusie kregen met CARVYKTI in drie klinische open-labelstudies: studie MMY2001 (N=106), waarin patiënten werden opgenomen uit het belangrijkste fase Ib/II-cohort (Verenigde Staten; n=97) en een aanvullend cohort (Japan; n=9), fase II-studie MMY2003 (N=94) en fase III-studie MMY3002 (N=196). Patiënten die studie MMY2001, MMY2003 of MMY3002 voltooien, komen in aanmerking voor deelname aan een afzonderlijke langdurige vervolgstudie (MMY4002).

De meest voorkomende bijwerkingen (≥ 20%) van CARVYKTI waren neutropenie (90%), pyrexie (85%), CRS (83%), trombocytopenie (60%), anemie (60%), skeletspierstelselpijn (40%), lymfopenie (38%), vermoeidheid (35%), leukopenie (34%), hypotensie (34%), hypogammaglobulinemie (33%), diarree (32%), bovenste-luchtweginfectie (32%), verhoogde transaminasen (26%), hoofdpijn (25%), nausea (23%) en hoesten (22%).

Ernstige bijwerkingen traden op bij 44% van de patiënten; ernstige bijwerkingen die werden gemeld bij ≥ 2% van de patiënten waren CRS (11%), pneumonie (9%), sepsis (5%), virale infectie (5%), neutropenie (4%), hersenzenuwverlammingen (4%), ICANS (4%), encefalopathie (3%), bovenste-luchtweginfectie (3%), bacteriële infecties (2%), gastro-enteritis (2%), febriele neutropenie (2%), trombocytopenie (2%), hemofagocytaire lymfohistiocytose (2%), motorische disfunctie (2%), dyspneu (2%), diarree (2%) en nierfalen (2%).

De meest voorkomende (≥ 5%) graad ≥ 3 niet-hematologische bijwerkingen waren verhoogde transaminasen (11%), pneumonie (11%), febriele neutropenie (8%), sepsis (7%), pyrexie (7%), verhoogde gamma-glutamyltransferase (6%), hypotensie (6%), bacteriële infectie (5%) en hypogammaglobulinemie (5%).

De meest voorkomende (≥ 20%) graad ≥ 3 hematologische afwijkingen waren neutropenie (89%), trombocytopenie (45%), anemie (44%), lymfopenie (36%) en leukopenie (33%).

Tabel met bijwerkingen
Tabel 4 geeft een samenvatting van de bijwerkingen die optraden bij patiënten die CARVYKTI kregen.
Binnen elke systeem-/orgaanklasse zijn de bijwerkingen geordend naar frequentie. Binnen elke frequentiegroep worden, indien van toepassing, bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst. De volgende definities worden gebruikt: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1.000, < 1/100); zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 4: Bijwerkingen bij patiënten met multipel myeloom behandeld met CARVYKTI

Systeem-/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking	Incidentie (%)	
			Alle graden	graad ≥ 3
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak	Bacteriële infectie[*#]	14	5
		Bovenste-luchtweginfectie[*]	32	2
		Virale infectie[*]	19	4
		Pneumonie[*#]	14	11
	Vaak	Sepsis[1#]	9	7
		Gastro-enteritis[2]	6	1
		Urineweginfectie[3]	5	2
		Schimmelinfectie[*]	3	< 1
Neoplasmata benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Vaak	Secundaire maligniteit van myeloïde oorsprong[#]	4	4
	Soms	Secundaire maligniteit met oorsprong in de T-cellen	1	1

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Neutropenie[*]	90	89
		Trombocytopenie	60	45
		Anemie[4]	60	44
		Leukopenie	34	33
		Lymfopenie	38	36
		Coagulopathie[5]	12	3
	Vaak	Febriele neutropenie	8	8
		Lymfocytose	3	1
Immuunsysteemaandoeningen	Zeer vaak	Hypogammaglobulinemie[*]	33	5
		'Cytokine release'-syndroom[#]	83	4
	Vaak	Hemofagocytaire lymfohistiocytose[#]	3	2
		Infusiegerelateerde reacties	5	0
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Hypocalciëmie	16	3
		Hypofosfatemie	17	4
		Verminderde eetlust	16	1
		Hypokaliëmie	17	2
		Hypoalbuminemie	11	< 1
		Hyponatriëmie	10	2
		Hypomagnesiëmie	12	< 1
		Hyperferritinemie[6]	10	2
Psychische stoornissen	Vaak	Delirium[7]	3	< 1
		Persoonlijkheidsveranderingen[8]	3	1
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Encefalopathie[9#]	14	3
		Immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom[#]	11	2
		Motorische disfunctie[10]	13	2
		Duizeligheid[*]	13	1
		Hoofdpijn	25	0
		Slaapstoornis[11]	10	1
	Vaak	Afasie[12]	5	< 1
		Hersenzenuwverlammingen[13]	7	1
		Parese[14]	1	< 1
		Ataxie[15]	4	< 1
		Tremor[*]	5	< 1
		Neurotoxiciteit[#]	1	1
		Neuropathie perifeer[16]	7	1
	Soms	Guillain-Barré syndroom	< 1	< 1
Hartaandoeningen	Zeer vaak	Tachycardie[*]	14	1
	Vaak	Hartritmestoornissen[17]	4	2
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Hypotensie[*]	34	6
		Hypertensie	11	4
		Hemorragie[18#]	11	2
	Vaak	Trombose[*]	4	1
		Capillair leksyndroom	1	0
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer vaak	Hypoxie[*]	13	4
		Dyspneu[19#]	14	3
		Hoesten[*]	22	0
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree[20]	32	3
		Nausea	23	< 1
		Braken	12	0
		Constipatie	15	0
	Vaak	Buikpijn[*]	9	0

		Immuungemedieerde enterocolitis		
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Hyperbilirubinemie	3	1
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Rash*	9	0
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak	Musculoskeletale pijn*	40	3
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Nierfalen[21]	7	4
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Pyrexie	85	7
		Vermoeidheid*	35	4
		Koude rillingen	15	0
		Oedeem[22]	16	1
		Pijn*	11	1
Onderzoeken	Zeer vaak	Transaminasen verhoogd*	26	11
		Gamma-glutamyltransferase verhoogd	10	6
	Vaak	C-reactief proteïne verhoogd	7	1
		Bloed alkalische fosfatase verhoogd	8	3

Bijwerkingen zijn gemeld met behulp van MedDRA versie 26.1

Met fatale afloop.

* Gebaseerd op groepsterm.

1 Sepsis omvat bacteriëmie, bacteriële sepsis, candida-sepsis, hulpmiddelgerelateerde bacteriëmie, enterokokkenbacteriëmie, enterococcus-sepsis, haemophilus-sepsis, neutropenische sepsis, pseudomonas-bacteriëmie, pseudomonas-sepsis, sepsis, septische shock, stafylokokkenbacteriëmie en streptokokkensepsis, systemische candida en urosepsis.

2 Gastro-enteritis omvat enterocolitis bacterieel, enterocolitis infectieus, enterocolitis viraal, enterovirusinfectie, gastro-enteritis, cryptosporidium-gastro-enteritis, rotavirusgastro-enteritis, salmonellagastro-enteritis, gastro-enteritis viraal, Escherichia coli-gastro-enteritis, gastro-intestinale infectie en dikke-darminfectie.

3 Urineweginfectie omvat cystitis, escherichia urineweginfectie, urineweginfectie, urineweginfectie bacterieel en urineweginfectie viraal.

4 Anemie omvat anemie, hypochrome anemie, ijzerdeficiëntieanemie en bleekheid.

5 Coagulopathie omvat geactiveerde partiële tromboplastinetijd verlengd, bloed fibrinogeen verlaagd, coagulatietest abnormaal, coagulatietijd verlengd, coagulopathie, diffuse intravasale stolling, hypofibrinogenemie, internationale genormaliseerde protrombinetijd ratio verhoogd, protrombinespiegel verhoogd en protrombinetijd verlengd.

6 Hyperferritinemie omvat hyperferritinemie en serum ferritine verhoogd.

7 Delirium omvat agitatie, delirium, desoriëntatie, euforische stemming, hallucinatie, prikkelbaarheid en rusteloosheid.

8 Persoonlijkheidsveranderingen omvat affectie labiliteit, apathie, vlakke stemming, onverschilligheid, persoonlijkheidsverandering en verminderde gelaatsuitdrukking.

9 Encefalopathie omvat amnesie, bradyfrenie, cognitieve aandoening, verwarde toestand, verminderd bewustzijn, stoornis van aandacht, encefalopathie, lethargie, geheugenvermindering, verminderd geestelijk vermogen, psychische toestandsveranderingen, psychomotorische retardatie en trage respons op stimuli.

10 Motorische disfunctie omvat agrafie, bradykinesie, tandradfenomeen, coördinatie afwijkend, dysgrafie, extrapiramidale aandoening, ooglid ptose, micrografie, motorische disfunctie, spierrigiditeit, spierspasmen, gespannenheid spier, spierzwakte, myoclonus, parkinsonisme, houding afwijkend en stereotypie.

11 Slaapstoornis omvat hypersomnie, insomnia, slaapstoornis en somnolentie.

12 Afasie omvat afasie, dysartrie, langzame spraak en spraakstoornis.

13 Hersenzenuwverlammingen omvat facialis paralyse, paralyse van hersenzenuw, aangezichtszenuw afwijking, gelaatsparalyse, gelaatsparese, paralyse van de derde zenuw, trigeminus verlamming en paralyse van de zesde zenuw.

14 Parese omvat parese, hemiparese en peroneale zenuwverlamming.

15 Ataxie omvat ataxie, evenwichtsstoornis, dysmetrie en loopstoornis.

16 Neuropathie perifeer omvat neuropathie perifeer, perifere motorische neuropathie, perifere sensorimotorische neuropathie, perifere sensorische neuropathie en polyneuropathie.

17 Hartritmestoornissen omvat atriale fibrillatie, atriale flutter, atrioventriculair blok volledig, atrioventriculair blok tweedegraads, supraventriculaire tachycardie, ventriculaire extrasystoles en ventriculaire tachycardie.

18 Hemorragie omvat bloeding op de katheterplaats, cerebrale bloeding, conjunctivale hemorragie, kneuzing, bloedneus, oogkneuzing, gastro-intestinale bloeding, bloedbraken, bloederige faeces, hematoom, hematurie, hemoptoë, hematoom op infuusplaats, bloeding van onderste deel van maag-darmkanaal, mond kneuzing, postprocedurebloeding, longbloeding, retinabloeding, retroperitoneale bloeding, subarachnoïdale bloeding en subduraal hematoom.

[19] Dyspneu omvat acute ademstilstand, dyspneu, inspanningskortademigheid, respiratoir falen, tachypneu en piepen.

[20] Diarree omvat colitis en diarree.

[21] Nierfalen omvat acuut nierletsel, bloed creatinine verhoogd, chronische nieraandoening, nierfalen en nierfunctie verminderd.

[22] Oedeem omvat gezichtsoedeem, vochtretentie, gegeneraliseerd oedeem, hypervolemie, gelokaliseerd oedeem, oedeem, oedeem perifeer, gehemelte oedeem, periorbitaal oedeem, perifere zwelling, longstuwing, pulmonaal oedeem, scrotaaloedeem en gezwollen tong.

Van de 196 patiënten in studie MMY3002 vertoonden 20 patiënten met een hoger risico vroeg en snel progressie op de overbruggingsbehandeling voorafgaand aan de infusie met CARVYKTI en zij kregen CARVYKTI als volgende behandeling (zie rubriek 5.1). Bij deze patiënten werd bij één patiënt (5%) MNT gemeld en dat was licht van ernst (graad 1 of 2). CRS werd in hogere aantallen gemeld voor graad 3 en graad 4 (25%), inclusief gevallen van CRS met als complicatie HLH (10%) of DIS (10%). ICANS werd voor graad 3 in hogere aantallen (35%) en ernst (10%) gemeld. Vijf patiënten overleden aan fatale voorvallen die verband hielden met CARVYKTI (2 als gevolg van hemorragie in verband met HLH of DIS en 3 als gevolg van fatale infecties).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

'Cytokine release'-syndroom
CRS werd gemeld bij 83% van de patiënten (n=330); 79% (n=314) van de patiënten had CRS-bijwerkingen van graad 1 of graad 2, 4% (n=15) van de patiënten had CRS-bijwerkingen van graad 3 of graad 4 en < 1% (n=1) van de patiënten had een CRS-bijwerking van graad 5. Achtennegentig procent van de patiënten (n=324) herstelde van CRS. De duur van CRS was voor alle patiënten op één na ≤ 18 dagen. Bij deze ene patiënt duurde CRS 97 dagen, gecompliceerd met secundaire HLH met vervolgens fatale afloop. De meest frequente (≥ 10%) klachten of symptomen geassocieerd met CRS waren onder andere pyrexie (82%), hypotensie (28%), aspartaataminotransferase (ASAT) verhoogd (12%) en hypoxie (10%). Zie rubriek 4.4 voor richtlijnen voor controle en behandeling.

Neurologische bijwerkingen
Neurologische bijwerkingen kwamen voor bij 23% van de patiënten (n=90); 6% (n=22) van de patiënten had neurologische bijwerkingen van graad 3 of graad 4 was en 1% (n=3) van de patiënten had neurologische bijwerkingen van graad 5 (één als gevolg van ICANS, één als gevolg van neurologische bijwerkingen met aanhoudend parkinsonisme, en één als gevolg van encefalopathie). Daarnaast was het verloop bij elf patiënten fataal met aanhoudende neurologische bijwerkingen ten tijde van het overlijden; acht sterfgevallen waren een gevolg van infectie (waaronder twee sterfgevallen bij patiënten met aanhoudende klachten en symptomen van parkinsonisme, zoals hieronder wordt besproken), en één sterfgeval elk het gevolg van respiratoir falen, hart- en ademhalingsstilstand en intraparenchymale bloeding. Zie rubriek 4.4 voor richtlijnen voor controle en behandeling.

Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS)
In de *gepoolde* studies (N=396) kwam ICANS voor bij 11% van de patiënten (n=45), waarbij 2% (n=8) graad 3- of graad 4-ICANS had en < 1% (n=1) graad 5-ICANS. Symptomen waren onder andere afasie, langzame spraak, dysgrafie, encefalopathie, verminderd bewustzijn en verwarde toestand. De mediane tijd vanaf de infusie van CARVYKTI tot het eerste optreden van ICANS was 8 dagen (spreiding: 2 tot 15 dagen, met uitzondering van 1 patiënt met de eerste verschijnselen na 26 dagen) en de mediane duur was 3 dagen (spreiding: 1 tot 29 dagen, met uitzondering van 1 patiënt met een fatale afloop na 40 dagen).

Bewegings- en neurocognitieve bijwerkingen met klachten en symptomen van parkinsonisme
Van de 90 patiënten in de *gepoolde* studies (N=396) die een neurologische bijwerking kregen, hadden negen mannelijke patiënten neurologische bijwerkingen met meerdere klachten en symptomen van parkinsonisme, anders dan ICANS. De maximale graden van de parkinsonismebijwerkingen waren: graad 1 (n=1), graad 2 (n=2), graad 3 (n=6). Het mediane begin van parkinsonisme was 38,0 dagen (spreiding: 14 tot 914 dagen) na de infusie van CARVYKTI. Eén patiënt (graad 3)

overleed 247 dagen na toediening van CARVYKTI aan neurologische bijwerkingen met aanhoudend parkinsonisme en twee patiënten (graad 2 en graad 3) met aanhoudend parkinsonisme overleden 162 en 119 dagen na toediening van CARVYKTI aan infectieuze oorzaken. Eén patiënt herstelde (graad 3). De overige 5 patiënten hielden symptomen van parkinsonisme tot 996 dagen na toediening van CARVYKTI. Alle 9 patiënten hadden een voorgeschiedenis van eerdere CRS (n=1 graad 1, n=6 graad 2; n=1 graad 3; n=1 graad 4), terwijl 6 van de 9 patiënten eerder ICANS hadden (n=5 graad 1, n=1 graad 3).

Guillain-Barré syndroom
In de *gepoolde* studies (N=396) werd bij één patiënt GBS gemeld na behandeling met CARVYKTI. Hoewel de GBS-symptomen verbeterden na een behandeling met steroïden en IVIG, overleed de patiënt 139 dagen na toediening van CARVYKTI als gevolg van encefalopathie na gastro-enteritis met aanhoudende GBS-symptomen.

Perifere neuropathie
In de *gepoolde* studies (N=396) ontwikkelden 28 patiënten perifere neuropathie, die zich presenteerde als sensorische, motorische of sensorimotorische neuropathieën. De mediane tijd tot het begin van de symptomen was 58 dagen (spreiding: 1 tot 914 dagen), de mediane duur van de perifere neuropathieën was 142 dagen (spreiding: 1 tot 1.062 dagen), met inbegrip van de gevallen met aanhoudende neuropathie. Van deze 28 patiënten hadden er 5 graad 3 of graad 4 perifere neuropathie (die bij 1 patiënt verdween zonder gemelde behandeling, en die aanhield bij de andere 4 patiënten, waaronder één patiënt die verbeterde na behandeling met dexamethason). Van de overige 23 met ≤ graad 2 perifere neuropathie verdween de perifere neuropathie bij 7 patiënten zonder gemelde behandeling en bij 3 patiënten na behandeling met duloxetine, en hield aan bij de overige 9 patiënten.

Hersenzenuwverlammingen
In de *gepoolde* studies (N=396) hadden 27 patiënten hersenzenuwverlammingen. De mediane tijd tot het begin was 22 dagen (spreiding: 17 tot 101 dagen) na infusie van CARVYKTI, en de mediane tijd tot verdwijnen was 61 dagen (spreiding: 1 tot 443 dagen) na het begin van de symptomen.

Langdurige en recidiverende cytopenie
Graad 3- of 4-cytopenieën op dag 1 na toediening, die op dag 30 na de infusie van CARVYKTI niet waren afgenomen tot graad 2 of lager, waren onder andere trombocytopenie (33%), neutropenie (28%), lymfopenie (25%) en anemie (3%). Na dag 60 na CARVYKTI trad bij respectievelijk 23%, 21%, 7% en 4% van de patiënten graad 3- of 4-lymfopenie, neutropenie, anemie en trombocytopenie op, nadat ze eerder van hun graad 3- of 4-cytopenie waren hersteld.

Tabel 5 geeft de incidenties weer van graad 3- of graad 4-cytopenieën die voorkwamen na toediening en die op respectievelijk dag 30 en dag 60 niet waren afgenomen tot graad 2 of lager.

Tabel 5: Incidenties van langdurige en recidiverende cytopenie na behandeling met CARVYKTI (N=396)

	Graad 3/4 (%) na toediening op dag 1	**Aanvankelijk graad 3/4 (%) niet hersteld[a] tot ≤ graad 2 op dag 30**	**Aanvankelijk graad 3/4 (%) niet hersteld[a] tot ≤ graad 2 op dag 60**	**Optreden van graad 3/4 (%) > dag 60 (na aanvankelijk herstel[a] van graad 3/4)**
Trombocytopenie	191 (48%)	132 (33%)	76 (19%)	14 (4%)
Neutropenie	381 (96%)	111 (28%)	44 (11%)	81 (21%)
Lymfopenie	394 (99%)	97 (25%)	45 (11%)	91 (23%)
Anemie	184 (47%)	10 (3%)	10 (3%)	26 (7%)

[a] De laboratoriumuitslag met de hoogste toxiciteitsgraad wordt gebruikt per kalenderdag. Definitie van herstel: moet twee achtereenvolgende graad ≤ 2-uitslagen hebben op verschillende dagen als de herstelperiode ≤ 10 dagen is.
Opmerkingen: in de analyse zijn laboratoriumuitslagen opgenomen beoordeeld na dag 1 tot dag 100 voor MMY2001 en MMY2003 of dag 112 voor MMY3002, of het begin van de volgende behandeling, afhankelijk van wat het eerst optreedt.
Trombocytopenie: graad 3/4 – aantal plaatjes < 50.000 cellen/µl.
Neutropenie: graad 3/4 – aantal neutrofielen < 1.000 cellen/µl.
Lymfopenie: graad 3/4 – aantal lymfocyten < $0,5\times10^9$ cellen/l.
Anemie: graad 3 – hemoglobine < 8 g/dl. Graad 4 niet vastgesteld met laboratoriummeting volgens NCI-CTCAE v5.
Percentages zijn gebaseerd op het aantal behandelde patiënten.

Ernstige infecties
Infecties kwamen voor bij 54% van de patiënten (n=213); 18% van de patiënten (n=73) had graad 3- of graad 4-infecties, en fatale infecties (COVID-19-pneumonie, pneumonie, sepsis, *Clostridium difficile*-colitis, septische shock, bronchopulmonale aspergillose, pseudomonas-sepsis, neutropenische sepsis en longabces) kwamen voor bij 4% van de patiënten (n=17). De meest frequent gemelde (≥ 2%) infecties van graad 3 of hoger waren pneumonie, COVID-19-pneumonie en sepsis. Febriele neutropenie werd waargenomen bij 6% van de patiënten, waarbij 2% ernstige febriele neutropenie had.
Zie rubriek 4.4 voor richtlijnen voor controle en behandeling.

Hypogammaglobulinemie
In de *gepoolde* studies (N=396) kwam hypogammaglobulinemie voor bij 34% van de patiënten, waarbij 5% van de patiënten graad 3-hypogammaglobulinemie had. Bij 91% (360/396) van de met CARVYKTI behandelde patiënten daalden de laboratoriumwaarden van IgG na infusie tot onder 500 mg/dl. Hypogammaglobulinemie, ofwel als bijwerking ofwel als laboratorium-IgG-waarde onder 500 mg/dl, kwam na infusie voor bij 92% (364/396) van de patiënten. Achtenvijftig procent van de patiënten kreeg IVIG na CARVYKTI, ofwel voor een bijwerking ofwel als profylaxe. Zie rubriek 4.4 voor richtlijnen voor controle en behandeling.

Immunogeniciteit
De immunogeniciteit van CARVYKTI is beoordeeld met een gevalideerde assay voor de detectie van bindende antilichamen tegen CARVYKTI vóór toediening en op meerdere tijdstippen na de infusie. In de gepoolde studies (n=363) was 23% (83/363) van de patiënten met geschikte monsters positief voor anti-CAR-antilichamen die ontstonden na het starten van de behandeling. Er was geen duidelijk bewijs dat de waargenomen anti-CAR-antilichamen effect hadden op de kinetiek van de aanvankelijke expansie en persistentie, werkzaamheid of veiligheid van CARVYKTI.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:
België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
E-mail: adr@fagg-afmps.be
Nederland
Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Er zijn geen gegevens over tekenen of gevolgen van overdosering met CARVYKTI.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, overige oncolytica, ATC-code: L01XL05

Werkingsmechanisme
CARVYKTI is een tegen BCMA gerichte, genetisch gemodificeerde autologe T-cel-immunotherapie, waarbij de eigen T-cellen van een patiënt worden geherprogrammeerd met een transgen dat codeert voor een chimere antigeenreceptor (CAR) die cellen identificeert en elimineert die BCMA tot expressie brengen. BCMA komt voornamelijk tot expressie op het oppervlak van B-cel afkomstige maligne multipel-myeloomcellen, B-cellen in een laat stadium en plasmacellen. Het CARVYKTI CAR-eiwit bevat twee tegen BCMA gerichte antilichamen met een enkelvoudig domein die zijn ontwikkeld om een hoge aviditeit tegen humaan BCMA te bieden, een 4-1BB-co-stimulerend domein en een CD3-zeta (CD3ζ) signalerend cytoplasmatisch domein. Na binding aan cellen die BCMA tot expressie brengen, bevordert de CAR de activering en expansie van T-cellen en de eliminatie van de doelcellen.

Farmacodynamische effecten
Co-cultuur-experimenten *in vitro* lieten zien dat ciltacabtagene autoleucel-gemedieerde cytotoxiciteit en cytokinevrijgave (interferon-gamma, [IFN-γ], tumornecrosefactor alfa [TNF-α], interleukine [IL]-2) BCMA-afhankelijk waren.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

CARTITUDE-1 (Studie MMY2001)
MMY2001 was een open-label, éénarmige, multicentrische fase Ib/II-studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van CARVYKTI werden geëvalueerd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend en refractair multipel myeloom die minimaal drie eerdere behandelingen hebben gekregen, waaronder een proteasoomremmer, een immunomodulerend middel en een anti-CD38-antilichaam en die ziekteprogressie vertoonden tijdens of binnen 12 maanden na de laatste behandeling. Patiënten met een bekende actieve of eerdere significante ziekte van het centrale zenuwstelsel (CZS), waaronder CZS-multipel myeloom, patiënten die reeds eerder werden blootgesteld aan andere anti-BCMA-behandelingen, behandeld met een allogene stamceltransplantatie binnen 6 maanden vóór aferese of een lopende behandeling met immunosuppressiva, creatinineklaring < 40 ml/min, absolute lymfocytenconcentratie < 300/µl, levertransaminases > 3 maal de bovengrens van normaal, een cardiale ejectiefractie < 45% of met actieve ernstige infectie werden van de studie uitgesloten.

In totaal ondergingen 113 patiënten leukaferese; voor alle patiënten werd CARVYKTI geproduceerd. Zestien patiënten werden niet behandeld met CARVYKTI (n=12 na leukaferese en n=4 na lymfodepletietherapie), als gevolg van terugtrekking door de patiënt (n=5), progressieve ziekte (n=2) of overlijden (n=9).

Van de 97 behandelde patiënten was de mediane tijd vanaf de dag na ontvangst van leukaferesemateriaal bij de productiefaciliteit tot de vrijgave van het geneesmiddel voor infusie 29 dagen (spreiding: 23 tot 64 dagen) en de mediane tijd van de aanvankelijke leukaferese tot de CARVYKTI-infusie was 47 dagen (spreiding: 41 tot 167 dagen).

Na leukaferese en voorafgaand aan de toediening van CARVYKTI kregen 73 van de 97 patiënten (75%) een overbruggingsbehandeling. De middelen die het meest werden gebruikt als overbruggingsbehandeling (bij ≥ 20% van de patiënten) waren dexamethason: 62 patiënten (63,9%), bortezomib: 26 patiënten (26,8%), cyclofosfamide: 22 patiënten (22,7%) en pomalidomide: 21 patiënten (21,6%).

CARVYKTI werd toegediend als een eenmalige intraveneuze infusie 5 tot 7 dagen na het begin van een lymfodepletie-chemotherapie (cyclofosfamide 300 mg/m^2 intraveneus per dag en fludarabine 30 mg/m^2 intraveneus per dag gedurende 3 dagen). Zevenennegentig patiënten kregen CARVYKTI in een mediane dosis van 0,71 × 10^6 CAR-positieve, levensvatbare T-cellen/kg (spreiding: 0,51 tot 0,95 × 10^6 cellen/kg). Alle patiënten werden in het ziekenhuis opgenomen voor de CARVYKTI-infusie en gedurende minimaal 10 dagen daarna.

Tabel 6: Samenvatting van de demografische en *baseline*-kenmerken van de patiënten

Analyseset	**Alle behandelde patiënten (N=97)**	**Alle patiënten die leukaferese ondergingen (N=113)**
Leeftijd (jaar)		
Categorie n (%)		
< 65	62 (64)	70 (62)
65 – 75	27 (28)	34 (30)
> 75	8 (8)	9 (8)
Mediaan (spreiding)	61,0 (43; 78)	62 (29; 78)
Geslacht		
Man n (%)	57 (59)	65 (57,5)
Vrouw n (%)	40 (41)	48 (42,5)
Ras		
Oorspronkelijke bewoners van Amerika of Alaska	1 (1)	1 (1)
Aziatisch	1 (1)	1 (1)
Zwart of Afro-Amerikaans	17 (17,5)	17 (15)
Oorspronkelijke bewoners van Hawaï of andere Zuidzee-eilanden	1 (1)	1 (1)
Wit	69 (71)	83 (73,5)
Diverse	0	0
Niet gemeld	8 (8)	10 (9)
ECOG-score vóór de infusie n (%)		
0	39 (40)	55 (49)
1	54 (56)	58 (51)
2	4 (4)	-
ISS-stadiëring bij aanvang van de studie n (%)		
N	97	58
I	61 (63)	32 (55)
II	22 (23)	21 (36)
III	14 (14)	5 (9)
Creatinineklaring/eGFR (MDRD) (ml/min/1,73 m^2) Mediaan (spreiding)	88,44 (41,8; 242,9)	73,61 (36,2; 177,8)
Tijd sinds initiële diagnose van multipel myeloom tot inclusie (jaren) Mediaan (spreiding)	5,94 (1,6; 18,2)	5,73 (1,0; 18,2)
Aanwezigheid van extramedullaire plasmacytomen n (%)		
Ja	13 (13)	N.v.t.[a]
Nee	84 (87)	N.v.t.[a]
Cytogenetisch risico bij aanvang van de studie n (%)		
Standaard risico	68 (70)	70 (62)
Hoog risico	23 (24)	28 (25)
Del17p	19 (20)	22 (19,5)
T(4;14)	3 (3)	5 (4)
T(14;16)	2 (2)	3 (3)
Onbekend	6 (6)	15 (13)
BCMA-expressie van de tumor (%)		

Mediaan (spreiding)	80 (20; 98)	80 (20; 98)
Aantal lijnen eerdere therapieën voor multipel myeloom Mediaan (spreiding)	6 (3; 18)	5 (3; 18)
Eerdere behandeling met PI+IMiD+anti-CD38-antilichamen n (%)	97 (100)	113 (100)
Eerdere autologe SCT n (%)	87 (90)	99 (88)
Eerdere allogene SCT n (%)	8 (8)	8 (7)
Refractair op enig punt voor eerdere therapie n (%)	97 (100)	113 (100)
Refractair voor PI+IMiD+anti-CD38-antilichaam n (%)	85 (88)	100 (88,5)
Refractair voor de laatste lijn van eerdere therapie n (%)	96 (99)	112 (99)

ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group*; ISS = International Staging System; PI = Proteasoomremmer (Proteasome inhibitor); IMiD = Immunomodulerend geneesmiddel (*Immunomodulatory drug*); SCT = Stamceltransplantatie; N.v.t. = niet van toepassing.

[a] Plasmacytomen werden niet bepaald tot voorafgaand aan lymfodepletie.

De werkzaamheidsresultaten werden gebaseerd op het algehele responspercentage zoals vastgesteld via beoordeling door de onafhankelijke beoordelingscommissie aan de hand van de IMWG-criteria (zie tabel 7).

Tabel 7: Werkzaamheidsresultaten van studie MMY2001

Analyseset	**Alle behandelde patiënten (N=97)**	**Alle patiënten die leukaferese ondergingen (N=113)**
Algehele responspercentage (sCR[a] + VGPR + PR) n (%) 95%-BI (%)	95 (97,9) (92,7; 99,7)	95 (84,1) (76,0; 90,3)
Stringente complete respons (sCR)[a] n (%)	80 (82,5)	80 (70,8)
Zeer goede partiële respons (VGPR) n (%)	12 (12,4)	12 (10,6)
Partiële respons (PR) n (%)	3 (3,1)	3 (2,7)
Responsduur (DOR) (maanden)[b] Mediaan (95%-BI)	NE (28,3; NE)	-
DOR indien sCR de beste respons is[a] (maanden) Mediaan (95%-BI)	NE (28,3; NE)	-
Tijd tot respons (maanden) Mediaan (spreiding)	0,95 (0,9; 10,7)	-
Percentage MRD-negatief n (%)[c] 95%-BI (%)	56 (57,7) (47,3; 67,7)	56 (49,6) (40,0; 59,1)
MRD negatief bij patiënten met sCR, n (%)[c] 95%-BI (%)	42 (43,3) (33,3; 53,7)	42 (37,2) (28,3; 46,8)

BI = betrouwbaarheidsinterval; MRD = Minimaal residuele ziekte (*Minimal Residual Disease*); NE = niet te schatten (*not estimable*)

Opmerkingen: gebaseerd op een mediane follow-up duur van 28 maanden

[a] Alle complete responsen waren stringente CR's.

[b] Het geschatte DOR-percentage was 60,3% (95%-BI: 49,6%; 69,5%) bij 24 maanden en 51,2% (95%-BI: 39,0%; 62,1%) bij 30 maanden.

[c] Alleen MRD-bepalingen (testdrempel 10^{-5}) binnen 3 maanden na het bereiken van CR/sCR tot overlijden / progressie / volgende therapie (exclusief) zijn overwogen. Alle complete responsen waren stringente CR's.
MRD-negativiteitspercentage [(%) 95%-BI] bij evalueerbare patiënten (n=61) was 91,8% (81,9%; 97,3%).

CARTITUDE-4 (Studie MMY3002)

MMY3002 is een gerandomiseerde, open-label, multicentrische fase III-studie waarin de werkzaamheid van CARVYKTI wordt geëvalueerd voor de behandeling van patiënten met recidiverend en lenalidomide-refractair multipel myeloom, die eerder minimaal 1 eerdere behandeling hebben gekregen, waaronder een proteasoomremmer en een immunomodulerend middel. In totaal werden 419 patiënten gerandomiseerd voor het ontvangen van ofwel een serie van aferese,

overbruggingsbehandeling, lymfodepletie en CARVYKTI (n=208) of standaardzorg, wat een keus van de arts inhield uit daratumumab, pomalidomide en dexamethason, of bortezomib, pomalidomide en dexamethason (n=211).

Van de studie werden patiënten uitgesloten met een bekende actieve of eerdere voorgeschiedenis van betrokkenheid van het centraal zenuwstelsel, klinische tekenen van meningeale betrokkenheid van multipel myeloom, een voorgeschiedenis van de ziekte van Parkinson of een andere neurodegeneratieve aandoening, voorgaande blootstelling aan andere anti-BCMA-behandelingen of CAR-T-celtherapie gericht tegen welk doelwit dan ook, allogene stamceltransplantatie binnen 6 maanden voor de aferese of een lopende behandeling met immunosuppressiva, of autologoge stamceltransplantatie binnen 12 weken voor aferese.

Van de 419 patiënten die werden gerandomiseerd (208 naar CARVYKTI en 211 naar standaardzorg) was 57% man, 75% was Kaukasisch, 3% was zwart of Afrikaans-Amerikaans, en 7% was Spaans of Latijns-Amerikaans. De mediane leeftijd van de patiënten was 61 jaar (spreiding: 28 tot 80 jaar). De patiënten hadden een mediaan van 2 (spreiding: 1 tot 3) eerdere therapielijnen gekregen en 85% van de patiënten had een eerdere autologe stamceltransplantatie (ASCT) gehad. Negenennegentig procent van de patiënten was refractair voor hun laatste voorgaande therapielijn. Achtenveertig procent was refractair voor een proteasoomremmer (PI) en 100% was refractair voor een immunomodulerend middel.

Alle 208 patiënten gerandomiseerd naar de CARVYKTI-groep ondergingen aferese. Na aferese en voor de toediening van CARVYKTI kregen alle 208 gerandomiseerde patiënten de in het protocol vereiste overbruggingsbehandeling (standaardzorg). Van deze 208 patiënten werden er 12 niet behandeld met CARVYKTI vanwege progressieve ziekte (n=10) of overlijden (n=2), en 20 vertoonden progressie voorafgaand aan de infusie met CARVYKTI maar waren in staat om CARVYKTI als volgende therapie te krijgen.

Van de 176 patiënten die CARVYKTI als studiebehandeling kregen, was de mediane tijd van de dag na ontvangst van het aferesemateriaal bij de productielocatie tot vrijgave van het product voor infusie 44 dagen (spreiding: 25 tot 127 dagen) en de mediane tijd van de eerste aferese tot infusie van CARVYKTI was 79 dagen (spreiding: 45 dagen tot 246 dagen).

CARVYKTI werd toegediend als een eenmalige intraveneuze infusie 5 tot 7 dagen na het begin van een lymfodepletie-chemotherapie (cyclofosfamide 300 mg/m^2 intraveneus per dag en fludarabine 30 mg/m^2 intraveneus per dag gedurende 3 dagen) in een mediane dosis van 0,71 × 10^6 CAR-positieve levensvatbare T-cellen/kg (spreiding: 0,39 tot 1,07 × 10^6 cellen/kg).

De primaire maat voor de werkzaamheid was progressievrije overleving *(progression-free survival,* PFS), geanalyseerd op basis van de *intent-to-treat*-analyseset. Na een mediane follow-up van 15,9 maanden was de mediane PFS 11,8 maanden (95%-BI: 9,7; 13,8) voor de groep met standaardzorg en niet te schatten (NE) (95%-BI: 22,8; NE) voor de CARVYKTI-groep (*hazard ratio*: 0,26 [95%-BI: 0,18; 0,38], p-waarde < 0,0001). Het geschatte PFS-percentage na 12 maanden was 75,9% (95%-BI: 69,4%; 81,1%) in de CARVYKTI-groep en 48,6% (95%-BI: 41,5%; 55,3%) in de groep met standaardzorg. In de CARVYKTI-groep werd de geschatte mediane responsduur (*duration of response*, DOR) niet bereikt. In de groep met standaardzorg was de geschatte mediane DOR 16,6 maanden (95%-BI: 12,9; NE). Na een mediane follow-up van 15,9 maanden, was de mediane algehele overleving (OS) NE (95%-BI: NE; NE) in de CARVYKTI-groep en 26,7 maanden (95%-BI: 22,5; NE) in de groep met standaardzorg (*hazard ratio*: 0,78 [95%-BI: 0,50; 1,20]; p-waarde = 0,2551).

Van de 176 patiënten die CARVYKTI kregen als studiebehandeling was de mediane progressievrije overleving (PFS) niet te schatten (95%-BI: NE; NE), met een 12 maands-PFS-percentage van 89,7%. Het algehele responspercentage (ORR) bij deze patiënten was 99,4% (95%-BI: 96,9%; 100,0%). Het percentage CR/sCR was 86,4% (95%-BI: 80,4%; 91,1%).

<u>MMY3002 bijgewerkte werkzaamheidsresultaten</u>

Bij de in het protocol gespecificeerde tweede tussentijdse analyse in studie MMY3002 bij een mediane follow-up van 33,6 maanden werd de mediane PFS niet bereikt in de CARVYKTI-groep. De mediane OS werd voor geen van beide groepen bereikt. Een eenmalige infusie van CARVYKTI toont een statistisch significante verbetering in OS voor deelnemers behandeld met CARVYKTI in vergelijking met de standaardzorg. PFS-resultaten worden weergegeven in tabel 8 en figuur 1. OS-resultaten worden weergegeven in tabel 8 en figuur 2.

Tabel 8: Samenvatting van werkzaamheidsresultaten van studie MMY3002 (*intent-to-treat* analyseset)

	CARVYKTI (N=208)	**Standaardzorg (N=211)**
Progressievrije overleving[a,b]		
Aantal voorvallen, n (%)	89 (42,8)	153 (72,5)
Mediaan, maanden [95%-BI][c]	NE [34,5; NE]	11,8 [9,7; 14,0]
Hazard ratio [95%-BI][d]	0,29 [0,22; 0,39]	
Percentage complete respons of beter[b,e], % [95%-BI]	73,1 [66,5; 79,0]	21,8 [16,4; 28,0]
p-waarde[f]	< 0,0001	
Algehele responspercentage (ORR)[b,e], % [95%-BI]	84,6 [79,0; 89,2]	67,3 [60,5; 73,6]
p-waarde[f]	< 0,0001	
Algeheel percentage MRD-negatief[e], % [95%-BI]	60,6 [53,6; 67,3]	15,6 [11,0; 21,3]
p-waarde[g]	< 0,0001	
Algehele overleving (OS)[a]		
Aantal voorvallen (%)	50 (24,0%)	83 (39,3%)
Aantal gecensureerd (%)	158 (76,0%)	128 (60,7%)
Mediaan, maanden [95%-BI][c]	NE [NE; NE]	NE [37,75; NE]
Hazard ratio [95%-BI][h]	0,55 [0,39; 0,79]	
p-waarde[i]	0,0009	

Legenda: NE = niet te schatten (*not estimable*), BI = betrouwbaarheidsinterval.
Opmerkingen: *Intent-to-treat* analyseset bestaat uit proefpersonen die gerandomiseerd waren in de studie.

[a] Tweede interimanalyse (data *cut-off*: 01 mei 2024), met een mediane follow-up-duur van 33,6 maanden.

[b] Volgens de *International Myeloma Working Group* (IMWG) consensus, zoals beoordeeld via een computeralgoritme

[c] Kaplan-Meier-schatting

[d] Op basis van een gestratificeerd Cox proportioneel-risico (*hazards*)-model, met daarin alleen PFS-voorvallen die optraden meer dan 8 weken na randomisatie. Een *hazard ratio* < 1 wijst op een voordeel voor de CARVYKTI-groep. Bij alle gestratificeerde analyses was de stratificering gebaseerd op de keuze van onderzoeker (PVd of DPd), ISS-stadium (I, II, III) en aantal eerdere lijnen (1 vs. 2 of 3) bij randomisatie.

[e] Primaire analyse (data *cut-off*: 01 november 2022), met een mediane follow-up-duur van 15,9 maanden.

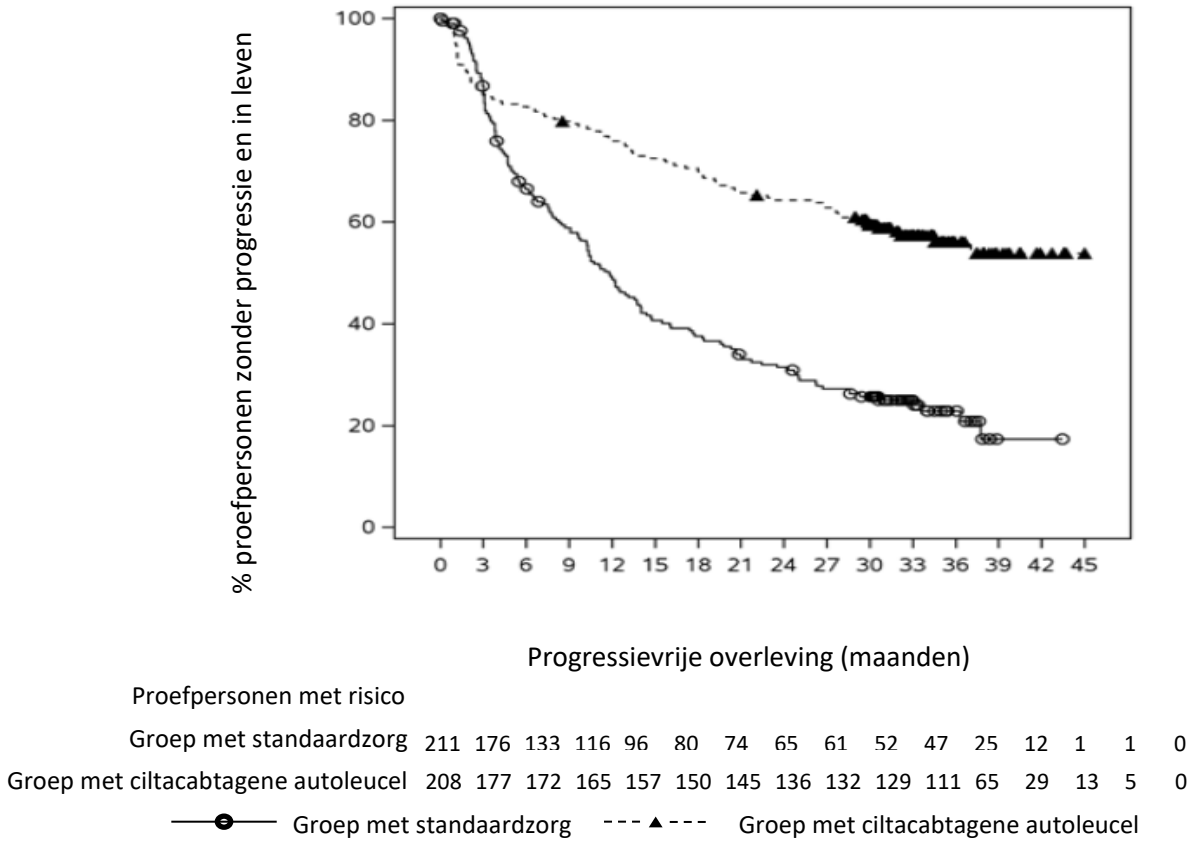
[f] *Stratified Cochran-Mantel-Haenszel Chi-Squared test*

[g] Fisher's exact test

[h] *Hazard ratio* en 95%-BI uit een Cox-proportioneel-risico (*hazards*)-model met behandeling als enige verklarende variabele en gestratificeerd naar de keuze van de onderzoeker (PVd of DPd), ISS-stadium (I, II, III) en aantal eerdere lijnen (1 vs. 2 of 3) bij randomisatie. Een *hazard ratio* < 1 duidt op een voordeel voor de CARVYKTI-groep.

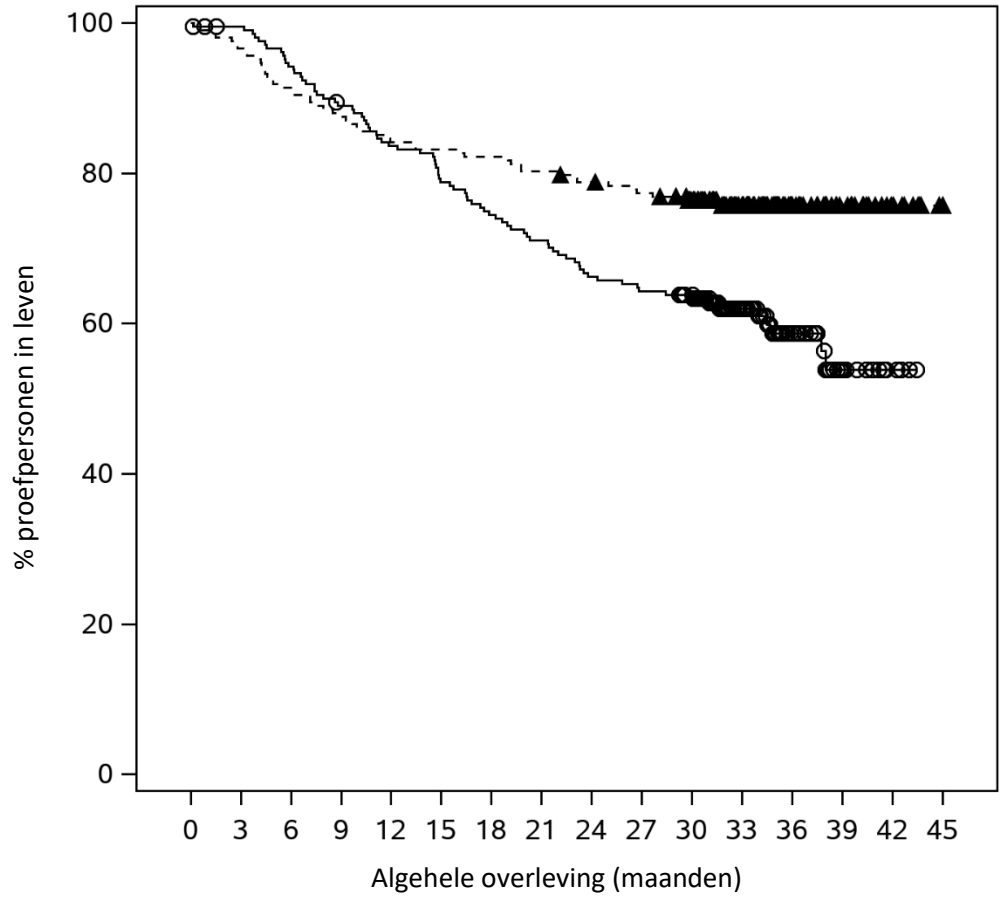
[i] p-waarde is gebaseerd op de log-ranktest gestratificeerd naar de keuze van de onderzoeker (PVd of DPd), ISS-stadium (I, II, III) en aantal eerdere lijnen (1 vs. 2 of 3) bij randomisatie.

Figuur 1: Kaplan-Meier-curve van bijgewerkte PFS-resultaten; *intent-to-treat* analyseset (studie MMY3002)



Opmerkingen: PFS gebaseerd op de tweede interimanalyse met een mediane follow-up-duur van 33,6 maanden. *Intent-to-treat* analyseset bestaat uit proefpersonen die in de studie waren gerandomiseerd.
Legenda: groep met standaardzorg = PVd of DPd; groep met ciltacabtagene autoleucel = een opeenvolging van aferese, overbruggingstherapie (PVd of DPd), conditioneringstherapie (cyclofosfamide en fludarabine) en infusie met cilta-cel.
Legenda: PVd = pomalidomide-bortezomib-dexamethason; DPd = daratumumab-pomalidomide-dexamethason.

Figuur 2: Kaplan-Meier-curve van bijgewerkte algehele overlevingsresultaten; *intent-to-treat* analyseset (studie MMY3002)



Proefpersonen met risico

Groep met standaardzorg	211	207	196	184	173	163	154	147	137	133	127	71	35	13	4	0
Groep met ciltacabtagene autoleucel	208	201	190	183	175	173	171	167	163	159	146	93	44	24	9	0

Groep met standaardzorg Groep met ciltacabtagene autoleucel

Opmerking: OS gebaseerd op de tweede interimanalyse met een mediane follow-up-duur van 33,6 maanden. De *intent-to-treat*-analyseset bestaat uit proefpersonen die in de studie gerandomiseerd waren.
Legenda: groep met standaardzorg = PVd of DPd; groep met ciltacabtagene autoleucel = een opeenvolging van aferese, overbruggingstherapie (PVd of DPd), conditioneringstherapie (cyclofosfamide en fludarabine) en infusie met cilta-cel.
Legenda: PVd = pomalidomide-bortezomib-dexamethason; DPd = daratumumab-pomalidomide-dexamethason.

Pediatrische patiënten
Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met CARVYKTI in alle subgroepen van pediatrische patiënten met multipel myeloom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek (PK) van CARVYKTI werd beoordeeld bij 97 volwassen patiënten met recidiverend of refractair multipel myeloom in studie MMY2001 die een eenmalige CARVYKTI-infusie met een mediane dosis van $0,71 \times 10^6$ CAR-positieve, levensvatbare T-cellen/kg kregen (spreiding: $0,51 \times 10^6$ tot $0,95 \times 10^6$ cellen/kg).

Na een eenmalige infusie vertoonde CARVYKTI een initiële expansiefase, gevolgd door een snelle afname en daarna een langzamere afname. Er werd echter een hoge interindividuele variabiliteit waargenomen.

Tabel 9: Farmacokinetische parameters van CARVYKTI bij patiënten met multipel myeloom

Parameter	Samenvattende statistiek	N=97
C_{max} (kopieën/µg genomisch DNA)	Gemiddelde (SD), n	48692 (27174), 97
t_{max} (dag)	Mediaan (spreiding), n	12,71 (8,73 – 329,77), 97
AUC_{0-28d} (kopieën*dag/µg genomisch DNA)	Gemiddelde (SD), n	504496 (385380), 97
AUC_{0-last} (kopieën*dag/µg genomisch DNA)	Gemiddelde (SD), n	1098030 (1387010), 97
AUC_{0-6m} (kopieën*dag/µg genomisch DNA)	Gemiddelde (SD), n	1033373 (1355394), 96
$t_{1/2}$ (dag)	Gemiddelde (SD), n	23,5 (24,2), 42
t_{last} (dag)	Mediaan (spreiding), n	125,90 (20,04 – 702,12), 97

Na de celexpansie werd bij alle patiënten de persistentiefase van CARVYKTI waargenomen. Ten tijde van de analyse (n=65) was de mediane tijd voordat CAR-transgene niveaus in perifeer bloed terugkeerden naar het uitgangsniveau van voor de toediening ongeveer 100 dagen (spreiding: 28-365 dagen) post-infusie. De PK van CARVYKTI werd beoordeeld bij 176 volwassen patiënten met lenalidomide-refractair multipel myeloom in studie MMY3002 en kwam over het algemeen overeen met die in studie MMY2001.

Detecteerbare niveaus van blootstelling aan CARVYKTI in beenmerg wijzen op een verdeling van CARVYKTI vanuit de systemische circulatie naar het beenmerg. Net als de niveaus van transgenen in het bloed namen de niveaus van transgenen in het beenmerg in de loop van de tijd af en vertoonden een hoge interindividuele variabiliteit.

Speciale populaties
De farmacokinetiek van CARVYKTI (C_{max} en AUC_{0-28d}) werd niet beïnvloed door de leeftijd (spreiding: 27-78 jaar, waaronder patiënten < 65 jaar (n=215; 64,8%), 65-75 jaar (n=105; 31,6%) en > 75 jaar (n=12; 3,6%)).

Evenzo werd de farmacokinetiek van CARVYKTI (C_{max} en AUC_{0-28d}) niet beïnvloed door geslacht, lichaamsgewicht en ras.

Nierinsufficiëntie
Er werden geen nierinsufficiëntiestudies met CARVYKTI uitgevoerd. De C_{max} en de AUC_{0-28d} van CARVYKTI bij patiënten met lichte nierinsufficiëntie (60 ml/min ≤ creatinineklaring [CRCL] < 90 ml/min) of een matige nierinsufficiëntie (30 ml/min ≤ creatinineklaring [CRCL] < 60 ml/min) waren vergelijkbaar met die bij patiënten met een normale nierfunctie (CRCL ≥ 90 ml/min).

Leverinsufficiëntie
Er werden geen leverinsufficiëntiestudies met CARVYKTI uitgevoerd. De C_{max} en de AUC_{0-28d} van CARVYKTI waren vergelijkbaar bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie [(totaal bilirubine ≤ bovengrens van normaal (*upper limit of normal*, ULN) en aspartaataminotransferase > ULN) of (ULN < totaal bilirubine ≤ 1,5 keer ULN)] en patiënten met een normale leverfunctie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

CARVYKTI bevat gemodificeerde menselijke T-cellen; daarom zijn er geen representatieve *in vitro*-bepalingen, *ex vivo*-modellen of *in vivo*-modellen die de toxicologische kenmerken van het menselijk product accuraat kunnen weergeven. Derhalve werden er geen traditionele toxicologische onderzoeken voor de geneesmiddelontwikkeling uitgevoerd.

Carcinogeniteit en mutageniteit

Er zijn geen genotoxiciteit of carcinogeniteit studies uitgevoerd.

Het risico dat mutagenese door insertie optreedt tijdens de productie van CARVYKTI na transductie van autologe humane T-cellen met een integrerende lentivirale vector (LV) werd beoordeeld door te

kijken naar het integratiepatroon van de vector bij CARVYKTI vóór infusie. Deze genoom-insertieplaatsanalyse werd uitgevoerd op CARVYKTI-producten afkomstig van 7 monsters van 6 multipel-myeloompatiënten en van 3 monsters van 3 gezonde donoren. Er was geen bewijs voor preferentiële integratie nabij genen die reden tot zorg geven.

Reproductietoxicologie
Er is met CARVYKTI geen dieronderzoek uitgevoerd naar reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Er zijn geen studies uitgevoerd om de effecten van CARVYKTI op de vruchtbaarheid te evalueren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Cryostor CS5 (bevat dimethylsulfoxide)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

9 maanden.

Na ontdooiing: maximaal 2,5 uur bij kamertemperatuur (20 °C tot 25 °C). CARVYKTI-infusie moet onmiddellijk na ontdooien worden toegediend en binnen 2,5 uur worden voltooid.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

CARVYKTI moet worden bewaard en vervoerd in de dampfase van vloeibaar stikstof (≤ -120 °C) en moet bevroren blijven totdat de patiënt klaar is voor de behandeling om ervoor te zorgen dat er levensvatbare cellen beschikbaar zijn voor toediening aan de patiënt.
Ontdooid geneesmiddel mag niet worden geschud, opnieuw worden ingevroren of gekoeld.

De infuuszak in de aluminium cryocassette bewaren.
Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na ontdooiing, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en speciale benodigdheden voor gebruik, toediening of implantatie

Infuuszak van ethyleenvinylacetaat (EVA) met afgesloten extra slang en twee beschikbare spikepoorten, met ofwel 30 ml (50 ml-zak) of 70 ml (250 ml-zak) celdispersie.
Elke infuuszak is verpakt in een aluminium cryocassette.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

CARVYKTI mag niet worden bestraald aangezien bestraling het geneesmiddel kan inactiveren.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel
CARVYKTI moet binnen de instelling worden vervoerd in gesloten, breukvaste en lekvrije containers.

Dit geneesmiddel bevat menselijke bloedcellen. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die CARVYKTI hanteren, moeten passende voorzorgsmaatregelen nemen (handschoenen, beschermende kleding en oogbescherming dragen) om mogelijke overdracht van infectieziekten te voorkomen.
CARVYKTI moet te allen tijde ≤ -120 °C blijven, totdat de inhoud van de zak wordt ontdooid voor infusie.

Voorbereiding voorafgaand aan de toediening
De timing van het ontdooien van CARVYKTI en de infusie moeten op elkaar worden afgestemd; de infusietijd moet van tevoren worden bevestigd en de starttijd voor het ontdooien moet daaraan worden aangepast, zodat CARVYKTI beschikbaar is voor infusie wanneer de patiënt er klaar voor is. Het geneesmiddel moet onmiddellijk na het ontdooien worden toegediend en de infusie moet binnen 2,5 uur na het ontdooien worden voltooid.

- Voordat CARVYKTI wordt bereid, moet de identiteit van de patiënt worden bevestigd door de identiteit van de patiënt te vergelijken met de patiëntidentificatiegegevens op de CARVYKTI-cryocassette en het batchinformatieblad. De CARVYKTI-infuuszak mag niet uit de cryocassette worden gehaald als de informatie op het patiëntspecifieke etiket niet overeenkomt met de beoogde patiënt.
- Zodra de identificatie van de patiënt is bevestigd, moet de CARVYKTI-infuuszak uit de cryocassette worden genomen.
- De infuuszak moet vóór en na het ontdooien worden geïnspecteerd op eventuele beschadigingen van de verpakking, zoals barsten of scheuren. Als de zak is aangetast: niet toedienen en contact opnemen met **Janssen-Cilag International NV**.

Ontdooien
- Plaats de infuuszak vóór het ontdooien in een verzegelbare plastic zak.
- Ontdooi CARVYKTI bij 37 °C ± 2 °C met behulp van een waterbad of een droog ontdooiingsapparaat tot er geen ijs meer zichtbaar is in de infuuszak. De totale tijd vanaf het begin van de ontdooiing tot het einde mag niet meer dan 15 minuten bedragen.
- Haal de infuuszak uit de verzegelbare plastic zak en veeg hem droog. Meng de inhoud van de infuuszak voorzichtig om klonters celmateriaal uiteen te laten vallen. Indien zichtbare celklonters achterblijven, moet de inhoud van de zak voorzichtig verder worden gemengd. Kleine klonters celmateriaal zouden met zacht handmatig mengen uiteen moeten vallen. CARVYKTI mag vóór infusie niet worden voorgefilterd in een andere container en niet worden gewassen, gecentrifugeerd en/of geresuspendeerd in nieuwe media.
- Na ontdooien het geneesmiddel niet opnieuw invriezen of in de koelkast bewaren.

Toediening
- CARVYKTI is uitsluitend voor autoloog eenmalig gebruik.
- Controleer voorafgaand aan de infusie en tijdens de herstelperiode dat tocilizumab en noodapparatuur beschikbaar zijn voor gebruik.
- Bevestig de identiteit van de patiënt aan de hand van de patiëntidentificatiegegevens op de CARVYKTI-infuuszak en het batchinformatieblad. Infundeer CARVYKTI niet als de informatie op het patiëntspecifieke etiket niet overeenkomt met de beoogde patiënt.
- Onmiddellijk na het ontdooien moet de hele inhoud van de CARVYKTI-zak binnen 2,5 uur bij kamertemperatuur (20 °C tot 25 °C) worden toegediend via een intraveneuze infusie, gebruikmakend van infusiesets voorzien van een in-line filter. De infusie duurt gewoonlijk minder dan 60 minuten.
- Gebruik GEEN leukodepletiefilter.
- Meng de inhoud van de zak tijdens de infusie van CARVYKTI voorzichtig om klonters celmateriaal uiteen te laten vallen.
- Nadat de volledige inhoud van de zak met product is toegediend, spoelt u de toedieningslijn, inclusief de in-line filter, met natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9%) voor injectie om er zeker van te zijn dat al het geneesmiddel is toegediend.

Te nemen voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van het geneesmiddel
Al het ongebruikte geneesmiddel en al het materiaal dat in contact is geweest met CARVYKTI (vast en vloeibaar afval), moet worden behandeld en afgevoerd als mogelijk besmettelijk afval overeenkomstig de lokale voorschriften voor de verwerking van materiaal van menselijke oorsprong.

Te nemen maatregelen in geval van onbedoelde blootstelling
In geval van onbedoelde blootstelling moeten de lokale voorschriften voor de verwerking van materiaal van menselijke oorsprong in acht worden genomen. Werkoppervlakken en materialen die mogelijk in contact zijn geweest met CARVYKTI, moeten worden ontsmet met een geschikt ontsmettingsmiddel.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1648/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 mei 2022
Datum van laatste verlenging: 11 maart 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

15/10/2026

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu.