

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CARVYKTI $3,2 \times 10^6$ - 1×10^8 celler infusionsvæske, dispersion

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

2.1 Generel beskrivelse

CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel) er et genetisk modificeret autologt cellebaseret produkt indeholdende T-celler, der er transduceret *ex vivo* ved hjælp af en replikeringsinkompetent lentiviral vektor, som koder for en anti-B-celle modnings antigen (BCMA) kimær antigen-receptor (CAR) bestående af to enkeltdomæne-antistoffer, forbundet med 4-1BB kostimulerende domæne og CD3 zeta-signaleringsdomæne.

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensætning

Hver patientspecifikke infusionspose med CARVYKTI indeholder ciltacabtagene autoleucel i en batchafhængig koncentration af autologe T-celler, der er genetisk modificeret for at angive en anti-BCMA kimær antigenreceptor (CAR-positive levedygtige T-celler) (se pkt. 4.2). Lægemidlet er samlet i en infusionspose indeholdende en celledispersion i infusionsvæske af $3,2 \times 10^6$ til 1×10^8 CAR-positive levedygtige T-celler suspenderet i en opløsning med kryokonserveringsmiddel.

Hver infusionspose indeholder 30 ml eller 70 ml infusionsvæske, dispersion.

Den cellulære sammensætning og det endelige celleantal afhænger af patientens legemsvægt og varierer mellem de enkelte patientbatcher. Udover T-celler kan der være naturlige dræberceller (NK-celler) til stede.

De kvantitative oplysninger om lægemidlet, herunder den totale koncentration af antal levedygtige celler, dispersionsvolumen og samlet antal CAR+-celler pr. pose, samt leveret dosis, er angivet i batchinformationsarket, der følger med den kryo-kassette, der bruges til transport af CARVYKTI.

Hjælpestof(fer) med kendt virkning

En dosis af CARVYKTI indeholder 0,05 ml dimethylsulfoxid (DMSO) pr. ml og rester af kanamycin (se pkt. 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Infusionsvæske, dispersion

Dispersionen er farveløs til hvid, herunder nuancer af hvid, gul og lyserød.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

CARVYKTI er indiceret til behandling af voksne patienter med recidiverende og refraktær myelomatose, som har fået mindst én tidligere terapi, herunder et immunmodulerende middel og en

proteasomhæmmer, som har udvist sygdomsprogression under den sidste terapi og er refraktære over for lenalidomid.

4.2 Dosering og administration

CARVYKTI skal administreres på et kvalificeret behandlingscenter.

Behandlingen skal iværksættes under ledelse og tilsyn af en sundhedsperson med erfaring inden for behandling af hæmatologiske maligne sygdomme og uddannet i administration og behandling af patienter, der behandles med CARVYKTI.

Inden infusionen skal det kvalificerede behandlingscenter have mindst 1 dosis tocilizumab klar til brug i tilfælde af cytokinfrigivelsessyndrom (*cytokine release syndrome* (CRS)), og der skal være adgang til yderligere en dosis senest 8 timer efter hver forudgående dosis (se pkt. 4.4). I det usædvanlige tilfælde, at tocilizumab er utilgængeligt som følge af en forsyningsvanskelighed, der er anført i Det Europæiske Lægemiddelagenturs katalog over forsyningsvanskeligheder (EMA shortage catalogue), skal der i stedet for tocilizumab være velegnede alternative midler til behandling af CRS til rådighed inden infusionen.

Der skal være adgang til nødudstyr inden infusionen og i restitutionsperioden.

Dosering

CARVYKTI er beregnet til autolog anvendelse (se pkt. 4.4).

Behandlingen består af en enkelt dosis til infusion, som indeholder en dispersion af CAR-positive levedygtige T-celler i en infusionspose.

Måldosis er $0,75 \times 10^6$ CAR-positive levedygtige T-celler/kg legemsvægt (uden at overstige 1×10^8 CAR-positive levedygtige T-celler).

Patienter på 100 kg og derunder: $0,5 - 1 \times 10^6$ CAR-positive levedygtige T-celler/kg legemsvægt.

Patienter over 100 kg: $0,5 - 1 \times 10^8$ CAR-positive levedygtige T-celler (ikke vægtbaseret).

Se det medfølgende batchinformationsark (LIS) for yderligere oplysninger vedrørende dosis.

Bridging-terapi

Overvej bridging-terapi, efter den ordinerende læges valg, forud for infusion med CARVYKTI, med henblik på at reducere tumorbyrden eller stabilisere sygdommen (se pkt. 4.4).

Forbehandling (lymfocytdeleterende regime)

Det lymfocytdeleterende regime skal udsættes, hvis patienten har alvorlige bivirkninger fra forudgående bridging-terapi (herunder klinisk signifikant aktiv infektion, kardiell toksicitet og pulmonal toksicitet) (se pkt. 5.1).

Det skal bekræftes, at der er CARVYKTI til rådighed, inden det lymfocytdeleterende regime påbegyndes.

Et lymfocytdeleterende regime med cyclophosphamid 300 mg/m^2 intravenøst og fludarabin 30 mg/m^2 intravenøst skal administreres dagligt i 3 dage. CARVYKTI-infusionen skal administreres 5 til 7 dage efter påbegyndelse af det lymfocytdeleterende regime. Hvis resolution af toksiciteter som følge af lymfocytdeleteringsregimet til grad 1 eller derunder tager mere end 14 dage, med deraf følgende forsinkelse af doseringen af CARVYKTI, skal lymfocytdeleteringsregimet administreres igen mindst 21 dage efter den første dosis af det første lymfocytdeleteringsregime.

For modifikationer af doser af cyclophosphamid og fludarabin, se de tilhørende produktresuméer for cyclophosphamid og fludarabin.

Præmedicinering

De følgende præinfusionslægemidler skal administreres til alle patienter 30 til 60 minutter forud for infusion af CARVYKTI:

- Antipyretikum (oral eller intravenøs paracetamol 650 til 1 000 mg).
- Antihistamin (oral eller intravenøs diphenhydramin 25 til 50 mg eller tilsvarende).

Undgå brug af profylaktiske systemiske kortikosteroider, da det kan interferere med CARVYKTI's aktivitet.

Særlige populationer

Ældre

Der kræves ingen dosisjustering hos patienter i alderen ≥ 65 år.

Patienter, som er seropositive for hepatitis B-virus (HBV), hepatitis C-virus (HCV) eller human immundefektvirus (hiv)

Der er på nuværende tidspunkt ingen erfaringer med fremstilling af CARVYKTI til patienter, der er testet positive for hiv, aktivt HBV eller aktivt HCV. Screening for HBV, HCV og hiv samt andre infektøse agens skal udføres inden indsamling af celler til fremstilling.

Pædiatrisk population

CARVYKTI's sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt.

Der foreligger ingen data.

Administration

CARVYKTI er kun til intravenøs anvendelse.

Der må IKKE anvendes et leukocytdeleterende filter.

Klargøring af CARVYKTI til infusion

Inden infusionen og i restitutionperioden skal det sikres, at der er adgang til nødudstyr og tocilizumab eller egnede alternativer i det usædvanlige tilfælde, at tocilizumab er utilgængeligt som følge af en forsyningsvanskelighed, der er anført i Det Europæiske Lægemiddelagenturs katalog over forsyningsvanskeligheder.

Inden infusionen skal det bekræftes, at patientens identitet svarer til den unikke patientinformation på CARVYKTI kryo-kassetten, infusionsposen og i batchinformationsarket. (se pkt. 4.4).

Lægemidlet må ikke optøs, før det er klar til at blive anvendt. Timingen af optøning og infusion af CARVYKTI skal koordineres. Infusionstidspunktet skal bekræftes på forhånd, og starttidspunktet for optøning skal tilpasses, så CARVYKTI er tilgængeligt til infusion, når patienten er klar. Lægemidlet skal administreres straks efter optøning, og infusionen skal være gennemført inden for 2,5 timer efter optøning.

For detaljerede instruktioner om klargøring, administration, foranstaltninger, der skal træffes i tilfælde af utilsigtet eksponering, og bortskaffelse af CARVYKTI se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det/de aktive stof(fer) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Kontraindikationer for lymfocytdeleterende kemoterapi og understøttende behandling skal tages i betragtning.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

Kravene for sporbarhed vedrørende cellebaserede lægemidler til avanceret terapi skal gælde. For at sikre sporbarheden skal lægemidlets navn, batchnummeret og navnet på den behandlede patient opbevares i en periode på 30 år efter lægemidlets udløbsdato.

Generelt

Autolog anvendelse

CARVYKTI er udelukkende beregnet til autolog anvendelse og må under ingen omstændigheder administreres til andre patienter. CARVYKTI må ikke infunderes, hvis oplysningerne på produktetiketterne og batchinformationsarket ikke stemmer overens med patientens identitet.

Klinisk vurdering inden infusion af CARVYKTI

Infusionen af CARVYKTI skal udsættes, hvis patienten har en eller flere af følgende tilstande:

- klinisk signifikant aktiv infektion eller inflammatoriske sygdomme
- ikke-hæmatologiske toksiciteter af grad ≥ 3 som følge af cyclophosphamid- og fludarabin-lymfocytdepleteringsregime, bortset fra grad 3 kvalme, opkastning, diarré eller obstipation. Infusion af CARVYKTI skal udsættes indtil resolution af disse hændelser til grad ≤ 1
- aktiv graft-versus-host-sygdom.

Patienter med aktiv eller tidligere anamnese med signifikant sygdom i centralnervesystemet (CNS) eller utilstrækkelig nyre-, lever-, lunge- eller hjertefunktion er sandsynligvis mere sårbare over for konsekvenserne af de bivirkninger, der er beskrevet nedenfor, og kræver særlig opmærksomhed. Der er ingen erfaring med anvendelse af CARVYKTI hos patienter med myelom med CNS-involvering eller anden præeksisterende, klinisk relevant CNS-sygdom.

CARVYKTI's virkning/sikkerhed hos patienter, der tidligere er blevet eksponeret for andre anti-BCMA behandlinger er ikke kendt.

Der er begrænset tilgængelig evidens om CARVYKTI's virkning/sikkerhed hos genbehandlede patienter.

Hurtigt progredierende sygdom

Når det overvejes at behandle en patient med CARVYKTI, skal lægen tage højde for at hurtigt progredierende sygdom kan påvirke patientens evne til at få infusion med CAR-T. Visse patienter vil muligvis ikke drage fordel af behandling med CARVYKTI på grund af en potentielt øget risiko for tidlig død, hvis sygdommen progredierer hurtigt under bridging-terapi.

Monitorering efter infusion

Patienterne skal monitoreres dagligt i 14 dage efter infusion af CARVYKTI på et kvalificeret hospital og derefter regelmæssigt i yderligere 2 uger efter infusion af CARVYKTI for tegn og symptomer på CRS, neurologiske hændelser og andre toksiciteter (se pkt. 4.4).

Patienterne skal instrueres om at holde sig i nærheden af et kvalificeret hospital i mindst 4 uger efter infusionen.

Cytokinfrigivelsessyndrom

Cytokinfrigivelsessyndrom, herunder dødelige eller livstruende reaktioner, kan forekomme efter infusion af CARVYKTI.

Næsten alle patienter oplevede CRS efter infusion af CARVYKTI, og størstedelen af disse var af grad 1 eller grad 2 (se pkt. 4.8). Mediantiden fra infusion af CARVYKTI (dag 1) til debut af CRS var 7 dage (interval: 1 til 23 dage). Ca. 83 % af patienterne oplevede CRS-debut efter dag 3 fra infusionen af CARVYKTI.

I næsten alle tilfælde lå varigheden af CRS i intervallet 1 til 18 dage (median varighed 4 dage).

Niogfirs procent af patienterne havde en CRS-varighed ≤ 7 dage.

Kliniske tegn og symptomer på CRS kan omfatte, men er ikke begrænset til, feber (med eller uden rigor), kulderystelser, hypotension, hypoksi og forhøjede leverenzymmer. Potentielt livstruende komplikationer til CRS kan omfatte nedsat hjertefunktion, neurologisk toksicitet og hæmofagocytisk lymfocytose (HLH). Patienter, som udvikler HLH, kan have en øget risiko for svær blødning. Patienterne skal overvåges tæt for tegn eller symptomer på disse hændelser, herunder feber. Risikofaktorer for svært CRS omfatter høj tumorbyrde før infusionen, aktiv infektion og tidlig debut af feber eller persisterende feber efter 24 timers symptomatisk behandling.

Infusion af CARVYKTI skal udsættes, hvis patienten har pågående alvorlige bivirkninger fra forudgående lymfocytdepletering eller bridging-terapi (herunder hjertetoksicitet og lungetoksicitet), hurtig sygdomsprogression og klinisk signifikant aktiv infektion (se pkt. 4.2). Passende profylaktisk og terapeutisk behandling af infektioner skal iværksættes, og fuld resolution af eventuelle aktive infektioner skal sikres forud for infusion af CARVYKTI. Infektioner kan også forekomme samtidigt med CRS og kan øge risikoen for en hændelse med dødelig udgang.

Tilgængeligheden af mindst én dosis tocilizumab til brug i tilfælde af CRS skal sikres forud for infusion. Det kvalificerede behandlingscenter skal have adgang til yderligere en dosis tocilizumab inden for 8 timer efter hver forudgående dosis. I det usædvanlige tilfælde, at tocilizumab er utilgængeligt som følge af en forsyningsvanskelighed, der er anført i Det Europæiske Lægemiddelagenturs katalog over forsyningsvanskeligheder (EMA shortage catalogue), skal behandlingscenteret have adgang til velegnede alternative midler i stedet for tocilizumab til behandling af CRS. Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på CRS dagligt i 14 dage efter infusion af CARVYKTI på et kvalificeret hospital og derefter regelmæssigt i yderligere to uger efter infusion af CARVYKTI.

Patienterne skal instrueres om straks at søge lægehjælp, hvis der på noget tidspunkt forekommer tegn eller symptomer på CRS. Ved det første tegn på CRS skal patienten omgående evalueres med henblik på hospitalsindlæggelse, og behandling med understøttende pleje, tocilizumab eller tocilizumab og kortikosteroider skal iværksættes som angivet i tabel 1 nedenfor.

Udredning vedrørende HLH skal overvejes hos patienter med svær eller ikke-responsivt CRS. Hos patienter med høj tumorbyrde før infusionen, tidlig debut af feber eller persisterende feber efter 24 timer skal tidlig iværksættelse af behandling med tocilizumab overvejes. Anvendelse af myeloide vækstfaktorer, især granulocytmakrofag-kolonistimulerende faktor (GM-CSF), skal undgås under CRS. Overvej at reducere sygdomsbyrden ved baseline med bridging-terapi forud for infusion af CARVYKTI hos patienter med høj tumorbyrde (se pkt. 4.2).

Behandling af cytokinfrigivelsessyndrom associeret med CARVYKTI

Ved mistanke om CRS skal behandling iværksættes ifølge anbefalingerne i tabel 1. Understøttende behandling af CRS (herunder, men ikke begrænset til, antipyretika, intravenøs væsketerapi, vasopressorer, supplerende ilt osv.) skal administreres efter behov. Overvej laboratorieprøver med henblik på monitorering for dissemineret intravaskulær koagulation (DIC), hæmatologiske parametre samt lunge-, hjerte-, nyre- og leverfunktion. Andre monoklonale antistoffer, som er rettet mod cytokiner (for eksempel anti-IL1 og/eller anti-TNF α) eller behandling rettet mod reduktion og elimination af CAR-T-celler, kan overvejes hos patienter, som udvikler CRS og HLH af høj grad, som trods forudgående administration af tocilizumab og kortikosteroider forbliver svær eller livstruende.

Ved mistanke om samtidig neurologisk toksicitet under CRS administreres:

- kortikosteroider i henhold til den mere aggressive intervention baseret på graden af CRS og neurologisk toksicitet i tabel 1 og 2
- tocilizumab i henhold til graden af CRS i tabel 1
- antikonvulsiva i henhold til den neurologiske toksicitet i tabel 2.

Tabel 1: Gradinddeling af CRS og retningslinjer for behandling

CRS-grad ^a	Tocilizumab ^b	Kortikosteroider ^f
Grad 1 Temperatur ≥ 38 °C ^c	Tocilizumab 8 mg/kg intravenøst i løbet af 1 time (overstig ikke 800 mg) kan overvejes.	N/A

<p>Grad 2 Symptomerne kræver og responderer på moderat intervention.</p> <p>Temperatur $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}^{\circ}$ med:</p> <p>hypotension, som ikke kræver vasopressorer og/eller</p> <p>hypoksi, som kræver ilt via nasalkateter^e eller ”blow-by”</p> <p>eller</p> <p>grad 2 organotoksicitet.</p>	<p>Administrer tocilizumab 8 mg/kg intravenøst i løbet af 1 time (overstig ikke 800 mg).</p> <p>Gentag tocilizumab hver 8. time efter behov, hvis der ikke er respons på intravenøse væsker op til 1 liter eller øget supplerende ilt.</p>	<p>Overvej methylprednisolon 1 mg/kg intravenøst to gange dagligt eller dexamethason (f.eks. 10 mg intravenøst hver 6. time).</p>
<p>Grad 3 Symptomerne kræver og responderer på aggressiv intervention.</p> <p>Temperatur $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}^{\circ}$ med:</p> <p>hypotension, som kræver én vasopressor med eller uden vasopressin og/eller</p> <p>hypoksi, som kræver nasalkateter med højt flow^e, ansigtsmaske, iltmaske med pose eller Venturi-maske</p> <p>eller</p> <p>grad 3 organotoksicitet eller grad 4 transaminitis.</p>	<p>Som ved grad 2.</p>	<p>Administrer methylprednisolon 1 mg/kg intravenøst to gange dagligt eller dexamethason (f.eks. 10 mg intravenøst hver 6. time).</p>
<p>Grad 4 Livstruende symptomer. Behov for ventilatorstøtte,</p>	<p>Som ved grad 2.</p>	<p>Administrer dexamethason 20 mg intravenøst hver 6. time.</p>
<p>Hvis der ikke ses forbedring inden for 24 timer, eller ved hurtig progression, gentages tocilizumab, og dosis af dexamethason optrappes (20 mg intravenøst hver 6. til 12. time).</p> <p>Overvej alternative anti-cytokinmidler^d efter 2 doser tocilizumab.</p> <p>Overstig ikke 3 doser tocilizumab på 24 timer eller 4 doser i alt.</p>		
<p>Hvis der ikke ses forbedring inden for 24 timer, eller ved hurtig progression, gentages tocilizumab, og dosis af dexamethason optrappes (20 mg intravenøst hver 6. til 12. time).</p> <p>Hvis der ikke ses forbedring inden for 24 timer, eller ved fortsat hurtig progression, skiftes der til methylprednisolon 2 mg/kg intravenøst hver 12. time.</p> <p>Overvej alternative anti-cytokinmidler^d efter 2 doser tocilizumab.</p> <p>Overstig ikke 3 doser tocilizumab på 24 timer eller 4 doser i alt.</p>		

<p>kontinuerlig veno-venøs hæmodialyse (CVVHD).</p> <p>Temperatur ≥ 38 °C^c med:</p> <p>hypotension, som kræver flere vasopressorer (bortset fra vasopressin) og/eller</p> <p>hypoksi, som kræver overtryk (f.eks. CPAP, BiPAP, intubation og mekanisk ventilation)</p> <p>eller</p> <p>grad 4 organtoksicitet (bortset fra transaminitis).</p>	<p>Overvej alternative anti-cytokinmidler^d efter 2 doser tocilizumab. Overstig ikke 3 doser tocilizumab på 24 timer eller 4 doser i alt.</p> <p>Overvej methylprednisolon (1-2 g intravenøst, gentag hver 24 timer hvis nødvendigt, nedtrap som klinisk indiceret) eller andre immunsuppressiva (f.eks. andre anti-T-celleterapi), hvis der ikke ses forbedring inden for 24 timer.</p>
---	--

^a Baseret på ASTCT 2019 gradinddelingssystemet (Lee et.al, 2019), modificeret til at inkludere organtoksicitet.

^b Der henvises til ordinationsoplysningerne for tocilizumab for yderligere oplysninger. Overvej alternative foranstaltninger (se pkt. 4.2 og 4.4).

^c Som kan tilskrives CRS. Feber er muligvis ikke altid til stede samtidigt med hypotension eller hypoksi, da den kan blive maskeret af interventioner såsom antipyretika eller anti-cytokinbehandling (f.eks. tocilizumab eller steroider). Fravær af feber påvirker ikke beslutningen om behandling af CRS. I dette tilfælde drives CRS-behandlingen af hypotension og/eller hypoksi og de mere alvorlige symptomer, der ikke kan tilskrives andre årsager.

^d Monoklonale antistoffer målrettet mod cytokiner (f.eks. anti-IL1 såsom anakinra) kan overvejes på baggrund af hospitalets praksis for ikke-responderende CRS.

^e Nasalkateter med lavt flow er ≤ 6 l/min, og nasalkateter med højt flow er > 6 l/min.

^f Fortsæt brugen af kortikosteroider, indtil hændelsen er grad 1 eller derunder. Nedtrap steroider, hvis den samlede eksponering for kortikosteroider er længere end 3 dage.

Neurologiske toksiciteter

Neurologiske toksiciteter forekommer hyppigt efter behandling med CARVYKTI og kan være dødbringende eller livstruende (se pkt. 4.8). Neurologiske toksiciteter omfatter ICANS, bevægelsesrelateret og neurokognitiv toksicitet (MNT) med tegn og symptomer på parkinsonisme, Guillain-Barré syndrom, perifere neuropatier og kranienervepareser. Patienterne skal rådgives om tegnene og symptomerne på disse neurologiske toksiciteter og om den forsinkede debut af visse af disse toksiciteter. Patienterne skal instrueres om straks at søge lægehjælp med henblik på yderligere evaluering og behandling, hvis der på noget tidspunkt forekommer tegn eller symptomer på en eller flere af disse neurologiske toksiciteter.

Immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom (ICANS)

Patienter, som får CARVYKTI, kan opleve dødelig eller livstruende ICANS efter behandling med CARVYKTI, herunder før debut af CRS, samtidigt med CRS, efter resolution af CRS eller i fravær af CRS. Symptomerne omfatter afasi, langsom tale, dysgrafi, encefalopati, nedsat bevidsthedsniveau og konfusionstilstand.

Reduktion af sygdomsbyrden ved baseline med bridging-terapi forud for infusion af CARVYKTI hos patienter med høj tumorbyrde skal overvejes, da dette kan reducere risikoen for udvikling af neurologisk toksicitet (se pkt. 4.8). Patienterne skal monitoreres for tegn eller symptomer på ICANS i fire uger efter infusionen. Ved det første tegn på ICANS skal patienten omgående evalueres med henblik på hospitalsindlæggelse, og behandling med understøttende pleje iværksættes, som angivet i tabel 2 nedenfor. Tidlig detektion og aggressiv behandling af CRS eller ICANS kan være vigtigt for at forebygge forekomst eller forværring af neurologisk toksicitet. Fortsæt monitoreringen af patienterne for tegn og symptomer på neurologisk toksicitet efter restitution fra CRS og/eller ICANS.

Behandling af neurologisk toksicitet associeret med CARVYKTI

Ved det første tegn på neurologisk toksicitet, herunder ICANS, skal neurologisk udredning overvejes. Andre årsager til neurologiske symptomer skal udelukkes. Giv intensivbehandling og understøttende behandling ved svære eller livstruende neurologiske toksiciteter.

Ved mistanke om samtidigt CRS under en hændelse med neurologisk toksicitet administreres:

- kortikosteroider i henhold til den mere aggressive intervention baseret på graden af CRS og neurologisk toksicitet i tabel 1 og 2
- tocilizumab i henhold til graden af CRS i tabel 1
- antikonvulsiva i henhold til den neurologiske toksicitet i tabel 2.

Tabel 2: Retningslinjer for behandling af ICANS

ICANS-grad ^a	Kortikosteroider
Grad 1 ICE-score 7-9 ^b eller nedsat bevidsthedsniveau: vågner spontant.	Overvej dexamethason ^c 10 mg intravenøst hver 6. til 12. time i 2 til 3 dage. Overvej ikke-sederende antikonvulsiva (f.eks. levetiracetam) som anfaldsprofylakse.
Grad 2 ICE-score 3-6 ^b eller nedsat bevidsthedsniveau: vågner ved stemmer.	Administrer dexamethason ^c 10 mg intravenøst hver 6. time i 2 til 3 dage, eller længere ved vedvarende symptomer. Overvej nedtrapning af steroider, hvis den samlede eksponering for kortikosteroider er længere end 3 dage. Overvej ikke-sederende antikonvulsiva (f.eks. levetiracetam) som anfaldsprofylakse.
Grad 3 ICE-score 0-2 ^b (hvis ICE-score er 0, men patienten kan vækkes (f.eks. vågen med global afasi) og er i stand til at gennemføre en vurdering) eller nedsat bevidsthedsniveau: vågner kun ved taktil stimulering eller anfald, enten: <ul style="list-style-type: none">• enhver form for klinisk anfald, fokalt eller generaliseret, som hurtigt går over, eller• ikke-convulsive anfald på EEG, som går over efter intervention eller forhøjet intrakranielt tryk (ICP): fokalt/lokalt ødem ved neuroscanning ^d .	Administrer dexamethason ^c 10 mg-20 mg intravenøst hver 6. time. Hvis der ikke ses forbedring efter 48 timer, eller ved forværring af neurologisk toksicitet, optrappes dosis af dexamethason ^c til mindst 20 mg intravenøst hver 6. time; nedtrap inden for 7 dage. ELLER optrap til højdosis methylprednisolon (1 g/dag, gentag hver 24 timer hvis nødvendigt, nedtrap som klinisk indiceret). Overvej ikke-sederende antikonvulsiva (f.eks. levetiracetam) som anfaldsprofylakse.

<p>Grad 4</p> <p>ICE-score 0^b (patienten kan ikke vækkes og er ikke i stand til at gennemføre en vurdering af ICE)</p> <p>eller nedsat bevidsthedsniveau, enten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • patienten kan ikke vækkes eller kræver kraftige eller gentagne taktile stimuli for at vågne, eller • stupor eller koma <p>eller anfald, enten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • livstruende langvarigt anfald (> 5 min), eller • gentagne kliniske eller elektriske anfald uden tilbagevenden til baseline mellem anfald <p>eller motoriske fund^c:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dyb fokal motorisk svækkelse såsom hemiparese eller paraparese <p>eller forhøjet ICP/cerebralt ødem, med tegn/symptomer såsom:</p> <ul style="list-style-type: none"> • diffust cerebralt ødem ved neuroscanning, eller • decerebrerings- eller dekortikeringsstilling, eller • parese i kranienerve VI, eller • papilødem, eller • Cushings triade. 	<p>Administrer dexamethason^c 10 mg-20 mg intravenøst hver 6. time.</p> <p>Hvis der ikke ses forbedring efter 24 timer, eller ved forværring af neurologisk toksicitet, optrappes til højdosering methylprednisolon (1-2 g/dag, gentag hver 24 timer hvis nødvendigt, nedtrap som klinisk indiceret).</p> <p>Overvej ikke-sederende antikonvulsiva (f.eks. levetiracetam) som anfaldsprofylakse.</p> <p>Overvej hyperventilation og hyperosmolær terapi, hvis der er mistanke om forhøjet ICP/cerebralt ødem. Giv højdosering methylprednisolon (1-2 g/dag, gentag hver 24 timer hvis nødvendigt, nedtrap som klinisk indiceret), og overvej neurologisk og/eller neurokirurgisk konsultation.</p>
--	--

EEG = Elektroencefalogram; ICE = Immuneffektorcelle-associeret encefalopati

Bemærk: ICANS-grad og behandling bestemmes ud fra den mest alvorlige hændelse (ICE-score, bevidsthedsniveau, anfald, motoriske fund, forhøjet ICP/cerebralt ødem), som ikke kan tilskrives nogen anden årsag.

^a ASTCT 2019-kriterier for gradinddeling af neurologisk toksicitet (Lee et.al, 2019).

^b Hvis patienten kan vækkes og er i stand til at gennemføre en vurdering af immuneffektorcelle-associeret encefalopati (ICE), foretages vurderingen i tabel 3 nedenfor.

^c Alle referencer til administration af dexamethason er dexamethason eller tilsvarende.

^d Intrakranielt blødning med eller uden tilknyttet ødem betragtes ikke som et udtryk for neurotoksicitet og udelukkes fra ICANS-gradinddelingen. Det kan gradinddeles i henhold til CTCAE v5.0.

^e Tremor og myoclonus i forbindelse med immuneffektorcelleterapier kan gradinddeles i henhold til CTCAE v5.0, men påvirker ikke ICANS-gradinddelingen.

Tabel 3: Vurdering af immuneffektorcelle-associeret encefalopati (ICE)

Immuneffektorcelle-associeret encefalopati (ICE)-værktøj^a	
	Point
Orientering: Kender år, måned, by, hospital	4
Benævnelse: Kan benævne 3 genstande (peg f.eks. på et ur, en kuglepen og en knap)	3
Evne til at følge kommandoer: (f.eks. "Vis mig 2 fingre" eller "Luk øjnene, og ræk tunge")	1
Skrivning: Kan skrive en standardsætning	1
Opmærksomhed: Tæller baglæns fra 100 i tiere	1

^a ICE-værktøjets scorer:

- Score 10: Ingen nedsættelse
- Score 7-9: Grad 1 ICANS
- Score 3-6: Grad 2 ICANS

-
- Score 0-2: Grad 3 ICANS
 - Score 0: patienten kan ikke vækkes og er ikke i stand til at gennemføre en ICE-vurdering: Grad 4 ICANS

Bevægelsesrelateret og neurokognitiv toksicitet med tegn og symptomer på parkinsonisme

Bevægelsesrelateret neurologisk toksicitet og neurokognitiv toksicitet med tegn og symptomer på parkinsonisme er blevet rapporteret i studier med CARVYKTI. Der sås en klynge af symptomer med variabel debut, som spændte over mere end ét symptomdomæne, herunder bevægelsesrelaterede (f.eks. mikrografi, tremor, bradykinesi, rigiditet, foroverbøjet kropsholdning, slæbende gang), kognitive (f.eks. hukommelsestab, opmærksomhedsforstyrrelse, forvirring) og personlighedsforandringer (f.eks. udtrykssløst ansigt, flad affekt, maskeansigt, apati), ofte med gradvis debut (f.eks. mikrografi, flad affekt), der hos nogle patienter udviklede sig til tab af erhvervsevne eller manglende evne til egenomsorg. Hovedparten af disse patienter havde en kombination af to eller flere faktorer som f.eks. høj tumorbyrde ved baseline (knoglemarvsplasmaceller $\geq 80\%$ eller serum-M-spikes ≥ 5 g/dl eller frie lette kæder i serum ≥ 5000 mg/l), tidligere CRS af grad 2 eller højere, tidligere ICANS og høj CAR-T-celle ekspansion og persistens. Behandling med levodopa/carbidopa ($n = 4$) havde ingen virkning i forbedring af symptomerne hos disse patienter.

Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på parkinsonisme, hvis debut kan være forsinket, og som behandles med understøttende plejetiltag.

Guillain-Barré syndrom

Guillain-Barré syndrom (GBS) er blevet rapporteret efter behandling med CARVYKTI. De rapporterede symptomer omfatter symptomer, som er forenelige med Miller-Fisher-varianten af GBS, motorisk svækkelse, taleforstyrrelser og polyradiculoneuritis (se pkt. 4.8).

Patienterne skal monitoreres for GBS. Patienter, der udviser perifer neuropati, skal evalueres for GBS. Behandling med intravenøs immunglobulin (IVIG) og optrapning til plasmaferese skal overvejes, afhængigt af toksicitetens sværhedsgrad.

Perifer neuropati

Der er blevet rapporteret om forekomst af perifer neuropati, herunder sensorisk, motorisk eller sensomotorisk, i studier med CARVYKTI.

Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på perifere neuropatier. Korttidsbehandling med systemiske kortikosteroider skal overvejes, afhængigt af tegnenes og symptomernes sværhedsgrad og progression.

Kranienervepareser

I studier med CARVYKTI er der blevet rapporteret om parese af 7., 3., 5. og 6. kranierve, som i visse tilfælde var bilateral, forværring af kranienerveparese efter bedring og forekomst af perifer neuropati hos patienter med kranienerveparese.

Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på kranienerveparese. Korttidsbehandling med systemiske kortikosteroider skal overvejes, afhængigt af tegnenes og symptomernes sværhedsgrad og progression.

Langvarige og tilbagevendende cytopenier

Patienterne kan udvise cytopenier i flere uger efter lymfocytdepleterende kemoterapi og infusion af CARVYKTI og skal behandles i henhold til lokale retningslinjer. I forsøg med CARVYKTI havde næsten alle patienter én eller flere cytopeni-bivirkninger af grad 3 eller 4. De fleste patienter havde en median tid fra infusion til debut af grad 3 eller 4 cytopeni på mindre end to uger, og størstedelen af patienterne var kommet sig til grad 2 eller derunder ved dag 30 (se pkt. 4.8).

Blodtal skal monitoreres inden og efter infusion af CARVYKTI. Ved trombocytopeni skal understøttende behandling med transfusioner overvejes. Længerevarende neutropeni har været forbundet med en øget risiko for infektion. Myeloide vækstfaktorer, især GM-CSF, kan potentielt

forværre CRS-symptomer og frarådes i de første 3 uger efter CARVYKTI, eller indtil CRS er overstået.

Alvorlige infektioner og febril neutropeni

Alvorlige infektioner, herunder livstruende eller dødelige infektioner, forekom hos patienter efter infusion af CARVYKTI (se pkt. 4.8).

Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på infektion inden og under behandling med CARVYKTI og behandles på passende vis. Profylaktiske antibiotika skal administreres i henhold til lokale retningslinjer. Infektioner vides at komplicere forløbet og behandlingen af samtidigt CRS. Patienter med klinisk signifikant aktiv infektion må ikke starte behandling med CARVYKTI, før infektionen er under kontrol.

I tilfælde af febril neutropeni skal infektion evalueres og behandles hensigtsmæssigt med bredspektrede antibiotika, væske og anden understøttende pleje som medicinsk indiceret.

Patienter, som behandles med CARVYKTI, kan have øget risiko for svær/dødelig covid-19-infektion. Patienterne skal rådgives om vigtigheden af forebyggende tiltag.

Viral reaktivering

HBV-reaktivering, der i visse tilfælde resulterer i fulminant hepatitis, leversvigt og død, kan forekomme hos patienter, som behandles med lægemidler rettet mod B-celler.

Der er på nuværende tidspunkt ingen erfaringer med fremstilling af CARVYKTI til patienter, der er testet positive for hiv, aktivt HBV eller aktivt HCV. Screening for HBV, HCV og hiv samt andre infektiøse agens skal udføres inden indsamling af celler til fremstilling (se pkt. 4.2).

Hypogammaglobulinæmi

Hypogammaglobulinæmi kan forekomme hos patienter, der får CARVYKTI.

Immunglobulinniveauerne skal overvåges efter behandling med CARVYKTI. IVIG bør administreres ved IgG < 400 mg/dl. Behandlingen skal ske i henhold til standardretningslinjer, herunder antibiotikaprofylakse eller antiviral profylakse og overvågning for infektion.

Sekundære maligniteter

Patienter, som behandles med CARVYKTI kan udvikle sekundære maligniteter. Der er rapporteret et tilfælde af et CAR-positivt T-cellelymfom i et igangværende studie. Patienterne skal monitoreres resten af livet for sekundære maligniteter. Ved forekomst af en sekundær malignitet skal virksomheden kontaktes med henblik på at indhente anvisninger vedrørende patientprøver, der skal udtages til test.

Interferens med virologisk testning

På grund af begrænsede og korte serier af identisk genetisk information mellem den lentivirale vektor, der anvendes til at skabe CARVYKTI, og hiv, kan nogle hiv-nukleinsyretest ((hiv-nucleic acid tests) NAT) give et falsk positivt resultat.

Donation af blod, organer, væv og celler

Patienter behandlet med CARVYKTI må ikke donere blod, organer, væv og celler til transplantation. Denne oplysning anføres i patientkortet, som skal udleveres til patienten.

Overfølsomhed

Der kan forekomme allergiske reaktioner ved infusion af CARVYKTI. Alvorlige overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi, kan skyldes tilstedeværelsen af dimethylsulfoxid (DMSO) eller rester af kanamycin i CARVYKTI. Patienterne skal overvåges nøje i 2 timer efter infusionen for tegn og symptomer på en alvorlig reaktion. Behandling skal iværksættes med det samme, og patienten skal behandles i overensstemmelse med overfølsomhedsreaktionens sværhedsgrad.

Langtidsopfølgning

Patienterne forventes at blive optaget og fulgt i et register for bedre at forstå den langsigtede sikkerhed og virkning af CARVYKTI.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført farmakokinetiske eller farmakodynamiske lægemiddelinteraktionsstudier med CARVYKTI.

Samtidig administration af stoffer, som vides at hæmme T-cellefunktionen, er ikke blevet formelt undersøgt. Samtidig administration af stoffer, som vides at stimulere T-cellefunktionen, er ikke blevet undersøgt, og virkningerne kendes ikke.

Nogle patienter i de kliniske studier med CARVYKTI havde brug for tocilizumab, kortikosteroider og anakinra til behandling af CRS. CARVYKTI fortsætter med at ekspandere og persisterer efter administration af tocilizumab. I studie MMY2001 havde de patienter, som fik behandling med tocilizumab (n = 68), henholdsvis 81 % og 72 % højere CARVYKTI C_{\max} og AUC_{0-28d} , sammenlignet med de patienter (n = 29), som ikke fik tocilizumab. De patienter, som fik kortikosteroider (n = 28), havde henholdsvis 75 % og 112 % højere CARVYKTI C_{\max} og AUC_{0-28d} , sammenlignet med de patienter (n = 69), som ikke fik kortikosteroider. Desuden havde de patienter, som fik anakinra (n = 20), henholdsvis 41 % og 72 % højere CARVYKTI C_{\max} og AUC_{0-28d} , sammenlignet med de patienter (n = 77), som ikke fik anakinra. Resultaterne vedrørende tocilizumab og kortikosteroid i studie MMY3002 var i overensstemmelse med resultaterne opnået i studie MMY2001.

Levende vacciner

Sikkerheden ved immunisering med levende virale vacciner under eller efter behandling med CARVYKTI er ikke undersøgt. Som en sikkerhedsforanstaltning anbefales vaccination med levende virusvacciner ikke i mindst seks uger før starten af lymfocytdepleterende kemoterapi, under behandlingen med CARVYKTI og indtil immunologisk bedring efter behandling med CARVYKTI.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder, der er fertile/prævention til mænd og kvinder

Graviditetsstatus for kvinder i den fertile alder skal verificeres inden behandling med CARVYKTI påbegyndes.

Der er utilstrækkelige eksponeringsdata til at kunne give en anbefaling vedrørende varigheden af kontraktion efter behandling med CARVYKTI.

I kliniske studier blev kvindelige patienter i den fertile alder rådet til at anvende sikker kontraktion, og mandlige patienter med partnere i den fertile alder eller med en gravid partner blev instrueret i at anvende en barrieremetode som kontraktion indtil ét år efter administration af CARVYKTI til patienten.

Se ordinationsoplysningerne for den lymfocytdepleterende kemoterapi vedrørende behovet for kontraktion hos patienter, som får lymfocytdepleterende kemoterapi.

Graviditet

Der er ingen tilgængelige data fra anvendelse af CARVYKTI til gravide kvinder. Der er ikke udført dyreforsøg af reproduktions- og udviklingstoksicitet med CARVYKTI. Det vides ikke, om CARVYKTI potentielt kan blive overført til fosteret og forårsage fostertoksicitet.

CARVYKTI frarådes derfor til kvinder, som er gravide, eller til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender kontraktion. Gravide kvinder skal informeres om, at der kan være risici for fosteret. Graviditet efter behandling med CARVYKTI skal drøftes med den behandlende læge.

Gravide kvinder, som har fået CARVYKTI, kan opleve hypogammaglobulinæmi. Vurdering af immunglobulinniveauer hos nyfødte af mødre, der er blevet behandlet med CARVYKTI, skal overvejes.

Amning

Det er ukendt, om CARVYKTI udskilles i human mælk. Kvinder, som ammer, skal informeres om den potentielle risiko for det ammede spædbarn.

Efter administration af CARVYKTI skal beslutningen om at overveje amning drøftes med den behandlende læge.

Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende CARVYKTI's indvirkning på fertiliteten. CARVYKTI's indvirkning på hanners og hunners fertilitet er ikke blevet evalueret i dyreforsøg (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

CARVYKTI påvirker i væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. På grund af potentialet for neurologiske hændelser har patienter, som får CARVYKTI, risiko for ændret eller nedsat bevidsthedsniveau eller koordinationsevne i de 8 uger efter infusion af CARVYKTI (se pkt. 4.4). Patienterne skal rådes til at afholde sig fra at føre motorkøretøj og deltage i farlige erhverv eller aktiviteter, som for eksempel at betjene tunge eller potentielt farlige maskiner i denne indledende periode samt i tilfælde af ny debut af neurologiske symptomer.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

CARVYKTI's sikkerhed blev evalueret hos 396 voksne patienter med myelomatose, som fik infusion med CARVYKTI i tre åbne kliniske studier: Studie MMY2001 (n = 106), som omfattede patienter fra fase 1b/2-hovedkohorten (USA; n = 97), og en yderligere kohorte (Japan; n = 9), fase 2-studiet MMY2003 (n = 94), og fase 3-studiet MMY3002 (n = 196).

De mest almindelige bivirkninger ved CARVYKTI ($\geq 20\%$) var neutropeni (89 %), pyreksi (84 %), CRS (83 %), trombocytopeni (60 %), anæmi (60 %), muskuloskeletale smerter (38 %), træthed (35 %), lymfopeni (34 %), leukopeni (33 %), hypotension (33 %), diarré (31 %), infektion i de øvre luftveje (30 %), hypogammaglobulinæmi (29 %), forhøjede transaminaser (25 %), hovedpine (24 %), kvalme (23 %) og hoste (21 %).

Alvorlige bivirkninger forekom hos 41 % af patienterne. Alvorlige bivirkninger, som blev rapporteret hos $\geq 2\%$ af patienterne, var CRS (11 %), pneumoni (7 %), sepsis (5 %), virusinfektion (4 %), neutropeni (4 %), kranienerveparese (4 %), ICANS (4 %), encefalopati (3 %), bakterieinfektion (2 %), infektion i de øvre luftveje (2 %), gastroenteritis (2 %), febril neutropeni (2 %), trombocytopeni (2 %), hæmofagocytisk lymfocytose (2 %), motorisk dysfunktion (2 %), dyspnø (2 %), diarré (2 %) og nyresvigt (2 %).

De mest almindelige ($\geq 5\%$) grad ≥ 3 ikke-hæmatologiske bivirkninger var forhøjede transaminaser (11 %), pneumoni (9 %), febril neutropeni (8 %), sepsis (7 %), forhøjet gammaglutamyltransferase (6 %), hypotension (6 %), pyreksi (6 %), bakterieinfektion (5 %) og hypogammaglobulinæmi (5 %).

De mest almindelige ($\geq 20\%$) grad ≥ 3 hæmatologiske abnormiteter var neutropeni (88 %), trombocytopeni (44 %), anæmi (44 %), lymfopeni (33 %) og leukopeni (32 %).

Bivirkninger opstillet i tabelform

Tabel 4 opsummerer de bivirkninger, der forekom hos patienter, som fik CARVYKTI.

Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne anført efter hyppighed. Hvor det er relevant, er bivirkningerne inden for hver hyppighedsgruppe opstillet efter faldende alvorlighedsgrad. Den anvendte konvention er: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$

til < 1/100), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til < 1/1 000), meget sjælden (< 1/10 000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 4: Bivirkninger hos patienter med myelomatose behandlet med CARVYKTI (n = 396)

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning	Forekomst (%)	
			Alle grader	Grad ≥ 3
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig	Bakterieinfektion ^{*#}	13	5
		Infektion i de øvre luftveje [*]	30	2
		Virusinfektion [*]	17	4
		Pneumoni ^{*#}	12	9
	Almindelig	Sepsis ^{1#}	9	7
		Gastroenteritis ²	6	1
		Urinvejsinfektion ³	5	1
		Svampeinfektion [*]	3	< 1
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Neutropeni [*]	89	88
		Trombocytopeni	60	44
		Anæmi ⁴	60	44
		Leukopeni	33	32
		Lymfopeni	34	33
		Koagulopati ⁵	12	3
	Almindelig	Febril neutropeni	8	8
Lymfocytose ⁶		3	1	
Immunsystemet	Meget almindelig	Hypogammaglobulinæmi [*]	29	5
		Cytokinfrigivelsessyndrom [#]	83	4
	Almindelig	Hæmofagocytisk lymfohistiocytose [#]	3	2
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Hypocalcæmi	16	3
		Hypofosfatæmi	17	4
		Nedsat appetit	15	1
		Hypokaliæmi	17	2
		Hypoalbuminæmi	11	< 1
		Hyponatriæmi	10	2
		Hypomagnesiæmi	12	< 1
Hyperferritinæmi ⁷	10	2		
Psykiske forstyrrelser	Almindelig	Delirium ⁸	3	< 1
		Personlighedsforandringer ⁹	3	1
Nervesystemet	Meget almindelig	Encefalopati ^{10#}	10	2
		Immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom [#]	11	2
		Motorisk dysfunktion ¹¹	13	2
		Svimmelhed [*]	13	1
		Hovedpine	24	0
		Søvnforstyrrelser ¹²	10	1
	Almindelig	Afasi ¹³	5	< 1
		Kranienerveparese ¹⁴	7	1
		Parese ¹⁵	1	< 1
		Ataksi ¹⁶	4	< 1
		Tremor [*]	5	< 1
		Neurotoksicitet [#]	1	1
	Perifer neuropati ¹⁷	7	1	
Ikke almindelig	Guillain-Barré syndrom	< 1	< 1	

Hjerte	Meget almindelig	Takykardi*	13	1
	Almindelig	Hjertearytmier ¹⁸	4	2
Vaskulære sygdomme	Meget almindelig	Hypotension*	33	6
		Hypertension	11	4
		Blødning ^{19#}	10	2
	Almindelig	Trombose*	4	1
		Kapillærlækagesyndrom	1	0
Luftveje, thorax og mediastinum	Meget almindelig	Hypoksi*	13	4
		Dyspnø ^{20#}	14	3
		Hoste*	21	0
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Diarré ²¹	31	3
		Kvalme	23	< 1
		Opkastning	12	0
		Obstipation	15	0
	Almindelig	Abdominal smerter*	8	0
Lever og galdeveje	Almindelig	Hyperbilirubinæmi	3	1
Hud og subkutane væv	Almindelig	Udslæt*	9	0
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Muskuloskeletale smerter*	38	3
Nyrer og urinveje	Almindelig	Nyresvigt ²²	6	4
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Pyreksi	84	6
		Træthed*	35	4
		Kulderystelser	14	0
		Ødem ²³	16	1
		Smerter*	11	1
Undersøgelser	Meget almindelig	Forhøjede transaminaser*	25	11
		Forhøjet gammaglutamyltransferase	10	6
	Almindelig	Forhøjet C-reaktivt protein	7	1
		Forhøjet basisk fosfatase i blodet	8	3

Bivirkningerne er indberettet ved brug af MedDRA version 25.0

Omfatter dødelig udgang.

* Baseret på grupperet term.

- Sepsis omfatter bakteriami, bakteriel sepsis, candida-sepsis, kateter relateret bakteriami, enterokokbakteriami, haemophilus-sepsis, neutropen sepsis, pseudomonas-bakteriami, pseudomonas-sepsis, sepsis, septisk shock, stafylokokbakteriami, streptokoksepsis, systemisk candida og urosepsis.
- Gastroenteritis omfatter bakteriel enterocolitis, infektiøs enterocolitis, viral enterocolitis, enterovirusinfektion, gastroenteritis, gastroenteritis cryptosporidial, gastroenteritis rotavirus, gastroenteritis salmonella, viral gastroenteritis, mave-tarminfektion og tyktarmsinfektion.
- Urinvejsinfektion omfatter blærebetændelse, escherichia-urinvejsinfektion, urinvejsinfektion, bakteriel urinvejsinfektion og viral urinvejsinfektion.
- Anæmi omfatter blodmangel og jernmangelanæmi.
- Koagulopati omfatter forlænget aktiveret partiel thromboplastintid, nedsat fibrinogen i blodet, unormal koagulationstest, koagulopati, dissemineret intravaskulær koagulation, hypofibrinogenæmi, forhøjet international normaliseret ratio, forhøjet protrombinniveau og forlænget protrombintid.
- Lymfocytose omfatter forhøjet lymfocytaltal og lymfocytose.
- Hyperferritinæmi omfatter hyperferritinæmi og forhøjet serumferritin.
- Delirium omfatter agitation, delirium, desorientering, euforisk sindstilstand, hallucination, irritabilitet og rastløshed.
- Personlighedsforandringer omfatter flad affekt, indifferens, personlighedsforandring og udtryksløst ansigt.
- Encefalopati omfatter amnesi, bradyfreni, konfusionstilstand, nedsat bevidsthedsniveau, opmærksomhedsforstyrrelse, encefalopati, letargi, hukommelsessvækkelse, mental svækkelse, ændringer i mental status, psykomotorisk retardering og nedsat reaktion på stimuli.
- Motorisk dysfunktion omfatter agrafi, dysgrafi, øjenlågsptose, mikrografi, motorisk dysfunktion, muskelrigiditet, muskelspasmer, muskelstramhed, muskelsvaghed, myoclonus og parkinsonisme.
- Søvnforstyrrelser omfatter hypersomni, insomni, søvnforstyrrelser og somnolens.
- Afasi omfatter afasi, dysartri, langsom tale og taleforstyrrelse.
- Kranienerveparese omfatter Bells parese, kranienervelammelse, ansigtsnervelidelse, ansigtslammelse, ansigtsparese, III nervelammelse, trigeminusparese og VI nervelammelse.

- 15 Parese omfatter hemiparese, parese og peroneusparese.
- 16 Ataksi omfatter ataksi, balanceforstyrrelse, dysmetri og gangforstyrrelse.
- 17 Perifer neuropati omfatter perifer neuropati, perifer motorisk neuropati, perifer sensorimotorisk neuropati, perifer sensorisk neuropati og polyneuropati.
- 18 Hjerterytmier omfatter atrieflimren, atrieflagren, atrioventrikulært blok af anden grad, supraventrikulær takykardi, ventrikulære ekstrasystoler og ventrikulær takykardi.
- 19 Blødning omfatter blødning på kateterstedet, cerebral blødning, conjunktival blødning, kontusion, epistaxis, øjenkontusion, hæmatemese, hæmatochezi, hæmatom, hæmaturi, hæmoptyse, blødning i den nedre del af mave-tarmkanalen, pulmonal blødning, retinal blødning, retroperitoneal blødning, subaraknoidal blødning og subdural blødning.
- 20 Dyspnø omfatter akut respirationssvigt, dyspnø, anstrengelsesudløst dyspnø, respirationssvigt, takypnø og hvæsende vejrtrækning.
- 21 Diarré omfatter colitis og diarré.
- 22 Nyresvigt omfatter akut nyreskade, forhøjet blodkreatinin, kronisk nyresygdom, nyresvigt og nedsat nyrefunktion.
- 23 Ødem omfatter ansigtsødem, væskeretention, generaliseret ødem, hypervolæmi, lokaliseret ødem, ødem, perifert ødem, ganeødem, periorbitalt ødem, perifer hævelse, lungestase og lungeødem.

Af de 196 patienter i studie MMY3002 progredierede 20 patienter, som havde højrisikosygdom, tidligt og hurtigt under bridging-terapi før infusion med CARVYKTI og fik efterfølgende behandling med CARVYKTI (se pkt. 5.1). Blandt disse patienter blev MNT rapporteret hos én patient (5 %) med let sværhedsgrad (grad 1 eller 2). CRS blev rapporteret hyppigere for grad 3 og grad 4 (25 %), herunder hændelser med CRS kompliceret af HLH (10 %) eller DIC (10 %). ICANS blev rapporteret hyppigere (35 %) og med en højere sværhedsgrad (10 %) for grad 3. Fem patienter døde af letale hændelser relateret til CARVYKTI (2 på grund af blødning i forbindelse med HLH eller DIC og 3 på grund af letale infektioner).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Cytokinfrigivelsessyndrom

CRS blev rapporteret hos 83 % af patienterne (n = 330). 79 % (n = 314) af patienterne havde CRS-hændelser, der var af grad 1 eller grad 2, 4 % (n = 15) af patienterne havde CRS-hændelser af grad 3 eller grad 4, og < 1 % (n = 1) af patienterne havde en CRS-hændelse af grad 5. Otteoghalvfems procent af patienterne (n = 323) kom sig fra CRS. Varigheden af CRS var ≤ 18 dage for alle patienter bortset fra én, som havde en varighed af CRS på 97 dage, hvilket blev kompliceret af sekundært HLH med efterfølgende dødeligt udfald. De hyppigste (≥ 10 %) tegn eller symptomer med relation til CRS omfattede pyreksi (81 %), hypotension (28 %), forhøjet aspartataminotransferase (ASAT) (12 %) og hypoxi (10 %). Se pkt. 4.4 for vejledning om monitorering og behandling.

Neurologiske toksiciteter

Neurologisk toksicitet forekom hos 23 % af patienterne (n = 89). 5 % (n = 21) af patienterne havde neurologisk toksicitet af grad 3 eller grad 4, og 2 % (n = 3) af patienterne havde neurologisk toksicitet af grad 5 (ét tilfælde skyldtes ICANS, ét skyldtes neurologisk toksicitet med igangværende parkinsonisme, og ét skyldtes encefalopati). Hertil kommer, at elleve patienter havde dødeligt udfald med igangværende neurologisk toksicitet på tidspunktet for dødsfaldet. Otte dødsfald skyldtes infektion (herunder to dødsfald hos patienter med igangværende tegn og symptomer på parkinsonisme, som beskrevet herunder) og der var ét dødsfald af hhv. respirationssvigt, hjerte- og respirationsstop og intraparenkymale blødninger. Se pkt. 4.4 for vejledning om monitorering og behandling.

Immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom (ICANS)

I de poolede studier (n = 396) forekom ICANS hos 11 % af patienterne (n = 45), hvor 2 % (n = 7) oplevede grad 3 eller 4 ICANS og < 1 % (n = 1) grad 5 ICANS. Symptomerne omfattede afasi, langsom tale, dysgrafi, encefalopati, nedsat bevidsthedsniveau og forvirring. Mediantiden fra infusion af CARVYKTI til første debut af ICANS var 8 dage (interval: 2 til 15 dage, med undtagelse af 1 patient med debut efter 26 dage), og den mediane varighed var 3 dage (interval: 1 til 29 dage, med undtagelse af 1 patient, som havde et efterfølgende dødeligt udfald efter 40 dage).

Bevægelsesrelateret og neurokognitiv toksicitet med tegn og symptomer på parkinsonisme

Af de 89 patienter i de poolede studier (n = 396), som oplevede en eller anden form for neurotoksicitet, havde ni mandlige patienter neurologisk toksicitet med adskillige tegn og symptomer

på parkinsonisme, som adskilte sig fra ICANS. De maksimale toksicitetsgrader for parkinsonisme var: grad 1 (n = 1), grad 2 (n = 2), grade 3 (n = 6). Mediantiden til debut af parkinsonisme var 38,0 dage (interval: 14 til 914 dage) fra infusion af CARVYKTI. Én patient (grad 3) døde af neurologisk toksicitet med igangværende parkinsonisme 247 dage efter administration af CARVYKTI, og to patienter (grad 2 og grad 3) med igangværende parkinsonisme døde af infektionsrelaterede årsager 162 og 119 dage efter administration af CARVYKTI. Én patient kom sig (grad 3). Hos de resterende 5 patienter var symptomerne på parkinsonisme igangværende op til 996 dage efter administration af CARVYKTI. Alle 9 patienter havde en anamnese med tidligere CRS (n = 1 grad 1; n = 6 grad 2; n = 1 grad 3; n = 1 grad 4), mens 6 af 9 patienter havde tidligere ICANS (n = 5 grad 1; n = 1 grad 3).

Guillain-Barré syndrom

I de poolede studier (n = 396) blev én patient rapporteret at have GBS efter behandling med CARVYKTI. Selv om symptomerne på GBS bedredes, efter patienten havde modtaget behandling med steroider og IVIG, døde patienten 139 dage efter administration af CARVYKTI på grund af post-gastroenteritis encefalopati med igangværende GBS-symptomer.

Perifer neuropati

I de poolede studier (n = 396) udviklede 27 patienter perifer neuropati, der viste sig som sensoriske, motoriske eller sensomotoriske neuropatier. Mediantiden til symptomdebut var 57 dage (interval: 1 til 914 dage). Den mediane varighed af perifere neuropatier var 140 dage (interval: 1 til 766 dage), herunder dem med igangværende neuropati. Af disse 27 patienter oplevede 5 grad 3 eller grad 4 perifer neuropati (som gik over hos 1 patient uden rapporteret behandling og varede ved hos de resterende 4 patienter, herunder én patient, som blev bedre efter behandling med dexamethason). Af de resterende 22 med ≤ grad 2 perifer neuropati, gik den perifere neuropati over uden rapporteret behandling hos 6 patienter og efter behandling med duloxetin hos 2 patienter, mens den varede ved hos de øvrige 10 patienter.

Kranienervepareser

I de poolede studier (n = 396) oplevede 27 patienter kranienervepareser. Mediantiden til debut var 22 dage (interval: 17 til 101 dage) efter infusion af CARVYKTI, og mediantiden til resolution var 56 dage (interval: 1 til 209 dage) efter symptomdebut.

Langvarige og tilbagevendende cytopenier

Grad 3 eller 4 cytopenier på dag 1 efter dosering, som ikke var restitueret til grad 2 eller lavere på dag 30 efter infusion af CARVYKTI, omfattede trombocytopeni (33 %), neutropeni (29 %), lymfopeni (25 %) og anæmi (3 %). Efter dag 60 efter CARVYKTI havde henholdsvis 23 %, 21 %, 7 % og 4 % af patienterne forekomst af grad 3 eller 4 lymfopeni, neutropeni, anæmi og trombocytopeni, efter den indledende restitution af deres grad 3 eller 4 cytopeni.

Tabel 5 viser incidenserne af grad 3 eller grad 4 cytopenier, der forekom efter dosering, som ikke var restitueret til grad 2 eller lavere på henholdsvis dag 30 og dag 60.

Tabel 5: Forekomst af langvarige og tilbagevendende cytopenier efter behandling med CARVYKTI (n = 396)

	Grad 3/4 (%) efter dosering på dag 1	Indledende grad 3/4 (%) ikke restitueret^a til ≤ grad 2 på dag 30	Indledende grad 3/4 (%) ikke restitueret^a til ≤ grad 2 på dag 60	Forekomst af grad 3/4 (%) > dag 60 (efter indledende restitution^a af grad 3/4)
Trombocytopeni	191 (48 %)	132 (33 %)	76 (19 %)	14 (4 %)
Neutropeni	381 (96 %)	114 (29 %)	44 (11 %)	81 (21 %)
Lymfopeni	391 (99 %)	98 (25 %)	46 (12 %)	90 (23 %)
Anæmi	180 (46 %)	11 (3 %)	12 (3 %)	26 (7 %)

^a Laboratorieresultaterne med den værste toksicitetsgrad anvendes for en kalenderdag. Definition af restitution: skal have 2 på hinanden følgende grad ≤ 2 -resultater på forskellige dage, hvis restitutionsperiode er ≤ 10 dage.
Bemærkninger: Laboratorieresultater vurderet efter dag 1 indtil dag 100 for MMY2001 og MMY2003 eller dag 112 for MMY3002, eller starten på den efterfølgende behandling, alt efter hvad der indtræffer først, er medtaget i analysen.
Trombocytopeni: Grad 3/4 – trombocytaltal $< 50\ 000$ celler/ μ l.
Neutropeni: Grad 3/4 – neutrofilital $< 1\ 000$ celler/ μ l.
Lymfopeni: Grad 3/4 – lymfocytaltal $< 0,5 \times 10^9$ celler/l.
Anæmi: Grad 3 – hæmoglobin < 8 g/dl. Grad 4 ikke defineret ved laboratorietælling i henhold til NCI-CTCAE v5.
Procentdelene er baseret på antallet af behandlede patienter.

Alvorlige infektioner

Infektioner forekom hos 52 % af patienterne (n = 206). 17 % af patienterne (n = 66) oplevede grad 3- eller grad 4-infektioner, og dødelige infektioner (covid-19-pneumoni, pneumoni, sepsis, *Clostridium difficile*-colitis, septisk shock, bronkopulmonal aspergillose, pseudomonal sepsis, neutropen sepsis og lungeabsces) forekom hos 4 % af patienterne (n = 17). De hyppigst indberettede (≥ 2 %) grad 3 eller højere infektioner var pneumoni, covid-19-pneumoni og sepsis. Febril neutropeni blev observeret hos 6 % af patienterne, hvoraf 2 % oplevede alvorlig febril neutropeni.
Se pkt. 4.4 for vejledning om monitorering og behandling.

Hypogammaglobulinæmi

I de poolede studier (n = 396) forekom hypogammaglobulinæmi hos 30 % af patienterne, hvoraf 5 % af patienterne oplevede grad 3 hypogammaglobulinæmi. Laboratorieværdierne for IgG-niveau faldt til under 500 mg/dl efter infusion hos 91 % (359/396) af de patienter, der blev behandlet med CARVYKTI. Hypogammaglobulinæmi forekom enten som en bivirkning eller som laboratorieværdier for IgG-niveau under 500 mg/dl hos 92 % (363/396) af patienterne efter infusion. Treoghalvtreds procent af patienterne fik IVIG efter CARVYKTI enten på grund af en bivirkning eller profylaktisk.
Se pkt. 4.4 for vejledning om monitorering og behandling.

Immunogenicitet

CARVYKTI's immunogenicitet er blevet evalueret med en valideret analyse til påvisning af bindende antistoffer mod CARVYKTI før dosering og på adskillige tidspunkter efter infusion. I de poolede studier (n = 363) var 23 % (83/363) af patienterne med egnede prøver positive for behandlingsbetingede anti-CAR-antistoffer. Der var ingen tydelig evidens for, at de observerede anti-CAR-antistoffer påvirker CARVYKTI's kinetik med indledende ekspansion og persistens, virkning eller sikkerhed.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen data vedrørende tegn på eller følgevirkninger efter overdosering af CARVYKTI.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, andre neoplastiske midler, ATC-kode: L01XL05

Virkningsmekanisme

CARVYKTI er en BCMA-rettet, genmodificeret autolog T-celle immunterapi, som involverer omprogrammering af en patients egne T-celler med et transgen, som koder for en kimær antigenreceptor (CAR), der identificerer og eliminerer celler, som udtrykker BCMA. BCMA udtrykkes primært på overfladen af maligne myelomatoseceller af B-afstamning samt B-celler i det sene stadium og plasmaceller. CAR-proteinet i CARVYKTI indeholder to BCMA-rettede enkeltområde-antistoffer, som er designet til at give høj aviditet mod humant BCMA, et 4-1BB co-

stimulerende domæne og et CD3-zeta (CD3 ζ)-signalerende cytoplasmisk domæne. Ved binding til BCMA-udtrykkende celler, fremmer CAR'en aktivering og ekspansion af T-celler og eliminering af målceller.

Farmakodynamisk virkning

In vitro viste eksperimenter med samdyrkning, at ciltacabtagene autoleucel-medieret cytotoxicitet og cytokinfrigivelse (interferon-gamma [IFN- γ], tumornekrosefaktor alfa [TNF- α], interleukin [IL]-2) var BCMA-afhængige.

Klinisk virkning og sikkerhed

CARTITUDE-1 (studie MMY2001)

MMY2001 var et åbent, enkeltarmet fase 1b/2-multicenterstudie, som evaluerede CARVYKTI's virkning og sikkerhed ved behandling af voksne patienter med recidiverende og refraktær myelomatose, som havde fået mindst 3 tidligere linjer af anti-myelomatosebehandling, herunder en proteasomhæmmer, et immunmodulerende middel og et anti-CD38-antistof, og som havde sygdomsprogression under, eller inden for 12 måneder efter, det sidste regime. Patienter med kendt aktiv eller tidligere signifikant sygdom i centralnervesystemet (CNS) i anamnesen, herunder CNS-myelomatose, patienter, der tidligere har været eksponeret for andre anti-BCMA behandlinger, allogen stamcelletransplantation inden for 6 måneder før aferese eller igangværende behandling med immunsuppressiva, kreatininclearance < 40 ml/min, absolut lymfocytkoncentration < 300/ μ l, levertransaminaser > 3 gange øvre normalgrænse, kardiell uddrivningsfraktion < 45 % eller med aktiv alvorlig infektion blev udelukket fra studiet.

I alt gennemgik 113 patienter leukaferese. CARVYKTI blev fremstillet til alle patienter. Seksten patienter blev ikke behandlet med CARVYKTI (n = 12 efter leukaferese og n = 4 efter lymfocytdepleterende behandling) som følge enten af patientens udtræden (n = 5), progredierende sygdom (n = 2) eller død (n = 9).

Hos de 97 behandlede patienter var mediantiden fra dagen efter modtagelse af leukaferesematerialet på fremstillingsstedet til frigivelse af lægemidlet til infusion 29 dage (interval: 23 til 64 dage), og mediantiden fra indledende leukaferese til infusion af CARVYKTI var 47 dage (interval: 41 til 167 dage).

Efter leukaferese og inden administration af CARVYKTI fik 73 af de 97 patienter (75 %) bridging-terapi. De mest almindeligt anvendte stoffer til bridging-terapi (\geq 20 % af patienterne) omfattede dexamethason: 62 patienter (63,9 %), bortezomib: 26 patienter (26,8 %), cyclophosphamid: 22 patienter (22,7 %) og pomalidomid: 21 patienter (21,6 %).

CARVYKTI blev administreret som en enkelt intravenøs infusion 5 til 7 dage efter påbegyndelsen af lymfocytdepleterende kemoterapi (cyclophosphamid 300 mg/m² intravenøst dagligt og fludarabin 30 mg/m² intravenøst dagligt i 3 dage). Syvoghalvfems patienter fik CARVYKTI ved en median dosis på $0,71 \times 10^6$ CAR-positive levedygtige T-celler/kg (interval: 0,51 til $0,95 \times 10^6$ celler/kg). Alle patienter blev hospitalsindlagt til infusion med CARVYKTI og i mindst 10 dage efter.

Tabel 6: Sammenfatning af demografiske patientoplysninger og karakteristika ved baseline

Analysesæt	Alle behandlede (n = 97)	Alle leukafererede (n = 113)
Alder (år)		
Kategori n (%)		
< 65	62 (64)	70 (62)
65 – 75	27 (28)	34 (30)
> 75	8 (8)	9 (8)
Median (interval)	61,0 (43; 78)	62 (29; 78)

Køn		
Mænd n (%)	57 (59)	65 (57,5)
Kvinder n (%)	40 (41)	48 (42,5)
Race		
Amerikansk indianer eller indfødt fra Alaska	1 (1)	1 (1)
Asiatisk	1 (1)	1 (1)
Sort eller afrikansk amerikaner	17 (17,5)	17 (15)
Indfødt fra Hawaii eller anden indfødt fra Stillehavsøerne	1 (1)	1 (1)
Hvid	69 (71)	83 (73,5)
Blandet	0	0
Ikke rapporteret	8 (8)	10 (9)
ECOG-score forud for infusion n (%)		
0	39 (40)	55 (49)
1	54 (56)	58 (51)
2	4 (4)	-
ISS-stadie ved studiets baseline n (%)		
N	97	58
I	61 (63)	32 (55)
II	22 (23)	21 (36)
III	14 (14)	5 (9)
Kreatininclearance/eGFR (MDRD) (ml/min/1,73 m²)	88,44 (41,8;	
Median (interval)	242,9)	73,61 (36,2; 177,8)
Tid siden første myelomatosediagnose til indskrivning (år)		
Median (interval)	5,94 (1,6; 18,2)	5,73 (1,0; 18,2)
Forekomst af ekstramedullære plasmacytomer n (%)		
Ja	13 (13)	NA ^a
Nej	84 (87)	NA ^a
Cytogen risiko ved studiets baseline n (%)		
Standardrisiko	68 (70)	70 (62)
Høj risiko	23 (24)	28 (25)
Del17p	19 (20)	22 (19,5)
T(4;14)	3 (3)	5 (4)
T(14;16)	2 (2)	3 (3)
Ukendt	6 (6)	15 (13)
Tumor-BCMA-ekspression (%)		
Median (interval)	80 (20; 98)	80 (20; 98)
Antal forudgående behandlingslinjer mod myelomatose		
Median (interval)	6 (3; 18)	5 (3; 18)
Tidligere behandling med PI+IMiD+anti-CD38-antistoffer n (%)	97 (100)	113 (100)
Tidligere autolog SCT n (%)	87 (90)	99 (88)
Tidligere allogen SCT n (%)	8 (8)	8 (7)
Refraktær på et hvilket som helst tidspunkt for tidligere behandling n (%)	97 (100)	113 (100)
Refraktær for PI+IMiD+anti-CD38-antistof n (%)	85 (88)	100 (88,5)
Refraktær for den sidste linje af tidligere behandling n (%)	96 (99)	112 (99)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ISS = International Staging System; PI = Proteasomhæmmer; IMiD = Immunmodulerende stof; SCT = Stamcelletransplantation; NA = Ikke relevant.

^a Plasmacytomer blev ikke vurderet før forud for lymfodepletering.

Virkningsresultaterne var baseret på den samlede responsrate som vurderet af IRC (Independent Review Committee) vha. IMWG-kriterierne (se tabel 7).

Tabel 7: Virkningsresultater for studie MMY2001

Analysesæt	Alle behandlede (n = 97)	Alle leukafererede (n = 113)
Samlet responsrate (sCR^a + VGPR + PR) n (%) 95 % CI (%)	95 (97,9) (92,7; 99,7)	95 (84,1) (76,0; 90,3)
Stringent komplet respons (sCR) ^a n (%)	80 (82,5)	80 (70,8)
Meget godt partielt respons (VGPR) n (%)	12 (12,4)	12 (10,6)
Partielt respons (PR) n (%)	3 (3,1)	3 (2,7)
Varighed af respons (DOR) (måneder)^b Median (95 % CI)	NE (28,3; NE)	-
DOR hvis bedste respons er sCR ^a (måneder) Median (95 % CI)	NE (28,3; NE)	-
Tid til respons (måneder) Median (interval)	0,95 (0,9; 10,7)	-
MRD-negativitetsrate n (%)^c 95 % CI (%)	56 (57,7) (47,3; 67,7)	56 (49,6) (40,0; 59,1)
MRD-negative patienter med sCR n (%) ^c 95 % CI (%)	42 (43,3) (33,3; 53,7)	42 (37,2) (28,3; 46,8)

CI = konfidensinterval; MRD = minimal residual sygdom; NE = ikke estimerbar

Bemærkninger: Baseret på en median opfølgingsvarighed på 28 måneder.

^a Alle komplette responser var stringente CR'er.

^b Den estimerede DOR-rate var 60,3 % (95 % CI: 49,6 %; 69,5 %) efter 24 måneder og 51,2 % (95 % CI: 39,0 %; 62,1 %) efter 30 måneder.

^c Kun MRD-vurderinger (10^{-5} testtærskel) inden for 3 måneder efter opnåelse af CR/sCR indtil død/progression/efterfølgende behandling (eksklusiv) er taget i betragtning. Alle komplette responser var stringente CR'er. MRD-negativitetsraten [(%) 95 % CI] hos evaluerbare patienter (n = 61) var 91,8 % (81,9 %; 97,3 %).

CARTITUDE-4 (Studie MMY3002)

MMY3002 er et randomiseret, åbent fase 3-multicenterstudie, der evaluerer virkningen af CARVYKTI til behandling af patienter med recidiverende og lenalidomid-refraktær myelomatose, som har fået mindst 1 tidligere linje af behandling, herunder en proteasomhæmmer og et immunmodulerende middel. I alt 419 patienter blev randomiseret til at få enten en serie af aferese, bridging-terapi, lymfocytdepleterende behandling og CARVYKTI (n = 208) eller standardbehandling, som omfattede daratumumab, pomalidomid og dexamethason eller bortezomib, pomalidomid og dexamethason efter lægens valg (n = 211).

Studiet ekskluderede patienter med kendt aktiv eller anamnese med involvering af centralnervesystemet, kliniske tegn på meningeal involvering af myelomatose, anamnese med Parkinsons sygdom eller anden neurodegenerativ sygdom, tidligere eksponering for andre anti-BCMA-behandlinger eller CAR T-cellebehandling rettet mod et hvilket som helst target, allogent stamcelletransplantation inden for 6 måneder før aferese eller igangværende behandling med immunsuppressiva eller autolog stamcelletransplantation inden for 12 uger før aferese.

Af de 419 patienter, der blev randomiseret (208 til CARVYKTI og 211 til standardbehandling), var 57 % mænd, 75 % var hvide, 3 % var sorte eller afrikansk amerikanere, og 7 % var hispanic eller latino. Medianalderen for patienterne var 61 år (interval: 28 til 80 år). Patienterne havde modtaget en median på 2 (interval: 1 til 3) tidligere linjer af behandling, og 85 % af patienterne havde tidligere fået autolog stamcelletransplantation (ASCT). Nioghalvfems procent af patienterne var refraktære over for deres sidste tidligere linje af behandling. Otteogfyrre procent var refraktære over for en proteasomhæmmer (PI), og 100 % var refraktære over for et immunmodulerende stof.

Alle 208 patienter, der blev randomiseret til CARVYKTI-armen, fik aferese. Efter aferese og inden administration af CARVYKTI fik alle 208 randomiserede patienter bridging-terapi (standardbehandling) i henhold til protokollen. Af disse 208 patienter blev 12 ikke behandlet med CARVYKTI på grund af sygdomsprogression (n = 10) eller død (n = 2), og 20 progredierede før infusion med CARVYKTI, men kunne få CARVYKTI som efterfølgende behandling.

Hos de 176 patienter, der fik CARVYKTI som forsøgsbehandling, var mediantiden fra dagen efter modtagelse af aferesemateriale på fremstillingsstedet til frigivelse af produktet til infusion 44 dage (interval: 25 til 127 dage), og mediantiden fra indledende aferese til infusion af CARVYKTI var 79 dage (interval: 45 til 246 dage).

CARVYKTI blev administreret som én i.v. infusion 5 til 7 dage efter påbegyndelse af en lymfodepleterende kemoterapi (cyclophosphamid 300 mg/m² intravenøst dagligt og fludarabin 30 mg/m² intravenøst dagligt i 3 dage) ved en median dosis på 0,71 × 10⁶ CAR-positive levedygtige T-celler/kg (interval: 0,39 til 1,07 × 10⁶ celler/kg).

Det primære effektmål var progressionsfri overlevelse (PFS) analyseret på baggrund af *Intent-to-treat*-analysesættet (tabel 8 og figur 1). Efter en medianopfølgning på 15,9 måneder var median-PFS 11,8 måneder (95 % CI: 9,7; 13,8) for standardbehandlingsarmen og NE (95 % CI: 22,8; NE) for CARVYKTI-armen (*hazard ratio*: 0,26 [95 % CI: 0,18; 0,38]). Den estimerede PFS-rate efter 12 måneder var 75,9 % (95 % CI: 69,4 %; 81,1 %) i CARVYKTI-armen og 48,6 % (95 % CI: 41,5 %; 55,3 %) i standardbehandlingsarmen. I CARVYKTI-armen blev den estimerede medianvarighed af respons (DOR) ikke nået. I standardbehandlingsarmen var den estimerede median-DOR 16,6 måneder (95 % CI: 12,9; NE). Efter en medianopfølgning på 15,9 måneder var den mediane samlede overlevelse (OS) NE (95 % CI: NE; NE) for CARVYKTI-armen og 26,7 måneder (95 % CI: 22,5; NE) for standardbehandlingsarmen (*hazard ratio*: 0,78 [95 % CI: 0,50; 1,20]; p-værdi = 0,2551). Opdaterede OS-resultater med en medianopfølgning på 28,7 måneder fremgår af tabel 8 og figur 2.

Tabel 8: Virkningsresultater for studie MMY3002 (*Intent-to-treat*-analysesæt)

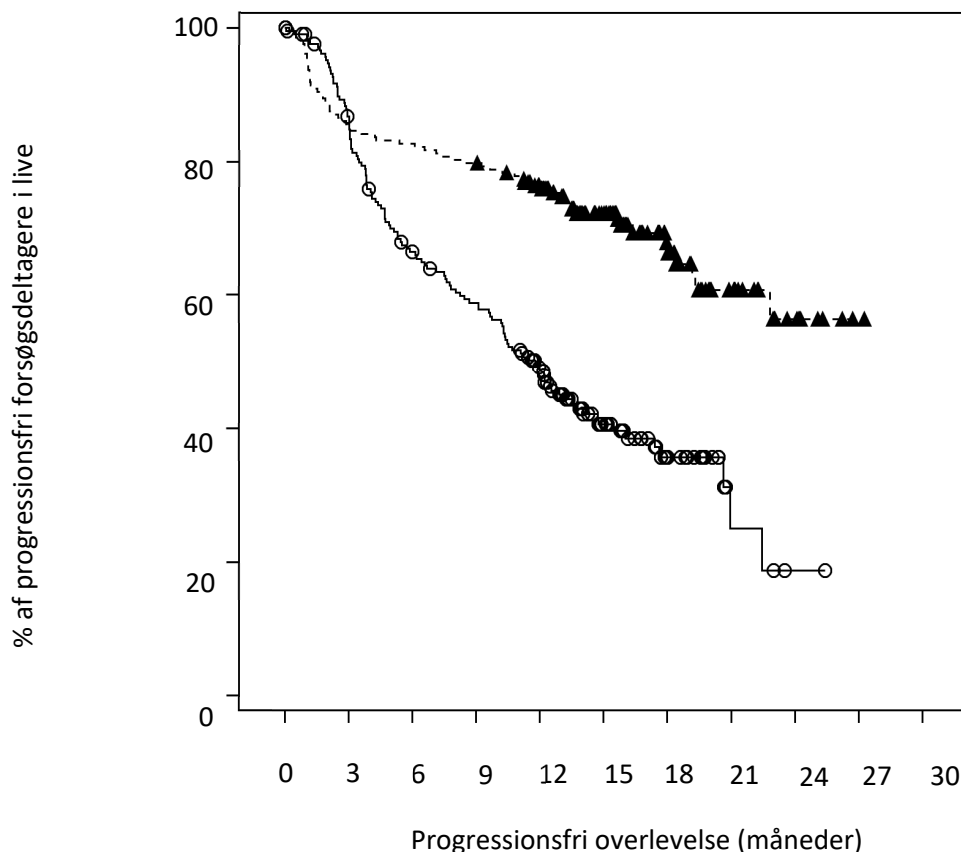
	CARVYKTI (n = 208)	Standardbehandling (n = 211)
Progressionsfri overlevelse^a		
Antal hændelser, n (%)	65 (31,3)	122 (57,8)
Median, måneder [95 % CI] ^b	NE [22,8; NE]	11,8 [9,7; 13,8]
<i>Hazard ratio</i> [95 % CI] ^c	0,26 [0,18; 0,38]	
p-værdi ^d	< 0,0001	
Rate for komplet respons eller bedre^a, % [95 % CI]	73,1 [66,5; 79,0]	21,8 [16,4; 28,0]
p-værdi ^e	< 0,0001	
Samlet responsrate (ORR)^a, % [95 % CI]	84,6 [79,0; 89,2]	67,3 [60,5; 73,6]
p-værdi ^e	< 0,0001	
Samlet MRD-negativitetsrate, % [95 % CI]	60,6 [53,6; 67,3]	15,6 [11,0; 21,3]
p-værdi ^f	< 0,0001	
Samlet overlevelse (OS)		
Antal hændelser, n (%)	48 (23,1)	77 (36,5)
Median, måneder [95 % CI] ^b	NE [NE; NE]	NE [34,0; NE]
<i>Hazard ratio</i> [95 % CI] ^g	0,57 [0,40; 0,83]	

NE = ikke estimerbar; CI = konfidensinterval; MRD = minimal restsygdom

Bemærkninger: PFS, responsrate og MRD-negativitetsrate baseret på en median opfølgingsvarighed på 15,9 måneder. Samlet overlevelse baseret på en median opfølgingsvarighed på 28,7 måneder.

- ^a I henhold til konsensus fra International Myeloma Working Group (IMWG), vurderet ved hjælp af computeriseret algoritme.
- ^b Kaplan-Meier-estimat.
- ^c Baseret på en stratificeret Cox proportional *hazards*-model, som kun inkluderede PFS-tilfælde, der opstod mere end 8 uger efter randomisering. En *hazard ratio* < 1 indikerer en fordel for CARVYKTI-armen. For alle stratificerede analyser var stratificeringen baseret på investigators valg (PvD eller DPd), ISS-stadieinddeling (I, II, III) og antallet af tidligere linjer (1 kontra 2 eller 3) som randomiseret.
- ^d Stratificeret vægget log-rank-test (vægt på 0 i log-rank-statistikken for de første 8 uger efter randomisering og 1 derefter).
- ^e Stratificeret Cochran-Mantel-Haenszel Chi-Squared test.
- ^f Fishers eksakte test.
- ^g Baseret på en stratificeret Cox proportional *hazards*-model. En *hazard ratio* < 1 indikerer en fordel for CARVYKTI-armen.

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for PFS i studie MMY3002 (*Intent-to-treat*-analysesæt)



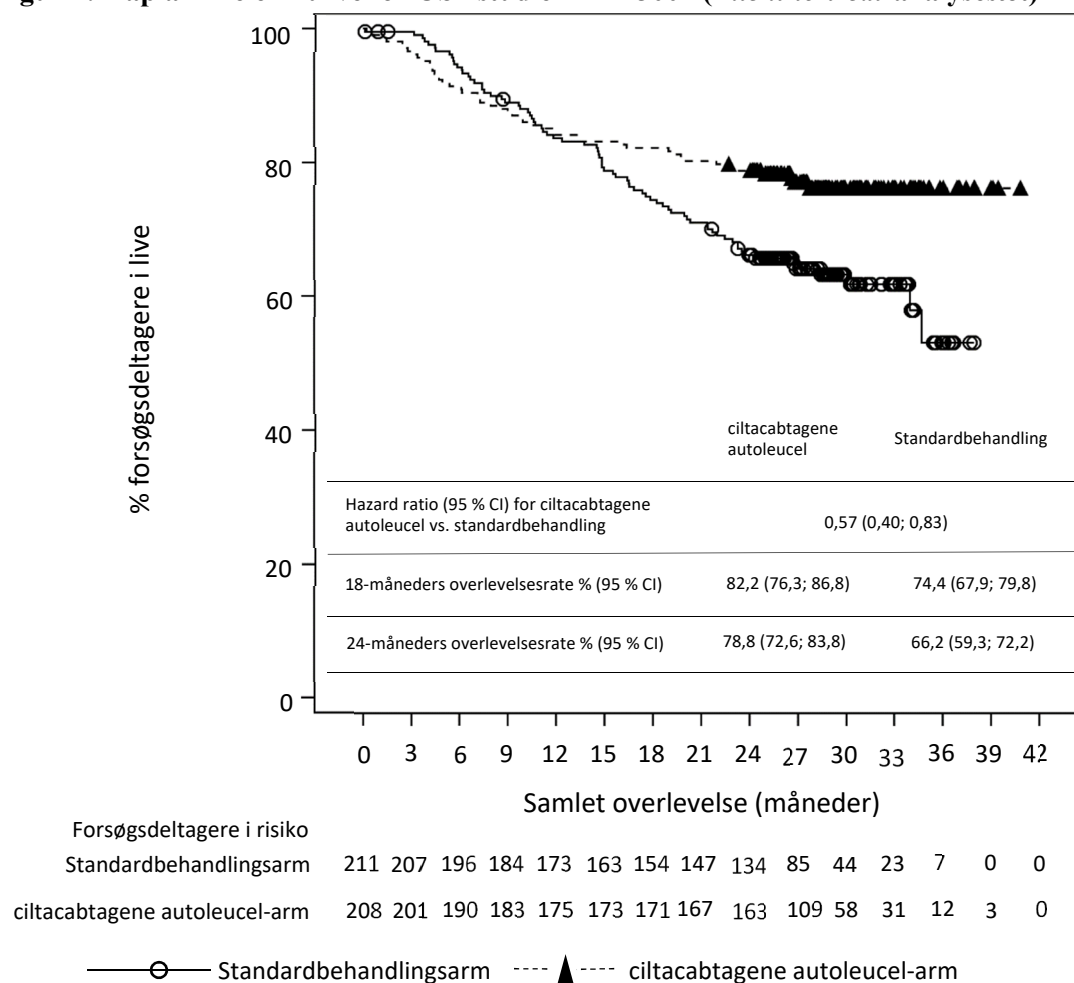
Forsøgsdeltagere i risiko												
Standardbehandlingsarm		211	176	133	116	88	46	20	4	1	0	0
ciltacabtagene autoleucel-arm		208	177	172	166	146	94	45	22	9	1	0

—○— Standardbehandlingsarm - - - - ▲ - - - - ciltacabtagene autoleucel-arm

Bemærk: *Intent-to-treat*-analysesættet består af forsøgsdeltagere, der blev randomiseret i studiet.

Af de 176 patienter, der fik CARVYKTI som forsøgsbehandling, var medianen for progressionsfri overlevelse (PFS) ikke estimerbar (95 % CI: ikke estimerbar; ikke estimerbar) med en 12 måneders PFS-rate på 89,7 %. Den samlede responsrate (ORR) hos disse patienter var 99,4 % (95 % CI: 96,9 %; 100,0 %). Andelen af CR/sCR var 86,4 % (95 % CI: 80,4 %; 91,1 %).

Figur 2: Kaplan-Meier-kurve for OS i studie MMY3002 (*Intent-to-treat*-analysesæt)



Bemærk: *Intent-to-treat*-analysesættet består af forsøgsdeltagere, der blev randomiseret i studiet. Samlet overlevelse baseret på en median opfølgingsvarighed på 28,7 måneder.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med CARVYKTI i alle undergrupper af den pædiatriske population ved myelomatose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

CARVYKTI's farmakokinetik blev vurderet hos 97 voksne patienter med recidiverende eller refraktær myelomatose i studie MMY2001, som fik en enkelt infusion af CARVYKTI med en median dosis på $0,71 \times 10^6$ CAR-positive levedygtige T-celler/kg (interval: $0,51 \times 10^6$ til $0,95 \times 10^6$ celler/kg).

Efter en enkelt infusion udviste CARVYKTI en indledende ekspansionsfase efterfulgt af en hurtig nedgang og derefter en langsommere nedgang. Der blev dog observeret høj variabilitet mellem de enkelte patienter.

Tabel 9: Farmakokinetiske parametre for CARVYKTI hos patienter med myelomatose

Parameter	Sammenfattende statistik	n = 97
C_{max} (kopier/ μ g genom-DNA)	Middeltal (SD); n	48 692 (27 174); 97
t_{max} (dag)	Median (interval); n	12,71 (8,73 – 329,77); 97
AUC _{0-28d} (kopier*dag/ μ g genom-DNA)	Middeltal (SD); n	504 496 (385 380); 97
AUC _{0-last} (kopier*dag/ μ g genom-DNA)	Middeltal (SD); n	1 098 030 (1 387 010); 97
AUC _{0-6m} (kopier*dag/ μ g genom-DNA)	Middeltal (SD); n	1 033 373 (1 355 394); 96
$t_{1/2}$ (dag)	Middeltal (SD); n	23,5 (24,2); 42

t_{last} (dag)	Median (interval); n	125,90 (20,04 – 702,12); 97
-------------------------	----------------------	-----------------------------

Efter celleekspansionen blev CARVYKTI's persistensfase observeret for alle patienter. På tidspunktet for analysen (n = 65) var mediantiden for tilbagevenden af CAR-transgenniveauer i perifert blod til baseline-niveauer før dosering ca. 100 dage (interval: 28-365 dage) efter infusion. Farmakokinetikken for CARVYKTI blev evalueret hos 176 voksne patienter med lenalidomid-refraktær myelomatose i MMY3002 og resultaterne var generelt i overensstemmelse med dem i studie MMY2001.

Påviselige CARVYKTI-eksponeringer i knoglemarv indikerer en fordeling af CARVYKTI fra den systemisk cirkulation til knoglemarven. På samme måde som for transgenniveauer i blod faldt transgenniveauerne i knoglemarv over tid og udviste høj variabilitet mellem de enkelte patienter.

Særlige populationer

CARVYKTI's farmakokinetik (C_{max} og AUC_{0-28d}) blev ikke påvirket af alder (interval: 27-78 år, herunder patienter i alderen < 65 år (n = 215; 64,8 %), 65-75 år (n = 105; 31,6 %) og > 75 år (n = 12; 3,6 %).

Ligeledes blev CARVYKTI's farmakokinetik (C_{max} og AUC_{0-28d}) ikke påvirket af køn, legemsvægt og race.

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført studier med CARVYKTI ved nedsat nyrefunktion. CARVYKTI's C_{max} og AUC_{0-28d} hos patienter med let nedsat nyrefunktion ($60 \text{ ml/min} \leq \text{kreatininclearance [CRCL]} < 90 \text{ ml/min}$) eller moderat nedsat nyrefunktion ($30 \text{ ml/min} \leq \text{kreatininclearance} < 60 \text{ ml/min}$) var de samme som for patienter med normal nyrefunktion ($\text{CRCL} \geq 90 \text{ ml/min}$).

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført studier med CARVYKTI ved nedsat leverfunktion. CARVYKTI's C_{max} og AUC_{0-28d} var ens hos patienter med let nedsat leverfunktion [(total bilirubin \leq øvre normalgrænse (ULN) og aspartataminotransferase $>$ ULN) eller (ULN $<$ total bilirubin \leq 1,5 gange ULN)] og patienter med normal leverfunktion.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

CARVYKTI består af modificerede humane T-celler, og derfor er der ingen repræsentative *in vitro*-analyser, *ex vivo*-modeller eller *in vivo*-modeller, der nøjagtigt kan bedømme de toksikologiske karakteristika ved det humane produkt. Derfor er der ikke udført traditionelle toksikologiske studier, som anvendes i udvikling af lægemidler.

Karcinogenicitet og mutagenicitet

Der er ikke udført studier af genotoksicitet eller karcinogenicitet.

Risikoen for forekomst af insertionel mutagenese under fremstilling af CARVYKTI efter transduktion af autologe humane T-celler med en integrerende lentiviral vektor (LV), blev vurderet ved at evaluere vektorens integrationsmønster i præinfusions-CARVYKTI. Denne analyse af indsætningsstedet i genomet blev udført på CARVYKTI-produkter fra 7 prøver fra 6 myelomatosepatienter og fra 3 prøver fra 3 raske donorer. Der var ingen evidens for præferentiel integration nær vigtige gener.

Reproduktionstoksikologi

Der er ikke udført dyreforsøg af reproduktions- og udviklingstoksicitet med CARVYKTI. Der er ikke udført studier til vurdering af CARVYKTI's indvirkning på fertiliteten.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Cryostor CS5 (indeholder dimethylsulfoxid)

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

9 måneder.

Efter optøning: højst 2,5 time ved stuetemperatur (20 °C til 25 °C). CARVYKTI-infusionen skal administreres straks efter optøning, og infusionen skal være afsluttet efter senest 2,5 time.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

CARVYKTI skal opbevares og transporteres i dampfasen af flydende nitrogen (≤ -120 °C) og skal forblive nedfrosset, indtil patienten er klar til behandling, for at sikre at der er levedygtige celler til rådighed til patientadministration.

Optøet lægemiddel må ikke omrystes, genfryses eller opbevares i køleskab.

Opbevar infusionsposen i kryo-kassetten af aluminium.

Opbevaringsforhold efter optøning af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser og specielt udstyr til anvendelse, administration eller implantation

Infusionspose af ethylenvinylacetat (EVA) med forseglede tilførselsslange og to tilgængelige gennemboringsporte, indeholdende enten 30 ml (50 ml-pose) eller 70 ml (250 ml-pose) celledispersion.

Hver infusionspose er pakket i en kryo-kassette af aluminium.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

CARVYKTI må ikke bestråles, da bestråling kan inaktivere lægemidlet.

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal træffes før håndtering og administration af lægemidlet
CARVYKTI skal transporteres inden for behandlingsstedet i lukkede, brudsikre og lækagesikre beholdere.

Dette lægemiddel indeholder humane blodceller. Sundhedspersoner, der håndterer CARVYKTI, skal træffe passende forholdsregler (bære handsker, beskyttelsesdragt og øjenværn) for at undgå potentiel overførsel af infektionssygdomme.

CARVYKTI skal til enhver tid holdes ved ≤ -120 °C, indtil posens indhold optøs til infusion.

Klargøring inden administration

Timing af optøning og infusion af CARVYKTI skal koordineres. Infusionstidspunktet skal bekræftes på forhånd, og starttidspunktet for optøning skal tilpasses, så CARVYKTI er tilgængeligt til infusion, når patienten er klar. Når lægemidlet er optøet, skal det administreres straks, og infusionen skal være afsluttet efter senest 2,5 time.

- Inden klargøring af CARVYKTI skal patientens identitet bekræftes ved at matche patientens identitet med patientidentifikatorerne på CARVYKTI kryo-kassetten og batchinformationsarket.

CARVYKTI-infusionsposen må ikke tages ud af kryo-kassetten, hvis oplysningerne på den patientspecifikke etiket ikke matcher den tilsigtede patient.

- Når patientidentifikationen er bekræftet, skal CARVYKTI-infusionsposen tages ud af kryo-kassetten.
- Infusionsposen skal kontrolleres for eventuelle brud på beholderens integritet, såsom brud eller revner, inden og efter optøning. Produktet må ikke administreres, hvis posen ikke er intakt. Hvis det er tilfældet, skal **Janssen-Cilag International NV** kontaktes.

Optøning

- Inden optøning skal infusionsposen anbringes i en plastpose, der kan forsegles.
- CARVYKTI skal optøs ved $37\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ vha. enten et vandbad eller en tøroptøningsanordning, indtil der ikke er synlig is i infusionsposen. Den samlede tid fra påbegyndelse af optøning til fuldførelse af optøning må ikke overstige 15 minutter.
- Infusionsposen skal tages ud af den forseglede plastpose og aftørres. Infusionsposens indhold skal blandes forsigtigt for at dispergere klumper af cellemateriale. Hvis der stadig er synlige celleklumper, skal posens indhold fortsat blandes forsigtigt. Små klumper af cellemateriale skal dispergeres ved forsigtig, manuel blanding. CARVYKTI må ikke omhældes med filter til en anden beholder, vaskes, centrifugeres og/eller resuspenderes i nyt medie inden infusionen.
- Efter optøning må lægemidlet ikke genfryses eller opbevares i køleskab.

Administration

- CARVYKTI er udelukkende til autolog engangsanvendelse.
- Det skal sikres, at der er adgang til tocilizumab og nødudstyr inden infusionen og i restitutionsperioden.
- Bekræft patientens identitet i forhold til patientidentifikatorerne på CARVYKTI-infusionsposen og batchinformationsarket. CARVYKTI må ikke infunderes, hvis oplysningerne på den patientspecifikke etiket ikke matcher den tilsigtede patient.
- Når indholdet af CARVYKTI-posen er tørt op, skal hele indholdet administreres som en intravenøs infusion på højst 2,5 timer ved stuetemperatur (20 °C til 25 °C) ved brug af infusionssæt med inline-filter. Infusionen tager som regel mindre end 60 minutter.
- Der må IKKE anvendes et leukocytdepleterende filter.
- Bland forsigtigt posens indhold under infusion af CARVYKTI for at dispergere celleklumper.
- Når hele posens indhold er infunderet, skylles administrationsslangen, inklusive inline-filteret, med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, for at sikre, at hele lægemidlet er blevet tilført.

Forholdsregler, der skal træffes i forbindelse med bortskaffelse af lægemidlet

Ikke anvendt lægemiddel og alt materiale, der har været i kontakt med CARVYKTI (fast og flydende affald), skal håndteres og bortskaffes som potentielt infektiøst affald i overensstemmelse med lokale retningslinjer om håndtering af humant materiale.

Foranstaltninger, der skal træffes i tilfælde af utilsigtet eksponering

Ved utilsigtet eksponering skal de lokale retningslinjer for håndtering af humant materiale følges. Arbejdsflader og materialer, som potentielt har været i kontakt med CARVYKTI, skal dekontamineres med passende desinfektionsmiddel.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1648/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 25. maj 2022

Dato for seneste fornyelse: 11. marts 2024

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

MM/ÅÅÅÅ

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

Janssen Pharmaceuticals Inc.
1000 U.S. Route 202 South
Raritan, NJ, USA 08869

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Holland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene til indsendelse af PSURs for dette lægemiddel er beskrevet i Artikel 9 i forordningen (EC) No 507/2006 og, i overensstemmelse hermed, skal markedsføringsindehaveren (MAH) indsende PSURs hver 6. måned.

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Kontrolleret distributionsprogram og tilgængelighed af tocilizumab

For at minimere risiciene for CRS (herunder HLH) og neurotoksicitet (herunder ICANS og anden neurotoksicitet) forbundet med behandling med CARVYKTI vil indehaveren af markedsføringstilladelsen sikre, at centre, som dispenserer CARVYKTI, er kvalificerede ifølge det aftalte kontrollerede distributionsprogram, ved at:

- sikre umiddelbar adgang på stedet til én dosis tocilizumab pr. patient inden infusion af CARVYKTI. Behandlingscentret skal have adgang til yderligere en dosis tocilizumab inden for 8 timer efter hver forudgående dosis. I det usædvanlige tilfælde, at tocilizumab er utilgængeligt som følge af en forsyningsvanskelighed, der er anført i Det Europæiske Lægemiddelagenturs katalog over forsyningsvanskeligheder (EMA shortage catalogue), vil indehaveren af markedsføringstilladelsen sikre, at velegnede alternative midler til behandling af CRS i stedet for tocilizumab er tilgængelige på stedet.

CARVYKTI vil kun blive leveret til centre, som er kvalificeret, og kun, hvis de sundhedspersoner, som er involveret i behandlingen af en patient, har gennemført uddannelsesprogrammet for sundhedspersoner.

Uddannelsesprogram: Forud for lanceringen af CARVYKTI i de enkelte medlemslande skal indehaveren af markedsføringstilladelsen aftale uddannelsesmaterialernes indhold og format med den nationale kompetente myndighed.

Uddannelsesprogram til sundhedspersoner

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at der i alle medlemsstater, hvor CARVYKTI markedsføres, foreligger en vejledning til alle sundhedspersoner, som forventes at ordinere, dispensere og administrere CARVYKTI:

- for at øge opmærksomheden omkring CRS (herunder HLH) og neurotoksicitet (herunder ICANS og anden neurotoksicitet) og passende overvågning, forebyggelse og behandling heraf, herunder vigtigheden af tilgængelighed af tocilizumab på stedet, inden en patient behandles.
- for at tilvejebringe relevante oplysninger til patientrådgivning.
- om indberetning af disse alvorlige bivirkninger forbundet med CARVYKTI.
- for at sikre at der inden behandling af en patient er adgang til tocilizumab til hver patient på stedet. I det usædvanlige tilfælde, at tocilizumab er utilgængeligt som følge af en forsyningsvanskelighed, der er anført i Det Europæiske Lægemiddelagenturs katalog over forsyningsvanskeligheder (EMA shortage catalogue), skal det sikres, at velegnede alternative midler til behandling af CRS er tilgængelige på stedet.

Oplæring i håndtering af lægemidlet

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle sundhedspersoner og andet personale, som har med transport, opbevaring, optøning, klargøring eller håndtering af CARVYKTI at gøre, modtager oplæring:

- for at øge opmærksomheden på den vigtige potentielle risiko for nedsat cellelevedygtighed som følge af forkert håndtering eller klargøring af lægemidlet.
- for at vejlede i sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering eller administration af CARVYKTI (f.eks. hvordan lægemidlet kontrolleres inden administration, hvordan det optøes og hvordan det administreres).

Uddannelsesprogram til patienter

Information og forklaring til patienterne om:

- risiciene for CRS (herunder HLH) og neurotoksicitet (herunder ICANS og anden neurotoksicitet) forbundet med CARVYKTI og øge opmærksomheden på symptomer, som

- kræver øjeblikkelig lægehjælp.
- behovet for altid at have patientkortet på sig og vise det til alle sundhedspersoner, der giver behandling (herunder akut), så sundhedspersonen kan kontakte den sundhedsperson, som står for CAR-T-behandlingen.
- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Med henblik på yderligere karakterisering af CARVYKTI's langsigtede sikkerhed og virkning hos populationen med recidiverende og refraktær myelomatose, som er indenfor indikationen, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende resultaterne af det langsigtede opfølgingsstudie for deltagere, der tidligere er blevet behandlet med ciltacabtagene autoleucel.	Juni 2043
Med henblik på yderligere karakterisering af CARVYKTI's langsigtede sikkerhed hos populationen med recidiverende og refraktær myelomatose som er indenfor indikationen, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen gennemføre og indsende resultaterne af et observerende sikkerhedsstudie efter tilladelse til markedsføring på baggrund af et register.	December 2042
Med henblik på yderligere karakterisering af CARVYKTI's langsigtede sikkerhed hos populationen med recidiverende og refraktær myelomatose, som er indenfor indikationen, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen gennemføre og indsende resultaterne af et observerende sikkerhedsstudie efter tilladelse til markedsføring, som er baseret på patientdata primært fra EU-området.	December 2042

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERBEHOLDER (KRYO-KASSETTE)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ celler infusionsvæske, dispersion
ciltacabtagene autoleucel (CAR+ levedygtige T-celler)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Dette lægemiddel indeholder celler af human oprindelse.

Autologe humane T-celler genetisk modificeret *ex vivo* vha. en lentiviral vektor, som koder for en anti-BCMA kimær antigenreceptor (CAR).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Cryostor CS5 (indeholder dimethylsulfoxid).

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusionsvæske, dispersion

30 ml eller 70 ml celledispersion pr. pose.

Se batchinformationsarket.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Må ikke bestråles.

Må IKKE anvendes med et leukocytdepleterende filter.

Må ikke omrystes.

Må ikke opbevares i køleskab.

Identificer den tilsigtede modtager og produktet omhyggeligt.

Læs indlægssedlen inden brug.

Intravenøs anvendelse.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Udelukkende til autolog anvendelse.

8. UDLØBSDATO

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares og transporteres nedfrosset ≤ -120 °C i dampfasen af flydende nitrogen.
Optø ikke lægemidlet, før det skal anvendes.
Må ikke genfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Dette lægemiddel indeholder humane blodceller. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for håndtering af affald fra humant materiale.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU1/22/1648/001

13. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Lot:
Patientens navn:
Patientens fødselsdato:
SEC:
Pose-ID:
Ordre-ID:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**INFUSIONSPOSE****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

CARVYKTI $3,2 \times 10^6$ - 1×10^8 celler infusionsvæske, dispersion
ciltacabtagene autoleucel (CAR+ levedygtige T-celler)
Udelukkende til intravenøs anvendelse.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP:

4. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Lot:
Patientens navn:
Patientens fødselsdato:
SEC:
Pose-ID:
Ordre-ID:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

30 ml eller 70 ml celledispersion pr. pose.
Se batchinformationsarket.

6. ANDET

Udelukkende til autolog anvendelse.
Bekræft patientens ID.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ BATCHINFORMATIONSKARTET, DER INDGÅR I HVER FORSENDELSE TIL EN PATIENT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ celler infusionsvæske, dispersion
ciltacabtagene autoleucel (CAR+ levedygtige T-celler)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Autologe humane T-celler genetisk modificeret *ex vivo* vha. en lentiviral vektor, som koder for en anti-BCMA kimær antigenreceptor (CAR).
Dette lægemiddel indeholder celler af human oprindelse.

3. LÆGEMIDLETS INDHOLD EFTER VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHED OG DOSIS

	Pose-ID	Patientens vægt (kg)	Samlet volumen (ml)	Produktdosis pr. pose

Én kryo-kassette af aluminium indeholdende én individuelt emballeret steril infusionspose.

Måldosis er $0,75 \times 10^6$ CAR-positive levedygtige T-celler/kg legemsvægt (uden at overstige 1×10^8 CAR-positive levedygtige T-celler).

Patienter på 100 kg og derunder: $0,5 - 1 \times 10^6$ CAR-positive levedygtige T-celler/kg legemsvægt.
Patienter over 100 kg: $0,5 - 1 \times 10^8$ CAR-positive levedygtige T-celler (ikke vægtbaseret).

4. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse.

5. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

GEM DETTE DOKUMENT, OG SØRG FOR AT HAVE DET KLAR TIL ADMINISTRATION AF CARVYKTI

Udelukkende til autolog anvendelse.

Må ikke bestråles.

Må IKKE anvendes med et leukocytdepleterende filter.

Må ikke omrystes.

Må ikke opbevares i køleskab.

Identificer den tilsigtede modtager og produktet omhyggeligt.

6. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares og transporteres nedfrosset (≤ -120 °C). Opbevar infusionsposen i kryo-kassetten af aluminium, indtil den er klar til optøning og administration. Anbring infusionsposen i en plastpose, der

kan forsegles, inden optøning. Bryd ikke forseglingen på posen, før optøningen er udført. Må ikke genfryses efter optøning.

7. UDLØBSDATO OG ANDRE BATCHSPECIFIKKE OPLYSNINGER

Fremstillet af:	
Fremstillingsdato:	
Udløbsdato:	DD/MMM/ÅÅÅÅ

8. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Dette lægemiddel indeholder humane blodceller. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for håndtering af affald fra humant materiale.

9. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

PATIENTINFORMATION

Lot:

Patientens navn:

Patientens fødselsdato:

SEC:

Ordre-ID:

10. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

11. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1648/001

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ celler infusionsvæske, dispersion ciltacabtagene autoleucel (CAR+ levedygtige T-celler)

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i pkt. 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se pkt. 4.
- Lægen eller sygeplejersken udleverer et patientkort til dig, som indeholder vigtige sikkerhedsoplysninger om behandlingen med CARVYKTI. Læs det grundigt, og følg dets instruktioner.
- Hav altid patientkortet på dig, og vis det altid til alle læger og sygeplejersker, du går til konsultation hos eller behandles af, eller hvis du skal på hospitalet.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få CARVYKTI
3. Sådan gives CARVYKTI
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

- CARVYKTI er en type lægemiddel, som kaldes ”genmodificeret celleterapi”, og som er fremstillet specielt til dig fra dine egne hvide blodlegemer, kaldet T-celler.
- CARVYKTI anvendes til at behandle voksne patienter med en knoglemarvskræft, som kaldes myelomatose. Det gives, når mindst én anden behandling ikke har virket.

Sådan virker CARVYKTI

- De hvide blodlegemer, der tages fra dit blod, modificeres på laboratoriet, hvor der indsættes et gen, som gør dem i stand til at danne et protein, der kaldes kimærisk antigenreceptor (CAR).
- CAR kan binde til et specifikt protein på overfladen af myelomceller, så dine hvide blodlegemer kan genkende og angribe myelomcellerne.

2. Det skal du vide, før du begynder at få CARVYKTI

Du må ikke få CARVYKTI

- hvis du er allergisk over for et af indholdsstofferne i dette lægemiddel (angivet i pkt. 6).
- hvis du er allergisk over for et af indholdsstofferne i de lægemidler, du vil få for at reducere antallet af hvide blodlegemer i dit blod (lymfodepleterende behandling) inden behandlingen med CARVYKTI (se også pkt. 3, Sådan gives CARVYKTI).

Spørg lægen til råds, hvis du tror, at du måske er allergisk.

Advarsler og forsigtighedsregler

Fortæl det til lægen, før du får CARVYKTI, hvis du:

- har eller har haft problemer med nervesystemet – for eksempel anfald, slagtilfælde, nyligt eller forværret hukommelsestab
- har problemer med lungerne, hjertet eller blodtrykket (for højt eller for lavt)
- har problemer med leveren eller nyrerne
- har tegn eller symptomer på graft-versus-host-sygdom. Dette sker, hvis transplantationscellerne angriber din krop, hvilket forårsager symptomer såsom udslæt, kvalme, opkastning, diarré og blodig afføring.

Tal med lægen, inden du får CARVYKTI, hvis noget af ovenstående passer på dig (eller hvis du er i tvivl).

Prøver og kontroller

Inden du får CARVYKTI, vil lægen:

- kontrollere niveauet af blodlegemer i dit blod
- kontrollere dine lunger, dit hjerte og dit blodtryk
- se efter tegn på infektion – hvis du har en infektion, vil den blive behandlet, inden du får CARVYKTI
- kontrollere, om din kræft er i forværring
- kontrollere, om du har hepatitis B-, hepatitis C- eller hiv-infektion
- kontrollere, om du er blevet vaccineret inden for de seneste 6 uger, eller om der er planer om, at du skal vaccineres inden for de næste par måneder.

Efter behandling med CARVYKTI, vil lægen:

- regelmæssigt kontrollere dit blod, da antallet af blodlegemer og andre komponenter i blodet kan falde.

Fortæl det til lægen med det samme, hvis du får feber, kulderystelser eller andre tegn eller symptomer på en infektion, hvis du føler dig træt eller hvis du får blå mærker eller bløder.

Vær opmærksom på alvorlige bivirkninger

Der er alvorlige bivirkninger, som du skal fortælle lægen eller sygeplejersken om med det samme, og som kan medføre at du skal i lægelig behandling med det samme. Se ”Alvorlige bivirkninger” i pkt. 4.

Børn og unge

CARVYKTI må ikke bruges til børn og unge under 18 år, da lægemidlet ikke er blevet undersøgt i denne aldersgruppe, og det ikke vides, om det er sikkert og virker.

Brug af anden medicin sammen med CARVYKTI

Fortæl det altid til lægen eller sygeplejersken, før du får CARVYKTI, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Det er især vigtigt, at du fortæller lægen eller sygeplejersken, hvis du tager:

- lægemidler, som svækker immunsystemet, såsom kortikosteroider.

Disse lægemidler kan forstyrre virkningen af CARVYKTI.

Brug af vacciner sammen med CARVYKTI

Du må ikke få visse vacciner, som kaldes levende vacciner:

- i de 6 uger op til du skal have det korte behandlingsforløb med kemoterapi (kaldet lymfodepleterende kemoterapi), som skal gøre din krop klar til CARVYKTI-cellerne.
- efter behandlingen med CARVYKTI, mens dit immunsystem kommer sig.

Fortæl det til lægen, hvis du skal vaccineres.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen til råds, før du får dette lægemiddel.

- Det skyldes, at man ikke ved, hvordan CARVYKTI påvirker gravide eller ammende kvinder.

- CARVYKTI kan skade det ufødte barn eller det ammede barn.

Hvis du bliver gravid eller har mistanke om, at du er blevet gravid, efter behandlingen med CARVYKTI, skal du fortælle det til lægen med det samme.

Du skal have taget en graviditetstest, inden behandlingen starter. Du må kun få CARVYKTI, hvis testen viser, at du ikke er gravid.

Hvis du har fået behandling med CARVYKTI, skal du drøfte eventuelle planer om graviditet i fremtiden med lægen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

CARVYKTI kan i udtalt grad påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller bruge værktøj eller maskiner, da det kan give bivirkninger, som kan:

- få dig til at føle dig træt
- give dig problemer med at holde balancen og med koordinationsevnen
- få dig til at føle dig forvirret, kraftesløs eller svimmel.

Du må ikke føre motorkøretøj eller bruge værktøj eller maskiner indtil mindst 8 uger efter, at du har fået CARVYKTI, og hvis disse symptomer vender tilbage.

CARVYKTI indeholder dimethylsulfoxid (DMSO) og kanamycin

Dette lægemiddel indeholder DMSO (et stof, som bruges til at konservere frosne celler), og det kan indeholde spor af kanamycin (et såkaldt aminoglycosid-antibiotikum), som begge nogle gange kan give allergiske reaktioner. Lægen vil overvåge dig for eventuelle tegn på en allergisk reaktion.

3. Sådan gives CARVYKTI

Du vil altid få CARVYKTI af en sundhedsperson på et godkendt behandlingscenter.

Fremstilling af CARVYKTI fra dine egne blodlegemer

CARVYKTI fremstilles ud fra dine egne hvide blodlegemer. Blodlegemerne bliver indsamlet fra dig, så de kan blive brugt til at fremstille lægemidlet.

- Lægen vil tappe noget af dit blod med et kateter (en slange), som anlægges i en af dine blodårer.
- Nogle af de hvide blodlegemer separeres fra blodet – resten af dit blod sendes tilbage i kroppen via blodåren. Denne proces kaldes "leukaferese".
- Processen kan tage 3 til 6 timer og skal måske gentages.
- De hvide blodlegemer sendes til fremstillingscenteret, hvor de modificeres for at fremstille CARVYKTI. Denne proces tager ca. 4 uger.
- Mens CARVYKTI fremstilles, får du måske andre lægemidler til behandling af myelomatosen. Dette gøres, for at kræften ikke skal blive værre.

Lægemidler, der gives inden behandlingen med CARVYKTI

Et par dage inden – Du vil få en behandling, som kaldes "lymfodepleterende behandling", for at gøre kroppen klar til at få CARVYKTI. Denne behandling reducerer antallet af hvide blodlegemer i blodet, så de genmodificerede hvide blodlegemer i CARVYKTI kan vokse i antal, når de returneres til din krop.

30 til 60 minutter inden – Du vil måske få andre lægemidler. Disse kan omfatte:

- Antihistaminer, som er lægemidler mod en allergisk reaktion – for eksempel diphenhydramin
- lægemidler mod feber – for eksempel paracetamol.

Lægen eller sygeplejersken vil omhyggeligt kontrollere, at den CARVYKTI-behandling, du får, stammer fra dine egne hvide blodlegemer.

Sådan vil du få CARVYKTI

CARVYKTI er en engangsbehandling. Du vil ikke få den igen.

- Lægen eller sygeplejersken vil give dig CARVYKTI via et drop i en blodåre. Det kaldes en ”intravenøs infusion” og varer som regel under 60 minutter.
CARVYKTI er den genmodificerede udgave af dine hvide blodlegemer.
- Den sundhedsperson, der håndterer CARVYKTI, vil træffe passende sikkerhedsforanstaltninger for at forebygge risikoen for overførsel af smitsomme sygdomme.
- Vedkommende vil også følge de lokale retningslinjer vedrørende rengøring eller bortskaffelse af materiale, der har været i kontakt med CARVYKTI.

Når du har fået CARVYKTI

- Du skal planlægge at opholde dig i nærheden af det hospital, hvor du blev behandlet, i mindst 4 uger efter, at du har fået CARVYKTI.
 - Du skal møde på hospitalet hver dag i mindst 14 dage, efter at du har fået CARVYKTI. Dette skyldes, at lægen skal kunne undersøge, om din behandling virker, og behandle dig, hvis du får bivirkninger. Hvis du udvikler alvorlige bivirkninger, skal du måske blive på hospitalet, indtil dine bivirkninger er under kontrol, og det er sikkert for dig at forlade hospitalet.
 - Hvis du glemmer en aftale, skal du hurtigst muligt ringe til lægen eller det godkendte behandlingscenter for at aftale en ny tid.
- Du vil blive bedt om at indskrive dig i et register i mindst 15 år, så vi kan overvåge dit helbred og få en bedre forståelse af, hvordan CARVYKTI virker på lang sigt.
- At du har CARVYKTI i blodet kan betyde, at visse hiv-test på markedet giver et fejlagtigt hiv-positivt svar, selvom du er hiv-negativ.
- Du må ikke donere blod, organer, væv eller celler til transplantationer, efter at du har fået CARVYKTI.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. CARVYKTI kan give bivirkninger, som kan være alvorlige eller livstruende.

Alvorlige bivirkninger

Søg lægehjælp med det samme, hvis du får nogen af følgende alvorlige bivirkninger, som kan være kraftige og kan være dødelige.

- En alvorlig immunreaktion kaldet ”cytokinfrigivelsessyndrom (*cytokine release syndrome* (CRS))”. Tegnene kan blandt andet være:
 - Meget almindelige** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):
 - kulderystelser, feber (38 °C eller højere)
 - hurtige hjerteslag, åndedrætsbesvær
 - lavt blodtryk, som kan få dig til at føle dig svimmel eller ør
 - Påvirkning af nervesystemet, med symptomer som kan forekomme dage eller uger efter infusionen, og som til at begynde med kan være svage. Nogle af disse symptomer kan være tegn på en alvorlig immunreaktion, som kaldes ”immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom” (ICANS), eller tegn og symptomer på parkinsonisme:

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- forvirring
- manglende opmærksomhed, desorientering, angst, hukommelsestab
- talebesvær eller utydelig tale
- langsomme bevægelser, ændringer i håndskrift

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- tab af koordinationsevne, hvilket påvirker bevægelser og balanceevne
- problemer med at læse, skrive og forstå ord
- personlighedsforandringer, som blandt andet kan være, at du bliver mindre snakkesalig, er uinteressert i aktiviteter og har en nedsat ansigtsmimik

- CARVYKTI kan øge risikoen for livstruende infektioner, som kan medføre døden.

Hvis du bemærker nogle af ovenstående bivirkninger, skal du søge lægehjælp med det samme.

Andre bivirkninger

Andre bivirkninger er anført nedenfor. Fortæl det til lægen eller sygeplejersken, hvis du får nogen af disse bivirkninger.

Meget almindelige (forekommer hos mere end 1 ud af 10 personer):

- infektion i næsen, bihulerne eller svælget (forkølelse)
- bakterieinfektion
- hoste, åndenød
- lungebetændelse (pneumoni)
- virusinfektion
- hovedpine
- søvnbesvær
- smerter, herunder muskel- og ledsmerter
- hævelser, som skyldes væskeansamlinger i kroppen
- udpræget træthed
- kvalme, nedsat appetit, forstoppelse, opkastning, diarré
- problemer med bevægelser, herunder muskelspasmer, muskelstramhed
- nerveskader, som kan medføre en snurrende fornemmelse i huden, smerter eller følelsesløshed
- lavt indhold af antistoffer kaldet immunglobuliner i blodet – hvilket kan føre til infektioner
- lavt iltindhold i blodet, hvilket giver åndenød, hoste, hovedpine og forvirring
- forhøjet blodtryk
- blødning, som kan være alvorlig kaldet ”hæmoragi”
- unormale blodprøver, som viser:
 - et lavt antal hvide blodlegemer (herunder neutrofiler og lymfocytter)
 - lavt indhold af ”blodplader” (celler, der hjælper blodet med at størkne) og røde blodlegemer
 - lavt indhold i blodet af calcium, natrium, kalium, magnesium, fosfat
 - lavt indhold i blodet af ”albumin”, som er en type protein
 - blodpropper
 - forhøjet indhold i blodet af et protein kaldet ”ferritin”
 - forhøjet indhold i blodet af enzymer kaldet ”gammaglutamyltransferase” og ”transaminaser”

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- lavt antal hvide blodlegemer (neutrofiler), som kan forekomme sammen infektion og feber
- gastroenteritis (betændelse i mave og tarme)
- mavesmerter
- urinvejsinfektion
- svampeinfektion
- øget antal af en type hvide blodlegemer (lymfocytter)
- svær infektion i hele kroppen (blodforgiftning/sepsis)
- nyresvigt
- unormale hjerteslag

- en alvorlig immunreaktion, som involverer blodlegemerne – som kan føre til forstørrelse af leveren og milten, og som kaldes ”hæmfagocytisk lymfocytose”
- en alvorlig tilstand, hvor væske siver ud af blodkarrene og ind i kroppens væv, kaldet ”kapillær-lækagesyndrom”
- øget koncentration af enzymer i blodet kaldet ”basisk fosfatase”
- sitren i musklerne
- let muskelsvaghed på grund af nerveskade
- svær forvirring
- følelsesløshed i ansigtet, besvær med at bevæge ansigts- og øjenmuskler
- forhøjet indhold af ”bilirubin” i blodet
- blodpropper
- hududslæt
- forhøjet indhold af et protein i blodet kaldet C-reaktivt protein, som kan tyde på en infektion eller betændelsestilstand

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- snurrende fornemmelse, følelsesløshed og smerter i hænder og fødder, gangbesvær, svaghed i ben og/eller arme og vejrtrækningsbesvær

Fortæl det til lægen eller sygeplejersken, hvis du får nogen af bivirkningerne ovenfor. Du må ikke prøve selv at behandle dine symptomer med andre lægemidler.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Nedenstående oplysninger er kun til læger.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på beholderens etiket og infusionsposen efter ”EXP”.

Opbevares nedfrosset i dampfasen af flydende nitrogen (≤ -120 °C), indtil det optøs til brug. Må ikke genfryses.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

CARVYKTI indeholder:

Aktivt stof: ciltacabtagene autoleucel.

Hver infusionspose med CARVYKTI indeholder ciltacabtagene autoleucel celledispersion, der indeholder $3,2 \times 10^6$ til 1×10^8 CAR-positive levedygtige T-celler, der er suspenderet i en kryopræserverende opløsning.

En infusionspose indeholder 30 ml eller 70 ml dispersionsvæske, infusion.

Øvrige indholdsstoffer: en opløsning (Cryostor CS5), som bruges til at konservere frosne celler (se pkt. 2, CARVYKTI indeholder DMSO og kanamycin).

Dette lægemiddel indeholder genmodificerede humane celler.

Udseende og pakningsstørrelser

CARVYKTI er en farveløs til hvid, herunder nuancer af hvid, gul og lyserød, 30 ml eller 70 ml celle infusionsvæske, dispersion, som leveres i enten en 50 ml eller en 250 ml infusionspose, som er individuelt pakket i en kryo-kassette af aluminium.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Holland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB ”JOHNSON & JOHNSON” Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

Lietuva

UAB ”JOHNSON & JOHNSON”
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel:+356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

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

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er til sundhedspersoner:

CARVYKTI må ikke bestråles, da bestråling kan inaktivere lægemidlet.

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal træffes før håndtering eller administration af lægemidlet
CARVYKTI skal transporteres inden for behandlingsstedet i lukkede, brudsikre og lækagesikre beholdere.

Dette lægemiddel indeholder humane blodceller. Sundhedspersoner, der håndterer CARVYKTI, skal træffe passende forholdsregler (bære handsker, beskyttelsesdragt og øjenværn) for at undgå potentiel overførsel af infektionssygdomme.
CARVYKTI skal til enhver tid holdes ved ≤ -120 °C, indtil posens indhold optøs til infusion.

Klargøring inden administration

Timing af optøning og infusion af CARVYKTI skal koordineres. Infusionstidspunktet skal bekræftes på forhånd, og starttidspunktet for optøning skal tilpasses, så CARVYKTI er tilgængeligt til infusion, når patienten er klar. Når lægemidlet er optøet, skal det administreres straks, og infusionen skal være afsluttet efter senest 2,5 time.

- Inden klargøring af CARVYKTI skal patientens identitet bekræftes ved at matche patientens identitet med patientidentifikatorerne på CARVYKTI-kryo-kassetten og batchinformationsarket. CARVYKTI-infusionsposen må ikke tages ud af kryo-kassetten, hvis oplysningerne på den patientspecifikke etiket ikke matcher den tilsigtede patient.
- Når patientidentifikationen er bekræftet, skal CARVYKTI-infusionsposen tages ud af kryo-kassetten.
- Infusionsposen skal kontrolleres for eventuelle brud på beholderens integritet, såsom brud eller revner, inden og efter optøning. Produktet må ikke administreres, hvis posen ikke er intakt. Hvis det er tilfældet, skal **Janssen-Cilag International NV** kontaktes.

Optøning

- Inden optøning skal infusionsposen anbringes i en plastpose, der kan forsegles.
- CARVYKTI skal optøs ved $37\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ vha. enten et vandbad eller en tøroptøningsanordning, indtil der ikke er synlig is i infusionsposen. Den samlede tid fra påbegyndelse af optøning til fuldførelse af optøning må ikke overstige 15 minutter.
- Infusionsposen skal tages ud af den forseglede plastpose og aftørres. Infusionsposens indhold skal blandes forsigtigt for at dispergere klumper af cellemateriale. Hvis der stadig er synlige celleklumper, skal posens indhold fortsat blandes forsigtigt. Små klumper af cellemateriale skal dispergeres ved forsigtig, manuel blanding. CARVYKTI må ikke omhældes med filter til en anden beholder, vaskes, centrifugeres og/eller resuspenderes i nyt medie inden infusionen.
- Efter optøning må lægemidlet ikke genfryses eller opbevares i køleskab.

Administration

- CARVYKTI er udelukkende til autolog engangsanvendelse.
- Det skal sikres, at der er adgang til tocilizumab og nødudstyr inden infusionen og i restitutionperioden. I det usædvanlige tilfælde, at tocilizumab er utilgængeligt som følge af en forsyningsvanskelighed, der er anført i Det Europæiske Lægemiddelagenturs katalog over forsyningsvanskeligheder, skal det sikres, at velegnede alternative midler til behandling af CRS i stedet for tocilizumab er tilgængelige på stedet.
- Bekræft patientens identitet i forhold til patientidentifikatorerne på CARVYKTI-infusionsposen og batchinformationsarket. CARVYKTI må ikke infunderes, hvis oplysningerne på den patientspecifikke etiket ikke matcher den tilsigtede patient.
- Når indholdet af CARVYKTI-posen er tørt op, skal hele indholdet administreres som en intravenøs infusion på højst 2,5 timer ved stuetemperatur (20 °C til 25 °C) ved brug af infusionsæt med inline-filter. Infusionen tager som regel under 60 minutter.
- Der må IKKE anvendes et leukocytdepleterende filter.
- Bland forsigtigt posens indhold under infusion af CARVYKTI for at dispergere celleklumper.
- Når hele posens indhold er infunderet, skylles administrationsslangen, inklusive inline-filteret, med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, for at sikre, at hele lægemidlet er blevet indgivet.

Forholdsregler, der skal træffes i forbindelse med bortskaffelse af lægemidlet

Ikke anvendt lægemiddel og alt materiale, der har været i kontakt med CARVYKTI (fast og flydende affald), skal håndteres og bortskaffes som potentielt infektiøst affald i overensstemmelse med lokale retningslinjer om håndtering af humant materiale.

Foranstaltninger, der skal træffes i tilfælde af utilsigtet eksponering

Ved utilsigtet eksponering skal de lokale retningslinjer for håndtering af humant materiale følges. Arbejdsflader og materialer, som potentielt har været i kontakt med CARVYKTI, skal dekontamineres med passende desinfektionsmiddel.

BILAG IV

**KONKLUSIONER VEDRØRENDE ANMODNING OM
MARKEDSFØRINGSBESKYTTELSE I ET ÅR FREMLAGT AF DET EUROPÆISKE
LÆGEMIDDELAGENTUR**

Konklusioner fremlagt af Det Europæiske Lægemiddelagentur vedrørende:

- **Markedsføringsbeskyttelse i et år**

CHMP gennemgik de oplysninger, som indehaveren af markedsføringstilladelsen havde indsendt, jf. artikel 14, stk. 11, i forordning (EC) nr. 726/2004, og er af den opfattelse, at den nye terapeutiske indikation giver en væsentlig klinisk fordel sammenlignet med eksisterende behandlinger. Dette er nærmere beskrevet i den europæiske offentlige vurderingsrapport.