▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CARVYKTI 3,2 × 10^6 – 1 × 10^8 Zellen Infusionsdispersion.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2.1 Allgemeine Beschreibung

CARVYKTI (Ciltacabtagene autoleucel) ist ein auf genetisch veränderten autologen Zellen basierendes Arzneimittel, das T-Zellen enthält, welche *ex vivo* mit einem replikationsinkompetenten lentiviralen Vektor transduziert wurden, der für einen chimären Antigenrezeptor (CAR) gegen das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA, B-Cell maturation Antigen) kodiert. Dieser CAR enthält zwei Einzeldomänen-Antikörper, die mit einer kostimulatorischen 4-1BB-Domäne und einer CD3-zeta-Signaldomäne verbunden sind.

2.2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jeder patientenspezifische Infusionsbeutel mit CARVYKTI enthält Ciltacabtagene autoleucel mit einer chargenabhängigen Konzentration von autologen T-Zellen, die genetisch verändert wurden, um einen chimären Anti-BCMA-Antigenrezeptor zu exprimieren (CAR-positive lebensfähige T-Zellen) (siehe Abschnitt 4.2). Das Arzneimittel ist in einem Infusionsbeutel verpackt, der insgesamt eine Zell-Infusionsdispersion mit 3,2 × 10^6 bis 1 × 10^8 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen, suspendiert in einer Lösung mit Kryokonservierungsmittel, enthält.

Jeder Infusionsbeutel enthält 30 ml oder 70 ml der Infusionsdispersion.

Die zelluläre Zusammensetzung und die finale Zellzahl hängen vom Körpergewicht des Patienten ab und variieren zwischen den einzelnen patientenindividuellen Chargen. Zusätzlich zu T-Zellen können Natürliche Killer (NK)-Zellen vorhanden sein.

Die quantitativen Angaben zu dem Arzneimittel, einschließlich der Gesamtkonzentration lebensfähiger Zellen, des Dispersionsvolumens und der Gesamtzahl der CAR-positiven Zellen pro Beutel und gelieferter Dosis, sind dem Chargeninformationsblatt (*Lot Information Sheet*, LIS) zu entnehmen, welches der für den Transport von CARVYKTI verwendeten Kryokassette beigefügt ist.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede Dosis CARVYKTI enthält 0,05 ml Dimethylsulfoxid (DMSO) pro ml und Kanamycin-Rückstände (siehe Abschnitt 4.4).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionsdispersion
Eine farblose bis weiße Dispersion, die Schattierungen von Weiß, Gelb und Rosa enthält.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

CARVYKTI ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, darunter einen Immunmodulator und einen Proteasom-Inhibitor, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten und gegenüber Lenalidomid refraktär sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

CARVYKTI muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum angewendet werden.
Die Therapie soll unter der Leitung und Aufsicht von medizinischem Fachpersonal begonnen und überwacht werden, das Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Malignomen hat und in der Anwendung und im Management von mit CARVYKTI behandelten Patienten geschult ist.
Für den Fall des Auftretens eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (*Cytokine Release Syndrome*, CRS) muss das qualifizierte Behandlungszentrum vor der Infusion mindestens 1 Dosis Tocilizumab bereithalten, wobei innerhalb von 8 Stunden nach jeder vorherigen Dosis eine zusätzliche Dosis zur Verfügung stehen muss (siehe Abschnitt 4.4). Für den Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses gemäß der Liste für Lieferengpässe der Europäischen Arzneimittelagentur nicht verfügbar ist, müssen vor der Infusion geeigneten Alternativmaßnahmen anstelle von Tocilizumab zur Behandlung eines CRS verfügbar sein.
Vor der Infusion und während der Erholungsphase muss eine Notfallausrüstung verfügbar sein.

Dosierung

CARVYKTI ist für die autologe Anwendung bestimmt (siehe Abschnitt 4.4).

Die Behandlung besteht aus einer einzelnen Dosis einer Dispersion mit CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen zur Infusion in einem Infusionsbeutel.
Die Zieldosis beträgt 0,75 × 10^6 CAR-positive lebensfähige T-Zellen pro kg Körpergewicht (aber nicht mehr als 1 × 10^8 CAR-positive lebensfähige T-Zellen).

Patienten mit einem Gewicht von 100 kg und darunter: innerhalb eines Bereichs von 0,5 – 1 × 10^6 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen pro kg Körpergewicht.
Patienten mit einem Gewicht über 100 kg: innerhalb eines Bereichs von 0,5 – 1 × 10^8 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen (unabhängig vom Gewicht).

Weitere Informationen zur Dosis sind dem beigefügten Chargeninformationsblatt (LIS) zu entnehmen.

Bridging-Therapie (Überbrückungstherapie)
Vor der Infusion mit CARVYKTI ist eine Bridging-Therapie nach Ermessen des Verordners in Betracht zu ziehen, um die Tumorlast zu verringern oder die Erkrankung zu stabilisieren (siehe Abschnitt 4.4).

Vorbehandlung (Behandlungsschema zur Lymphozytendepletion)
Das Behandlungsschema zur Lymphozytendepletion muss aufgeschoben werden, wenn ein Patient schwerwiegende Nebenwirkungen von vorangegangenen Bridging-Therapien aufweist (einschließlich klinisch relevanter aktiver Infektionen, kardialer Toxizität und pulmonaler Toxizität) (siehe Abschnitt 5.1).
Vor Einleitung des Behandlungsschemas zur Lymphozytendepletion muss die Verfügbarkeit von CARVYKTI bestätigt sein.

Das Behandlungsschema zur Lymphozytendepletion, bestehend aus Cyclophosphamid 300 mg/m^2 intravenös und Fludarabin 30 mg/m^2 intravenös, soll täglich über 3 Tage angewendet werden. Die CARVYKTI-Infusion soll 5 bis 7 Tage nach Beginn des Behandlungsschemas zur Lymphozytendepletion erfolgen. Wenn das Abklingen der durch das Behandlungsschema zur Lymphozytendepletion verursachten Toxizitäten auf Grad 1 oder weniger länger als 14 Tage dauert und es dadurch zu Verzögerungen bei der CARVYKTI-Anwendung kommt, soll das Behandlungsschema zur Lymphozytendepletion frühestens 21 Tage nach der ersten Dosis des ersten Lymphozytendepletionsschemas erneut angewendet werden.
Für Dosisanpassungen von Cyclophosphamid und Fludarabin siehe die entsprechenden Fachinformationen von Cyclophosphamid und Fludarabin.

Prämedikation
Die folgenden Arzneimittel zur Prämedikation sollen allen Patienten 30 bis 60 Minuten vor der CARVYKTI-Infusion gegeben werden:
- Antipyretikum (650 bis 1 000 mg orales oder intravenöses Paracetamol)
- Antihistaminikum (25 bis 50 mg orales oder intravenöses Diphenhydramin oder Äquivalent).

Die Anwendung prophylaktischer systemischer Kortikosteroide soll vermieden werden, da sie die Wirkung von CARVYKTI beeinträchtigen können.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten, die seropositiv für das Hepatitis-B-Virus (HBV), das Hepatitis-C-Virus (HCV) oder das humane Immundefizienz-Virus (HIV) sind
Es liegen derzeit keine Erfahrungen mit der Herstellung von CARVYKTI für Patienten mit positiver Testung auf HIV-, aktive HBV- oder aktive HCV-Infektion vor. Das Screening auf HBV, HCV und HIV sowie auf andere infektiöse Erreger muss vor der Entnahme von Zellen für die Herstellung durchgeführt werden.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von CARVYKTI bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.
Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

CARVYKTI ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt.

Verwenden Sie KEINEN leukozytendepletierenden Filter.

Vorbereitung von CARVYKTI für die Infusion
Vor der Infusion und während der Erholungsphase muss sichergestellt sein, dass Tocilizumab oder eine geeignete Alternative für den Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses gemäß der Liste für Lieferengpässe der Europäischen Arzneimittelagentur nicht verfügbar ist, und eine Notfallausrüstung verfügbar sind.

Vor der Infusion ist zu bestätigen, dass die Identität des Patienten mit den eindeutigen Patienteninformationen auf der CARVYKTI-Kryokassette, dem Infusionsbeutel und dem Chargeninformationsblatt (LIS) übereinstimmt (siehe Abschnitt 4.4).

Das Arzneimittel darf bis zur Anwendung nicht aufgetaut werden. Das Auftauen von CARVYKTI und die Infusion müssen zeitlich aufeinander abgestimmt werden. Die Startzeit der Infusion muss im Voraus festgelegt werden, und der Startzeitpunkt für das Auftauen muss so angepasst werden, dass CARVYKTI für die Infusion verfügbar ist, wenn der Patient bereit ist. Das Arzneimittel muss unmittelbar nach dem Auftauen angewendet werden und die Infusion muss innerhalb von 2,5 Stunden nach dem Auftauen abgeschlossen sein.

Ausführliche Anweisungen zu Zubereitung, Anwendung, Maßnahmen im Falle einer versehentlichen Exposition und Beseitigung von CARVYKTI, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Die Gegenanzeigen der lymphozytendepletierenden Chemotherapie und der unterstützenden Therapie sind zu beachten.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Es müssen die Anforderungen an die Rückverfolgbarkeit zellbasierter Arzneimittel für neuartige Therapien eingehalten werden. Um die Rückverfolgbarkeit zu gewährleisten, sind die Bezeichnung des angewendeten Arzneimittels, die Chargenbezeichnung und der Name des behandelten Patienten für einen Zeitraum von 30 Jahren nach dem Verfalldatum des Arzneimittels aufzubewahren.

Allgemeines

Autologe Anwendung

CARVYKTI ist ausschließlich für die autologe Anwendung bestimmt und darf unter keinen Umständen an andere Patienten verabreicht werden. CARVYKTI darf nicht angewendet werden, wenn die Angaben auf den Produktetiketten und auf dem Chargeninformationsblatt (LIS) nicht mit der Identität des Patienten übereinstimmen.

Klinische Beurteilung vor der CARVYKTI-Infusion
Die CARVYKTI-Infusion soll aufgeschoben werden, wenn auf einen Patienten einer der folgenden Punkte zutrifft:

- eine klinisch relevante aktive Infektion oder entzündliche Erkrankungen.
- nicht-hämatologische Toxizitäten Grad ≥ 3 durch das Cyclophosphamid- und Fludarabin-Lymphozytendepletionsschema, mit Ausnahme von Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe oder Obstipation Grad 3. Die CARVYKTI-Infusion soll bis zum Abklingen dieser Ereignisse auf Grad ≤ 1 aufgeschoben werden.
- aktive Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD).

Patienten mit aktiver oder früherer klinisch relevanter Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS) oder unzureichender Nieren-, Leber-, Lungen- oder Herzfunktion sind wahrscheinlich anfälliger für die Folgen der nachfolgend beschriebenen Nebenwirkungen und benötigen besondere Aufmerksamkeit. Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von CARVYKTI bei Patienten mit multiplem Myelom mit ZNS-Beteiligung oder anderen vorbestehenden, klinisch bedeutsamen ZNS-Erkrankungen vor.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von CARVYKTI bei Patienten, die zuvor andere Anti-BCMA-Behandlungen erhalten haben, ist nicht bekannt.
Es liegen nur begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von CARVYKTI bei erneut behandelten Patienten vor.

Schnell fortschreitende Erkrankung
Wenn Ärzte Patienten für eine Behandlung mit CARVYKTI in Betracht ziehen, sollten sie die Auswirkungen einer schnell fortschreitenden Erkrankung auf die Eignung der Patienten, CAR-T Infusion zu erhalten, beurteilen. Einige Patienten profitieren möglicherweise nicht von der Behandlung mit CARVYKTI, da sie ein erhöhtes Risiko für einen frühen Tod haben, wenn die Erkrankung während der Bridging-Therapie schnell fortschreitet.

Überwachung nach der Infusion
Patienten sollen nach der CARVYKTI-Infusion 14 Tage lang täglich und dann regelmäßig für weitere 2 Wochen nach der CARVYKTI-Infusion auf Anzeichen und Symptome eines CRS, neurologischer Ereignisse und anderer Toxizitäten überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
Die Patienten sind anzuweisen, sich nach der Infusion mindestens 4 Wochen lang in der Nähe einer qualifizierten klinischen Einrichtung aufzuhalten.

Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine release syndrome, CRS)
Nach der CARVYKTI-Infusion kann ein Zytokin-Freisetzungssyndrom mit tödlichen oder lebensbedrohlichen Reaktionen auftreten.

Bei fast allen Patienten trat nach der CARVYKTI-Infusion ein CRS auf, wobei die Mehrzahl der Fälle vom Grad 1 oder Grad 2 waren (siehe Abschnitt 4.8). Die mediane Zeit von der CARVYKTI-Infusion (Tag 1) bis zum Auftreten eines CRS betrug 7 Tage (Spanne: 1 bis 23 Tage). Bei etwa 83 % der Patienten trat das CRS nach Tag 3 des Erhalts der CARVYKTI-Infusion auf.

In fast allen Fällen betrug die Dauer des CRS zwischen 1 und 18 Tagen (mediane Dauer: 4 Tage). Neunundachtzig Prozent der Patienten wiesen eine CRS-Dauer von ≤ 7 Tagen auf.

Klinische Anzeichen und Symptome eines CRS können u. a. Fieber (mit oder ohne Rigor), Schüttelfrost, Hypotonie, Hypoxie und erhöhte Leberenzymwerte sein. Zu den potenziell lebensbedrohlichen Komplikationen des CRS können Herzfunktionsstörungen, neurologische Toxizität und hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) gehören. Bei Patienten, die eine HLH entwickeln, kann das Risiko für schwere Blutungen erhöht sein. Patienten sollen engmaschig auf Anzeichen oder Symptome dieser Ereignisse, einschließlich Fieber, überwacht werden. Zu den Risikofaktoren für ein schweres CRS gehören eine hohe Tumorlast vor der Infusion, eine aktive Infektion und ein frühes Auftreten von Fieber oder anhaltendes Fieber nach 24 Stunden einer symptomatischen Behandlung.

Die CARVYKTI-Infusion muss aufgeschoben werden, wenn bei dem Patienten noch nicht abgeklungene schwerwiegende Nebenwirkungen aus vorangegangenen Therapien zur Lymphozytendepletion oder Bridging-Therapien (einschließlich kardialer Toxizität und pulmonaler Toxizität), eine rasche Krankheitsprogression und eine klinisch relevante aktive Infektion vorliegen (siehe Abschnitt 4.2). Es soll eine angemessene prophylaktische und therapeutische Behandlung von Infektionen erfolgen und sichergestellt werden, dass aktive Infektionen vor der CARVYKTI-Infusion vollständig abgeklungen sind. Infektionen können auch gleichzeitig mit einem CRS auftreten und das Risiko für einen tödlichen Verlauf erhöhen.

Die Verfügbarkeit von mindestens einer Dosis Tocilizumab zur Anwendung im Falle eines CRS muss vor der Infusion sichergestellt werden. Das qualifizierte Behandlungszentrum muss innerhalb von 8 Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis Zugang zu einer weiteren Tocilizumab-Dosis haben. Für

den Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses gemäß der Liste für Lieferengpässe der Europäischen Arzneimittelagentur nicht verfügbar ist, muss das Behandlungszentrum Zugang zu geeigneten Alternativmaßnahmen anstelle von Tocilizumab zur Behandlung eines CRS haben. Die Patienten sollen täglich für 14 Tage nach der CARVYKTI-Infusion und dann regelmäßig für weitere zwei Wochen nach der CARVYKTI-Infusion auf Anzeichen und Symptome eines CRS überwacht werden.

Die Patienten sollen angewiesen werden, beim Auftreten von Anzeichen oder Symptomen eines CRS sofort einen Arzt aufzusuchen. Bei den ersten Anzeichen eines CRS muss der Patient sofort hinsichtlich einer stationären Krankenhausaufnahme untersucht werden und unterstützende Maßnahmen, eine Behandlung mit Tocilizumab oder eine Behandlung mit Tocilizumab und Kortikosteroiden sollen entsprechend den Angaben in untenstehender Tabelle 1 eingeleitet werden.

Bei Patienten mit schwerem oder nicht ansprechendem CRS muss eine Untersuchung auf HLH in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit einer hohen Tumorlast vor der Infusion, frühem Auftreten von Fieber oder anhaltendem Fieber nach 24 Stunden soll eine frühzeitige Behandlung mit Tocilizumab in Betracht gezogen werden. Die Anwendung myeloischer Wachstumsfaktoren, insbesondere des Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktors (Granulocyte-Macrophage Colony-stimulating Factor, GM-CSF), muss während des CRS vermieden werden. Bei Patienten mit hoher Tumorlast ist eine Verringerung der Ausgangslast mittels einer Bridging-Therapie vor der Infusion mit CARVYKTI in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.2).

Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms in Verbindung mit CARVYKTI
Bei Verdacht auf ein CRS ist gemäß den Empfehlungen in Tabelle 1 vorzugehen. Bei einem CRS sollen unterstützende Maßnahmen (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Antipyretika, intravenöse Flüssigkeitszufuhr, Vasopressoren, zusätzlichen Sauerstoff, usw.) je nach Bedarf angewendet werden. Laboruntersuchungen zur Überwachung einer disseminierten intravasalen Gerinnung (Disseminated Intravascular Coagulation, DIC), hämatologischer Parameter sowie der Lungen-, Herz-, Nieren- und Leberfunktion sollen in Betracht gezogen werden. Weitere monoklonale Antikörper gegen Zytokine (beispielsweise Anti-IL1 und/oder Anti-TNFα) oder eine Therapie, die auf die Reduktion und Eliminierung von CAR-T-Zellen abzielt, können bei Patienten in Betracht gezogen werden, die ein hochgradiges CRS und eine HLH entwickeln, welche nach vorheriger Anwendung von Tocilizumab und Kortikosteroiden schwerwiegend oder lebensbedrohlich bleibt.

Bei Verdacht auf gleichzeitige neurologische Toxizität während des CRS folgenderweise behandeln:
- Kortikosteroide zur aggressiveren Intervention basierend auf dem Grad des CRS und der neurologischen Toxizität gemäß Tabelle 1 und 2,
- Tocilizumab basierend auf dem Grad des CRS gemäß Tabelle 1,
- anfallshemmende Arzneimittel basierend auf der neurologischen Toxizität gemäß Tabelle 2.

Tabelle 1: Einstufung des CRS-Grades und Empfehlungen zur Behandlung

CRS-Grad[a]	Tocilizumab[b]	Kortikosteroide[f]
Grad 1 Temperatur ≥ 38 °C[c]	Tocilizumab 8 mg/kg intravenös (i.v.) über 1 Stunde (nicht mehr als 800 mg) in Betracht ziehen.	Nicht zutreffend

<table>
<tr><th>CRS-Grad[a]</th><th>Tocilizumab[b]</th><th>Kortikosteroide[f]</th></tr>
<tr><td>Grad 2
Symptome, die eine moderate Intervention erfordern und darauf ansprechen.

Temperatur ≥ 38 °C[c] mit:

Hypotonie, die keine Vasopressoren erfordert, und/oder

Hypoxie mit Sauerstoffbedarf über eine Kanüle[e] oder Blow-by</td><td>Tocilizumab 8 mg/kg i.v. über 1 Stunde (nicht mehr als 800 mg).

Bei Bedarf Anwendung von Tocilizumab alle 8 Stunden wiederholen, wenn der Patient nicht auf intravenöse Flüssigkeiten bis zu 1 Liter oder eine Erhöhung der Sauerstoffzufuhr anspricht.</td><td>Methylprednisolon 1 mg/kg zweimal täglich i.v. oder Dexamethason (z. B. 10 mg i.v. alle 6 Stunden) in Betracht ziehen.</td></tr>
<tr><td>oder

Organtoxizität Grad 2.</td><td colspan="2">Wenn innerhalb von 24 Stunden keine Besserung eintritt, oder bei einer schnellen Progression, die Gabe von Tocilizumab wiederholen und die Dexamethason-Dosis erhöhen (20 mg i.v. alle 6 bis 12 Stunden).

Nach 2 Dosen Tocilizumab alternative Antizytokin-Arzneimittel in Betracht ziehen.[d]

Tocilizumab auf maximal 3 Dosen in einem Zeitraum von 24 Stunden beschränken oder insgesamt maximal 4 Dosen geben.</td></tr>
<tr><td>Grad 3
Symptome, die eine intensive Intervention erfordern und darauf ansprechen.

Temperatur ≥ 38 °C[c] mit:

Hypotonie, die einen Vasopressor mit oder ohne Vasopressin erfordert, und/oder

Hypoxie mit Sauerstoffbedarf über eine High-Flow-Nasenkanüle[e], eine Sauerstoffmaske, eine Maske ohne Rückatmung oder eine Venturi-Maske

oder

Organtoxizität Grad 3 oder Transaminitis Grad 4.</td><td>Wie bei Grad 2</td><td>Methylprednisolon 1 mg/kg zweimal täglich i.v. oder Dexamethason (z. B. 10 mg i.v. alle 6 Stunden).</td></tr>
<tr><td colspan="2">Wenn innerhalb von 24 Stunden keine Besserung eintritt, oder bei einer schnellen Progression, die Gabe von Tocilizumab wiederholen und die Dexamethason-Dosis erhöhen (20 mg i.v. alle 6 bis 12 Stunden).

Wenn innerhalb von 24 Stunden keine Besserung eintritt oder bei anhaltender schneller Progression auf Methylprednisolon 2 mg/kg i.v. alle 12 Stunden umstellen.

Nach 2 Dosen Tocilizumab alternative Antizytokin-Arzneimittel in Betracht ziehen.[d]

Tocilizumab auf maximal 3 Dosen in einem Zeitraum von 24 Stunden beschränken oder insgesamt maximal 4 Dosen geben.</td></tr>
<tr><td>Grad 4
Lebensbedrohliche Symptome.</td><td>Wie bei Grad 2</td><td>Dexamethason 20 mg i.v. alle 6 Stunden.</td></tr>
</table>

CRS-Grad[a]	Tocilizumab[b]	Kortikosteroide[f]
Beatmungsunterstützung, kontinuierliche venovenöse Hämodialyse (CVVHD) erforderlich. Temperatur ≥ 38 °C[c] mit: Hypotonie, die mehrere Vasopressoren (außer Vasopressin) erfordert, und/oder Hypoxie, die positiven Druck erfordert (z. B. CPAP, BiPAP, Intubation und mechanische Beatmung), oder Organtoxizität Grad 4 (außer Transaminitis).	Nach 2 Dosen Tocilizumab alternative Antizytokin-Arzneimittel in Betracht ziehen[d]. Tocilizumab auf maximal 3 Dosen in einem Zeitraum von 24 Stunden beschränken oder insgesamt maximal 4 Dosen geben. Wenn innerhalb von 24 Stunden keine Besserung eintritt, Methylprednisolon (1-2 g i.v., bei Bedarf alle 24 Stunden wiederholen; ausschleichen, falls klinisch indiziert) oder andere Immunsuppressiva (z. B. andere Anti-T-Zell-Therapien) in Betracht ziehen.	

[a] Basierend auf dem ASTCT 2019-System zur Einstufung des Schweregrads (Lee et al., 2019) in einer veränderten Fassung zur Berücksichtigung von Organtoxizität.

[b] Weitere Einzelheiten sind der Fachinformation von Tocilizumab zu entnehmen. Alternative Maßnahmen sind in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitte 4.2. und 4.4).

[c] Auf ein CRS zurückzuführen. Fieber muss nicht immer gleichzeitig mit Hypotonie oder Hypoxie auftreten, da es durch Interventionen wie Antipyretika oder Antizytokintherapie (z. B. Tocilizumab oder Steroide) maskiert werden kann. Das Nichtvorliegen von Fieber hat keinen Einfluss auf die Entscheidung hinsichtlich der Behandlung des CRS. In diesem Fall wird die Behandlung des CRS durch die Hypotonie und/oder Hypoxie und durch das schwerere Symptom bestimmt, das keiner anderen Ursache zuzuschreiben ist.

[d] Monoklonale Antikörper, die auf Zytokine abzielen (zum Beispiel Anti-IL 1, wie Anakinra), können in Abhängigkeit von der Praxis der jeweiligen Einrichtung bei nicht ansprechendem CRS in Betracht gezogen werden.

[e] Eine Low-Flow-Nasenkanüle entspricht ≤ 6 l/min, eine High-Flow-Nasenkanüle entspricht > 6 l/min.

[f] Die Anwendung von Kortikosteroiden fortsetzen, bis das Ereignis mindestens bis auf Grad 1 zurückgegangen ist; Steroide ausschleichen, wenn die Kortikosteroid-Gesamtexposition mehr als 3 Tage beträgt.

Neurologische Toxizitäten

Neurologische Toxizitäten treten nach einer Behandlung mit CARVYKTI häufig auf und können tödlich oder lebensbedrohlich sein (siehe Abschnitt 4.8). Neurologische Toxizitäten schließen Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom *(Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome,* ICANS), Bewegungsstörungen und neurokognitive Toxizitäten (*Movement and neurocognitive toxicity*, MNT) mit Anzeichen und Symptomen von Parkinsonismus, Guillain Barré-Syndrom, periphere Neuropathien und Hirnnervenlähmungen ein. Die Patienten sollen auf die Anzeichen und Symptome dieser neurologischen Toxizitäten und das verzögerte Einsetzen einiger dieser Toxizitäten hingewiesen werden. Die Patienten sind anzuweisen, sofort ärztliche Hilfe für eine weitere Beurteilung und Behandlung in Anspruch zu nehmen, falls zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome dieser neurologischen Toxizitäten auftreten.

Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS)
Bei Patienten, die CARVYKTI erhalten, kann es nach der Behandlung mit CARVYKTI zu einem tödlichen oder lebensbedrohlichen ICANS kommen, beispielsweise vor dem Auftreten eines CRS, gleichzeitig mit einem CRS, nach Abklingen eines CRS oder in Abwesenheit eines CRS. Zu den

Symptomen gehörten Aphasie, verlangsamte Sprache, Dysgraphie, Enzephalopathie, Bewusstseinseintrübung und Verwirrtheit.

Bei Patienten mit hoher Tumorlast soll eine Verringerung der Ausgangslast mittels einer Bridging-Therapie vor der Infusion mit CARVYKTI in Betracht gezogen werden, wodurch das Risiko der Entwicklung einer neurologischen Toxizität möglicherweise gesenkt wird (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollen für vier Wochen nach der Infusion auf Anzeichen oder Symptome eines ICANS überwacht werden. Bei den ersten Anzeichen eines ICANS muss der Patient sofort hinsichtlich einer stationären Krankenhausaufnahme untersucht werden, und unterstützende Maßnahmen sollen entsprechend den Angaben in untenstehender Tabelle 2 eingeleitet werden. Die frühzeitige Erkennung und aggressive Behandlung eines CRS oder ICANS kann entscheidend sein, um das Auftreten oder die Verstärkung neurologischer Toxizitäten zu verhindern. Patienten sind auch nach Abklingen eines CRS und/oder ICANS auf Anzeichen und Symptome neurologischer Toxizitäten zu überwachen.

Behandlung einer neurologischen Toxizität in Verbindung mit CARVYKTI
Bei den ersten Anzeichen einer neurologischen Toxizität, einschließlich eines ICANS, muss eine neurologische Untersuchung in Betracht gezogen werden. Andere Ursachen für neurologische Symptome müssen ausgeschlossen werden. Bei schweren oder lebensbedrohlichen neurologischen Toxizitäten ist eine intensivmedizinische Versorgung und eine unterstützende Therapie bereitzustellen.

Bei Verdacht auf ein gleichzeitiges CRS während des Ereignisses einer neurologischen Toxizität folgenderweise behandeln:
- Kortikosteroide zur aggressiveren Intervention basierend auf dem Grad des CRS und der neurologischen Toxizität gemäß Tabelle 1 und 2,
- Tocilizumab basierend auf dem Grad des CRS gemäß Tabelle 1,
- anfallshemmende Arzneimittel entsprechend der neurologischen Toxizität gemäß Tabelle 2.

Tabelle 2: Vorgaben zur Behandlung eines ICANS

ICANS-Grad[a]	**Kortikosteroide**
Grad 1 ICE-Score 7-9[b] oder getrübter Bewusstseinszustand: wacht spontan auf.	Dexamethason[c] 10 mg intravenös alle 6 bis 12 Stunden für 2 bis 3 Tage in Betracht ziehen. Nicht sedierende anfallshemmende Arzneimittel (z. B. Levetiracetam) zur Anfallsprophylaxe in Betracht ziehen.
Grad 2 ICE-Score 3-6[b] oder getrübter Bewusstseinszustand: wacht auf Ansprache auf.	Dexamethason[c] 10 mg intravenös alle 6 Stunden für 2-3 Tage oder länger bei anhaltenden Symptomen. Ausschleichen der Steroide in Betracht ziehen, wenn die Kortikosteroid-Gesamtexposition mehr als 3 Tage beträgt. Nicht sedierende anfallshemmende Arzneimittel (z. B. Levetiracetam) zur Anfallsprophylaxe in Betracht ziehen.

ICANS-Grad[a]	Kortikosteroide
Grad 3 ICE-Score 0-2[b] (wenn der ICE-Score 0 ist, der Patient aber aufweckbar ist (z. B. wach mit globaler Aphasie) und eine Bewertung durchführen kann) oder getrübter Bewusstseinszustand: erwacht nur bei taktiler Reizung, oder Krampfanfälle, entweder: • jeglicher klinische Krampfanfall, fokal oder generalisiert, der sich rasch zurückbildet, oder • nicht-konvulsive Anfälle auf dem EEG, die bei Intervention abklingen, oder erhöhter Hirndruck: fokale/lokale Ödeme in der zerebralen Bildgebung[d].	Dexamethason[c] 10-20 mg intravenös alle 6 Stunden. Wenn nach 48 Stunden keine Besserung oder eine Verschlechterung der neurologischen Toxizität eintritt, die Dosis von Dexamethason[c] auf mindestens 20 mg intravenös alle 6 Stunden erhöhen; innerhalb von 7 Tagen ausschleichen, ODER auf hochdosiertes Methylprednisolon eskalieren (1 g/Tag, bei Bedarf alle 24 Stunden wiederholen; ausschleichen, falls klinisch indiziert). Nicht sedierende anfallshemmende Arzneimittel (z. B. Levetiracetam) zur Anfallsprophylaxe in Betracht ziehen.

ICANS-Grad[a]	Kortikosteroide
Grad 4 ICE-Score 0[b] (Patient ist nicht aufweckbar und kann keine Bewertung der ICE durchführen) oder getrübter Bewusstseinszustand, entweder: • der Patient ist nicht aufweckbar oder benötigt starke oder sich wiederholende taktile Reize, um zu erwachen, oder • Stupor oder Koma, oder Krampfanfälle, entweder: • lebensbedrohlicher, länger anhaltender Krampfanfall (> 5 Min.) oder • sich wiederholende klinische oder elektrische Anfälle ohne zwischenzeitliche Rückkehr zum Ausgangszustand oder motorische Befunde[e]: • tiefgreifende fokale motorische Schwäche wie Hemiparese oder Paraparese oder erhöhter Hirndruck/Hirnödem mit Anzeichen/Symptomen wie z. B.: • diffuses Hirnödem in der zerebralen Bildgebung oder • dezerebrale oder dekortikale Körperhaltung oder • Lähmung des Hirnnervs VI oder • Papillenödem oder • Cushing-Triade	Dexamethason[c] 10-20 mg intravenös alle 6 Stunden. Wenn nach 24 Stunden keine Besserung oder eine Verschlechterung der neurologischen Toxizität eintritt, auf hochdosiertes Methylprednisolon eskalieren (1–2 g/Tag, bei Bedarf alle 24 Stunden wiederholen; ausschleichen, falls klinisch indiziert) Nicht sedierende anfallshemmende Arzneimittel (z. B. Levetiracetam) zur Anfallsprophylaxe in Betracht ziehen. Bei Verdacht auf erhöhten Hirndruck/Hirnödem Hyperventilation und hyperosmolare Therapie erwägen. Hochdosiertes Methylprednisolon (1-2 g/Tag, bei Bedarf alle 24 Stunden wiederholen; ausschleichen, falls klinisch indiziert) geben und eine neurologische und/oder neurochirurgische Konsultation in Betracht ziehen.

EEG = Elektroenzephalogramm; ICE = Immuneffektorzell-assoziierte Enzephalopathie (Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy)

Hinweis: Der Grad des ICANS und dessen Behandlung werden durch das schwerste Ereignis bestimmt (ICE-Score, Bewusstseinsgrad, Krampfanfälle, motorische Befunde, erhöhter Hirndruck/Hirnödem), das keiner anderen Ursache zuzuschreiben ist.

[a] ASTCT 2019-Kriterien zur Einstufung des Grads einer neurologischen Toxizität (Lee et al., 2019).

[b] Ist der Patient aufweckbar und fähig, das Assessment der ICE durchzuführen, ist die Beurteilung wie in Tabelle 3 unten durchzuführen.

[c] Alle Hinweise auf die Anwendung von Dexamethason beziehen sich auf Dexamethason oder ein Äquivalent.

[d] Eine intrakranielle Hämorrhagie mit oder ohne begleitendes Ödem gilt nicht als Anzeichen für Neurotoxizität und ist von der Einstufung des Grads des ICANS ausgeschlossen. Die Gradeinstufung kann nach CTCAE v5.0 erfolgen.

[e] Der Grad von Tremor und Myoklonus im Zusammenhang mit Immuneffektorzelltherapien kann gemäß CTCAE v5.0 eingestuft werden, hat jedoch keinen Einfluss auf die Einstufung des Grads des ICANS.

Tabelle 3: Bewertung der Immuneffektorzell-assoziierten Enzephalopathie (ICE)

Instrument für die Bewertung der Immuneffektorzell-assoziierten Enzephalopathie (ICE)[a]	
	Punkte
Orientierung: Orientierung bezüglich Jahr, Monat, Stadt, Krankenhaus	4
Benennen: 3 Objekte benennen (z. B. auf Uhr, Stift, Knopf zeigen)	3
Befolgen von Befehlen: (z. B. „Zeigen Sie mir 2 Finger“ oder „Schließen Sie die Augen und strecken Sie die Zunge heraus“)	1
Schreibfähigkeit: Fähigkeit, einen Standardsatz zu schreiben	1
Aufmerksamkeit: Von 100 in Zehnerschritten rückwärts zählen	1

[a] Bewertung mit dem ICE-Instrument:
- 10 Punkte: Keine Beeinträchtigung
- 7–9 Punkte: ICANS Grad 1
- 3–6 Punkte: ICANS Grad 2
- 0–2 Punkte: ICANS Grad 3
- 0 Punkte: Patient ist nicht aufweckbar und nicht imstande, die ICE-Bewertung durchzuführen: ICANS Grad 4

Bewegungsstörungen und neurokognitive Toxizitäten mit Anzeichen und Symptomen von Parkinsonismus
In Studien mit CARVYKTI wurde über neurologische Bewegungsstörungen und neurokognitive Toxizitäten mit Anzeichen und Symptomen von Parkinsonismus berichtet. Es wurde eine Gruppe von Symptomen mit variablem Beginn beobachtet, die mehr als einen Symptombereich umfassten, einschließlich Bewegungsstörungen (z. B. Mikrographie, Tremor, Bradykinesie, Steifheit, gebeugte Haltung, schlurfender Gang), kognitiver Veränderungen (z. B. Gedächtnisverlust, Aufmerksamkeitsstörungen, Verwirrtheit), und Persönlichkeitsveränderungen (z. B. reduzierter Gesichtsausdruck, flacher Affekt, Maskengesicht, Apathie), die oft schleichend einsetzten (z. B. Mikrographie, flacher Affekt) und bei einigen Patienten bis zur Arbeitsunfähigkeit oder Pflegebedürftigkeit führten. Die meisten dieser Patienten zeigten eine Kombination von zwei oder mehr Faktoren, wie z. B. eine hohe Tumorlast zum Ausgangszeitpunkt (Knochenmark-Plasmazellen ≥ 80 % oder M-Spike im Serum ≥ 5 g/dl oder freie Leichtketten im Serum ≥ 5 000 mg/l), ein vorheriges CRS Grad 2 oder höher, ein vorheriges ICANS sowie eine starke Expansion und Persistenz der CAR-T-Zellen. Eine Behandlung mit Levodopa/Carbidopa (n = 4) führte bei diesen Patienten nicht zu einer Verbesserung der Symptomatik.

Die Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome von Parkinsonismus überwacht werden, die möglicherweise verzögert auftreten, und mit unterstützenden Maßnahmen behandelt werden.

Guillain Barré-Syndrom
Es wurde über das Auftreten von Guillain Barré-Syndrom (GBS) nach der Behandlung mit CARVYKTI berichtet. Zu den berichteten Symptomen gehören solche, die mit der Miller-Fisher-Variante des GBS übereinstimmen, motorische Schwäche, Sprachstörungen und Polyradikuloneuritis (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollen im Hinblick auf ein GBS überwacht werden. Patienten mit peripherer Neuropathie sollen hinsichtlich eines GBS untersucht werden. Je nach Schweregrad der Toxizität soll eine Behandlung mit intravenösem Immunglobulin (IVIG) und eine Intensivierung der Behandlung durch Plasmapherese in Betracht gezogen werden.

Periphere Neuropathie
In Studien mit CARVYKTI wurde über das Auftreten von peripherer Neuropathie, einschließlich sensorischer, motorischer oder sensomotorischer Neuropathie, berichtet.

Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome peripherer Neuropathien überwacht werden. Je nach Schwere und Fortschreiten der Anzeichen und Symptome soll ein kurzer Zyklus mit systemischen Kortikosteroiden zur Behandlung in Betracht gezogen werden.

Hirnnervenlähmungen
In Studien mit CARVYKTI wurde über das Auftreten von Lähmungen des 7., 3., 5. und 6. Hirnnervs, mitunter bilateral, eine Verschlechterung der Hirnnervenlähmung nach Besserung und das Auftreten einer peripheren Neuropathie bei Patienten mit Hirnnervenlähmung berichtet.

Die Patienten sollen hinsichtlich Anzeichen und Symptomen von Hirnnervenlähmungen überwacht werden. Je nach Schweregrad und Fortschreiten der Anzeichen und Symptome soll ein kurzer Zyklus mit systemischen Kortikosteroiden zur Behandlung in Betracht gezogen werden.

Anhaltende und rezidivierende Zytopenien

Nach der lymphozytendepletierenden Chemotherapie und der Infusion von CARVYKTI kann es bei Patienten über mehrere Wochen hinweg zu Zytopenien kommen und diese sind gemäß den lokalen Leitlinien zu behandeln. In Studien mit CARVYKTI traten bei fast allen Patienten eine oder mehrere zytopenische Nebenwirkungen Grad 3 oder 4 auf. Bei den meisten Patienten betrug die mediane Dauer von der Infusion bis zum ersten Auftreten einer Zytopenie Grad 3 oder 4 weniger als zwei Wochen, wobei es bei der Mehrzahl der Patienten bis Tag 30 zur Erholung auf Grad 2 oder niedriger kam (siehe Abschnitt 4.8).

Die Blutwerte müssen vor und nach der CARVYKTI-Infusion überwacht werden. Bei einer Thrombozytopenie sollen unterstützende Maßnahmen mit Transfusionen in Betracht gezogen werden. Eine länger andauernde Neutropenie ist mit einem erhöhten Infektionsrisiko verbunden. Die Anwendung von myeloischen Wachstumsfaktoren, insbesondere GM-CSF, kann zu einer Verschlechterung der CRS-Symptome führen und wird daher in den ersten 3 Wochen nach der CARVYKTI-Infusion oder bis zum Abklingen eines CRS nicht empfohlen.

Schwerwiegende Infektionen und febrile Neutropenie

Schwerwiegende Infektionen, einschließlich lebensbedrohlicher und tödlicher Infektionen, traten bei Patienten nach der Infusion von CARVYKTI auf (siehe Abschnitt 4.8).
Patienten sollen vor und während der Behandlung mit CARVYKTI auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht und entsprechend behandelt werden. Prophylaktische Antimikrobiotika sollen entsprechend den lokalen Leitlinien gegeben werden. Es ist bekannt, dass Infektionen den Verlauf und die Behandlung eines gleichzeitig auftretenden CRS erschweren können. Bei Patienten mit einer klinisch relevanten aktiven Infektion darf die Behandlung mit CARVYKTI erst eingeleitet werden, wenn die Infektion unter Kontrolle ist.

Im Falle einer febrilen Neutropenie muss die Infektion beurteilt und je nach medizinischer Indikation entsprechend mit Breitbandantibiotika, Flüssigkeitszufuhr und anderen unterstützenden Maßnahmen behandelt werden.

Bei Patienten, die mit CARVYKTI behandelt werden, besteht möglicherweise ein erhöhtes Risiko für schwere/tödliche COVID-19-Infektionen. Die Patienten sollen über die Wichtigkeit von Präventionsmaßnahmen aufgeklärt werden.

Reaktivierung von Viren

Bei Patienten, die mit gegen B-Zellen gerichteten Arzneimitteln behandelt werden, kann eine HBV-Reaktivierung auftreten, die in einigen Fällen zu fulminanter Hepatitis, Leberversagen und Tod führen kann.

Es liegen aktuell keine Erfahrungen mit der Herstellung von CARVYKTI für Patienten mit positiver Testung auf HIV-, aktive HBV- oder aktive HCV-Infektion vor. Das Screening auf HBV, HCV und HIV sowie auf andere infektiöse Erreger muss vor der Entnahme von Zellen für die Herstellung durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten, die mit CARVYKTI und zuvor auch mit anderen Immunsuppressiva behandelt wurden, wurde eine Reaktivierung des John-Cunningham(JC)-Virus berichtet, die zu einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML) führte. Fälle mit tödlichem Ausgang wurden berichtet.

Hypogammaglobulinämie

Bei Patienten, die CARVYKTI erhalten, kann eine Hypogammaglobulinämie auftreten.

Nach der Behandlung mit CARVYKTI müssen die Immunglobulinspiegel überwacht werden; bei IgG < 400 mg/dl soll IVIG gegeben werden. Die Behandlung soll gemäß den Standardleitlinien erfolgen, u. a. durch eine antibiotische oder antivirale Prophylaxe und Überwachung auf Infektionen.

Immunvermittelte Enterokolitis

Patienten können eine immunvermittelte Enterokolitis entwickeln, die mehrere Monate nach der Infusion von CARVYKTI auftreten kann. Einige Fälle können gegenüber einer Behandlung mit Corticosteroiden refraktär sein, und eventuell sollten andere Behandlungsoptionen in Betracht gezogen werden. Es traten Ereignisse mit gastrointestinaler Perforation auf, zum Teil mit tödlichem Ausgang.

Sekundäre Malignome einschließlich mit myeloidem und T-Zell-Ursprung

Patienten, die mit CARVYKTI behandelt werden, können sekundäre Malignome entwickeln. T-Zell-Malignome wurden nach der Behandlung von hämatologischen Malignomen mit einer auf BCMA oder CD19 gerichteten CAR-T-Zell-Therapie, einschließlich CARVYKTI berichtet. T-Zell-Malignome, einschließlich CAR-positiver Malignome, wurden innerhalb von Wochen und bis zu mehreren Jahren nach der Verabreichung einer auf CD19 oder BCMA gerichtete CAR-T-Zell-Therapie, berichtet. Es ist zu Todesfällen gekommen.

Die Patienten müssen lebenslang auf sekundäre Malignome überwacht werden. Für den Fall, dass ein sekundäres Malignom auftritt, soll das Unternehmen kontaktiert werden, um dies zu melden und um Anweisungen zur Entnahme von Patientenproben für eine Untersuchung auf sekundäre Malignome mit T-Zell-Ursprung zu erhalten. Bei Patienten mit HIV-Infektion soll das Unternehmen kontaktiert werden, um sekundäre Malignome zu untersuchen, einschließlich jener, die keinen T-Zell-Ursprung haben.

Myelodysplastisches Syndrom (MDS) und akute myeloische Leukämie (AML) einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang traten bei Patienten nach einer CARVYKTI-Infusion auf (siehe Abschnitt 4.8).

Interferenz mit virologischen Tests

Aufgrund begrenzter und kurzer Abschnitte identischer genetischer Informationen zwischen dem zur Herstellung von CARVYKTI verwendeten lentiviralen Vektor und HIV kann das Ergebnis in einigen HIV-Nukleinsäuretests (*Nucleic Acid Test*, NAT) falschpositiv ausfallen.

Spende von Blut, Organen, Geweben und Zellen

Patienten, die mit CARVYKTI behandelt werden, dürfen kein Blut, keine Organe, kein Gewebe und keine Zellen für eine Transplantation spenden. Diese Informationen sind in der Patientenkarte enthalten, die den Patienten nach der Behandlung ausgehändigt werden muss.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Bei der Infusion von CARVYKTI können allergische Reaktionen auftreten. Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, können auf Dimethylsulfoxid (DMSO) oder auf Kanamycin-Rückstände in CARVYKTI zurückzuführen sein. Die Patienten sollen nach der Infusion 2 Stunden lang sorgfältig auf Anzeichen und Symptome einer schweren Reaktion überwacht werden. Die Patienten sind umgehend und der Schwere der Überempfindlichkeitsreaktion entsprechend zu behandeln.

Langzeitnachbeobachtung

Die Patienten werden voraussichtlich in einem Register aufgenommen und nachbeobachtet, um die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von CARVYKTI genauer zu beschreiben.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit CARVYKTI durchgeführt.

Die gleichzeitige Anwendung von Wirkstoffen, von denen bekannt ist, dass sie die Funktion von T-Zellen hemmen, wurde formell nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Wirkstoffen, von denen bekannt ist, dass sie die Funktion von T-Zellen stimulieren, wurde nicht untersucht und die Auswirkungen sind nicht bekannt.

In den klinischen Studien mit CARVYKTI benötigten einige Patienten Tocilizumab, Kortikosteroide und/oder Anakinra zur Behandlung eines CRS. CARVYKTI expandiert und persistiert nach der Anwendung von Tocilizumab weiter. In der Studie MMY2001 waren bei mit Tocilizumab behandelten Patienten (n = 68) C_{max} und $AUC_{0\text{-}28d}$ von CARVYKTI um 81 % bzw. 72 % höher als bei Patienten (n = 29), die kein Tocilizumab erhielten. Bei Patienten, die Kortikosteroide erhielten (n = 28), waren die C_{max} und $AUC_{0\text{-}28d}$ um 75 % bzw. 112 % höher als bei Patienten, die keine Kortikosteroide erhielten (n = 69). Darüber hinaus wiesen Patienten, die Anakinra erhielten (n = 20), eine um 41 % bzw. 72 % höhere C_{max} und $AUC_{0–28d}$ auf als Patienten, die kein Anakinra erhielten (n = 77). In der Studie MMY3002 waren die Ergebnisse im Zusammenhang mit Tocilizumab und Kortikosteroiden übereinstimmend mit denen in der Studie MMY2001.

Lebendimpfstoffe

Die Sicherheit einer Immunisierung mit viralen Lebendimpfstoffen während oder nach der Behandlung mit CARVYKTI wurde nicht untersucht. Als Vorsichtsmaßnahme wird für mindestens 6 Wochen vor Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion, während der Behandlung mit

CARVYKTI und bis zur immunologischen Wiederherstellung nach der Behandlung mit CARVYKTI eine Impfung mit Lebendimpfstoffen nicht empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen
Der Schwangerschaftsstatus von Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Beginn der Behandlung mit CARVYKTI abgeklärt werden.
Es liegen keine ausreichenden Daten zur Exposition vor, um eine Empfehlung für die Dauer der Empfängnisverhütung nach der Behandlung mit CARVYKTI zu geben.

In klinischen Studien wurde Patientinnen im gebärfähigen Alter geraten, eine hochwirksame Methode zur Empfängnisverhütung anzuwenden. Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter oder deren Partnerinnen schwanger waren, wurden angewiesen, bis zu einem Jahr nach Erhalt von CARVYKTI eine Barrieremethode zur Empfängnisverhütung anzuwenden.

Informationen zur Notwendigkeit einer Empfängnisverhütung bei Patientinnen und Patienten, die eine lymphozytendepletierende Chemotherapie erhalten, können Sie den Fachinformationen der Chemotherapeutika zur Lymphozytendepletion entnehmen.

Schwangerschaft
Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von CARVYKTI bei Schwangeren vor. Es liegen keine tierexperimentellen Studien zu CARVYKTI in Bezug auf eine Reproduktions- und Entwicklungstoxizität vor. Es ist nicht bekannt, ob CARVYKTI das Potenzial besitzt, auf den Fetus überzugehen und eine fetale Toxizität verursacht.

Daher wird CARVYKTI nicht für Schwangere oder für Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmethode anwenden, empfohlen. Schwangere sind darauf hinzuweisen, dass möglicherweise ein Risiko für den Fetus besteht. Eine Schwangerschaft nach einer Therapie mit CARVYKTI ist mit dem behandelnden Arzt zu besprechen.

Schwangere, die mit CARVYKTI behandelt wurden, können eine Hypogammaglobulinämie haben. Die Bestimmung der Immunglobulinspiegel bei Neugeborenen von mit CARVYKTI behandelten Müttern soll in Betracht gezogen werden.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob CARVYKTI in die Muttermilch übergeht. Stillende Frauen sollen auf das mögliche Risiko für den gestillten Säugling hingewiesen werden.
Nach der Anwendung von CARVYKTI muss die Entscheidung, ob gestillt werden soll, mit dem behandelnden Arzt besprochen werden.

Fertilität
Es liegen keine Daten zur Wirkung von CARVYKTI auf die Fertilität vor. Die Auswirkungen von CARVYKTI auf die männliche oder weibliche Fertilität wurde in tierexperimentellen Studien nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

CARVYKTI hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.
Aufgrund des Potenzials für neurologische Ereignisse besteht bei Patienten, die CARVYKTI erhalten, in den ersten 8 Wochen nach der CARVYKTI-Infusion das Risiko eines getrübten

Bewusstseinszustands oder verminderter Koordination (siehe Abschnitt 4.4). Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass sie in dieser ersten Phase und bei einem erneuten Auftreten neurologischer Symptome nicht Auto fahren und keine gefährlichen Arbeiten oder Tätigkeiten durchführen dürfen, wie z. B. das Bedienen schwerer oder potenziell gefährlicher Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von CARVYKTI wurde bei 396 erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom, die CARVYKTI als Infusion erhielten, in drei offenen klinischen Studien bewertet: Studie MMY2001 (N = 106), die Patienten aus der Hauptkohorte der Phase Ib/II (Vereinigte Staaten; n = 97) und einer zusätzlichen Kohorte (Japan; n = 9) umfasste, Phase II-Studie MMY2003 (N = 94) und Phase III-Studie MMY3002 (N = 196). Patienten, die die Studie MMY2001, MMY2003 oder MMY3002 abgeschlossen haben, sind geeignet, in eine separate Langzeit-Follow-up-Studie (MMY4002) aufgenommen zu werden.

Die häufigsten Nebenwirkungen von CARVYKTI (≥ 20 %) waren Neutropenie (90 %), Fieber (85 %), CRS (83 %), Thrombozytopenie (60 %), Anämie (60 %), Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (40 %), Lymphopenie (38 %), Ermüdung (35 %), Leukopenie (34 %), Hypotonie (34 %), Hypogammaglobulinämie (33 %), Diarrhoe (32 %), Infektion der oberen Atemwege (32 %), Transaminasenerhöhung (26 %), Kopfschmerzen (25 %), Übelkeit (23 %) und Husten (22 %).

Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 44 % der Patienten auf; schwerwiegende Nebenwirkungen, die bei ≥ 2 % der Patienten gemeldet wurden, waren CRS (11 %), Pneumonie (9 %), Sepsis (5 %), Virusinfektion (5 %), Neutropenie (4 %), Hirnnervenlähmungen (4 %), ICANS (4 %), Enzephalopathie (3 %), Infektion der oberen Atemwege (3 %), bakterielle Infektionen (2 %), Gastroenteritis (2 %), febrile Neutropenie (2 %), Thrombozytopenie (2 %), hämophagozytische Lymphohistiozytose (2 %), motorische Funktionsstörung (2 %), Dyspnoe (2 %), Diarrhoe (2 %) und Nierenversagen (2 %).

Die häufigsten (≥ 5 %) nicht-hämatologischen Nebenwirkungen Grad ≥ 3 waren Transaminasenerhöhung (11 %), Pneumonie (11 %), febrile Neutropenie (8 %), Sepsis (7 %), Fieber (7 %), erhöhte Gamma-Glutamyltransferase (6 %), Hypotonie (6 %), bakterielle Infektion (5 %) und Hypogammaglobulinämie (5 %).

Die häufigsten (≥ 20 %) hämatologischen Nebenwirkungen Grad ≥ 3 waren Neutropenie (89 %), Thrombozytopenie (45 %), Anämie (44 %), Lymphopenie (36 %) und Leukopenie (33 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 4 sind die Nebenwirkungen zusammengefasst, die bei Patienten, die CARVYKTI erhielten, auftraten.
Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen nach Häufigkeit aufgeführt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen, falls relevant, nach abnehmendem Schweregrad angegeben, basierend auf folgender Konvention: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 4: Nebenwirkungen bei Patienten mit multiplem Myelom, die mit CARVYKTI behandelt wurden

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung	Inzidenz (%)	
			Alle Grade	Grad ≥ 3
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Bakterielle Infektion[*#]	14	5
		Infektion der oberen Atemwege[*]	32	2
		Virusinfektion[*]	19	4
		Pneumonie[*#]	14	11
	Häufig	Sepsis[1#]	9	7
		Gastroenteritis[2]	6	1
		Harnwegsinfektion[3]	5	2
		Pilzinfektion[*]	3	< 1
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Häufig	Sekundäres Malignom mit myeloidem Ursprung[#]	4	4
	Gelegentlich	Sekundäres Malignom mit T-Zell-Ursprung	1	1
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Neutropenie[*]	90	89
		Thrombozytopenie	60	45
		Anämie[4]	60	44
		Leukopenie	34	33
		Lymphopenie	38	36
		Koagulopathie[5]	12	3
	Häufig	Febrile Neutropenie	8	8
		Lymphozytose	3	1
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr häufig	Hypogammaglobulinämie[*]	33	5
		Zytokin-Freisetzungssyndrom[#]	83	4
	Häufig	Hämophagozytische Lymphohistiozytose[#]	3	2
		Infusionsbedingte Reaktionen	5	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Hypokalzämie	16	3
		Hypophosphatämie	17	4
		Appetit vermindert	16	1
		Hypokaliämie	17	2
		Hypoalbuminämie	11	< 1
		Hyponatriämie	10	2
		Hypomagnesiämie	12	< 1
		Hyperferritinämie[6]	10	2
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Delirium[7]	3	< 1
		Persönlichkeitsveränderung[8]	3	1

Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Enzephalopathie[9#]	14	3
		Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom[#]	11	2
		Motorische Funktionsstörung[10]	13	2
		Schwindelgefühl[*]	13	1
		Kopfschmerzen	25	0
		Schlafstörung[11]	10	1
	Häufig	Aphasie[12]	5	< 1
		Hirnnervenlähmungen[13]	7	1
		Parese[14]	1	< 1
		Ataxie[15]	4	< 1
		Tremor[*]	5	< 1
		Neurotoxizität[#]	1	1
		Periphere Neuropathie[16]	7	1
	Gelegentlich	Guillain-Barré-Syndrom	< 1	< 1
Herzerkrankungen	Sehr häufig	Tachykardie[*]	14	1
	Häufig	Herzrhythmusstörungen[17]	4	2
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hypotonie[*]	34	6
		Hypertonie	11	4
		Blutung[18#]	11	2
	Häufig	Thrombose[*]	4	1
		Kapillarlecksyndrom	1	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Hypoxie[*]	13	4
		Dyspnoe[19#]	14	3
		Husten[*]	22	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhoe[20]	32	3
		Übelkeit	23	< 1
		Erbrechen	12	0
		Obstipation	15	0
	Häufig	Abdominalschmerz[*]	9	0
		Immunvermittelte Enterokolitis		
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Hyperbilirubinämie	3	1
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Hautausschlag[*]	9	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems[*]	40	3
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Nierenversagen[21]	7	4
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fieber	85	7
		Fatigue[*]	35	4
		Schüttelfrost	15	0
		Ödem[22]	16	1
		Schmerzen[*]	11	1
Untersuchungen	Sehr häufig	Transaminasenerhöhung[*]	26	11
		Gamma-Glutamyltransferase erhöht	10	6
	Häufig	C-reaktives Protein erhöht	7	1
		Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	8	3

Nebenwirkungen werden gemäß MedDRA Version 26.1 gemeldet.

[#] Umfasst auch tödlichen Verlauf/tödliche Verläufe.

[*] Basiert auf einer Gruppierung von Begriffen.

[1] Sepsis schließt Bakteriämie, bakterielle Sepsis, Candida-Sepsis, produktbedingte Bakteriämie, Enterokokken-Bakteriämie, Enterokokken-Sepsis, Hämophilus-Sepsis, neutropenische Sepsis, pseudomonale Bakteriämie, pseudomonale Sepsis, Sepsis, septischen Schock, Staphylokokken-Bakteriämie, Streptokokken-Sepsis, systemische Candidose und Urosepsis ein.

[2] Gastroenteritis schließt bakterielle Enterokolitis, infektiöse Enterokolitis, virale Enterokolitis, Enterovirus-Infektion, Gastroenteritis, Kryptosporidiose, Rotavirus-Gastroenteritis, Salmonellen-Gastroenteritis, virale Gastroenteritis, Escherichia coli-Gastroenteritis, Magen-Darm-Infektion und Dickdarminfektion ein.

[3] Harnwegsinfektion schließt Zystitis, Escherichia-Harnwegsinfektion, Harnwegsinfektion, bakterielle Harnwegsinfektion und virale Harnwegsinfektion ein.

[4] Anämie schließt Anämie, hypochrome Anämie, Eisenmangelanämie und Blässe ein.

[5] Koagulopathie schließt verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit, verringerten Blutfibrinogenwert, abnormalen Gerinnungstest, verlängerte Koagulationszeit, Koagulopathie, disseminierte intravasale Gerinnung, Hypofibrinogenämie, erhöhten INR-Wert, erhöhten Prothrombinspiegel und verlängerte Prothrombinzeit ein.

[6] Hyperferritinämie schließt Hyperferritinämie und erhöhten Serumferritinwert ein.

[7] Delirium schließt Agitiertheit, Delirium, Desorientiertheit, euphorische Stimmung, Halluzination, Reizbarkeit und Unruhe ein.

[8] Persönlichkeitsveränderung schließt Affektlabilität, Apathie, flachen Affekt, Gleichgültigkeit, Persönlichkeitsveränderung und verminderte Mimik ein.

[9] Enzephalopathie schließt Amnesie, Bradyphrenie, kognitive Störung, Verwirrtheitszustand, getrübten Bewusstseinszustand, Aufmerksamkeitsstörungen, Enzephalopathie, Lethargie, Gedächtnisbeeinträchtigung, geistige Beeinträchtigung, Veränderung des Geisteszustands, psychomotorische Verlangsamung und langsame Reaktion auf Stimuli ein.

[10] Motorische Funktionsstörung schließt Agraphie, Bradykinesie, Zahnradphaenomen, abnormale Koordination, Dysgraphie, extrapyramidale Störung, Ptosis der Augenlider, Mikrographie, motorische Funktionsstörung, Muskelrigidität, Muskelkrämpfe, Muskelverspannungen, Muskelschwäche, Myoklonus, Parkinsonismus, Haltungsstörung und Stereotypie ein.

[11] Schlafstörung schließt Hypersomnie, Insomnie, Schlafstörung und Somnolenz ein.

[12] Aphasie schließt Aphasie, Dysarthrie, langsame Sprache und Sprachstörung ein.

[13] Hirnnervenlähmungen schließt Bell-Lähmung, Hirnnervenlähmung, Gesichtsnervenstörung, vollständige Gesichtslähmung, unvollständige Gesichtslähmung, Lähmung des III. Hirnnervs, Trigeminus-Lähmung und Lähmung des VI. Hirnnervs ein.

[14] Parese schließt Parese, Hemiparese und Lähmung des Nervus peroneus ein.

[15] Ataxie schließt Ataxie, Gleichgewichtsstörung, Dysmetrie und Gangstörung ein.

[16] Periphere Neuropathie schließt periphere Neuropathie, periphere motorische Neuropathie, periphere sensomotorische Neuropathie, periphere sensorische Neuropathie und Polyneuropathie ein.

[17] Herzrhythmusstörungen schließt Vorhofflimmern, Vorhofflattern, vollständiger atrioventrikulärer Block, atrioventrikulärer Block zweiten Grades, supraventrikuläre Tachykardie, ventrikuläre Extrasystolen und ventrikuläre Tachykardie ein.

[18] Blutung schließt Blutung an der Katheterstelle, Hirnblutung, Bindehautblutung, Kontusion, Epistaxis, Augenprellung, Blutung im Magen-Darm-Trakt, Hämatemesis, Hämatochezie, Hämatom, Hämaturie, Hämoptyse, Hämatom an der Infusionsstelle, Blutung im unteren Magen-Darm-Trakt, orale Prellung, Blutung nach der Anwendung, Lungenblutung, Netzhautblutung, retroperitoneale Blutung, Subarachnoidalblutung und subdurales Hämatom ein.

[19] Dyspnoe schließt akute respiratorische Insuffizienz, Dyspnoe, Belastungsdyspnoe, respiratorische Insuffizienz, Tachypnoe und Giemen ein.

[20] Diarrhoe schließt Kolitis und Diarrhoe ein.

[21] Nierenversagen schließt akute Nierenschädigung, erhöhten Kreatinin-Wert im Blut, chronische Nierenerkrankung, Nierenversagen und Niereninsuffizienz ein.

[22] Ödem schließt Gesichtsödem, Flüssigkeitseinlagerung, generalisiertes Ödem, Hypervolämie, lokalisiertes Ödem, Ödem, peripheres Ödem, Gaumenödem, periorbitales Ödem, periphere Schwellung, Lungenstauung, Lungenödem, Hodensacködem und geschwollene Zunge ein.

Von den 196 Patienten in der Studie MMY3002 entwickelten 20 Patienten mit erhöhtem Erkrankungsrisiko unter einer Bridging-Therapie vor der Infusion mit CARVYKTI eine frühe und schnelle Progression und erhielten CARVYKTI als Anschlusstherapie (siehe Abschnitt 5.1). Bei diesen Patienten wurde bei einem Patienten (5 %) über ein MNT mit niedrigem Schweregrad (Grad 1

oder 2) berichtet. CRS Grad 3 und 4 wurde mit einer höheren Rate (25 %) gemeldet, einschließlich CRS-Ereignissen mit HLH (10 %) oder DIC (10 %) als erschwerende Komplikationen. ICANS wurde mit einer höheren Rate (35 %) und mit einem höheren Schweregrad (10 %) für Grad 3 gemeldet. Fünf Patienten starben an tödlichen Ereignissen im Zusammenhang mit CARVYKTI (2 Patienten aufgrund von Blutungen im Zusammenhang mit HLH oder DIC und 3 Patienten aufgrund tödlich verlaufener Infektionen).

Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

Zytokin-Freisetzungssyndrom
Ein CRS wurde bei 83 % der Patienten (n = 330) gemeldet; 79 % (n = 314) der Patienten hatten CRS-Ereignisse Grad 1 oder Grad 2, 4 % (n = 15) der Patienten hatten CRS-Ereignisse Grad 3 oder Grad 4 und < 1 % (n = 1) der Patienten hatten ein CRS-Ereignis Grad 5. Achtundneunzig Prozent der Patienten (n = 324) erholten sich vom CRS. Die Dauer des CRS betrug bei fast allen Patienten ≤ 18 Tage, mit Ausnahme eines Patienten, der eine CRS-Dauer von 97 Tagen aufwies. Bei diesem Patienten trat mit einer sekundären HLH mit anschließendem tödlichen Ausgang eine zusätzliche Komplikation auf. Zu den häufigsten (≥ 10 %) mit CRS im Zusammenhang stehenden Anzeichen oder Symptomen gehörten Fieber (82 %), Hypotonie (28 %), erhöhte Aspartataminotransferase (AST) (12 %) und Hypoxie (10 %). Siehe Abschnitt 4.4 für Hinweise zur Überwachung und Behandlung.

Neurologische Toxizitäten
Neurologische Toxizitäten wurden bei 23 % der Patienten (n = 90) gemeldet; 6 % (n = 22) der Patienten hatten eine neurologische Toxizität Grad 3 oder Grad 4 und 1 % (n = 3) der Patienten hatten eine neurologische Toxizität Grad 5 (einer aufgrund von ICANS, einer aufgrund neurologischer Toxizität mit fortdauerndem Parkinsonismus und einer aufgrund von Enzephalopathie). Darüber hinaus hatten elf Patienten einen tödlichen Verlauf mit anhaltender neurologischer Toxizität zum Todeszeitpunkt; acht Todesfälle waren auf eine Infektion zurückzuführen (darunter zwei Todesfälle bei Patienten mit anhaltenden Anzeichen und Symptomen von Parkinsonismus, wie unten beschrieben) und je ein Todesfall war auf respiratorische Insuffizienz, Herz-Kreislauf-Stillstand und intraparenchymale Blutung zurückzuführen. Siehe Abschnitt 4.4 für Empfehlungen zur Überwachung und Behandlung.

Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS)
In den gepoolten Studien (N = 396) trat bei 11 % der Patienten (n = 45) ein ICANS auf, wobei es bei 2 % (n = 8) zu einem ICANS Grad 3 oder 4 und bei < 1 % (n = 1) zu einem ICANS Grad 5 kam. Die Symptome schlossen Aphasie, langsame Sprache, Dysgraphie, Enzephalopathie, getrübten Bewusstseinszustand und Verwirrtheitszustand ein. Die mediane Zeit von der CARVYKTI-Infusion bis zum ersten Auftreten des ICANS betrug 8 Tage (Spanne: 2 bis 15 Tage, außer bei 1 Patienten mit Beginn nach 26 Tagen) und die mediane Dauer betrug 3 Tage (Spanne: 1 bis 29 Tage, außer bei 1 Patienten mit später tödlichem Verlauf nach 40 Tagen).

Bewegungsstörungen und neurokognitive Toxizität mit Anzeichen und Symptomen von Parkinsonismus
Von den 90 Patienten in den gepoolten Studien (N = 396), bei denen eine beliebige Neurotoxizität auftrat, wiesen neun männliche Patienten eine neurologische Toxizität mit mehreren Anzeichen und Symptomen von Parkinsonismus auf, die sich von denen eines ICANS unterschieden. Die maximalen Toxizitätsgrade bei Parkinsonismus waren: Grad 1 (n = 1), Grad 2 (n = 2), Grad 3 (n = 6). Der mediane Beginn des Parkinsonismus betrug 38,0 Tage (Spanne: 14 bis 914 Tage) nach der Infusion von CARVYKTI. Ein Patient (Grad 3) mit anhaltendem Parkinsonismus verstarb 247 Tage nach der Gabe von CARVYKTI an neurologischer Toxizität, und zwei Patienten (Grad 2 und Grad 3) mit anhaltendem Parkinsonismus verstarben 162 bzw. 119 Tage nach Gabe von CARVYKTI aus infektiösen Ursachen. Ein Patient erholte sich wieder (Grad 3). Bei den verbleibenden 5 Patienten waren die Symptome des Parkinsonismus bis zu 996 Tage nach der Gabe von CARVYKTI anhaltend.

Alle 9 Patienten hatten zuvor ein CRS (n = 1 Grad 1; n = 6 Grad 2; n = 1 Grad 3; n = 1 Grad 4), 6 von 9 Patienten hatten zuvor ein ICANS (n = 5 Grad 1; n = 1 Grad 3).

Guillain Barré-Syndrom
In den gepoolten Studien (N = 396) wurde bei einem Patienten nach der Behandlung mit CARVYKTI über GBS berichtet. Obwohl sich die GBS-Symptome nach der Behandlung mit Steroiden und IVIG besserten, verstarb der Patient 139 Tage nach der Gabe von CARVYKTI aufgrund einer Enzephalopathie nach Gastroenteritis mit anhaltenden GBS-Symptomen.

Periphere Neuropathie
In den gepoolten Studien (N = 396) entwickelten 28 Patienten eine periphere Neuropathie, die sich als sensorische, motorische oder sensomotorische Neuropathie äußerte. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Symptome betrug 58 Tage (Spanne: 1 bis 914 Tage), die mediane Dauer der peripheren Neuropathien betrug 142 Tage (Spanne: 1 bis 1 062 Tage), einschließlich derjenigen mit anhaltender Neuropathie. Von diesen 28 Patienten hatten 5 eine periphere Neuropathie Grad 3 oder Grad 4 (die bei 1 Patient ohne Angaben zur Behandlung zurückging und bei den anderen 4 Patienten andauerte; darunter war ein Patient, dessen Zustand sich nach Behandlung mit Dexamethason besserte). Bei den verbleibenden 23 Patienten mit peripherer Neuropathie ≤ Grad 2 klang die periphere Neuropathie bei 7 Patienten ohne Angaben zur Behandlung und bei 3 Patienten nach Behandlung mit Duloxetin ab und war bei den anderen 9 Patienten anhaltend.

Hirnnervenlähmungen
In den gepoolten Studien (N = 396) traten bei 27 Patienten Hirnnervenlähmungen auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 22 Tage (Spanne: 17 bis 101 Tage) nach der Infusion von CARVYKTI, und die mediane Zeit bis zum Abklingen betrug 61 Tage (Spanne: 1 bis 443 Tage) nach dem Auftreten der Symptome.

Anhaltende und rezidivierende Zytopenie
Zu den Zytopenien Grad 3 oder 4 an Tag 1 nach der Anwendung, die bis Tag 30 nach der CARVYKTI-Infusion nicht auf Grad 2 oder niedriger zurückgingen, gehörten Thrombozytopenie (33 %), Neutropenie (28 %), Lymphopenie (25 %) und Anämie (3 %). Nach Tag 60 nach der CARVYKTI-Infusion trat bei 23 %, 21 %, 7 % bzw. 4 % der Patienten eine Lymphopenie, Neutropenie, Anämie bzw. Thrombozytopenie Grad 3 oder 4 auf, nachdem die Zytopenie Grad 3 oder 4 zunächst zurückgegangen war.

In Tabelle 5 sind die Inzidenzen von Zytopenien Grad 3 oder 4 aufgeführt, die nach der Anwendung auftraten und bis Tag 30 bzw. Tag 60 nicht auf Grad 2 oder niedriger zurückgegangen waren.

Tabelle 5: Inzidenzen länger anhaltender und rezidivierender Zytopenien nach der Behandlung mit CARVYKTI (N = 396)

	Grad 3/4 (%) nach Tag 1 der Behandlung	Anfänglicher Grad 3/4 (%), nicht bis Tag 30 auf ≤ Grad 2 zurückgegangen[a]	Anfänglicher Grad 3/4 (%), nicht bis Tag 60 auf ≤ Grad 2 zurückgegangen[a]	Auftreten von Grad 3/4 (%) > Tag 60 (nach anfänglicher Erholung[a] von Grad 3/4)
Thrombozytopenie	191 (48 %)	132 (33 %)	76 (19 %)	14 (4 %)
Neutropenie	381 (96 %)	111 (28 %)	44 (11 %)	81 (21 %)
Lymphopenie	394 (99 %)	97 (25 %)	45 (11 %)	91 (23 %)
Anämie	184 (47 %)	10 (3 %)	10 (3 %)	26 (7 %)

[a] Das Laborergebnis mit dem schlechtesten Toxizitätsgrad wird pro Kalendertag gewertet. Definition einer Erholung: Es müssen 2 aufeinanderfolgende Ergebnisse mit Grad ≤ 2 an verschiedenen Tagen vorliegen, wenn der Erholungszeitraum ≤ 10 Tage beträgt.

Anmerkungen: Laborergebnisse, die nach Tag 1 bis Tag 100 in Studie MMY2001 und Studie MMY2003 oder bis Tag 112 in Studie MMY3002 oder bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie (je nachdem, was zuerst eintrat) bewertet wurden, sind in die Analyse einbezogen.
Thrombozytopenie: Grad 3/4 – Thrombozytenzahl < 50 000 Zellen/µl.
Neutropenie: Grad 3/4 – Neutrophilenzahl < 1 000 Zellen/µl.
Lymphopenie: Grad 3/4 – Lymphozytenzahl < 0,5 × 10^9 Zellen/l.
Anämie: Grad 3 – Hämoglobin < 8 g/dl. Grad 4 nicht definiert durch den Laborwert gemäß NCI-CTCAE v5.
Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl behandelter Patienten.

Schwerwiegende Infektionen
Infektionen traten bei 54 % der Patienten (n = 213) auf; 18 % der Patienten (n = 73) hatten Infektionen Grad 3 oder 4 und tödliche Infektionen (COVID-19-Pneumonie, Pneumonie, Sepsis, *Clostridium-difficile*-Kolitis, septischer Schock, bronchopulmonale Aspergillose, pseudomonale Sepsis, neutropenische Sepsis und Lungenabszess) traten bei 4 % der Patienten (n = 17) auf. Die am häufigsten gemeldeten (≥ 2 %) Infektionen Grad 3 oder höher waren Pneumonie, COVID-19-Pneumonie und Sepsis. Eine febrile Neutropenie wurde bei 6 % der Patienten festgestellt, wobei 2 % eine schwerwiegende febrile Neutropenie hatten.
Siehe Abschnitt 4.4 für Hinweise zur Überwachung und Behandlung.

Hypogammaglobulinämie
In den gepoolten Studien (N = 396) trat eine Hypogammaglobulinämie bei 34 % der Patienten auf, wobei es bei 5 % der Patienten zu einer Hypogammaglobulinämie Grad 3 kam. Die IgG-Laborwerte fielen nach der Infusion bei 91 % (360/396) der mit CARVYKTI behandelten Patienten unter 500 mg/dl. Bei 92 % (364/396) der Patienten trat nach der Infusion entweder eine Hypogammaglobulinämie als Nebenwirkung oder ein IgG-Laborwert unter 500 mg/dl auf. Achtundfünfzig Prozent der Patienten erhielten IVIG nach der Gabe von CARVYKTI entweder wegen einer Nebenwirkung oder zur Prophylaxe. Siehe Abschnitt 4.4 für Hinweise zur Überwachung und Behandlung.

Immunogenität
Die Immunogenität von CARVYKTI wurde mittels eines validierten Assays zum Nachweis von bindenden Antikörpern gegen CARVYKTI vor und zu mehreren Zeitpunkten nach der Infusion untersucht. In den gepoolten Studien (N = 363) waren 23 % (83/363) der Patienten mit entsprechenden Proben positiv für behandlungsbedingte Anti-CAR-Antikörper.
Es gab keinen eindeutigen Nachweis dafür, dass die gefundenen Anti-CAR-Antikörper die Kinetik der anfänglichen Expansion und Persistenz sowie die Wirksamkeit oder Sicherheit von CARVYKTI beeinflussen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51-59, 63225 Langen, Telefon +49 6103 77 0, Telefax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Daten zu den Anzeichen oder Folgen einer Überdosierung mit CARVYKTI vor.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Andere antineoplastische Mittel,
ATC-Code: L01XL05

Wirkmechanismus
CARVYKTI ist eine gegen BCMA gerichtete Immuntherapie aus genetisch veränderten autologen T-Zellen, bei der patienteneigene T-Zellen mit einem Transgen umprogrammiert werden, welches für einen chimären Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor, CAR) kodiert. Dieser CAR identifiziert und eliminiert Zellen, die BCMA exprimieren. BCMA wird hauptsächlich auf der Oberfläche von Zellen der B-Linie des malignen multiplen Myeloms sowie von B-Zellen und Plasmazellen im Spätstadium exprimiert. Das CARVYKTI-CAR-Protein enthält zwei auf BCMA abzielende Einzel-Domänen-Antikörper, die eine hohe Avidität gegen humanes BCMA aufweisen: eine ko-stimulatorische 4-1BB-Domäne und eine zytoplasmatische CD3-zeta (CD3ζ)-Signaldomäne. Nach Bindung an BCMA-exprimierende Zellen fördert der CAR die T-Zell-Aktivierung, Expansion und Eliminierung der Zielzellen.

Pharmakodynamische Wirkungen
In-vitro-Ko-Kulturexperimente zeigten, dass die durch Ciltacabtagene autoleucel vermittelte Zytotoxizität und Zytokinfreisetzung (Interferon-gamma, [IFN-γ], Tumornekrosefaktor alpha [TNF-α], Interleukin [IL]-2) BCMA-abhängig sind.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

CARTITUDE-1 (Studie MMY2001)
MMY2001 war eine offene, einarmige, multizentrische Phase-Ib/II-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von CARVYKTI bei der Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens 3 vorangegangene Therapielinien mit Anti-Myelom-Therapien, einschließlich eines Proteasom-Inhibitors, eines Immunmodulators und eines anti-CD38-Antikörpers, erhalten hatten und die während oder innerhalb von 12 Monaten nach der letzten Behandlung eine Krankheitsprogression zeigten. Patienten mit bekannter aktiver oder früherer klinisch relevanter Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS), einschließlich eines multiplen Myeloms mit ZNS-Beteiligung, Patienten, die zuvor andere BCMA-Behandlungen erhalten haben, Patienten mit allogener Stammzellentransplantation innerhalb von 6 Monaten vor der Apherese oder einer noch andauernden Behandlung mit Immunsuppressiva, einer Kreatinin-Clearance < 40 ml/min, einer absoluten Lymphozytenkonzentration < 300/µl, hepatischen Transaminasen > das 3-Fache der oberen Normgrenze, einer kardialen Ejektionsfraktion < 45 % oder Patienten mit einer aktiven schwerwiegenden Infektion wurden von der Studie ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 113 Patienten einer Leukapherese unterzogen; CARVYKTI wurde für alle Patienten hergestellt. Sechzehn Patienten wurden nicht mit CARVYKTI behandelt (n = 12 nach Leukapherese und n = 4 nach lymphozytendepletierender Therapie), entweder wegen Widerrufs des Patienten (n = 5), Krankheitsprogression (n = 2) oder Tod (n = 9).

Bei den 97 behandelten Patienten betrug die mediane Zeit vom Tag nach Eingang des Leukapherese-Materials in der Produktionsstätte bis zur Freigabe des Arzneimittels für die Infusion 29 Tage (Spanne: 23 bis 64 Tage) und die mediane Zeit von der initialen Leukapherese bis zur CARVYKTI-Infusion betrug 47 Tage (Spanne: 41 bis 167 Tage).

Nach der Leukapherese und vor der Anwendung von CARVYKTI erhielten 73 der 97 Patienten (75 %) eine Bridging-Therapie. Die am häufigsten als Bridging-Therapie angewendeten Wirkstoffe (≥ 20 % der Patienten) waren Dexamethason: 62 Patienten (63,9 %), Bortezomib: 26 Patienten (26,8 %), Cyclophosphamid: 22 Patienten (22,7 %) und Pomalidomid: 21 Patienten (21,6 %).

CARVYKTI wurde als einmalige intravenöse Infusion 5 bis 7 Tage nach Beginn einer lymphozytendepletierenden Chemotherapie (Cyclophosphamid 300 mg/m^2 täglich intravenös und Fludarabin 30 mg/m^2 täglich intravenös über 3 Tage) angewendet. Siebenundneunzig Patienten erhielten eine mediane CARVYKTI-Dosis von 0,71 × 10^6 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen/kg (Spanne: 0,51 bis 0,95 × 10^6 Zellen/kg). Alle Patienten wurden für die CARVYKTI-Infusion und für mindestens 10 Tage danach stationär in ein Krankenhaus aufgenommen.

Tabelle 6: Zusammenfassung der demographischen Patientencharakteristika bei Studienbeginn

Analyseset	**Alle Behandelten (N = 97)**	**Alle mit Leukapherese (N = 113)**
Alter (in Jahren)		
Kategorie n (%)		
< 65	62 (64)	70 (62)
65–75	27 (28)	34 (30)
> 75	8 (8)	9 (8)
Median (Spanne)	61,0 (43-78)	62 (29-78)
Geschlecht		
Männlich, n (%)	57 (59)	65 (57,5)
Weiblich, n (%)	40 (41)	48 (42,5)
Ethnische Zugehörigkeit		
Indigener Einwohner Amerikas oder Alaskas	1 (1)	1 (1)
Asiate	1 (1)	1 (1)
Schwarzer oder Afroamerikaner	17 (17,5)	17 (15)
Hawaiianer oder sonstiger Pazifik-Insulaner	1 (1)	1 (1)
Weißer	69 (71)	83 (73,5)
Mehrfach	0	0
Nicht angegeben	8 (8)	10 (9)
ECOG-Score vor der Infusion n (%)		
0	39 (40)	55 (49)
1	54 (56)	58 (51)
2	4 (4)	-
ISS-Stadieneinteilung bei Studienbeginn n (%)		
N	97	58
I	61 (63)	32 (55)

Analyseset	Alle Behandelten (N = 97)	Alle mit Leukapherese (N = 113)
II	22 (23)	21 (36)
III	14 (14)	5 (9)
Kreatinin-Clearance/eGFR (MDRD) (ml/min/1,73 m^2) Median (Spanne)	88,44 (41,8-242,9)	73,61 (36,2-177,8)
Zeit seit der ersten Diagnose des multiplen Myeloms bis zur Aufnahme in die Studie (Jahre) Median (Spanne)	5,94 (1,6-18,2)	5,73 (1,0-18,2)
Vorliegen von extramedullären Plasmozytomen n (%)		
Ja	13 (13)	N. z.[a]
Nein	84 (87)	N. z.[a]
Zytogenetisches Risiko bei Studienbeginn n (%)		
Standardrisiko	68 (70)	70 (62)
Hohes 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)
Nicht bekannt	6 (6)	15 (13)
BCMA-Expression des Tumors (%) Median (Spanne)	80 (20-98)	80 (20-98)
Anzahl der vorangegangenen Therapielinien für multiples Myelom Median (Spanne)	6 (3-18)	5 (3-18)
Vorherige Behandlung mit PI + IMiD + Anti-CD38-Antikörpern, n (%)	97 (100)	113 (100)
Vorherige autologe SZT, n (%)	87 (90)	99 (88)
Vorherige allogene SZT, n (%)	8 (8)	8 (7)
Zu einem beliebigen Zeitpunkt refraktär gegenüber vorheriger Therapie, n (%)	97 (100)	113 (100)
Refraktär gegenüber PI + IMiD + Anti-CD38-Antikörper, n (%)	85 (88)	100 (88,5)
Refraktär gegenüber letzter vorheriger Therapielinie, n (%)	96 (99)	112 (99)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ISS: International Staging System (internationales System zur Stadieneinteilung); PI: Proteasom-Inhibitor; IMiD: Immunmodulator (Immunomodulatory Drug); SZT: Stammzelltransplantation; N. z.: Nicht zutreffend.

[a] Plasmozytome wurden erst vor der Lymphozytendepletion bewertet.

Die Wirksamkeitsergebnisse basierten auf der Gesamtansprechrate, die durch die Bewertung des unabhängigen Prüfungsausschusses anhand der IMWG-Kriterien bestimmt wurde (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Wirksamkeitsergebnisse für Studie MMY2001

Analyseset	Alle Behandelten (N = 97)	Alle mit Leukapherese (N = 113)
Gesamtansprechrate (sCR[a] + VGPR + PR), n (%) 95 %-KI (%)	95 (97,9) (92,7; 99,7)	95 (84,1) (76,0; 90,3)
Stringentes komplettes Ansprechen (sCR)[a], n (%)	80 (82,5)	80 (70,8)
Sehr gutes partielles Ansprechen (VGPR), n (%)	12 (12,4)	12 (10,6)
Partielles Ansprechen (PR), n (%)	3 (3,1)	3 (2,7)

Dauer des Ansprechens (DOR) (Monate)[b] Median (95 %-KI)	 NA (28,3; NA)	-
DOR, wenn das beste Ansprechen sCR[a] ist (Monate) Median (95 %-KI)	 NA (28,3; NA)	-
Zeit bis zum Ansprechen (Monate) Median (Spanne)	 0,95 (0,9-10,7)	-
MRD-Negativitätsrate, n (%)[c] 95 %-KI (%)	56 (57,7) (47,3; 67,7)	56 (49,6) (40,0; 59,1)
MRD-negative Patienten mit sCR, n (%)[c] 95 %-KI (%)	42 (43,3) (33,3; 53,7)	42 (37,2) (28,3; 46,8)

KI = Konfidenzintervall; MRD = Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); NA = nicht abschätzbar
sCR = Stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response); VGPR = Sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response), PR = Partielles Ansprechen (Partial Response); CR = Komplettes Ansprechen (Complete Response), DOR = Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
Anmerkungen: Basierend auf einer medianen Nachbeobachtungszeit von 28 Monaten

[a] Alle Fälle eines kompletten Ansprechens (CR) waren stringentes komplettes Ansprechen (CRs).

[b] Die geschätzte DOR-Rate betrug 60,3 % (95 % KI: 49,6 %; 69,5 %) nach 24 Monaten und 51,2 % (95 % KI: 39,0 %; 62,1 %) nach 30 Monaten.

[c] Es wurden nur MRD-Bewertungen (Testschwellenwert 10^{-5}) innerhalb von 3 Monaten nach Erreichen einer CR/sCR bis zu Tod/Progression/Anschlusstherapie (exklusiv) berücksichtigt. Alle Fälle eines kompletten Ansprechens (CR) waren stringentes komplettes Ansprechen (CRs). Die MRD-Negativitätsrate [(%) 95 %-KI] bei auswertbaren Patienten (n = 61) betrug 91,8 % [81,9 %; 97,3 %].

CARTITUDE-4 (Studie MMY3002)
MMY3002 ist eine randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit von CARVYKTI bei der Behandlung von Patienten mit rezidiviertem und Lenalidomid-refraktärem multiplem Myelom, die zuvor mindestens eine vorangegangene Therapie, einschließlich eines Proteasom-Inhibitors und eines Immunmodulators, erhalten hatten. Es wurden insgesamt 419 Patienten randomisiert und erhielten entweder eine Abfolge von Apherese, Bridging-Therapie, Lymphozytendepletion und CARVYKTI (N = 208) oder eine Standardbehandlung, die nach Wahl des Arztes Daratumumab, Pomalidomid und Dexamethason oder Bortezomib, Pomalidomid und Dexamethason (N = 211) umfasste.

Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit bekannter aktiver oder vorangegangener Beteiligung des Zentralnervensystems, Patienten mit klinischen Anzeichen von meningealen Auswirkungen des multiplen Myeloms, Patienten mit Parkinson-Krankheit oder einer anderen neurodegenerativen Erkrankung in der Vorgeschichte, Patienten, die zuvor andere Anti-BCMA-Behandlungen oder eine zielgerichtete CAR-T-Zelltherapie erhalten haben, Patienten mit allogener Stammzellentransplantation innerhalb von 6 Monaten vor der Apherese oder einer noch andauernden Behandlung mit Immunsuppressiva und Patienten mit autologer Stammzelltransplantation innerhalb von 12 Wochen vor der Apherese.

Von den 419 Patienten, die randomisiert wurden (208 Patienten zu CARVYKTI und 211 Patienten zur Standardbehandlung), waren 57 % männlich, 75 % kaukasischer Abstammung, 3 % waren Schwarze oder Afroamerikaner und 7 % waren Hispanoamerikaner oder Latinos. Das mediane Patientenalter betrug 61 Jahre (Spanne: 28 bis 80 Jahre). Die Patienten hatten im Median 2 (Spanne: 1 bis 3) vorangegangene Therapielinien erhalten, und 85 % der Patienten hatten zuvor eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) erhalten. Neunundneunzig Prozent der Patienten waren gegenüber ihrer letzten vorangegangenen Therapielinie refraktär. Achtundvierzig Prozent waren gegenüber einem Proteasom-Inhibitor (PI) refraktär und 100 % waren gegen einen Immunmodulator refraktär.

Alle 208 Patienten, die in den CARVYKTI-Arm randomisiert wurden, erhielten eine Apherese. Nach der Apherese und vor der Anwendung von CARVYKTI erhielten alle 208 randomisierten Patienten eine prüfplangemäße Bridging-Therapie (Standardbehandlung). Von diesen 208 Patienten wurden 12

wegen Krankheitsprogression (n = 10) oder Tod (n = 2) nicht mit CARVYKTI behandelt, und 20 entwickelten vor der Infusion mit CARVYKTI eine Progression, konnten jedoch CARVYKTI als Anschlusstherapie erhalten.

Bei den 176 Patienten, die CARVYKTI als Studienbehandlung erhielten, betrug die mediane Zeit vom Tag nach Eingang des Apheresematerials in der Produktionsstätte bis zur Freigabe des Arzneimittels für die Infusion 44 Tage (Spanne: 25 bis 127 Tage), und die mediane Zeit von der initialen Apherese bis zur CARVYKTI-Infusion betrug 79 Tage (Spanne: 45 Tage bis 246 Tage).

CARVYKTI wurde als einmalige intravenöse (i.v.) Infusion 5 bis 7 Tage nach Beginn einer lymphozytendepletierenden Chemotherapie (Cyclophosphamid 300 mg/m^2 täglich intravenös und Fludarabin 30 mg/m^2 täglich intravenös über 3 Tage) in einer medianen Dosis von 0,71 × 10^6 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen/kg (Spanne: 0,39 bis 1,07 × 10^6 Zellen/kg) angewendet.

Der primäre Wirksamkeitsindikator war das progressionsfreie Überleben (PFS), das auf der Grundlage des Intent-To-Treat-Analyseset analysiert wurde. Nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 15,9 Monaten betrug das mediane PFS im Arm mit der Standardbehandlung 11,8 Monate (95 %-KI: 9,7; 13,8) und im CARVYKTI-Arm NA (95 %-KI: 22,8, NA) (Hazard Ratio: 0,26 [95 %-KI: 0,18, 0,38], p-Wert < 0,0001). Die geschätzte PFS-Rate nach 12 Monaten betrug 75,9 % (95 %-KI: 69,4 %, 81,1 %) im CARVYKTI-Arm und 48,6 % (95 %-KI: 41,5 %, 55,3 %) im Arm mit der Standardbehandlung. Im CARVYKTI-Arm wurde die geschätzte mediane Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR) nicht erreicht. Im Arm mit der Standardbehandlung betrug die geschätzte mediane DOR 16,6 Monate (95 %-KI: 12,9, NA). Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 15,9 Monaten war das mediane Gesamtüberleben (OS) nicht abschätzbar (95 % CI: NA, NA) für den CARVYKTI-Arm und 26,7 Monate (95% KI: 22,5, NA) für den Arm mit Standardbehandlung (Hazard Ratio: 0,78 [95 % KI: 0,50, 1,20]; p-Wert = 0,2551).
Bei den 176 Patienten, die CARVYKTI als Studienbehandlung erhielten, war das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) nicht abschätzbar (95 %-KI: nicht abschätzbar, nicht abschätzbar), mit einer 12-Monats-PFS-Rate von 89,7 %. Die Gesamtansprechrate (ORR) bei diesen Patienten betrug 99,4 % (95 %-KI: 96,9 %, 100,0 %). Die CR/sCR-Rate betrug 86,4 % (95 %-KI: 80,4 %, 91,1 %).

MMY3002 aktualisierte Wirksamkeitsergebnisse

Bei der im Protokoll angegebenen zweiten Zwischenanalyse der Studie MMY3002 wurde bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 33,6 Monaten das mediane PFS im CARVYKTI-Arm nicht erreicht. Das mediane OS wurde für keinen der beiden Arme erreicht. Eine einmalige Infusion von CARVYKTI zeigt im Vergleich zur Standardtherapie eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens bei Teilnehmern, die mit CARVYKTI behandelt wurden. Die PFS-Ergebnisse sind in Tabelle 8 und Abbildung 1 dargestellt. Die OS-Ergebnisse sind in Tabelle 8 und Abbildung 2 dargestellt.

Tabelle 8: Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse für Studie MMY3002 (Intent-To-Treat Analyseset)

	CARVYKTI (n = 208)	**Standard of Care (n = 211)**
Progressionsfreies Überleben[a,b]		
Anzahl der Ereignisse, n (%)	89 (42,8)	153 (72,5)
Median, Monate [95 %-KI][c]	NA [34,5; NA]	11,8 [9,7; 14,0]
Hazard Ratio [95 %-KI][d]	0,29 [0,22; 0,39]	

Tabelle 8: Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse für Studie MMY3002 (Intent-To-Treat Analyseset)

	CARVYKTI (n = 208)	**Standard of Care (n = 211)**
Rate mit mindestens komplettem Ansprechen[b,e], % [95 %-KI]	73,1 [66,5; 79,0]	21,8 [16,4; 28,0]
p-Wert[f]	<0,0001	
Gesamtansprechrate (ORR)[b,e], % [95 %-KI]	84,6 [79,0; 89,2]	67,3 [60,5; 73,6]
p-Wert[f]	<0,0001	
MRD-Negativitätsrate, gesamt, % [95 %-KI]	60,6 [53,6; 67,3]	15,6 [11,0; 21,3]
p-Wert[g]	<0,0001	
Gesamtüberleben (OS)[a]		
Anzahl der Ereignisse (%)	50 (24,0 %)	83 (39,3 %)
Anzahl zensiert (%)	158 (76,0 %)	128 (60,7 %)
Median, Monate [95 %-KI][c]	NA [NA, NA]	NA [37,75; NA]
Hazard Ratio [95 %-KI][h]	0,55 [0,39; 0,79]	
p-Wert[i]	0,0009	

NA = nicht abschätzbar, KI = Konfidenzintervall.

Hinweis: Das Intent-to-Treat-Analyseset besteht aus Teilnehmern, die in der Studie randomisiert wurden.

[a] Zweite Zwischenanalyse (Datenschnitt: 01. Mai 2024) mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 33,6 Monaten.

[b] Per Konsens der *International Myeloma Working Group* (IMWG) nach Bestimmung mit einem computergestützten Algorithmus.

[c] Kaplan-Meier-Schätzung

[d] Basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell, bei dem nur PFS-Ereignisse berücksichtigt wurden, die mehr als 8 Wochen nach der Randomisierung auftraten. Eine Hazard Ratio < 1 weist auf einen Vorteil für den CARVYKTI-Arm hin. Bei allen stratifizierten Analysen beruhte die Stratifizierung auf der Wahl des Prüfarztes (PVd oder DPd), dem ISS-Staging (I, II, III) und der Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3) per Randomisierung.

[e] Primäranalyse (Datenschnitt 01. November 2022) mit einer medianen Nachbeobachtung von 15,9 Monaten.

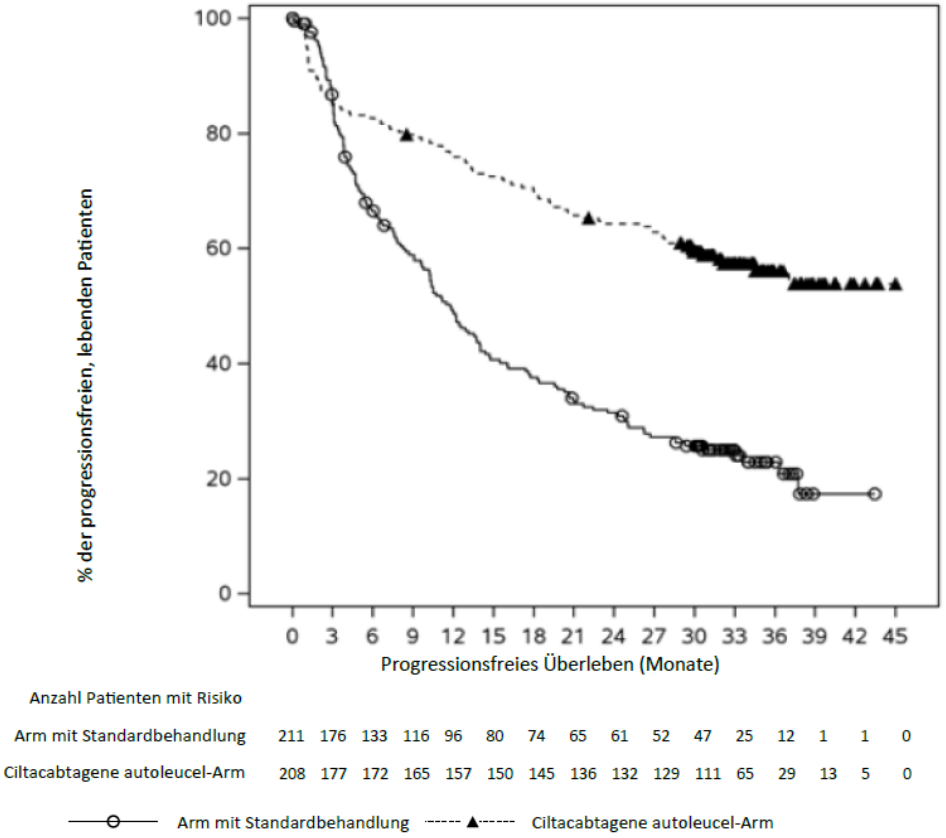
[f] Stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test

[g] Exakter Fisher-Test

[h] Hazard Ratio and 95 % KI nach einem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit der Behandlung als einziger explanatorischer Variable und stratifiziert mit der Wahl des Prüfarztes (PVd oder DPd), dem ISS-Staging (I, II, III) und der Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3) per Randomisierung. Eine Hazard Ratio < 1 weist auf einen Vorteil für den CARVYKTI-Arm hin.

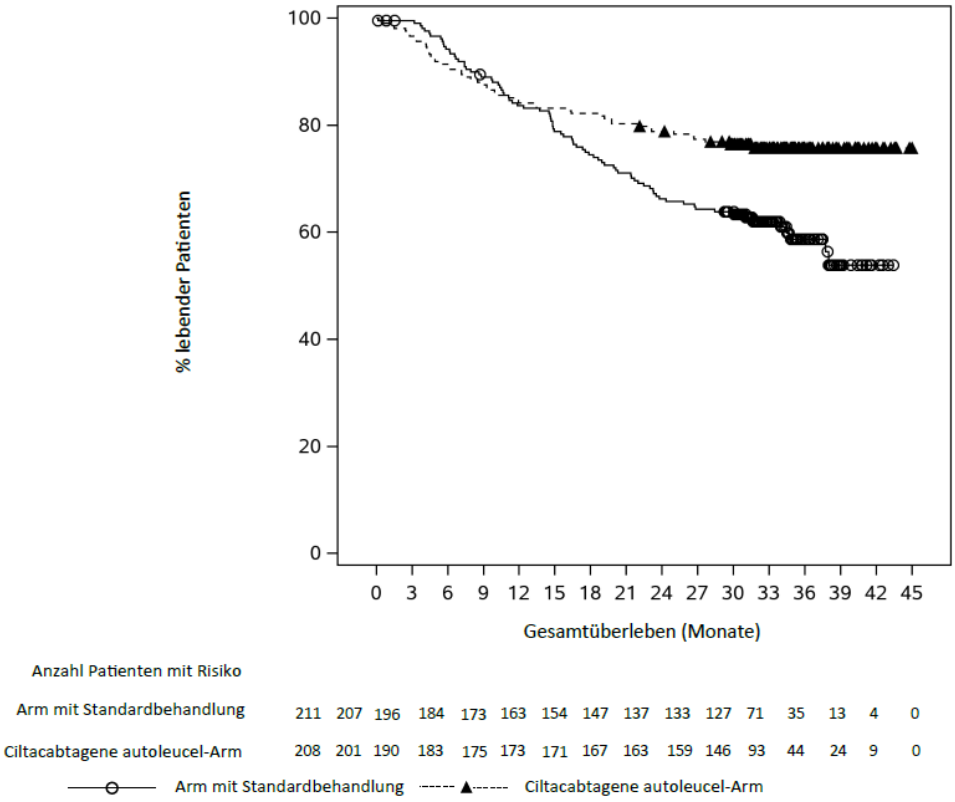
[i] Der p-Wert basiert auf dem Log-Rank Test stratifiziert mit der Wahl des Prüfarztes (PVd oder DPd), dem ISS-Staging (I, II, III) und der Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3) per Randomisierung.

Abbildung 1: Kaplan-Meier Kurve der aktualisierten PFS-Ergebnisse; Intent-to-Treat Analyseset (Study MMY3002)



Hinweis: PFS basierend auf der zweiten Zwischenanalyse mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 33,6 Monaten. Das Intent-to-Treat-Analyseset besteht aus Teilnehmern, die in der Studie randomisiert wurden.
Standardtherapie-Arm = PVd oder DPd; Ciltacabtagene autoleucel-Arm = Eine Abfolge von Apherese, Bridging-Therapie (PVd oder DPd), Konditionierungsregimen (Cyclophosphamid und Fludarabin) und Cilta-cel Infusion.
PVd = Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason; DPd = Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason.

Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurve der Ergebnisse zum aktualisierten Gesamtüberleben; Intent-to-Treat Analyseset (Study MMY3002)



Hinweis: OS basierend auf der zweiten Zwischenanalyse mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 33,6 Monaten. Das Intent-to-Treat-Analyseset besteht aus Teilnehmern, die in der Studie randomisiert wurden.
Standardtherapie-Arm = PVd oder DPd; Ciltacabtagene autoleucel-Arm = Eine Abfolge von Apherese, Bridging-Therapie (PVd oder DPd), Konditionierungsregimen (Cyclophosphamid und Fludarabin) und Cilta-cel Infusion.
PVd = Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason; DPd = Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für CARVYKTI eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei multiplem Myelom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik (PK) von CARVYKTI wurde bei 97 erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom in der Studie MMY2001 untersucht, die eine einmalige CARVYKTI-Infusion mit einer medianen Dosis von 0,71 × 10^6 CAR-positiven lebensfähigen T -Zellen/kg (Spanne: 0,51 × 10^6 bis 0,95 × 10^6 Zellen/kg) erhielten.

Nach einer einmaligen Infusion wies CARVYKTI eine initiale Expansionsphase auf, gefolgt von einer raschen und dann einer langsameren Abnahme. Es war jedoch eine hohe interindividuelle Variabilität zu beobachten.

Tabelle 9: Pharmakokinetische Parameter von CARVYKTI bei Patienten mit multiplem Myelom

Parameter	Zusammenfassende Statistiken	N = 97
C_{max} (Kopien/µg genomischer DNA)	Mittelwert (SD), n	48 692 (27 174), 97
t_{max} (Tag)	Median (Spanne), n	12,71 (8,73–329,77), 97
$AUC_{0–28d}$ (Kopien*Tag/µg genomischer DNA)	Mittelwert (SD), n	504 496 (385 380), 97
$AUC_{0–last}$ (Kopien*Tag/µg genomischer DNA)	Mittelwert (SD), n	1 098 030 (1 387 010), 97
$AUC_{0–6m}$ (Kopien*Tag/µg genomischer DNA)	Mittelwert (SD), n	1 033 373 (1 355 394), 96
$t_{1/2}$ (Tag)	Mittelwert (SD), n	23,5 (24,2), 42
t_{last} (Tag)	Median (Spanne), n	125,90 (20,04–702,12), 97

Nach der Zellexpansion wurde bei allen Patienten die Persistenzphase von CARVYKTI beobachtet. Zum Zeitpunkt der Analyse (n = 65) dauerte es im Median etwa 100 Tage nach der Infusion, bis die CAR-Transgenspiegel im peripheren Blut wieder auf den Ausgangswert vor der Anwendung zurückgingen (Spanne: 28–365 Tage). Die PK von CARVYKTI wurde bei 176 erwachsenen Patienten mit Lenalidomid-refraktärem multiplen Myelom in Studie MMY3002 untersucht und stimmte im Allgemeinen mit der in Studie MMY2001 ermittelten PK überein.

Nachweisbare CARVYKTI-Expositionen im Knochenmark deuten auf eine Verteilung von CARVYKTI aus dem systemischen Kreislauf in das Knochenmark hin. Ähnlich wie die Transgenspiegel im Blut gingen auch die Transgenspiegel im Knochenmark mit der Zeit zurück und wiesen eine hohe interindividuelle Variabilität auf.

Besondere Patientengruppen
Die Pharmakokinetik von CARVYKTI (C_{max} und $AUC_{0–28d}$) wurde durch das Alter nicht beeinflusst (Spanne: 27–78 Jahre, einschließlich Patienten < 65 Jahre (n = 215; 64,8 %), 65–75 Jahre (n = 105; 31,6 %) und > 75 Jahre (n = 12; 3,6 %)).

Die Pharmakokinetik von CARVYKTI (C_{max} und $AUC_{0–28d}$) wurde auch nicht durch Geschlecht, Körpergewicht und/oder ethnische Zugehörigkeit beeinflusst.

Nierenfunktionsstörung
Es wurden keine Studien zu Nierenfunktionsstörungen mit CARVYKTI durchgeführt. Die C_{max} und $AUC_{0–28d}$ von CARVYKTI bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (60 ml/min ≤ Kreatinin-Clearance [CRCL] < 90 ml/min) oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (30 ml/min ≤ CRCL < 60 ml/min) waren ähnlich wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (CRCL ≥ 90 ml/min).

Leberfunktionsstörung
Es wurden keine Studien zu Leberfunktionsstörungen mit CARVYKTI durchgeführt. Die C_{max} und $AUC_{0–28d}$ von CARVYKTI waren bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung [(Gesamtbilirubin ≤ obere Normgrenze (ONG) und Aspartataminotransferase > ONG) oder (ONG < Gesamtbilirubin ≤ 1,5-fache ONG)] und Patienten mit normaler Leberfunktion vergleichbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

CARVYKTI besteht aus genetisch veränderten humanen T-Zellen; daher existieren keine repräsentativen *In-vitro*-Assays, *Ex-vivo*-Modelle oder *In-vivo*-Modelle, welche die toxikologischen Eigenschaften des humanen Produkts genau abbilden können. Folglich wurden keine toxikologischen Standardstudien im Rahmen der Arzneimittel-Entwicklung durchgeführt.

Karzinogenität und Mutagenität
Es wurden keine Studien zur Genotoxizität oder Karzinogenität durchgeführt.

Das Risiko einer Insertionsmutagenese bei der Herstellung von CARVYKTI nach Transduktion autologer humaner T-Zellen mit einem integrierenden lentiviralen Vektor (LV) wurde durch Auswertung des Integrationsmusters des Vektors in CARVYKTI vor der Infusion bewertet. Diese Analyse der genomischen Insertionsstellen wurde an 7 CARVYKTI-Proben von 6 Patienten mit multiplem Myelom und an 3 CARVYKTI-Proben von 3 gesunden Spendern durchgeführt. Es fanden sich keine Hinweise auf eine bevorzugte Integration in der Nähe wichtiger Gene.

Reproduktionstoxizität
Es liegen keine tierexperimentellen Studien zu CARVYKTI in Bezug auf eine Reproduktions- und Entwicklungstoxizität vor.
Es wurden keine Studien hinsichtlich der Auswirkungen von CARVYKTI auf die Fertilität durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Cryostor CS5 (enthält Dimethylsulfoxid)

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

9 Monate.

Nach dem Auftauen: maximal 2,5 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C). Die CARVYKTI-Infusion muss unmittelbar nach dem Auftauen angewendet werden und innerhalb von 2,5 Stunden abgeschlossen sein.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

CARVYKTI ist in der Dampfphase von flüssigem Stickstoff (≤ -120 °C) zu lagern und zu transportieren und muss im gefrorenen Zustand bleiben, bis der Patient für die Behandlung bereit ist, um sicherzustellen, dass lebensfähige Zellen für die Gabe an den Patienten zur Verfügung stehen. Aufgetautes Arzneimittel darf nicht geschüttelt, wieder eingefroren oder gekühlt werden.

Den Infusionsbeutel in der Kryokassette aus Aluminium lagern.
Aufbewahrungsbedingungen nach Auftauen des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation

Ethylenvinylacetat (EVA)-Infusionsbeutel mit versiegeltem Zuführschlauch und zwei verfügbaren Spike-Ports, die entweder 30 ml (50-ml-Beutel) oder 70 ml (250-ml-Beutel) der Zelldispersion enthalten.
Jeder Infusionsbeutel ist in einer Kryokassette aus Aluminium verpackt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

CARVYKTI darf nicht bestrahlt werden, da eine Bestrahlung das Arzneimittel inaktivieren könnte.

Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels
CARVYKTI muss innerhalb der Einrichtung in geschlossenen, bruchsicheren und austrittsicheren Behältnissen transportiert werden.

Dieses Arzneimittel enthält menschliche Blutzellen. Angehörige der Gesundheitsberufe müssen daher bei der Handhabung von CARVYKTI angemessene Vorsichtsmaßnahmen treffen (Schutzhandschuhe, Schutzkleidung und Augenschutz tragen), um eine mögliche Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden.
CARVYKTI muss stets bei einer Temperatur von ≤ -120 °C gelagert werden, bis der Inhalt des Beutels für die Infusion aufgetaut wird.

Vorbereitung vor der Anwendung
Das Auftauen von CARVYKTI und die Infusion müssen zeitlich aufeinander abgestimmt werden. Die Startzeit der Infusion muss im Voraus festgelegt werden und der Startzeitpunkt für das Auftauen muss so angepasst werden, dass CARVYKTI für die Infusion zur Verfügung steht, wenn der Patient bereit ist. Nach dem Auftauen muss das Arzneimittel sofort angewendet werden und die Infusion muss innerhalb von 2,5 Stunden abgeschlossen sein.

- Vor der Vorbereitung von CARVYKTI muss die Identität des Patienten durch Abgleich mit den Patientenkennungen auf der CARVYKTI-Kryokassette und dem Chargeninformationsblatt bestätigt werden. Der CARVYKTI-Infusionsbeutel darf nicht aus der Kryokassette entnommen werden, wenn die Angaben auf dem patientenspezifischen Etikett nicht mit dem vorgesehenen Patienten übereinstimmen.
- Sobald die Identität des Patienten bestätigt ist, soll der CARVYKTI-Infusionsbeutel aus der Kryokassette entnommen werden.
- Der Infusionsbeutel muss vor und nach dem Auftauen auf Beschädigungen des Behältnisses wie Brüche oder Risse untersucht werden. Im Falle einer Beschädigung darf das Arzneimittel nicht infundiert werden. Nehmen Sie umgehend mit **Janssen-Cilag International NV** Kontakt auf.

Auftauen
- Der Infusionsbeutel soll vor dem Auftauen in einen verschließbaren Kunststoffbeutel gelegt werden.
- CARVYKTI soll bei einer Temperatur von 37 °C ± 2 °C aufgetaut werden, wobei entweder ein Wasserbad oder ein Trockenauftaugerät verwendet werden soll, bis kein Eis mehr im Infusionsbeutel sichtbar ist. Die Gesamtzeit vom Beginn bis zum Abschluss des Auftauvorgangs soll nicht länger als 15 Minuten betragen.
- Der Infusionsbeutel soll aus dem verschließbaren Kunststoffbeutel genommen und trockengewischt werden. Der Inhalt des Infusionsbeutels soll vorsichtig durchmischt werden, um Zellklumpen aufzulösen. Bleiben sichtbare Zellklumpen bestehen, soll der Inhalt des Beutels weiterhin vorsichtig gemischt werden. Kleine Klumpen aus Zellmaterial müssen durch vorsichtiges Mischen von Hand aufgelöst werden. CARVYKTI darf vor der Infusion nicht in einen anderen Behälter vorgefiltert, gewaschen, abzentrifugiert und/oder in einem neuen Medium resuspendiert werden.
- Nach dem Auftauen darf das Arzneimittel nicht erneut eingefroren oder gekühlt werden.

Anwendung

- CARVYKTI ist ausschließlich zur einmaligen autologen Anwendung bestimmt.
- Stellen Sie vor der Infusion und während der Erholungsphase sicher, dass Tocilizumab und eine Notfallausrüstung zur Verfügung stehen.
- Bestätigen Sie die Identität des Patienten anhand der Patientenkennungen auf dem CARVYKTI-Infusionsbeutel und dem Chargeninformationsblatt. CARVYKTI darf nicht infundiert werden, wenn die Angaben auf dem patientenspezifischen Etikett nicht mit dem vorgesehenen Patienten übereinstimmen.
- Nach dem Auftauen muss der gesamte Inhalt des CARVYKTI-Beutels innerhalb von 2,5 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C bis 25 °C) über eine intravenöse Infusion infundiert werden, wobei Infusionssets mit einem Inline-Filter zu verwenden sind. Die Infusion dauert in der Regel weniger als 60 Minuten.
- Verwenden Sie KEINEN leukozytendepletierenden Filter.
- Den Inhalt des Beutels während der CARVYKTI-Infusion vorsichtig mischen, um Zellklumpen aufzulösen.
- Nachdem der gesamte Inhalt des Produktbeutels infundiert wurde, spülen Sie die Infusionsleitung einschließlich des Inline-Filters mit 9-mg/ml-Natriumchlorid-Infusionslösung (0,9 %), um sicherzustellen, dass das gesamte Arzneimittel infundiert wird.

Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung des Arzneimittels
Nicht verwendetes Arzneimittel und sämtliches Material, das mit CARVYKTI in Kontakt gekommen ist (feste und flüssige Abfälle), sind gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Material menschlicher Herkunft als potenziell infektiöser Abfall zu behandeln und zu entsorgen.

Im Falle einer versehentlichen Exposition zu ergreifende Maßnahmen
Im Falle einer versehentlichen Exposition sind die vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit Material menschlicher Herkunft zu befolgen. Arbeitsflächen und Materialien, die möglicherweise mit CARVYKTI in Kontakt gekommen sind, müssen mit einem geeigneten Desinfektionsmittel dekontaminiert werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/22/1648/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. Mai 2022
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11. März 2024

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig