



CAMINO DEL PACIENTE EN RECAÍDA

**Johnson
& Johnson**

**LEGEND
BIOTECH**

CARVYKTI® se ha desarrollado en colaboración de Legend Biotech.
© Janssen-Cilag S.A. es el responsable editorial de este material.

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

CONFLICTOS DE INTERÉS



- He proporcionado asesoramiento científico a ...
- He participado en reuniones médicas organizadas por ...
- He recibido pagos por presentaciones y asesorías de ...
- Recibo honorarios por esta presentación

BLOQUE I

Introducción CARVYKTI®

01

- I. Estructura diferencial
- II. Indicación
- III. Perfil de eficacia: SLP y SG
- IV. Perfil de eficacia en pacientes de riesgo estándar
- V. CAR-T en líneas tempranas

**Johnson
& Johnson**

LEGEND
BIOTECH

CARVYKTI® se ha desarrollado en colaboración de Legend Biotech.
© Janssen-Cilag S.A. es el responsable editorial de este material.

I. ESTRUCTURA DIFERENCIAL

CARVYKTI® es una **inmunoterapia** de linfocitos T autólogos modificados genéticamente dirigidos **contra BCMA**, que requiere la reprogramación de los linfocitos T del propio paciente con un transgén que codifica un **receptor antigénico quimérico (CAR)** que **identifica y elimina** las células que expresan el BCMA¹



CARVYKTI® tiene un diseño CAR único que expresa dos cadenas pesadas de anticuerpos monoclonales (AcMo) de **origen camélido** para unirse con dos epítopos separados del antígeno BCMA².



Esto hace que **CARVYKTI®** sea un CAR-T único, y confiere una **mayor avidéz** de unión a las células objetivo, una **mayor actividad** y una **menor inmunogenicidad** en comparación con ide-cel³.



Estructura diferencial

2 anticuerpos de dominio único dirigidos contra BCMA diseñados para conferir avidéz³

Figura adaptada de Tabla 2 de Roex G, *et al.* J Hematol Oncol. 2020.⁴
Tabla original disponible en anexos.

BCMA: Antígeno de maduración de los linfocitos B (por sus siglas en inglés); **CAR-T:** Células T con receptor antigénico quimérico (por sus siglas en inglés).

1. Ficha Técnica CARVYKTI®; **2.** Chekol Abebe E, *et al.* Ciltacabtagene autoleucl: The second anti-BCMA CAR T-cell therapeutic armamentarium of relapsed or refractory multiple myeloma. Front Immunol. 2022;13:991092.

3. Martin T, *et al.* Ciltacabtagene autoleucl, an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor T-cell therapy, for relapsed/refractory multiple myeloma: CARTITUDE-1 2-year follow-up. J Clin Oncol. 2023;41(6):1265-74. **4.** Roex G, *et al.* Safety and clinical efficacy of BCMA CAR-T-cell therapy in multiple myeloma. J Hematol Oncol. 2020;13(1):164.

II. INDICACIÓN



CARVYKTI® es el primer y único CAR-T aprobado en 2L para pacientes con MM¹

CARVYKTI® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario que han recibido al menos un **tratamiento previo**, incluidos un **agente inmunomodulador** y un **inhibidor del proteasoma**, han presentado **progresión de la enfermedad** al último tratamiento y son **refractarios a lenalidomida**²

IP

IMiD

Refractario
Lenalidomida

En CARTITUDE-4 no se requirió exposición previa a anticuerpos monoclonales anti-CD38³

2L: Segunda línea; **CAR-T:** Células T con receptor antigénico quimérico (por sus siglas en inglés); **IMiD:** Fármaco inmunomodulador (por sus siglas en inglés); **IP:** Inhibidor de proteasoma; **MM:** Mieloma múltiple.
1. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Ciltacabtagén Autoleucel(Carvykti®) para el tratamiento de pacientes adultos con Mieloma Múltiple en Recaída y Refractario que han recibido al menos un tratamiento previo, incluidos un agente inmunomodulador y un inhibidor del proteasoma, han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento y son refractarios a lenalidomida IPT-339/V1/29012025 (Fecha de publicación: 29 de enero de 2025). <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2025/IPT-339-Carvykti-ciltacabtagen-autoleucel.pdf> Último acceso: Mayo de 2026; **2.** Ficha Técnica CARVYKTI®; **3.** Costa LJ, et al. International myeloma working group immunotherapy committee recommendation on sequencing immunotherapy for treatment of multiple myeloma. Leukemia. 2025;39(3):543-54.

III. PERFIL DE EFICACIA: SLP Y SG



CARVYKTI® en mieloma múltiple refractario a lenalidomida (CARTITUDE-4):

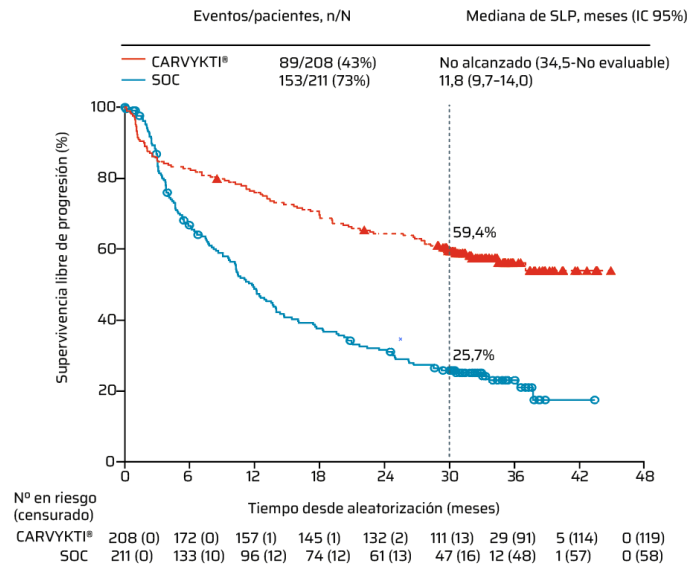
análisis actualizado que incluye la supervivencia global de un ensayo abierto, multicéntrico, aleatorizado, de fase III.¹

De los 211 pacientes asignados aleatoriamente a SOC, el 87% recibieron DPd y el 13% recibieron PVd¹

Supervivencia libre de progresión (SLP)

La **SLP** en población **ITT** con **CARVYKTI®** a los 30 meses fue:

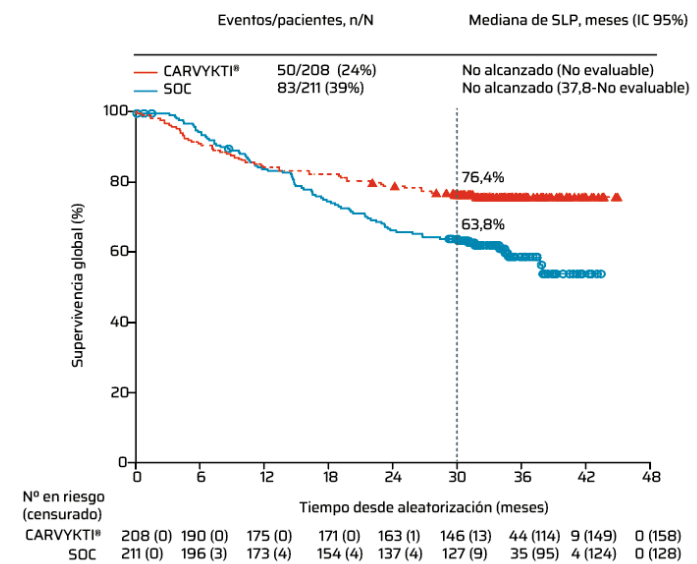
59,4%¹ (IC95%: 52,3-65,7)



Supervivencia global (SG)

La **SG** en población **ITT** con **CARVYKTI®** a los 30 meses fue:

76,4%¹ (IC95%: 70,0-81,6)



Figuras 2 A y B adaptadas de Einsele H, *et al.* Lancet Oncol. 2026.² Figuras originales disponible en anexos.

La SLP en población ITT con CARVYKTI® a los 30 meses fue: 59,4% (IC95%: 52,3-65,7), en comparación con SOC: 25,7% (IC95%: 19,8-31,9). La SG en población ITT con CARVYKTI® a los 30 meses fue: 76,4% (IC95%: 70,0-81,6), en comparación con SOC: 63,8% (IC95%: 56,9-69,9).¹ Ensayo clínico de fase 3, multicéntrico, abierto y aleatorizado que presenta el análisis actualizado del estudio CARTITUDE-4 en 419 pacientes, con el objetivo principal de evaluar la supervivencia global y la eficacia de cilta-cel frente al tratamiento estándar.¹ De los 211 pacientes asignados aleatoriamente a SOC, el 87% recibieron DPd y el 13% recibieron PVd.¹

DPd: daratumumab, pomalidomida y dexametasona; **IC:** Intervalo de confianza; **ITT:** intención de tratar; **PVd:** pomalidomida, bortezomib y dexametasona; **SG:** Supervivencia global; **SLP:** Supervivencia libre de progresión; **SOC:** tratamiento estándar.

1. Einsele H, *et al.* Cilta-cel in lenalidomide-refractory multiple myeloma (CARTITUDE-4): an updated analysis including overall survival from an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2026;27(2):254-68; **2.** Einsele H, *et al.* Cilta-cel in lenalidomide-refractory multiple myeloma (CARTITUDE-4): an updated analysis including overall survival from an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2026;27(2):254-68. Supplementary appendix.

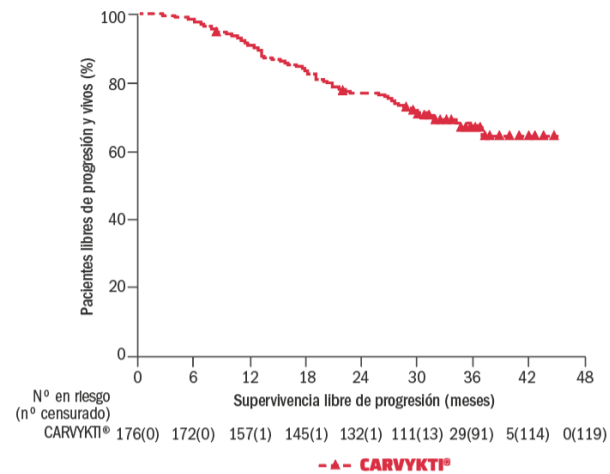
III. PERFIL DE EFICACIA: SLP Y SG

CARVYKTI® en mieloma múltiple refractario a lenalidomida (CARTITUDE-4): análisis actualizado que incluye la supervivencia global de un ensayo abierto, multicéntrico, aleatorizado, de fase III.¹

Supervivencia libre de progresión (SLP)

La SLP en población tratada con CARVYKTI® a los 30 meses fue:

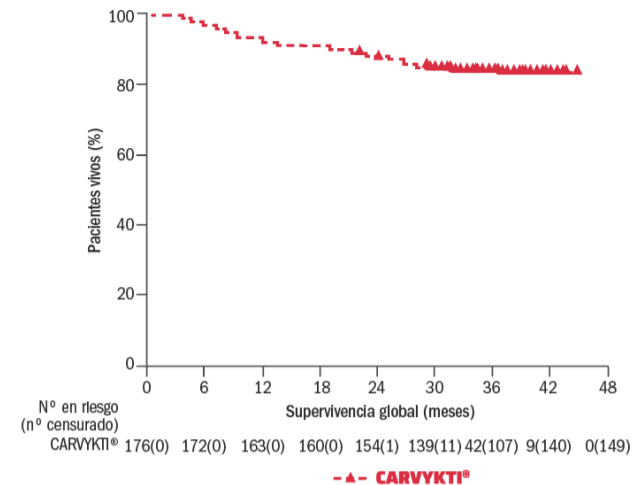
70,2%¹ (IC95%: 62,8-76,4)



Supervivencia global (SG)

La SG en población tratada con CARVYKTI® a los 30 meses fue:

85,2%¹ (IC95%: 79,0-89,7)



Figuras S2 A y B adaptadas de Einsele H, *et al.* Supplementary appendix. Lancet Oncol. 2026.² Figuras originales disponible en anexos.

CARVYKTI® puede mejorar los resultados clínicos de los pacientes con mieloma múltiple refractario a lenalidomida desde la primera recaída¹

Ensayo clínico de fase 3, multicéntrico, abierto y aleatorizado que presenta el análisis actualizado del estudio CARTITUDE-4 en 419 pacientes, con el objetivo principal de evaluar la supervivencia global y la eficacia de cilta-cel frente al tratamiento estándar.¹

IC: Intervalo de confianza; SG: Supervivencia global; SLP: Supervivencia libre de progresión; SOC: tratamiento estándar.

1. Einsele H, *et al.* Cilta-cel in lenalidomide-refractory multiple myeloma (CARTITUDE-4): an updated analysis including overall survival from an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2026;27(2):254-68; 2. Einsele H, *et al.* Cilta-cel in lenalidomide-refractory multiple myeloma (CARTITUDE-4): an updated analysis including overall survival from an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2026;27(2):254-68. Supplementary appendix.

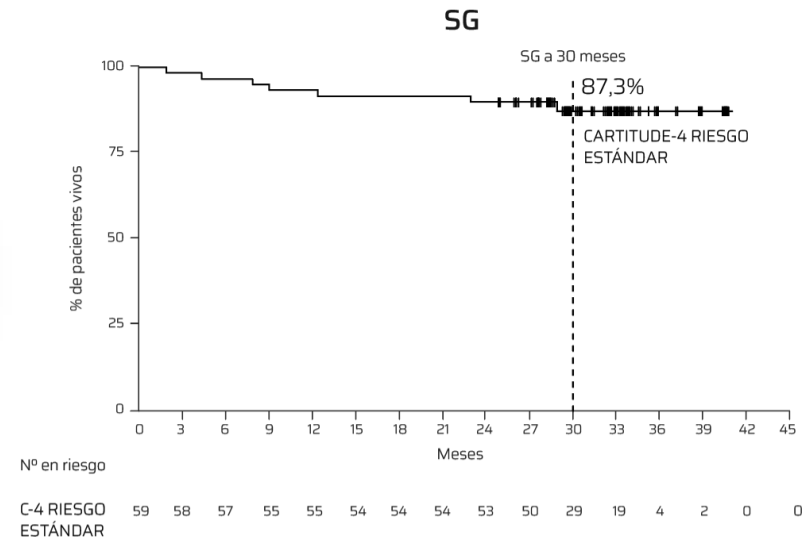
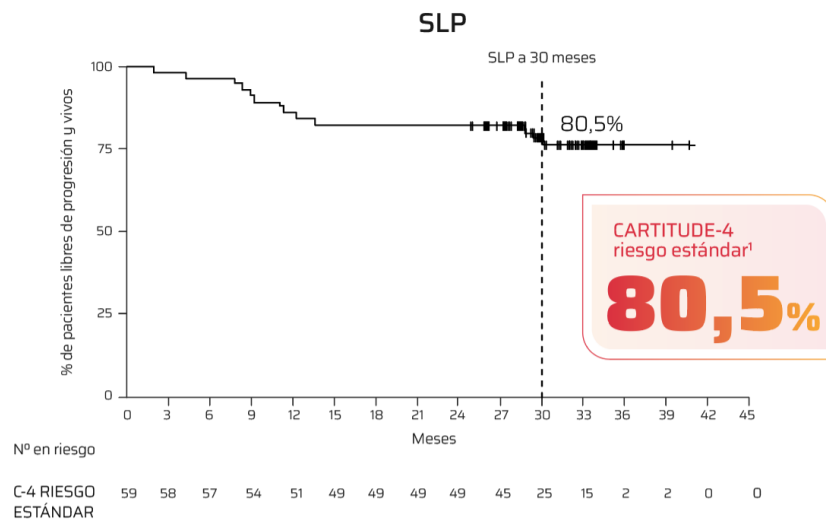
IV. PERFIL DE EFICACIA EN PACIENTES DE RIESGO ESTÁNDAR



CARVYKTI® mejoró significativamente la SLP y SG vs. SOC en pacientes con MMRR en líneas tempranas, según el estudio CARTITUDE-4.¹

- Los beneficios en SLP y SG vs. SOC fueron consistentes en **pacientes con citogenética de alto riesgo** y en **pacientes con alto riesgo funcional**.¹

SLP y SG en pacientes tratados (riesgo estándar)¹



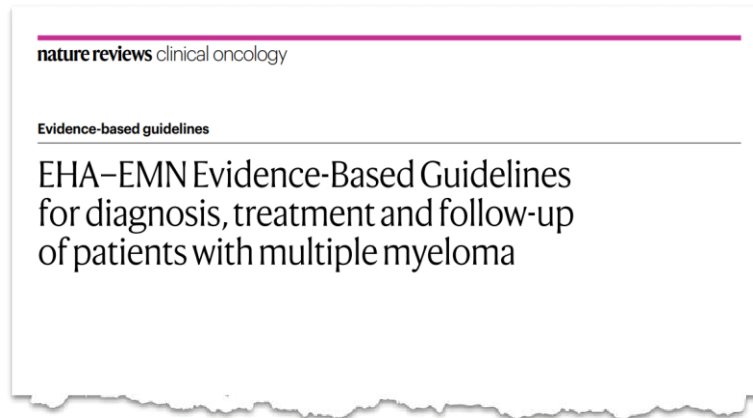
Figuras adaptadas de Costa L. 67th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting. 2025.¹ Figuras originales disponibles en anexos.

El 80% de los pacientes del estudio CARTITUDE-4 con enfermedad de riesgo estándar que recibieron CARVYKTI® como tratamiento del estudio permanecieron libres de progresión y sin tratamiento a los 30 meses¹

ASH: American Society of Hematology; C4: CARTITUDE 4; MMRR: Mieloma múltiple en recaída y refractario; SG: Supervivencia global; SLP: Supervivencia libre de progresión; SOC: Tratamiento estándar (por sus siglas en inglés).

1. Costa L. 67th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting; December 6-9, 2025; Orlando, FL, USA.

V. CAR-T EN LÍNEAS TEMPRANAS



GUÍAS EHA-EMN



Los datos disponibles actualmente sugieren que las **terapias CAR-T** necesitarían ser administradas a pacientes elegibles antes que los **anticuerpos conjugados (ADC)** o **biespecíficos, dirigidos a BCMA**¹



La terapia **CAR-T** es **más eficaz en etapas tempranas** de la enfermedad²



Hay que **derivar** de manera oportuna ante el **primer indicio** de **recaída** bioquímica o **respuesta insuficiente**²

BLOQUE II

Identificación del paciente

02

- I. Criterios a tener en cuenta al tratar una recaída
- II. Criterios de financiación CARVYKTI®
- III. Importancia del tiempo en la identificación de pacientes
- IV. Criterios de recaída bioquímica
- V. Recomendaciones para la selección y derivación

**Johnson
& Johnson**

LEGEND
BIOTECH

CARVYKTI® se ha desarrollado en colaboración de Legend Biotech.
© Janssen-Cilag S.A. es el responsable editorial de este material.

I. CRITERIOS A TENER EN CUENTA AL TRATAR UNA RECAÍDA

La elección del tratamiento en recaída depende mucho de parámetros como:¹

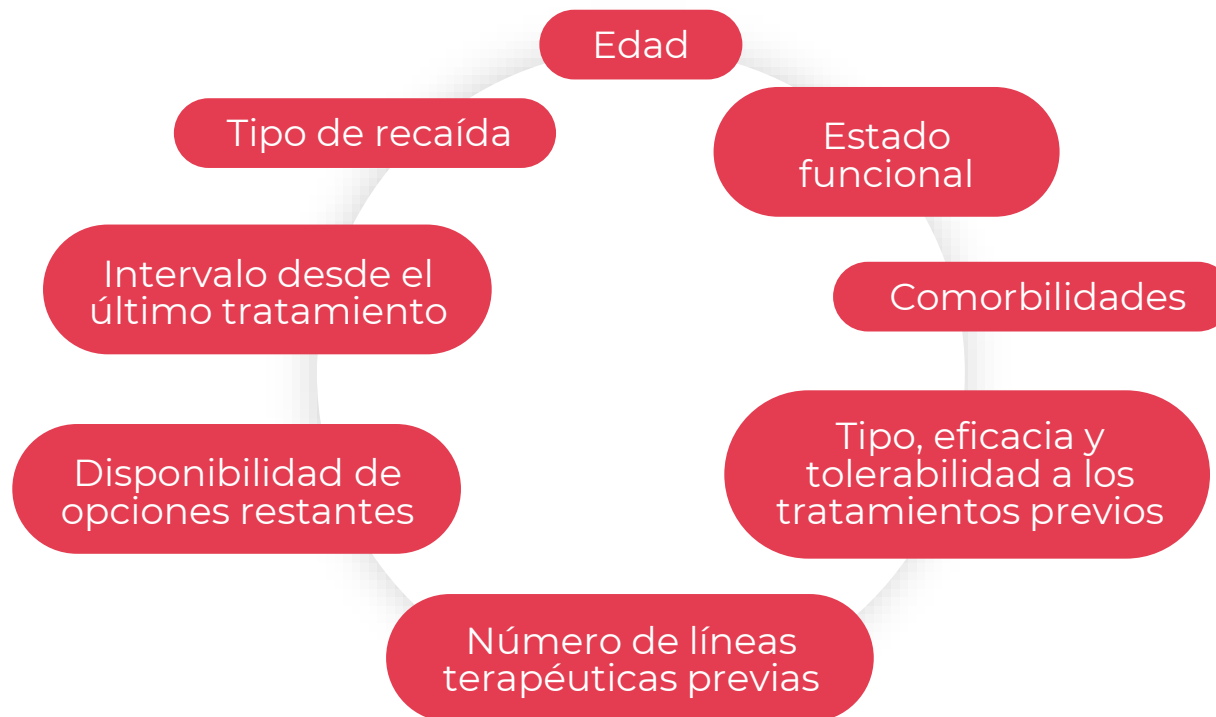


Figura construida a partir de Moreau P, *et al.* Ann Oncol. 2017.¹

No existe un límite de edad absoluto para considerar la terapia CAR-T.

Sin embargo, se debe tener en cuenta la fragilidad y el estado funcional de cada paciente²

Hay que **derivar** de manera oportuna ante el **primer indicio** de **recaída** bioquímica o **respuesta insuficiente**³

CAR-T: Células T con receptor antigénico quimérico (por sus siglas en inglés).

1. Moreau P, *et al.* Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017;28(suppl_4):iv52-61; **2.** Lin Y, *et al.* Consensus guidelines and recommendations for the management and response assessment of chimeric antigen receptor T-cell therapy in clinical practice for relapsed and refractory multiple myeloma: a report from the International Myeloma Working Group Immunotherapy Committee. Lancet Oncol. 2024;25(8):e374-87; **3.** van de Donk NWCJ, *et al.* Optimising T-cell immunotherapy in patients with multiple myeloma: practical considerations from the European Myeloma Network. Lancet Haematol. 2025;12(8):e635-49.

II. CRITERIOS DE FINANCIACIÓN CARVYKTI®



CARVYKTI® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario que han recibido al menos un **tratamiento previo**, incluidos un **agente inmunomodulador** y un **inhibidor del proteasoma**, han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento y son **refractarios a lenalidomida**¹

■ Criterios de financiación:²

- Paciente adulto con mieloma múltiple en recaída y refractario que ha recibido al menos una línea previa de tratamiento, que incluye un agente inmunomodulador y un inhibidor del proteasoma
- Ha presentado progresión tras el último tratamiento
- Es refractario a lenalidomida
- Buen estado funcional (ECOG Performance Status de grado 0 – 1). Especificar: _____
- Función renal, hepática, medular, cardíaca y pulmonar adecuadas

Los pacientes deben tener adecuada función renal (tasa de filtración glomerular > 40 ml/min/1,73 m²), hepática (ASAT y ALAT ≤ 3 x LSN y bilirrubina ≤ 2 x LSN excepto en hiperbilirrubinemia congénita), pulmonar y cardíaca (fracción de eyección del ventrículo izquierdo > 45%) para poder tolerar el tratamiento. Además, deben tener una reserva adecuada de médula ósea, definida como: Hb ≥ 8 g/dL, recuento de neutrófilos ≥ 1.000 cél/mm³ y recuento de plaquetas ≥ 75.000 mm³, sin tratamiento de soporte.

- No ha sido previamente tratado con terapias dirigidas frente a BCMA
- No ha sido previamente tratado con terapia CAR-T
- No ha sido sometido a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos en las 12 semanas previas a la aféresis
- No ha sido sometido a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en los 6 meses previos a la aféresis
- Sin tratamiento en curso con inmunosupresores
- Carga viral indetectable en pacientes con historia previa de infección por VIH, hepatitis B o hepatitis C
- Sin antecedentes conocidos activos o previos de afectación del sistema nervioso central ni signos clínicos de afectación meníngea relacionada con el mieloma múltiple
- Sin antecedentes de enfermedad de Parkinson u otro trastorno neurodegenerativo

ALAT: Alanina aminotransferasa; **ASAT:** Aspartato aminotransferasa; **BCMA:** Antígeno de maduración de los linfocitos B (por sus siglas en inglés); **CAR-T:** Células T con receptor antigénico quimérico (por sus siglas en inglés); **ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group; **Hb:** Hemoglobina; **LSN:** Límite superior de normalidad; **VIH:** Virus de la inmunodeficiencia humana.

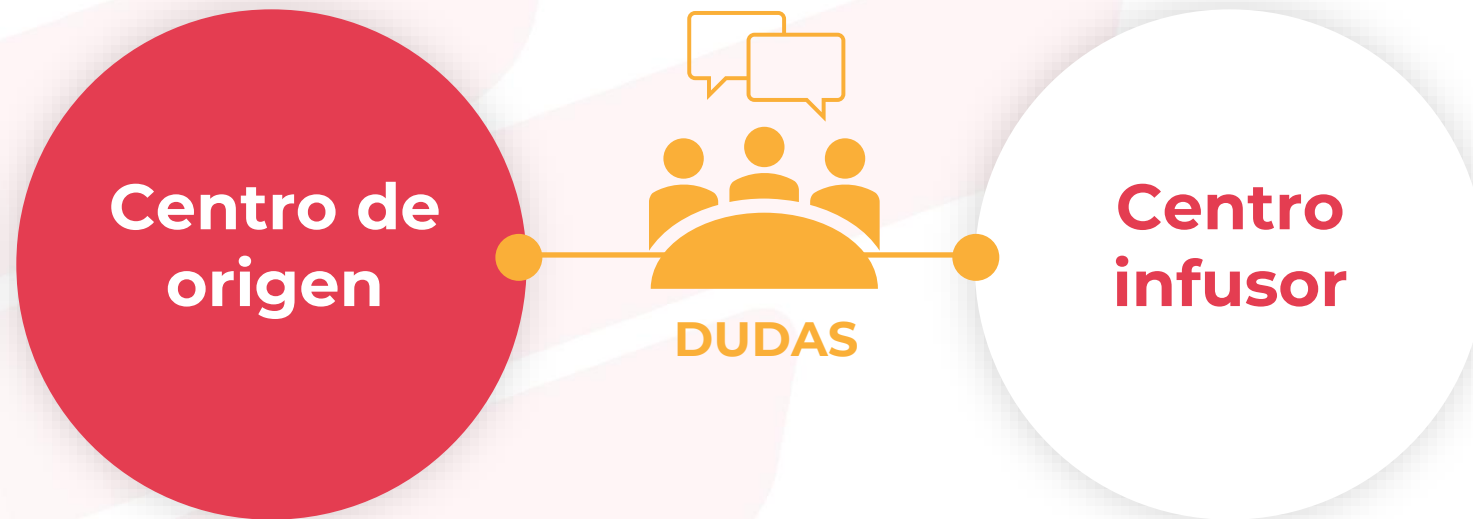
1. Ficha Técnica de CARVYKTI®; **2.** Solicitud de valoración por el grupo de expertos para la utilización de ciltacabtagén autoleucel en mieloma múltiple en el SNS. Disponible en:

https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacologia/infoMedicamentos/terapiasAvanzadas/docs/01042025_Formulario_valoracion_por_grupo_expertos_MMRR_2L.pdf Último acceso: Mayo 2026.

COORDINACIÓN



Identificación del paciente



III. IMPORTANCIA DEL TIEMPO EN LA IDENTIFICACIÓN DE PACIENTES



Cuanto **antes se trate a un paciente candidato** a la terapia génica, **mejores serán sus resultados** frente al resto de opciones^{1#}

Motivos relacionados con el paciente



- **Con cada nueva línea** de tratamiento, el mieloma múltiple se vuelve **más resistente**, se acorta el tiempo hasta la progresión, y la **calidad de vida disminuye**.²
- La exposición a diferentes líneas de tratamiento **incrementa el riesgo de toxicidades acumulativas y efectos secundarios graves**.³
- Se observan niveles significativos de **ansiedad, depresión y estrés psicosocial**.²

Motivos relacionados con la terapia CAR-T



- **Adelantar la terapia CAR-T a líneas previas** del tratamiento permitirá **más opciones para una terapia puente efectiva** antes de que la enfermedad se vuelva refractaria.⁴
- En líneas de tratamiento tempranas, el **menor agotamiento de las células T** puede suponer una **mejora en la eficacia antitumoral**.⁵

CAR-T: Células T con receptor antigénico quimérico (por sus siglas en inglés).

#La indicación de uso para cilta-cel está autorizada en pacientes menos refractarios, además teóricamente cuanto antes se lleve a cabo el tratamiento de pacientes con CAR-T mejor, ya que el paciente se podría beneficiar de tener unas células T menos agotadas y con un mayor rendimiento, porque el microambiente tumoral es más adecuado, y las células tumorales han adquirido menos mutaciones, por lo que, a priori la terapia CAR-T con cilta-cel se usaría antes que los otros tratamientos.¹

1. Informe de Posicionamiento Terapéutico de CiltacabtagénAutoleucl(Carvykti®) para el tratamiento de pacientes adultos con Mieloma Múltiple en Recaída y Refractario que han recibido al menos un tratamiento previo, incluidos un agente inmunomodulador y un inhibidor del proteasoma, han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento y son refractarios a lenalidomida IPT-339/V1/29012025 (Fecha de publicación: 29 de enero de 2025). <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2025/IPT-339-Carvykti-ciltacabtagen-autoleucl.pdf> Último acceso: Mayo de 2026; **2.** Cohen AD *et al.* Patient Perceptions Regarding Ciltacabtagene Autoleucl Treatment: Qualitative Evidence From Interviews With Patients With Relapsed/ Refractory Multiple Myeloma in the CARTITUDE-1 Study. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2023 Jan;23(1):68-77; **3.** LeBlanc MR, *et al.* How are patient-reported outcomes and symptoms being measured in adults with relapsed/refractory multiple myeloma? A systematic review. Qual Life Res. 2020;29(6):1419-1431; **4.** Jagannath S, *et al.* Cilta-cel, a BCMA-targeting CAR-T therapy for patients with multiple myeloma. Expert Opin Biol Ther. May 2024;24(5):339-350; **5.** Zytka K, *et al.* T-cell exhaustion in multiple myeloma. Expert Rev Hematol. July 2024;17(7):295-312.

IV. CRITERIOS DE RECAÍDA BIOQUÍMICA

CRITERIOS DE PROGRESIÓN IMWG



↑ **25%** del valor mínimo alcanzado en alguno de los siguientes parámetros:¹

CM sérico → incremento absoluto: $\geq 0,5$ g/dL¹
aumento del CMs ≥ 1 g/dL, si el CM mínimo alcanzado era ≥ 5 g/dL¹

CM en orina → incremento absoluto: ≥ 200 mg/24 h¹

En casos sin CM medible en suero ni en orina:¹

Diferencia entre **CLL afecta** – **CLL no afecta** → incremento absoluto: >10 mg/dL¹

En casos sin CM medible ni en suero ni en orina y no evaluables mediante las CLLs:¹

% **Células plasmáticas en MO** → incremento absoluto: $\geq 10\%$ ¹

Aparición nueva **lesión/es óseas** $\uparrow \geq 50\%$ del tamaño de > 1 lesión o en el diámetro o mayor de una lesión preexistente de > 1 cm de eje corto¹

↑ **$\geq 50\%$** en las **CP circulantes** ($\geq 200 / \mu\text{L}$) si esta es la única manera de valorar la carga tumoral¹

Información extraída de Tabla 4 de Kumar S, *et al.* Lancet Oncol. 2016¹ Tabla original disponible en anexos.

Respuesta completa estricta	RC + cociente de CLLs normal + ausencia de CP clonales en MO ¹
Respuesta completa	IF negativa en suero y orina + no evidencia de plasmocitomas + $< 5\%$ CP en MO. En casos sin CM medible en suero ni en orina se requiere también un cociente de las CLLs normal.
Muy buena respuesta parcial	$\downarrow \geq 90\%$ del CMs con CMo < 100 mg/24h o CM (sérico y urinario) detectable solo en la IF (no en la EF).
Respuesta parcial	$\downarrow \geq 50\%$ del CMs + $\downarrow > 90\%$ del CMo < 200 mg/24h. En casos sin CM medible en suero ni en orina, $\downarrow \geq 50\%$ diferencia (CLL afecta - CLL no afecta). En casos sin CM medible en suero ni en orina, no evaluables mediante las CLLs pero con $> 30\%$ de CP en MO basalmente, $\downarrow \geq 50\%$ del porcentaje de CP en MO. En casos con plasmocitoma(s) basalmente también requiere $\downarrow \geq 50\%$ tamaño de los mismos ¹
Respuesta mínima	$\downarrow \geq 25\%$ pero $\leq 49\%$ del CMs + $\downarrow 50\%$ - 89% del CMo de 24 horas. En casos con plasmocitoma(s) basalmente también requiere $\downarrow \geq 50\%$ tamaño de los mismos ¹
Enfermedad estable	No se cumplen los criterios de RC, MBRP, RP, RM ni progresión.
Progresión	$\uparrow 25\%$ del valor mínimo alcanzado en alguno de los siguientes parámetros: • CMs (el incremento absoluto debe ser $\geq 0,5$ g/dL); un aumento del CMs ≥ 1 g/dL implica progresión si el CM mínimo alcanzado era ≥ 5 g/dL. • CM en orina (el incremento absoluto debe ser ≥ 200 mg/24h). • Diferencia (CLL afecta - CLL no afecta) (el incremento absoluto debe ser > 10 mg/dL), en casos sin CM medible en suero ni en orina. • Porcentaje de CP en MO (el incremento absoluto debe ser $\geq 10\%$), en casos sin CM medible ni en suero ni en orina y no evaluables mediante las CLLs. Aparición nuevas lesión/es óseas, $\uparrow \geq 50\%$ del tamaño ¹ de > 1 lesión o en el \emptyset mayor de una lesión preexistente de > 1 cm de eje corto. $\uparrow \geq 50\%$ en las CP circulantes ($\geq 200 / \mu\text{L}$) si esta es la única manera de valorar la carga tumoral.
Recaída clínica	Aparición de ≥ 1 de los siguientes: • Indicadores directos de aumento de la enfermedad y/o disfunción orgánica (criterios CRAB). • Aparición de nuevos plasmocitomas o lesiones óseas. • \uparrow evidente del tamaño ¹ de plasmocitomas o lesiones óseas preexistentes ($\uparrow \geq 50\%$ y ≥ 1 cm). • Hipercalemia (> 11 mg/dL). • \downarrow de la hemoglobina ≥ 2 g/dL atribuible a la enfermedad de base. • \uparrow de la creatinina ≥ 2 mg/dL. • Síntomas de hiperviscosidad secundaria a la paraproteína.

Tabla 2 adaptada de De la Rubia J, *et al.* Guía de Mieloma Múltiple. Grupo Español de Mieloma. 2021² Tabla original disponible en anexos.

*Por inmunohistoquímica o inmunofluorescencia ($\kappa/\lambda \leq 4:1$ o $\geq 1:2$ en 100 CP, para pacientes con CM κ y λ , respectivamente).² †Las medidas de los plasmocitomas/lesiones óseas deben obtenerse de los resultados de una PET-TC ("parte TC"), de una RM o de una TC convencional. El tamaño tumoral a considerar es la suma de los productos de los diámetros perpendiculares máximos de las lesiones identificadas. Para pacientes que solo tengan afectación cutánea las lesiones deben medirse con una regla o similar.²

CLL: Cadenas ligeras libres; **CLLs:** Cadenas ligeras libres en suero; **CM:** Componente monoclonal; **CMo:** Componente monoclonal en orina; **CMs:** Componente monoclonal en suero; **CP:** Células plasmáticas; **CRAB:** Hipercalemia, insuficiencia renal, anemia, lesiones óseas (por sus siglas en inglés); **EF:** Electroforesis; **IF:** Inmunofijación; **IMWG:** *International Myeloma Working Group*; **MBRP:** Muy buena respuesta parcial; **MO:** Médula ósea; **PET/TC:** Tomografía por emisión de positrones combinada con tomografía computarizada (por sus siglas en inglés); **RC:** Respuesta completa; **RM:** Respuesta mínima; **RP:** Respuesta parcial; **TC:** Tomografía computarizada.

1. Kumar S, *et al.* International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol. 2016;¹7(8):e328-46; 2. De la Rubia J, *et al.* Guía de Mieloma Múltiple. Grupo Español de Mieloma. 2021

V. RECOMENDACIONES PARA LA SELECCIÓN Y DERIVACIÓN



SELECCIÓN DE PACIENTES



No existe un límite de edad absoluto para considerar la terapia de células CAR-T. Se debe **tener en cuenta la debilidad y la aptitud fisiológica individual**.¹



La **exposición previa a otra terapia dirigida al BCMA podría comprometer la respuesta clínica** a las células CAR-T.¹

COORDINACIÓN ENTRE CENTROS



La **detección temprana** de los pacientes candidatos a CAR-T, idealmente ante los primeros indicios de fracaso del tratamiento, puede aumentar la probabilidad de que estos sean tratados o derivados a un centro infusor²



La **derivación de pacientes a los centros especializados en CAR-T** es un proceso que requiere de una específica **coordinación entre el centro de origen y el centro infusor**²



Si el proceso de **derivación no se lleva a cabo de manera eficiente**, podría retrasar el acceso a la terapia CAR-T y tener un **impacto negativo en los resultados de dicha terapia**²

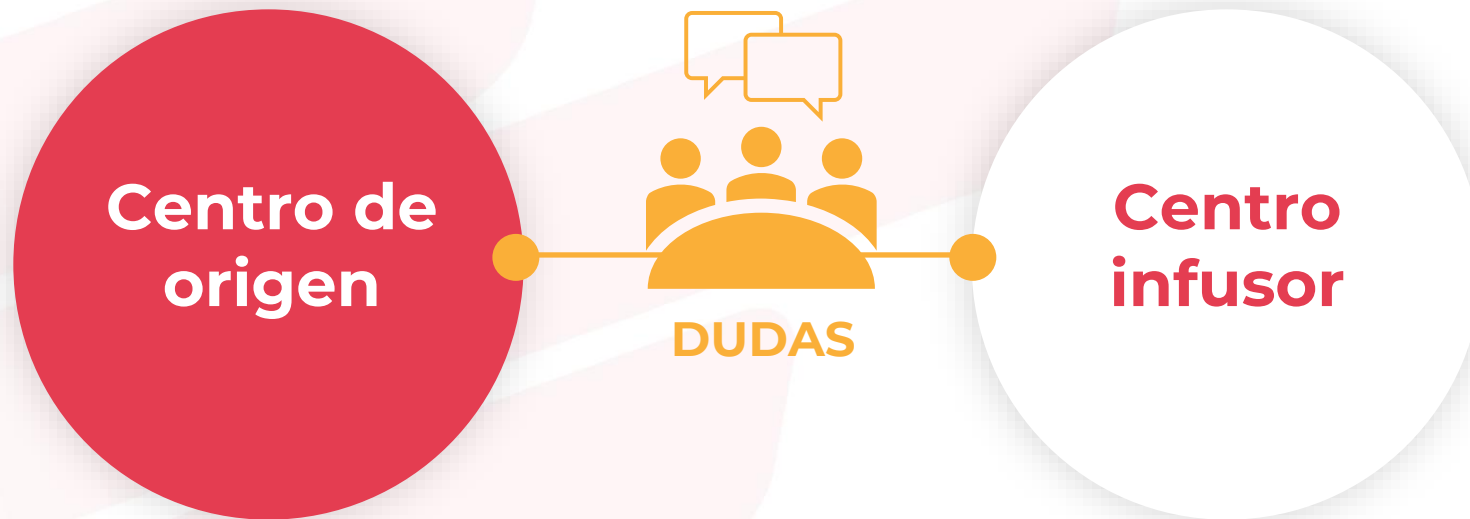
BCMA: Antígeno de maduración de los linfocitos B (por sus siglas en inglés); **CAR-T:** Células T con receptor antigénico quimérico (por sus siglas en inglés); **IMWG:** International Myeloma Working Group.

1. Lin Y, et al. Consensus guidelines and recommendations for the management and response assessment of chimeric antigen receptor T-cell therapy in clinical practice for relapsed and refractory multiple myeloma: a report from the International Myeloma Working Group Immunotherapy Committee Lancet Oncol. 2024 Aug;25(8):e374-e387; **2.** Guía de recomendaciones para la identificación y derivación temprana de pacientes con linfoma no Hodgkin de células B candidatos a terapias CAR-T. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH).2024

COORDINACIÓN



Contacto con centro infusor



BLOQUE III

Derivación del paciente

03

- I. Tenemos al paciente candidato ¿ahora qué?
- II. Pasos en el proceso
- III. Proceso asistencial en nuestro caso
- IV. Circuito asistencial de terapias CAR-T:
Preparación y fabricación

**Johnson
& Johnson**

LEGEND
BIOTECH

CARVYKI® se ha desarrollado en colaboración de Legend Biotech.
© Janssen-Cilag S.A. es el responsable editorial de este material.

I. TENEMOS AL PACIENTE CANDIDATO

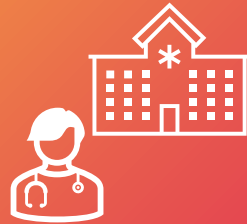
¿AHORA QUÉ?



Centro
de origen



Centro
infusor



- Se recomienda **realizar consultas con el centro de referencia CAR-T lo antes posible** para consensuar de forma temprana la secuencia de tratamiento del paciente, lo que es **especialmente importante para pacientes de alto riesgo de recaída o refractarios al tratamiento** y candidatos a CAR-T¹

CAR-T: Células T con receptor antigénico quimérico (por sus siglas en inglés).

1. Guía de recomendaciones para la identificación y derivación temprana de pacientes con linfoma no Hodgkin de células B candidatos a terapias CAR-T. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH).2024

II. PASOS EN EL PROCESO

El Ministerio de Sanidad estableció un **procedimiento para la utilización de las terapias CAR-T** en todo el territorio nacional, basado en la valoración de cada paciente candidato a CAR-T por parte de las estructuras que corresponda en **cada comunidad autónoma**¹

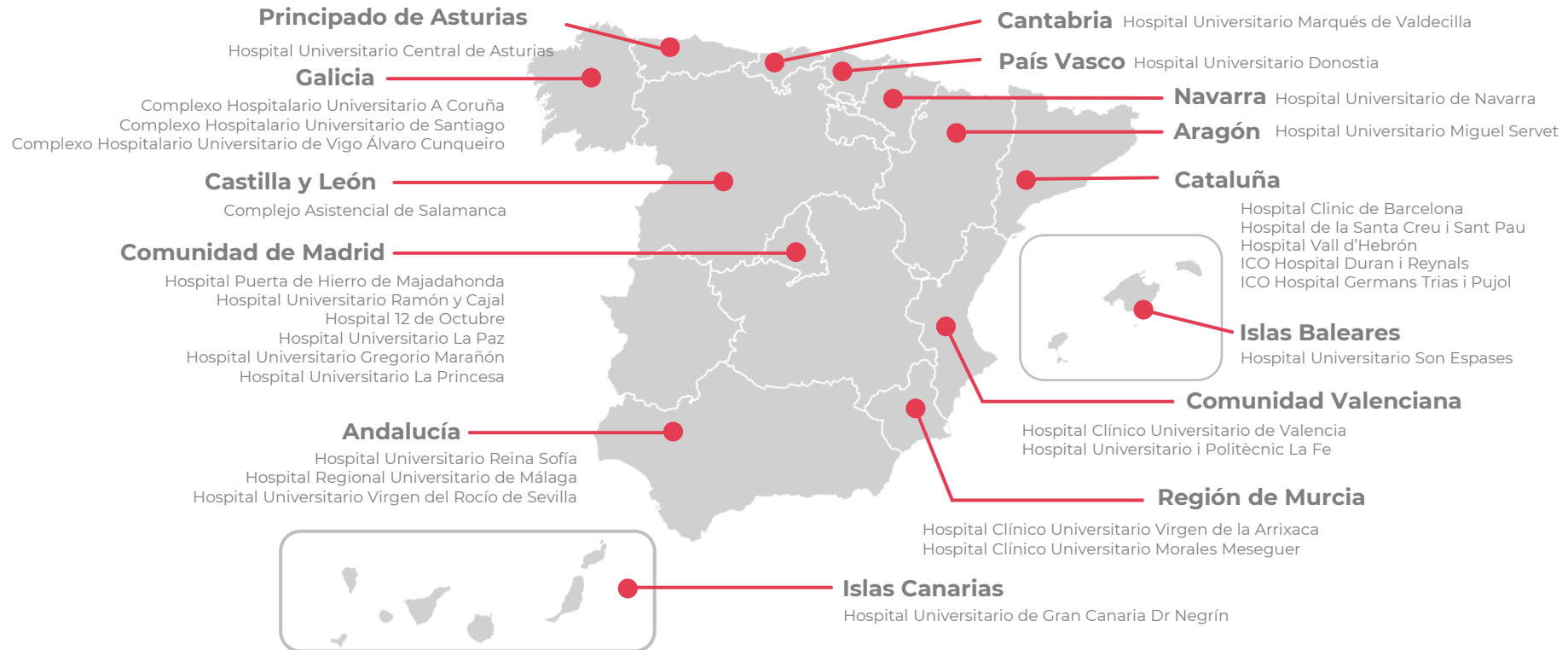


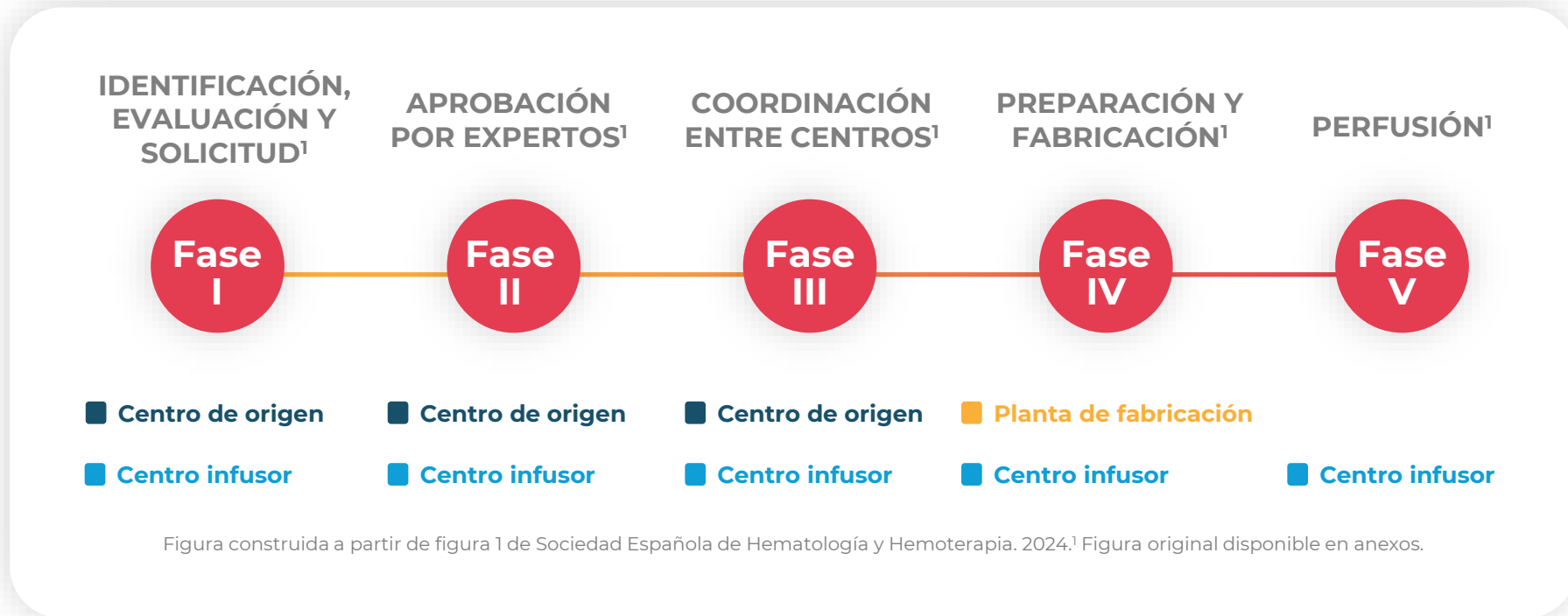
Figura construida a partir de información extraída de Ministerio de Sanidad. Terapias avanzadas en el SNS.²

Red de centros de referencia designados por el Sistema Nacional de Salud (SNS) con el objetivo de asegurar que el **acceso a estos tratamientos sea planificado, equitativo, seguro y eficiente**³

Para más información sobre el tipo de terapia y los pacientes a los que puede administrar cada centro, consulte la red de centros designados para el uso de medicamentos CAR-T disponible en <https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/infoMedicamentos/terapiasAvanzadas/home.htm>. Último acceso: Mayo 2026. **CAR-T:** Células T con receptor antigénico quimérico (por sus siglas en inglés).

1. Guía de recomendaciones para la identificación y derivación temprana de pacientes con linfoma no Hodgkin de células B candidatos a terapias CAR-T. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH). 2024; **2.** Ministerio de Sanidad - Profesionales - Terapias Avanzadas en el Sistema Nacional de Salud (SNS). Gob.es. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/infoMedicamentos/terapiasAvanzadas/home.htm> Último acceso: Mayo 2026; **3.** Ministerio de Sanidad. Plan de Terapias Avanzadas en el Sistema Nacional de Salud 2025-2028. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/infoMedicamentos/terapiasAvanzadas/docs/AFTerapiasAvan2025.pdf> Último acceso: Mayo 2026.

III. PROCESO ASISTENCIAL EN NUESTRO CASO



The form includes fields for 'Fecha de solicitud', 'Fecha de envío por la CA', and 'Fecha de recepción para valoración'. It also contains sections for 'DATOS DEL CENTRO' (Nombre, Ciudad, Provincia, Centro acreditado) and 'DATOS DEL PACIENTE' (Número de identificación anonimizado, Fecha de nacimiento, Sexo, and a checkbox for 'Mieloma múltiple tras una línea previa de tratamiento').

Imagen extraída de Solicitud de valoración por el grupo de expertos para la utilización de ciltacabtagén autoleucel en mieloma múltiple en el SNS.²



Imagen extraída de GESTERAV.³

SNS: Sistema Nacional de Salud.

1. Guía de recomendaciones para la identificación y derivación temprana de pacientes con linfoma no Hodgkin de células B candidatos a terapias CAR-T. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH).2024 ; 2. Solicitud de valoración por el grupo de expertos para la utilización de ciltacabtagén autoleucel en mieloma múltiple en el SNS. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/infoMedicamentos/terapiasAvanzadas/docs/Formulario_Solicitud_Valoracion_Grupo_Expertos_CAR_T_MM_4_linea.pdf Último acceso: Mayo 2026; 3. Ministerio de Sanidad (España). (s. f.). GESTERAV [Página de inicio de sesión]. Disponible en: <https://gesterav.sanidad.gob.es/gesterav/login> Último acceso: Mayo 2026

IV. CIRCUITO ASISTENCIAL DE TERAPIAS CAR-T: PREPARACIÓN Y FABRICACIÓN

1. Terapia holding

- Mantener estabilidad¹
- Controlar síntomas¹
- Prevenir efectos de la masa tumoral¹
- Evitar disfunción orgánica y deterioro funcional¹

2. Lavado previo a leucoaféresis

- 2 semanas antes de la aféresis²
- Cuando sea posible²

3. Aféresis

- Los linfocitos del paciente son enviados a la planta de fabricación del CAR-T y, una vez fabricado, se envía de nuevo al centro¹

4. Terapia puente

- Tratamiento a elección del facultativo³
- Terapia individualizada¹
- **Centro infusor o centro de origen⁴**
- Relación directa con eficacia y toxicidad de terapia CAR-T⁴

5. Lavado previo a linfodepleción

- 2 semanas antes de linfodepleción²
- Evitar problemas con disfunción de las células T y las citopenias²

6. Linfodepleción

- Microambiente favorable⁵
- Favorece eficacia y persistencia del CAR-T⁶

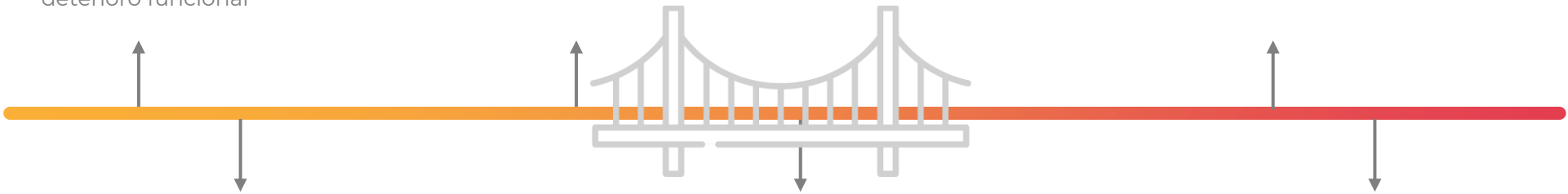


Figura construida a partir de información extraída de Guía SEHH¹, Anderson LD Jr, *et al*², IPT CARVYKTI^{®3}, Hayden P, *et al*⁴, Yakoub-Agha I, *et al*⁵ y Lee DW, *et al*⁶.

CAR-T: Células T con receptor antigénico quimérico (por sus siglas en inglés).

1. Guía de recomendaciones para la identificación y derivación temprana de pacientes con linfoma no Hodgkin de células B candidatos a terapias CAR-T. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH).2024; **2.** Anderson LD Jr, *et al*. Chimeric antigen receptor T cell therapy for myeloma: Where are we now and what is needed to move chimeric antigen receptor T cells forward to earlier lines of therapy? Expert panel opinion from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Transplant Cell Ther.* 2024 Jan;30(1):17–37. doi:10.1016/j.jtct.2023.10. 022; **3.** Informe de Posicionamiento Terapéutico de CiltacabtagénAutoleucl(Carykti[®]) para el tratamiento de pacientes adultos con Mieloma Múltiple en Recaída y Refractario que han recibido al menos un tratamiento previo, incluidos un agente inmunomodulador y un inhibidor del proteasoma, han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento y son refractarios a lenalidomida|IPT-339/V1/29012025 (Fecha de publicación: 29 de enero de 2025). <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2025/IPT-339-Carykti-ciltacabtagen-autoleucl.pdf> Último acceso: Mayo de 2026; **4.** Hayden P, *et al*. Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA). *Annals of Oncology.* 2022. 33(3):259–275. doi: 10.1016/j.annonc.2021.12.003; **5.** Yakoub-Agha I, *et al*. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica.* 2020;105(2):297-316; **6.** Lee DW, *et al*. The future is now: chimeric antigen receptors as new targeted therapies for childhood cancer. *Clin Cancer Res.* 2012;18(10):2780–90.

IV. CIRCUITO ASISTENCIAL DE TERAPIAS CAR-T: PREPARACIÓN Y FABRICACIÓN



TERAPIA HOLDING

Una vez aprobado el tratamiento con CAR-T, se **programa la aféresis** para recoger los linfocitos del paciente. En algunos casos, puede requerirse una terapia **holding**.¹

La mayoría recomienda un **período de lavado de 2 semanas antes de la leucoaféresis** (después de la terapia “*holding*”) cuando sea posible.²

- **IP, IMiD, anticuerpo monoclonal, corticosteroides** o cualquier combinación de estos fármacos: **2 semanas**³
- Los **biespecíficos “T-cell engaging”** (TCE) deben, en general, **evitarse como terapia “holding” si es posible**³
 - Si tal secuencia es la mejor opción para el paciente, apunte a un período de lavado mínimo de **4 semanas** entre la última dosis del TCE y la leucoaféresis³
 - Considere la colecta de células T antes de la iniciación del TCE³
- **Evite los alquilantes de alta dosis y la bendamustina** en pacientes para quienes la próxima terapia probablemente sea células CAR-T y/o un TCE³

CAR-T: Células T con receptor antigénico quimérico (por sus siglas en inglés); **IMiD:** Fármaco inmunomodulador (por sus siglas en inglés); **IP:** Inhibidor de proteasoma.

1. Guía de recomendaciones para la identificación y derivación temprana de pacientes con linfoma no Hodgkin de células B candidatos a terapias CAR-T. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH).2024; **2.** Anderson LD Jr, et al. Chimeric antigen receptor T cell therapy for myeloma: Where are we now and what is needed to move chimeric antigen receptor T cells forward to earlier lines of therapy? Expert panel opinion from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. Transplant Cell Ther. 2024 Jan;30(1):17–37. doi:10.1016/j.jtct.2023.10. 022; **3.** Costa LJ, et al. International myeloma working group immunotherapy committee recommendation on sequencing immunotherapy for treatment of multiple myeloma. Leukemia. 2025 Mar;39(3):543–554. doi:10.1038/s41375-024-02482-6

IV. CIRCUITO ASISTENCIAL DE TERAPIAS CAR-T: PREPARACIÓN Y FABRICACIÓN



PERIODOS DE LAVADO ANTES DE LA LEUCOAFÉRESIS¹

Tabla 4. Periodos de lavado antes de la leucaféresis		
Tipo de tratamiento	Recomendaciones EBMT/EHA	Comentarios
Trasplante alogénico de células hematopoyéticas	Los pacientes deben estar libres de inmunosupresión y de la EICH	Se recomienda un mínimo de 1 mes con el requisito de estar libre de EICH y de inmunosupresión.
Infusión de linfocitos del donante (DLI)	Al menos 4 semanas	6-8 semanas puede ser más seguro para descartar EICH
Quimioterapia en dosis altas	3-4 semanas	Requerida la recuperación de citopenias
Terapia intratecal	1 semana	
Fármacos citotóxicos/antiproliferativos de acción corta	3 días	Requerida la recuperación de citopenias
Corticosteroides sistémicos	Un mínimo de 3 días pero lo ideal 7	ALC $\geq 0,2 \times 10^9/l$ está recomendado

Tabla 4 adaptada de Hayden P, *et al.* Annals of Oncology. 2022.¹ Tabla original disponible en anexos.

ALC: Recuento absoluto de linfocitos (por sus siglas en inglés); **CAR-T:** Células T con receptor antigénico quimérico (por sus siglas en inglés); **EBMT:** European Society for Blood and Marrow Transplantation; **EHA:** European Haematology Association; **EICH:** Enfermedad injerto contra huésped.

1. Hayden P, *et al.* Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA). Annals of Oncology. 2022. 33(3):259–275. doi:10.1016/j.annonc.2021.12.003

IV. CIRCUITO ASISTENCIAL DE TERAPIAS

CAR-T: PREPARACIÓN Y FABRICACIÓN



CONTROL PREVIO A LEUCOAFÉRESIS¹

Tabla 3. Lista de control previa a leucaféresis		
Antes de Aféresis	Recomendaciones EBMT/EHA	Comentarios
Estado funcional	ECOG <2, Karnofsky >60%	Según el criterio del profesional encargado de la leucaféresis
Intervalo tras exposición a quimioterapia	Permitir tiempo suficiente para la recuperación tras quimioterapia citotóxica/inmunosupresión/esteroides (ver Tabla 4 para periodos de lavado)	Se requiere una recuperación medular adecuada tras la quimioterapia previa
Intervalo tras exposición a esteroides	Un mínimo de 3 días antes de la leucaféresis. Idealmente, 7 días para minimizar el impacto sobre la leucaféresis	Se permiten dosis fisiológicas de reemplazo de hidrocortisona; también se permiten esteroides tópicos e inhalados
Saturación de oxígeno en sangre	≥92% en aire ambiente	
Hepatitis B, hepatitis C, VIH, sífilis y HTLV	Deben realizarse dentro de los 30 días previos a la leucaféresis. Los resultados deben estar disponibles en el momento de la recolección y el envío. Obligatorio en algunos países	En algunos países, solo se requiere test serológico; la prueba de ácido nucleico (NAT) no es necesaria si todos los tests serológicos son negativos
PCR para COVID-19	No es una contraindicación en pacientes asintomáticos. Contraindicación en pacientes sintomáticos	El médico de aféresis y la planta de fabricación deben ser informados si la PCR es positiva
Vacunación contra COVID-19	Recomendada	Aunque los datos son limitados, se recomienda vacunar a los pacientes contra COVID-19, si es posible, antes del ingreso para CAR-T
Electrolitos estándar y función renal	Requeridos	La leucaféresis puede complicarse por desequilibrios electrolíticos y cambios de volumen durante el procedimiento
Hemoglobina	Hemoglobina >80 g/l recomendada Hematocrito >0.24 recomendado	Para favorecer un buen interfaz durante la leucaféresis
Recuento absoluto de linfocitos (ALC)	≥0.2 × 10 ⁹ /l recomendado	Recuentos bajos indican recuperación hematológica insuficiente y pueden predecir fallo de producción. Se requiere un recuento mayor en niños pequeños. Nota: se recomienda un recuento mínimo de 0.2 × 10 ⁹ /l de células CD3 ⁺
Recuento plaquetario	>30 × 10 ⁹ /l recomendado	Transfundir según necesidad, especialmente para la colocación de un catéter central previo a la leucaféresis
Hemograma completo (FBC)	Debe repetirse al final del procedimiento de aféresis	La aféresis puede eliminar más del 30% de las plaquetas circulantes

Tabla 3 adaptada de Hayden P, *et al.* Annals of Oncology. 2022.¹ Tabla original disponible en anexos.

CAR-T: Células T con receptor antigénico quimérico (por sus siglas en inglés); **EBMT:** European Society for Blood and Marrow Transplantation; **ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group; **EHA:** European Haematology Association; **HTLV:** Virus linfotrópico de células T humanas (por sus siglas en inglés); **VIH:** Virus de la inmunodeficiencia humana.

1. Hayden P, *et al.* Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA). Annals of Oncology. 2022. 33(3):259–275. doi: 10.1016/j.annonc.2021.12.003

IV. CIRCUITO ASISTENCIAL DE TERAPIAS CAR-T: PREPARACIÓN Y FABRICACIÓN



TERAPIA PUENTE

Adelantar las **terapias CAR-T a líneas previas** de tratamiento permitirá **más opciones para una terapia puente efectiva** antes de que la enfermedad se vuelva refractaria y permitirá una **mejor planificación de la secuencia de tratamiento**¹



ESTRATEGIA DE MITIGACIÓN

La terapia puente **ayuda a controlar la enfermedad** durante la fabricación, **reduciendo potencialmente el riesgo de toxicidades al disminuir la carga tumoral**²



La incidencia de **eventos adversos de movimiento y neurocognitivos** fue menor en CARTITUDE-4 (0.6%) que en CARTITUDE-1 (6.0%), una diferencia que puede estar relacionada con las **estrategias de manejo** que se implementaron para mitigar este riesgo³

Para mayor información sobre el perfil de seguridad, consultar secciones 4.4 y 4.8 de la ficha técnica

CAR-T: Células T con receptor antigénico quimérico (por sus siglas en inglés).

1. Jagannath S, et al. Cilta-cel, a BCMA-targeting CAR-T therapy for patients with multiple myeloma. Expert Opin Biol Ther. 2024;24(5):339-50; **2.** Anguille S, et al. Effectiveness of Bridging Therapy Corresponds to Improved Outcomes After Receiving CAR-T Therapy in the Phase 3 CARTITUDE-4 Study of Patients With Relapsed, Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. Poster P-005 presented at the 21st International Myeloma Society (IMS) Annual Meeting; September 25-28, 2024; Rio de Janeiro, Brazil; **3.** San-Miguel J, et al. Cilta-cel or standard care in lenalidomide-refractory multiple myeloma. N Engl J Med. 2023;389(4):335-47.

IV. CIRCUITO ASISTENCIAL DE TERAPIAS CAR-T: PREPARACIÓN Y FABRICACIÓN



TERAPIA PUENTE

¿Cuándo?

- Riesgo de progresión¹
- Alta carga tumoral²

¿Dónde?

- Centro infusor o centro de origen³
- Inmediatamente tras la aféresis⁴

Objetivo

- Reducir carga de la enfermedad³
- Aumentar la eficacia de CAR-T³
- Mejorar la intención de tratar³
- Reducir la inmunotoxicidad³

¿Con qué?

- No estandarizada¹
- Considerar tratamientos previos y comorbilidades¹



“Wash out” 14 días antes de la linfodepleción¹

Relación directa con la **EFICACIA** y **TOXICIDAD** de la terapia CAR-T³

CAR-T: Célula T con receptor antigénico quimérico (por sus siglas en inglés).

1. O’Leary D, et al. CAR-T for multiple myeloma: practice pearls. Bone Marrow Transplant. 2025;60(7):940-7; **2.** Mohan M, et al. Charting the course: Sequencing immunotherapy for multiple myeloma. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2024;44(3):e432204; **3.** Hayden P, et al. Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA). Annals of Oncology. 2022. 33(3):259–275. doi: 10.1016/j.annonc.2021.12.003; **4.** Guía de recomendaciones para la identificación y derivación temprana de pacientes con linfoma no Hodgkin de células B candidatos a terapias CAR-T. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH).2024.

IV. CIRCUITO ASISTENCIAL DE TERAPIAS

CAR-T: PREPARACIÓN Y FABRICACIÓN



LAVADO PREVIO A LINFODEPLECIÓN

La mayoría recomienda un periodo de lavado de **2 semanas antes de la linfodepleción** (después de la terapia puente), para evitar problemas con la disfunción de las células T y las citopenias¹

Tabla 5. Periodo de lavado entre la terapia puente y el inicio del acondicionamiento LD (opinión de expertos)		
Tipo de terapia	Recomendaciones EBMT/EHA	Comentarios
Quimioterapia en dosis altas	3-4 semanas	Para evitar toxicidad adicional y citopenias prolongadas
Terapia intratecal	1 semana	Para evitar toxicidad adicional
Fármacos citotóxicos/antiproliferativos de acción corta	3 días	Para evitar toxicidad adicional
Radioterapia	1 semana (2 semanas para pulmón)	Para evitar toxicidad adicional
Inhibidores de la tirosina kinasa (TKI)	3 días	Para evitar toxicidad adicional

Tabla 5 adaptada de Hayden P, *et al.* Annals of Oncology. 2022.² Tabla original disponible en anexos.

CAR-T: Células T con receptor antigénico quimérico (por sus siglas en inglés); **EBMT:** European Society for Blood and Marrow Transplantation; **EHA:** European Haematology Association; **LD:** Linfodepleción.

1. Anderson LD Jr, *et al.* Chimeric antigen receptor T cell therapy for myeloma: Where are we now and what is needed to move chimeric antigen receptor T cells forward to earlier lines of therapy? Expert panel opinion from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Transplant Cell Ther.* 2024 Jan;30(1):17–37. doi:10.1016/j.jtct.2023.10.022; **2.** Hayden P, *et al.* Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA). *Annals of Oncology.* 2022. 33(3):259–275. doi: 10.1016/j.annonc.2021.12.003.

IV. CIRCUITO ASISTENCIAL DE TERAPIAS CAR-T: PREPARACIÓN Y FABRICACIÓN



LINFODEPLECIÓN

- La linfodepleción crea un **microambiente “favorable”** para la expansión y supervivencia del CAR-T in vivo¹
- Se utiliza **Fludarabina** 30 mg/m² IV y **Ciclofosfamida** 300 mg/m² IV (Flu/Cy) todos los días durante **3 días**²
- Habitualmente se realiza en régimen de hospitalización (**monitorización estrecha e hidratación adecuada**)¹
- Debe **retrasarse si un paciente tiene reacciones adversas graves** al tratamiento puente previo²

Favorece la eficacia* y persistencia del CAR-T³**

Para más información acerca de otros medicamentos mencionados, consulten sus Fichas Técnicas disponibles en CIMA: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

*Los regímenes de linfodepleción pueden asimismo potenciar la eficacia de las terapias celulares adoptivas mediante una reducción transitoria de la población de linfocitos T reguladores (Treg), así como a través de la inducción de daño mucoso que conlleva una exposición sistémica a lipopolisacáridos y otros subproductos bacterianos, los cuales activan el sistema inmunitario innato.³ **La linfopenia induce cambios profundos en la fisiología de los linfocitos T, fundamentalmente como consecuencia de la acumulación de IL-7 e IL-15, citocinas homeostáticas que promueven la expansión y supervivencia de estas células.³

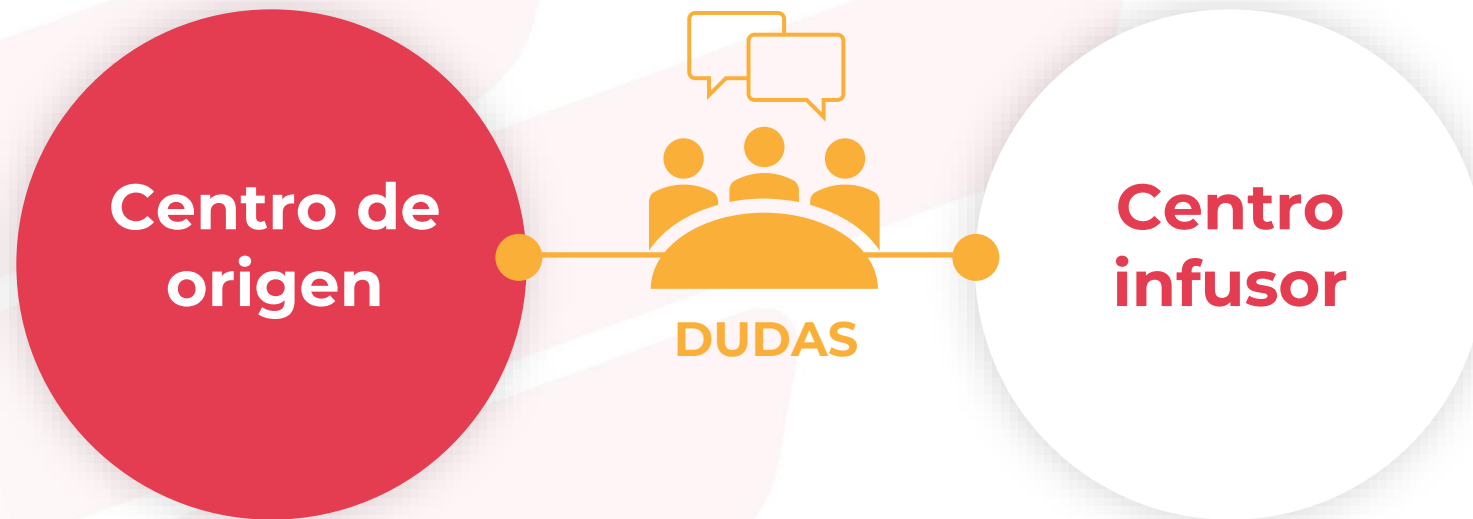
CAR-T: Células T con receptor antigénico quimérico (por sus siglas en inglés); **IL:** Interleucina; **IV:** Intravenoso.

1. Yakoub-Agha I, *et al.* Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica.* 2020;105(2):297-316; **2.** Ficha técnica de CARVYKT®; **3.** Lee DW, *et al.* The future is now: chimeric antigen receptors as new targeted therapies for childhood cancer. *Clin Cancer Res.* 2012;18(10):2780-90.

COORDINACIÓN



Nuestro caso, roles y responsabilidades previo a infusión



BLOQUE IV

Manejo del paciente

04

- I. Seguimiento en centro infusor
- II. Seguimiento en centro de origen

**Johnson
& Johnson**

LEGEND
BIOTECH

CARVYKI® se ha desarrollado en colaboración de Legend Biotech.
© Janssen-Cilag S.A. es el responsable editorial de este material.

I. SEGUIMIENTO EN CENTRO INFUSOR



Monitorización diaria hasta el **día 14** después de la infusión¹



Monitorización periódica otras **2 semanas** adicionales después de la infusión → Detectar signos y síntomas de SLC, acontecimientos neurológicos y otras toxicidades¹

Cercanía a centro infusor



**Al menos 4 Semanas
después de la infusión¹**

II. SEGUIMIENTO EN CENTRO DE ORIGEN



MEDIO PLAZO

Seguimiento a medio plazo (28-100 días)¹:

- Pruebas de laboratorio estándar: En cada visita y según esté clínicamente indicado¹
 - **Inmunofenotipificación:** Una vez al mes durante los primeros 3 meses¹

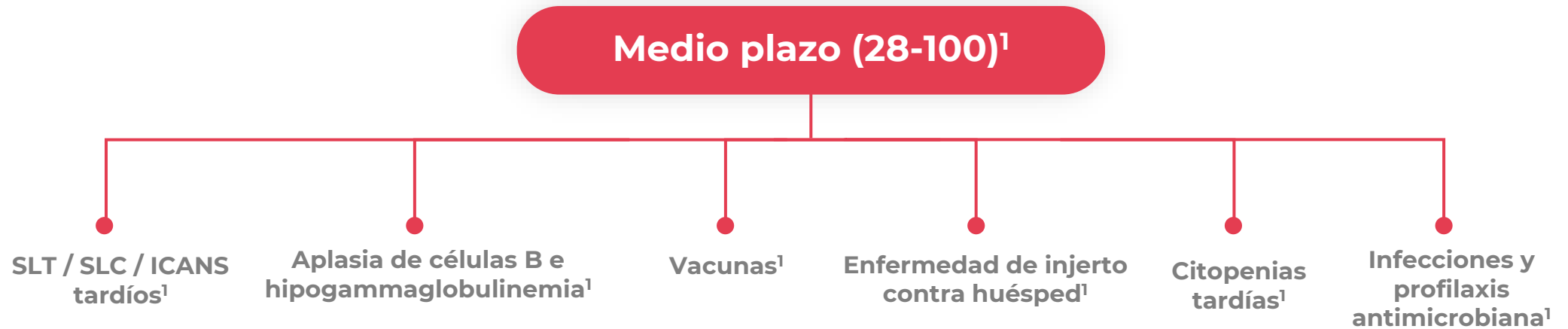


Figura construida a partir de información extraída de Hayden P, *et al.* Annals of Oncology. 2022.¹

Para mayor información sobre el perfil de seguridad, consultar secciones 4.4 y 4.8 de la ficha técnica.

CAR-T: Células T con receptor antigénico quimérico (por sus siglas en inglés); **ICANS:** Síndrome de neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunitarias (por sus siglas en inglés); **SLC:** Síndrome de liberación de citoquinas; **SLT:** Síndrome de lisis tumoral.

1. Hayden P, *et al.* Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA). Annals of Oncology. 2022. 33(3):259–275. doi: 10.1016/j.annonc.2021.12.003.

II. SEGUIMIENTO EN CENTRO DE ORIGEN



MEDIO PLAZO

Seguimiento a medio plazo (28-100 días)¹:



Tabla 11. Monitorización del paciente durante el seguimiento a medio plazo			
Pruebas	Recomendaciones EBMT/EHA		Comentarios
	Propósito	Frecuencia	
FBC, panel bioquímico, AST, ALT, bilirrubina, LDH, fibrinógeno, CRP	Seguimiento estándar	En cada visita y según las indicaciones clínicas	
CMV, EBV, adenovirus, COVID-19	Reactivación/infección viral (post-alo-HCT)	Según las indicaciones clínicas	
Inmunoglobulinas cuantitativas o electroforesis de proteína sérica	Reconstitución inmunológica	1-3 mensual	Considerar sustitución de inmunoglobulina por vía IV (o SC)
Inmunofenotipado de sangre periférica - CD3/4/8/16+56/19+	Recuperación inmunológica	Uno mensualmente durante los 3 primeros meses, tres mensuales a partir de entonces durante el primer año	Guía para la profilaxis anti-infecciosa y el calendario de vacunación
Monitorización CAR-T	Persistencia CAR-T	Citometría de flujo sanguíneo periférico o transgén mediante métodos moleculares según indicación clínica	Esto no es viable en la mayoría de los centros. En el caso de la B-ALL, la aplasia de células B puede utilizarse como sustituto de la persistencia

Tabla 11 adaptada de Hayden P, *et al.* Annals of Oncology. 2022.¹ Tabla original disponible en anexos.

Se pueden realizar pruebas de imagen adicionales según lo indique el cuadro clínico.

ALT: Alanina aminotransferasa; **AST:** Aspartato aminotransferasa; **B-ALL:** Leucemia linfoblástica aguda de células B (por sus siglas en inglés); **CAR-T:** Células T con receptor antigénico quimérico (por sus siglas en inglés); **CMV:** Citomegalovirus; **CRP:** Proteína C-reactiva (por sus siglas en inglés); **EBMT:** European Society for Blood and Marrow Transplantation; **EBV:** Virus EpsteinBarr; **EHA:** European Haematology Association; **FBC:** Hemograma completo (por sus siglas en inglés); **HCT:** Trasplante de células hematopoyéticas (por sus siglas en inglés); **IV:** Intravenoso; **LDH:** Lactato deshidrogenasa; **SC:** Subcutáneo.

1. Hayden P, *et al.* Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA). Annals of Oncology. 2022. 33(3):259–275. doi: 10.1016/j.annonc.2021.12.003.

II. SEGUIMIENTO EN CENTRO DE ORIGEN



CITOPENIAS

Las citopenias son el **evento adverso más común** después de la terapia CAR-T dirigida contra BCMA¹.

Se deben **supervisar los recuentos celulares sanguíneos** antes y después de la perfusión de CARVYKTI^{®2}.



Cualquier paciente que presente una citopenia en el entorno posterior a una terapia CAR-T requiere una **evaluación clínica y de laboratorio** para determinar la causa más probable de la citopenia, ya que esto puede afectar al tratamiento¹



Los pacientes pueden presentar citopenias durante varias semanas después de la quimioterapia de linfodepleción y de la perfusión de CARVYKTI[®] y se deben manejar de acuerdo con las guías locales²

II. SEGUIMIENTO EN CENTRO DE ORIGEN



CITOPENIAS

SOPORTE DE CITOPENIAS

- Para la **trombocitopenia**, se debe considerar el tratamiento de soporte con **transfusiones**¹
- **Los agentes eritropoyéticos y estimulantes de la trombopoyesis** podrían considerarse para la anemia o la trombocitopenia graves y de larga duración, según las directrices institucionales²
- Los factores de crecimiento mieloide, en particular **GM-CSF**, pueden empeorar los síntomas del SLC y no se recomiendan durante las primeras 3 semanas después de administrar CARVYKTI® o hasta que el SLC se haya resuelto¹

II. SEGUIMIENTO EN CENTRO DE ORIGEN

EVOLUCIÓN DE LA CITOPENIAS Y RECONSTITUCIÓN INMUNE POST CARVYKTI®

- En el estudio CARTITUDE-4, los **eventos adversos** fueron **consistentes con el perfil de seguridad conocido** de CARVYKTI® y con el análisis previo¹.
 - Los eventos adversos de **grado 3 o 4 más comunes** en ambos grupos de tratamiento fueron las **citopenias**¹.
 - Algunas citopenias ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de CARVYKTI®¹.
 - Aunque se sabe que las citopenias están asociadas con la **linfodepleción** previa al tratamiento con células CAR-T, se ha demostrado previamente que la mayoría de los pacientes presentan una **reconstitución inmunitaria tras la infusión de CARVYKTI®**¹.

La prevalencia de citopenias de grado ≥ 3 disminuyó durante el seguimiento, pasando del 52% de los pacientes en el día 30, al 24% en el día 90^{2*}

RECONSTITUCIÓN INMUNITARIA CELULAR Y HUMORAL DESPUÉS DE CARVYKTI®^{2**}

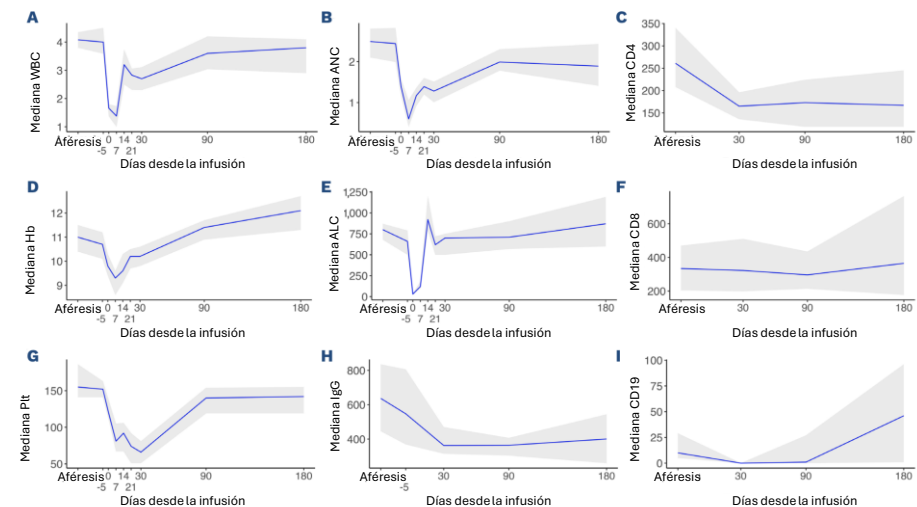


Figura 2 traducida de Dima D, *et al.* Haematologica. 2026.² Figura original disponible en anexos

Para mayor información sobre el perfil de seguridad, consultar secciones 4.4 y 4.8 de la ficha técnica

*Estudio retrospectivo y multicéntrico (N=105) que incluyó 105 pacientes adultos con MMRR que recibieron CARVYKTI® tras cuatro o más líneas de tratamiento previas, de los cuales 103 alcanzaron el día 30 de seguimiento y 91 el día 90. Las citopenias de grado ≥ 3 estaban presentes en el 52% de los pacientes en el día 30 (54/103) y en el 24% en el día 90 (22/91)²; **Gráficos de series temporales de la reconstitución inmunitaria celular y humoral. Las líneas azules continuas representan los valores medianos y las zonas grises, los intervalos de confianza del 95 %².

ALC: Recuento absoluto de linfocitos (por sus siglas en inglés); **ANC**: Recuerdo absoluto de neutrófilos (por sus siglas en inglés); **CAR-T**: Células T con receptor antigénico quimérico (por sus siglas en inglés); **Hb**: Hemoglobina; **IgG**: Inmunoglobulina G; **MMRR**: Mieloma múltiple en recaída y refractario; **Plt**: Recuento de plaquetas; **WBC**: Recuento de glóbulos blancos (por sus siglas en inglés);

1. Einsele H, *et al.* Cilta-cel in lenalidomide-refractory multiple myeloma (CARTITUDE-4): an updated analysis including overall survival from an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2026;27(2):254-68;

2. Dima D, *et al.* Cytopenias and infections following ciltacabtagene autoleucl in heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Haematologica.* 2026;111(1):184-95.

II. SEGUIMIENTO EN CENTRO DE ORIGEN

INFECCIONES

Las infecciones son **comunes*** en los pacientes que se someten a una terapia CAR-T.¹

La administración de CARVYKTI® puede aumentar el riesgo de infección debido a citopenias e hipogammaglobulinemia²

Los tipos de infección y patógenos varían según las diferentes fases de la terapia CAR-T¹

Riesgo de patógeno predominante tras terapia CAR-T³

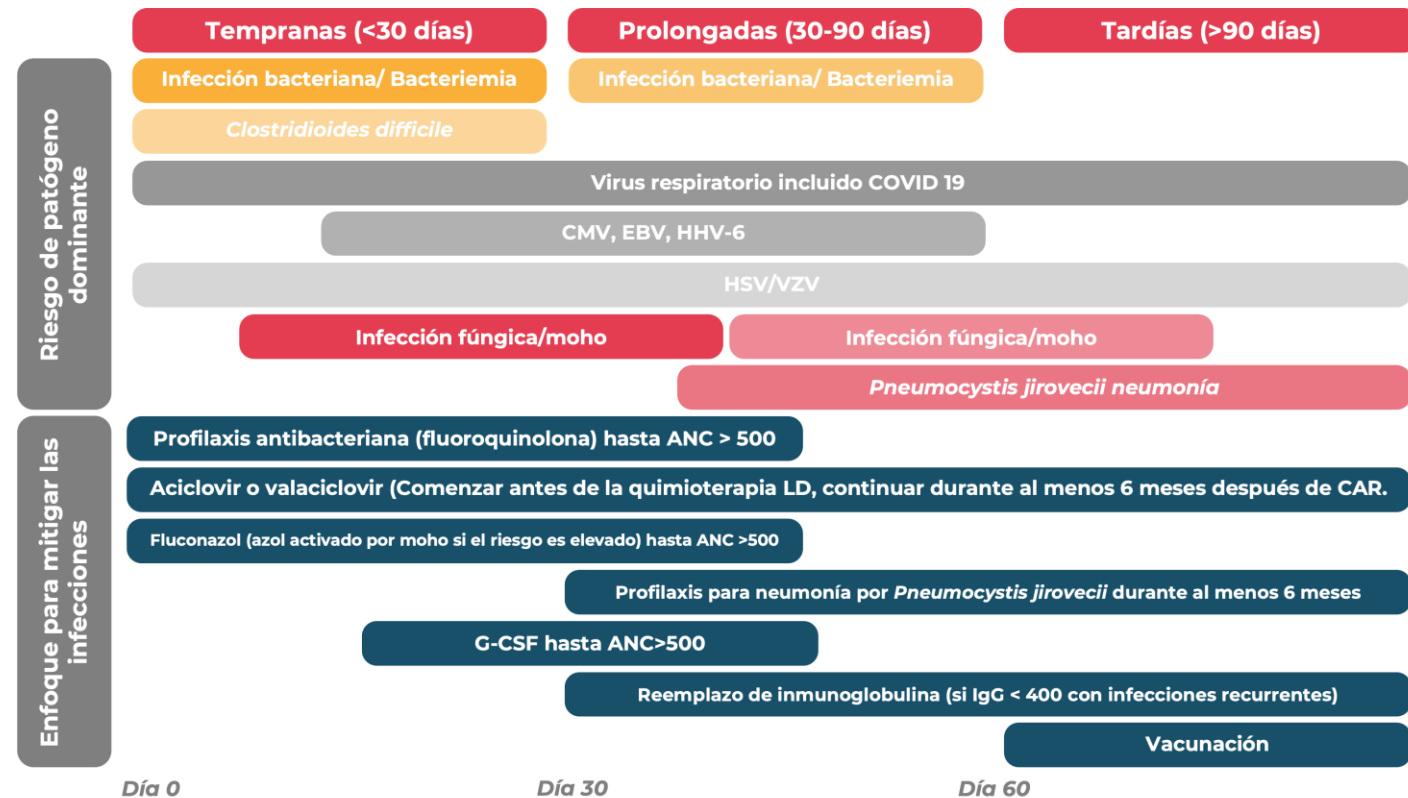


Figura adaptada de Figura 3 de Tabbara N, et al. Hematology. 2024.³ Figura original disponible en anexos.

*Se incluye en anexos la tabla 4 de infecciones de FT. Para mayor información sobre el perfil de seguridad, consultar secciones 4.4 y 4.8 de la ficha técnica.

ANC: Recuerdo absoluto de neutrófilos (por sus siglas en inglés); **CAR:** Receptor antigénico quimérico (por sus siglas en inglés); **CAR-T:** Células T con receptor antigénico quimérico (por sus siglas en inglés); **CMV:** Citomegalovirus; **EBV:** Virus EpsteinBarr; **G-CSF:** Factor estimulante de colonias de granulocitos (por sus siglas en inglés); **HHV-6:** Herpesvirus humano 6; **ICANS:** Síndrome de neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunitarias (por sus siglas en inglés); **IgG:** Inmunoglobulina G; **LD:** Linfodepleción; **VZV:** Virus varicela-zóster (por sus siglas en inglés).

1. Lin Y, et al. Consensus guidelines and recommendations for the management and response assessment of chimeric antigen receptor T-cell therapy in clinical practice for relapsed and refractory multiple myeloma: a report from the International Myeloma Working Group Immunotherapy Committee Lancet Oncol. 2024 Aug;25(8):e374-e387; 2. San-Miguel J, et al. Protocol: Cilta-cel or standard care in lenalidomide-refractory multiple myeloma. N Engl J Med. 2023;41; 3. Tabbara N, et al. Mitigating and managing infection risk in adults treated with CAR T-cell therapy. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2024;2024(1):116-25.

II. SEGUIMIENTO EN CENTRO DE ORIGEN

INFECCIONES

SOPORTE DE INFECCIONES

- Los sujetos deben ser **monitorizados con frecuencia** y se deberán realizar **cultivos sanguíneos y administrar antibióticos empíricos** de acuerdo con los estándares institucionales.¹
- Los medicamentos para controlar el SLC y las ICANS pueden **enmascarar la fiebre**, y se debe continuar con un control vigilante de la infección.²
- El **cribado de la reactivación viral y de las infecciones oportunistas** puede considerarse en los **pacientes con mayor riesgo** de estas infecciones y el tratamiento de la reactivación viral debe guiarse por algoritmos institucionales.²
- Los sujetos **inmunocomprometidos** están en riesgo de **infecciones oportunistas**. Se debe considerar el **uso profiláctico de antibióticos, antivirales y antifúngicos**.¹

II. SEGUIMIENTO EN CENTRO DE ORIGEN



LARGO PLAZO

Seguimiento a largo plazo (+100 días)¹:

- Visitas **mensuales** durante el primer año¹
- Visitas cada **6 meses** a partir del primer año¹
- Visitas **anuales** a partir del segundo año¹

Tabla 14. Frecuencia mínima recomendada de visitas al centro CAR-T para pacientes en remisión con monitorización de efectos tardíos		
Periodo	Recomendaciones EBMT/EHA	
	Frecuencia de visita	Resultados que deben supervisarse
Día +100 a 1 año 1-2 años 2-15 años	Mensual Semestral Anual	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad - remisión, estado EMR, recaída, muerte • Tratamientos posteriores incluyendo alo-HCT y otras terapias IEC / ATMP • Estado inmunológico - marcadores de células inmunitarias, inmunoglobulinas, persistencia CAR-T • Nuevos cánceres o enfermedades mieloides secundarias • Autoinmunidad y nuevas enfermedades autoinmunes • Salud endocrina, reproductiva y ósea, incluyendo crecimiento y desarrollo • Estado neurológico (recuperación de ICANS) • Estado psicológico y calidad de vida • Enfermedades cardiovasculares, incluidos factores de riesgo como el síndrome metabólico • Función respiratoria • Salud gastrointestinal y hepática • Guía sobre vacunación (véase sección 3.4) • Los pacientes que se sometan a alo-HCT, terapia citotóxica y/o terapia con células efectoras inmunitarias deberían ser seguidos según lo descrito por Majhail, <i>et al.</i> 2012131

Tabla 14 traducida de Hayden P, *et al.* Annals of Oncology. 2022.¹ Tabla original disponible en anexos

ATMP: Medicamentos de terapia avanzada (por sus siglas en inglés); **CAR-T:** Células T con receptor antigénico quimérico (por sus siglas en inglés); **EBMT:** European Society for Blood and Marrow Transplantation; **EHA:** European Haematology Association; **EMR:** Enfermedad mínima residual; **HCT:** Trasplante de células hematopoyéticas (por sus siglas en inglés); **ICANS:** Síndrome de neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunitarias (por sus siglas en inglés); **IEC:** Células efectoras inmunitarias (por sus siglas en inglés).

1. Hayden P, *et al.* Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA). Annals of Oncology. 2022. 33(3):259–275. doi: 10.1016/j.annonc.2021.12.003.

II. SEGUIMIENTO EN CENTRO DE ORIGEN



LARGO PLAZO
Seguimiento a largo plazo (+100 días)¹:



Tabla 15. Pruebas recomendadas que deben realizarse en la clínica LTFU			
Pruebas	Propósito	Recomendaciones EBMT/EHA	Comentarios
		Frecuencia	
Hemograma completo, panel bioquímico	Seguimiento estándar	En cada visita	
Infección viral (PCR en sangre periférica, NPA)	Reactivación/infección viral	Según esté indicado clínicamente	
Inmunoglobulinas cuantitativas ± electroforesis de proteínas séricas	Reconstitución inmunológica	En cada visita	
Inmunofenotipado de sangre periférica - CD3/4/8/16+56/19+*	Reconstitución inmunológica	Cada segunda visita	No necesario tras normalización
Monitorización CAR-T en la que se dispone de kits comerciales para la monitorización rutinaria de CAR-T anti-CD19*	Persistencia CAR-T	En cada visita	No necesario cuando está ausente durante dos pruebas consecutivas
Función endocrina y otras pruebas estándar de efectos tardíos adecuadas a la edad	Seguimiento estándar	Anualmente o según esté indicado clínicamente	

Tabla 15 adaptada de Hayden P, *et al.* Annals of Oncology. 2022.¹ Tabla original disponible en anexos.

*Métodos de prueba equivalentes para otras células efectoras inmunitarias a medida que estén disponibles.

CAR-T: Células T con receptor antigénico quimérico (por sus siglas en inglés); **EBMT:** European Society for Blood and Marrow Transplantation; **EHA:** European Haematology Association; **LTFU:** Seguimiento a largo plazo (por sus siglas en inglés); **NPA:** Aspiración nasofaríngea (por sus siglas en inglés).

1. Hayden P, *et al.* Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA). Annals of Oncology. 2022. 33(3):259–275. doi: 10.1016/j.annonc.2021.12.003.

II. SEGUIMIENTO EN CENTRO DE ORIGEN

PERFIL DE SEGURIDAD NEUROLÓGICO

Las toxicidades neurológicas incluyeron ICANS, toxicidad motora y neurocognitiva (MNT) con signos y síntomas de parkinsonismo, síndrome de Guillain-Barré, neuropatías periféricas y parálisis de los pares craneales.¹

Los síntomas de MNT se observan después de la resolución de SLC y/o ICANS.²

La mayoría de los pacientes que sufrieron MNT presentaban una combinación de dos o más factores:¹

- **Elevada carga tumoral al inicio** → Células plasmáticas de médula ósea ≥80% o componente monoclonal sérico ≥5g/dL o cadena ligera libre en suero ≥5000 mg/L¹
- **SLC de grado 2 o superior previo**¹
- **ICANS previo**¹
- **Alta expansión y persistencia de células CAR-T**¹

En **CARTITUDE-4**: análisis actualizado que incluye la supervivencia global de un ensayo abierto, multicéntrico, aleatorizado, de fase III⁴

La incidencia de **eventos adversos de movimiento y neurocognitivos** fue menor en CARTITUDE-4 (0.6%)* que en CARTITUDE-1 (6.0%)**, una diferencia que puede estar relacionada con las **estrategias de manejo** que se implementaron para mitigar este riesgo³.

No se observaron nuevos casos de **parkinsonismo o parálisis de los nervios craneales** con el seguimiento adicional⁴

Para mayor información sobre el perfil de seguridad, consultar secciones 4.4 y 4.8 de la ficha técnica

*En el estudio CARTITUDE-4, 1/176 (0,6%) pacientes en el grupo de CARVYKTI® presentó eventos adversos de movimiento o neurocognitivos.³ **En el estudio CARTITUDE-1, 6/97 (6,0%) pacientes en el grupo de CARVYKTI® presentó eventos adversos de movimiento o neurocognitivos.⁵

CAR-T: Células T con receptor antigénico quimérico (por sus siglas en inglés); **ICANS**: Síndrome de neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunitarias (por sus siglas en inglés); **MNT**: Toxicidad motora y neurocognitiva (por sus siglas en inglés); **SLC**: Síndrome de liberación de citoquinas.

1. Ficha Técnica CARVYKTI®; **2.** Cohen AD, *et al.* Incidence and management of CAR-T neurotoxicity in patients with multiple myeloma treated with ciltacabtagene autoleucel in CARTITUDE studies. *Blood Cancer J.* 2022; 12(2):32; **3.** San-Miguel J, *et al.* Cilta-cel or standard care in lenalidomide-refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2023;389(4):335-47; **4.** Einsele H, *et al.* Cilta-cel in lenalidomide-refractory multiple myeloma (CARTITUDE-4): an updated analysis including overall survival from an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2026;27(2):254-68; **5.** Martin T, *et al.* Ciltacabtagene autoleucel, an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor T-cell therapy, for relapsed/refractory multiple myeloma: CARTITUDE-1 2-year follow-up. *J Clin Oncol.* 2023;41(6):1265-74.

II. SEGUIMIENTO EN CENTRO DE ORIGEN

RECuento ABSOLUTO DE LINFOCITOS (ALC)

El **ALC es un biomarcador temprano y fácilmente disponible** para identificar a los pacientes con mayor **riesgo de toxicidad motora y neurocognitiva (MNT) y parálisis del nervio craneal (CNP)** después de la infusión con CARVYKTI®¹



Se debe considerar la **observación de ALC en las primeras 2 semanas** después de la infusión del CAR-T, para determinar si se deben administrar **medidas profilácticas**, como esteroides, en caso de elevaciones altas de ALC post-infusión.²

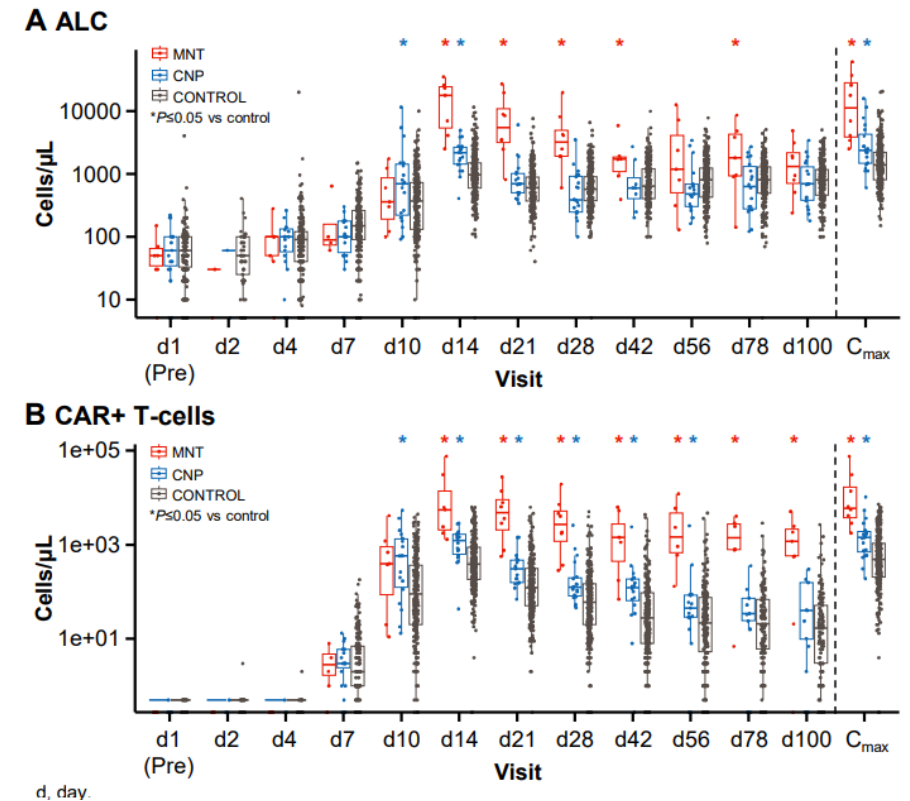


Figura 2 extraída de Lin Y, et al. EHA 2025.¹ Figura original disponible en anexos

ALC: Recuento absoluto de linfocitos (por sus siglas en inglés); **CAR-T:** Células T con receptor antigénico quimérico (por sus siglas en inglés); **CNP:** Parálisis del nervio craneal (por sus siglas en inglés); **MNT:** Toxicidad motora y neurocognitiva (por sus siglas en inglés).

1. Lin Y, et al. (2025). Absolute lymphocyte count as a key biomarker for monitoring safety after ciltacabtagene. Poster presentado en la Conferencia de la European Hematology Association (EHA 2025); 2. Ho PJ, et al. Management of CAR-T cell therapy in patients with multiple myeloma: a systematic review and expert consensus in Australia. Front Oncol. 2024;14:1535869.

II. SEGUIMIENTO EN CENTRO DE ORIGEN

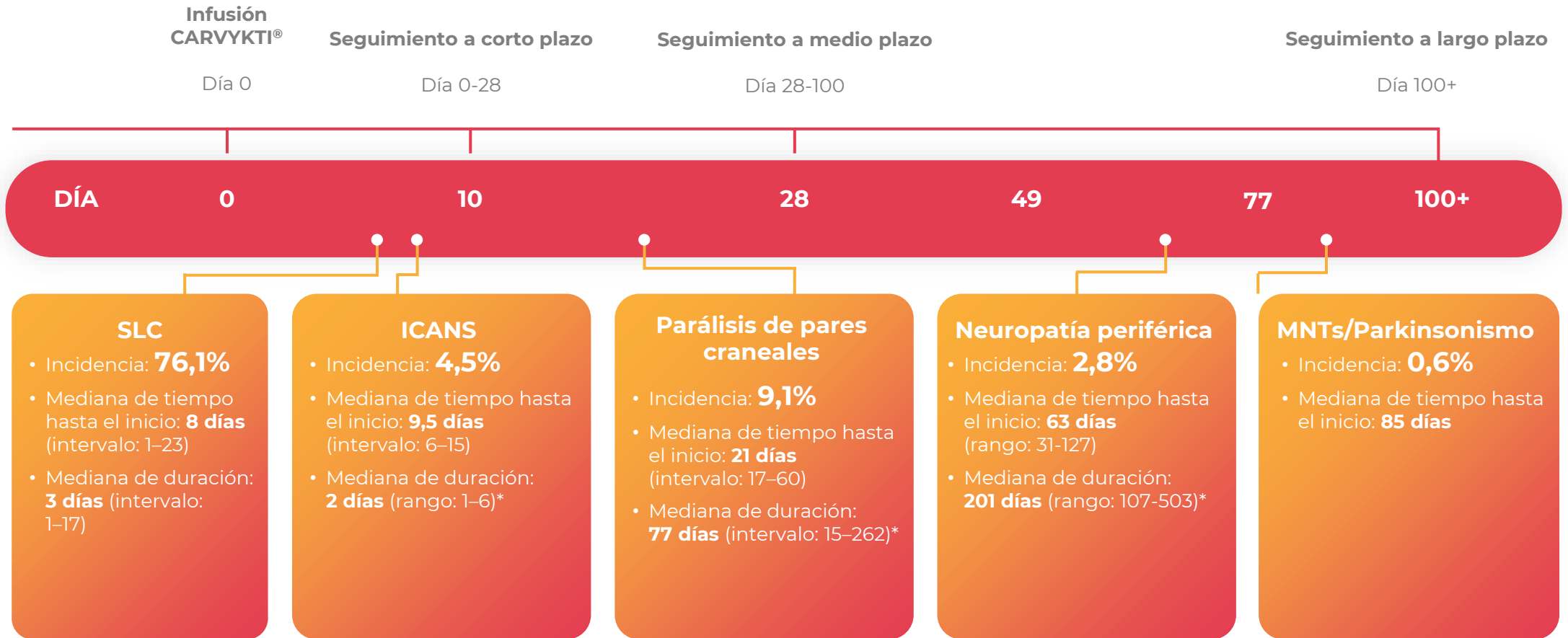


Figura construida a partir de datos de San Miguel J, et al. The New England Journal of Medicine. 2023.¹.

*Incluyendo pacientes con eventos neurológicos en curso en el momento de la muerte o corte de datos.

ICANS: Síndrome de neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunitarias (por sus siglas en inglés); **MNT:** Toxicidad motora y neurocognitiva (por sus siglas en inglés); **SLC:** Síndrome de liberación de citoquinas.

1. San Miguel J, et al. Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. The New England Journal of Medicine. 2023 Jul 27;389(4):335-347

II. SEGUIMIENTO EN CENTRO DE ORIGEN



mITT

Los eventos adversos específicos de CAR-T fueron manejables con un tratamiento de soporte adecuado¹

Se observó **menor incidencia y gravedad de CRS, ICANS, MNTs y algunas citopenias** con CARTITUDE-4 frente a CARTITUDE-1¹



CARVYKTI® podría ser **mejor tolerado** cuando se usa en **etapas más tempranas** del tratamiento¹



Una **terapia puente eficaz** permite un **mejor control de la carga tumoral** antes de la infusión de CAR-T¹



Los **MNTs** fueron **menores**, probablemente debido a las **estrategias de manejo del paciente** implementadas para mitigar este riesgo¹

CAR-T: Células T con receptor antigénico quimérico (por sus siglas en inglés); **CRS:** Síndrome de liberación de citoquinas (por sus siglas en inglés); **ICANS:** Síndrome de neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunitarias (por sus siglas en inglés); **mITT:** Intención de tratar modificado (por sus siglas en inglés); **MNT:** Toxicidad motora y neurocognitiva (por sus siglas en inglés).

1. San Miguel J, et al. Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. The New England Journal of Medicine. 2023 Jul 27;389(4):335-347.

II. SEGUIMIENTO EN CENTRO DE ORIGEN



ESTRATEGIAS DE MITIGACIÓN RELACIONADO AL PERFIL DE SEGURIDAD

EVALUACIÓN TEMPRANA



- **Detección temprana** de pacientes candidatos a CAR-T¹
- Tratamiento en **líneas tempranas**²

ANTES DE INFUSIÓN



- **Reducción de la carga tumoral** con una terapia puente eficaz antes de la infusión³

MITIGACIÓN DE EFECTOS SNC



- Monitorización del **recuento absoluto de linfocitos (ALC)** como marcador subrogado de la expansión de CAR-T²
- Considerar la administración de un ciclo corto de esteroides a dosis bajas en pacientes que puedan estar en riesgo de neurotoxicidad²

RECOMENDACIONES



- **Educación de pacientes, cuidadores y médicos locales** para la identificación precoz de síntomas³

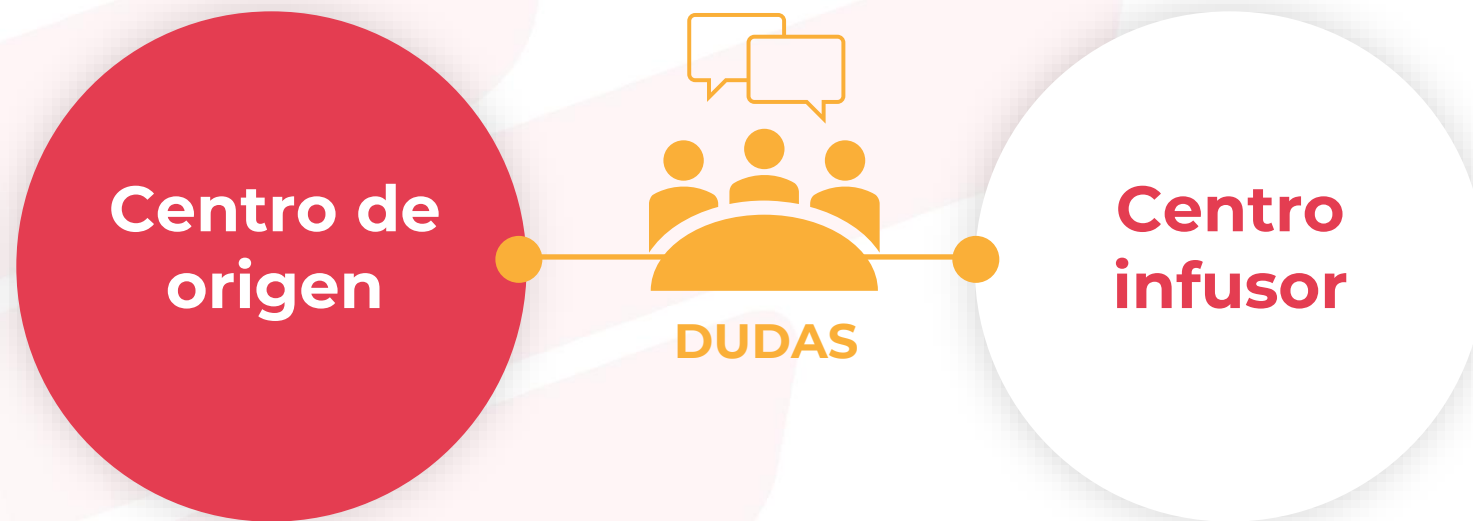
CAR-T: Células T con receptor antigénico quimérico (por sus siglas en inglés); **SNC:** Sistema nervioso central.

1. Guía de recomendaciones para la identificación y derivación temprana de pacientes con linfoma no Hodgkin de células B candidatos a terapias CAR-T. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH). 2024; **2.** Einsele H, et al. Cilta-cel in lenalidomide-refractory multiple myeloma (CARTITUDE-4): an updated analysis including overall survival from an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2026;27(2):254-68; **3.** Lim KJC, et al. Clinical course, risk factors and mitigating strategies for Immune effector cell-associated late onset neurotoxicities after ciltacabtagene autoleucel CAR-T in multiple myeloma. Blood Cancer J. 2025;16(1):18.

COORDINACIÓN



Coordinación manejo a medio / largo plazo



BLOQUE V

Impacto de CARVYKTI®

05

- I. Impacto de CARVYKTI® en calidad de vida
- II. Asociaciones de apoyo
- III. ¿Qué elementos de soporte tenemos?

**Johnson
& Johnson**

LEGEND
BIOTECH

CARVYKTI® se ha desarrollado en colaboración de Legend Biotech.
© Janssen-Cilag S.A. es el responsable editorial de este material.

I. IMPACTO DE CARVYKTI® EN CALIDAD DE VIDA



INTERVALO LIBRE DE TRATAMIENTO

Periodos más largos **libres de tratamiento** se han asociado con **mejoras en calidad de vida** relacionada con la salud¹



- CARVYKTI® proporciona un tiempo prolongado hasta el siguiente tratamiento y **mejora sustancialmente la HRQoL**, complementando el **beneficio en SLP y SG** en comparación con SOC²

La administración de

**1 ÚNICA
INFUSIÓN**

de CARVYKTI® permite periodos prolongados sin tratamiento.¹

Estos beneficios respaldan el uso de CARVYKTI® como terapia estándar en pacientes refractarios a lenalidomida, tras una línea de tratamiento previa²

HRQoL: Calidad de vida relacionada con la salud (por sus siglas en inglés); **SG:** Supervivencia global; **SLP:** Supervivencia libre de progresión; **SOC:** Tratamiento estándar (por sus siglas en inglés).

1. Mina R, et al. Patient-reported outcomes following ciltacabtagene autoleucl or standard of care in patients with lenalidomide -refractory multiple myeloma (CARTITUDE-4): results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2025 Jan;12(1):e45-e56. doi: 10.1016/ S2352-3026(24)00320-X; **2.** Barr N, et al. Long-Term Benefits in Patient-Reported Outcomes and Time to Next Anti-Myeloma Therapy of Ciltacabtagene Autoleucl (Cilta-cel) Versus Standard of Care for Patients with Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma: Results from the Phase 3 Cartitude-4 Clinical Trial. Presented at the 66th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting; December 7-10, 2024; San Diego, California.

I. IMPACTO DE CARVYKTI® EN CALIDAD DE VIDA

EORTC QLQ-C30

En el estudio CARTITUDE-4, tras 30 meses de seguimiento:

- Se lograron **mejoras clínicamente significativas** en el **estado global de salud**, el **funcionamiento físico** y los síntomas de **fatiga** y **dolor** en una proporción numéricamente mayor de pacientes en el grupo de CARVYKTI® vs. SOC¹

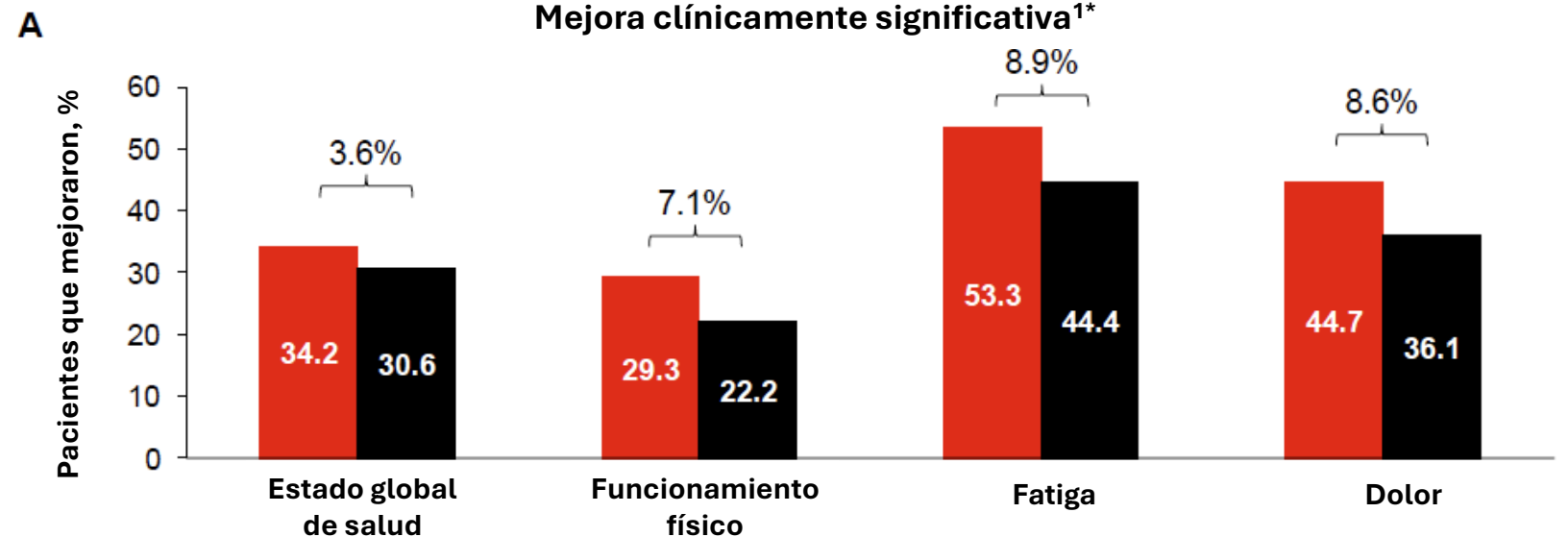


Figura 5A traducida de Barr N, et al. Poster presented at the 66th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting, 2024.¹ Figura original disponible en anexos

*Se utilizó una diferencia mínima significativa basada en la literatura de 10 puntos.

EORTC QLQ-C30: Cuestionario de Calidad de Vida de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer - Núcleo 30 (por sus siglas en inglés); **SOC:** Tratamiento estándar (por sus siglas en inglés).

1. Barr N et al. Long-Term Benefits in Patient-Reported Outcomes and Time to Next Antimyeloma Therapy of Ciltacabtagene Autoleucel Versus Standard of Care for Patients With Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma: Results From the Phase 3 CARTITUDE-4 Clinical Trial. Poster presented at the 66th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting; December 7-10, 2024; San Diego, CA, USA.

I. IMPACTO DE CARVYKTI® EN CALIDAD DE VIDA



EORTC QLQ-C30

En el estudio CARTITUDE-4, tras 30 meses de seguimiento:

- Una **única infusión** de CARVYKTI® proporcionó un **periodo prolongado libre de tratamiento**, junto con mejoras en dolor, fatiga, estado global de salud (GHS) y el estado de salud relacionado con la enfermedad, coherentes con los resultados clínicos.¹
- Los resultados informados por los pacientes complementan los resultados clínicos de CARVYKTI® y apoyan aún más su **uso en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario**.¹

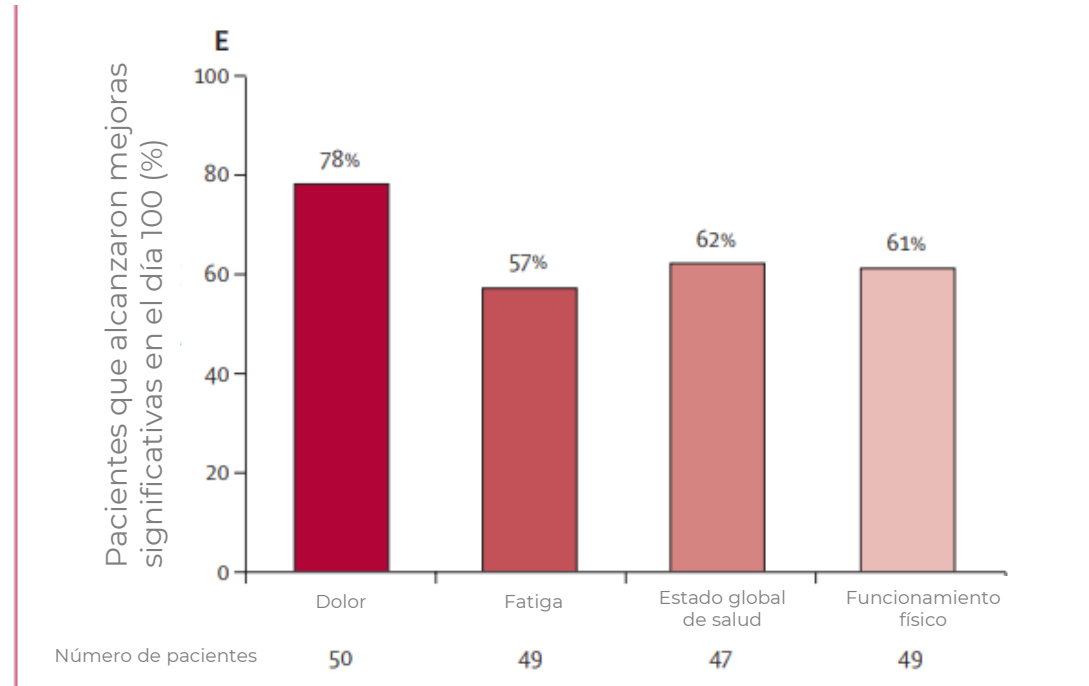


Figura 1E traducida de Martin T, *et al.* Lancet Haematol. 2022.¹ Figura original disponible en anexos.

La totalidad de la evidencia clínica y de la reportada por los pacientes demuestra el beneficio significativo de CARVYKTI®²

EORTC QLQ-C30: Cuestionario de Calidad de Vida de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer - Núcleo 30 (por sus siglas en inglés);

1. Martin T, *et al.* Health-related quality of life in patients given ciltacabtagene autoleucel for relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b-2, open-label study. Lancet Haematol. 2022;9(12):e897-905; **2.** Mina R, *et al.* Patient-reported outcomes following ciltacabtagene autoleucel or standard of care in patients with lenalidomide-refractory multiple myeloma (CARTITUDE-4): results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2025;12(1):e45-56.

II. ASOCIACIONES DE APOYO



Nivel Nacional

CEMMP (Comunidad Española de Pacientes con Mieloma Múltiple)



Comunidad Española de Pacientes con Mieloma Múltiple

AEAL (Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia)



GRUPO 0 (antes AELCLÉS: Agrupación Española de entidades de Lucha Contra la Leucemia y Enfermedades de la Sangre)



AMILO (Asociación Española de Amiloidosis)



Nivel Regional

ATMOS (Asociación de personas Trasplantadas de Médula Ósea y enfermedades de la Sangre)



Asociación de personas trasplantadas de médula ósea y enfermedades de la sangre

ASLEUVAL (Asociación de pacientes de leucemia, linfoma, mieloma y otras enfermedades de la sangre de la Comunidad Valenciana)



ASOCIACIÓN DE PACIENTES DE LEUCEMIA, LINFOMA, MIELOMA Y OTRAS ENFERMEDADES DE LA SANGRE DE LA COMUNIDAD VALENCIANA

ASCOL (Asociación contra la leucemia y enfermedades de la sangre)



asociación contra la leucemia y enfermedades de la sangre
DECLARADA DE UTILIDAD PÚBLICA

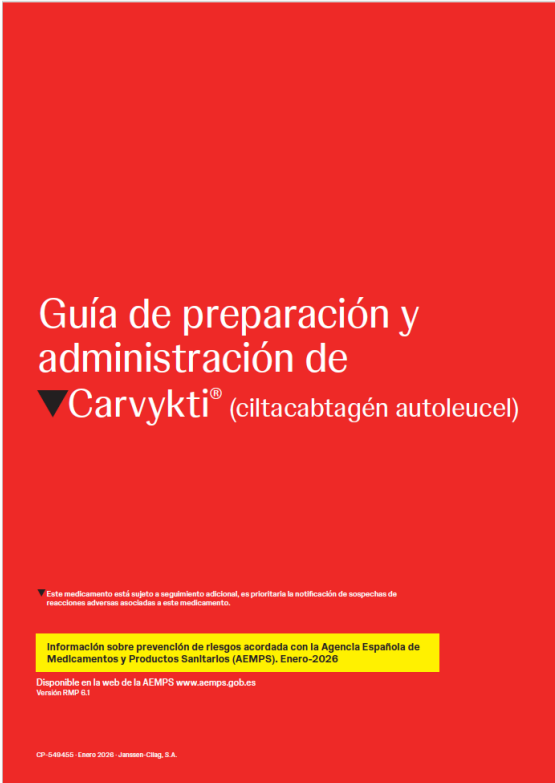

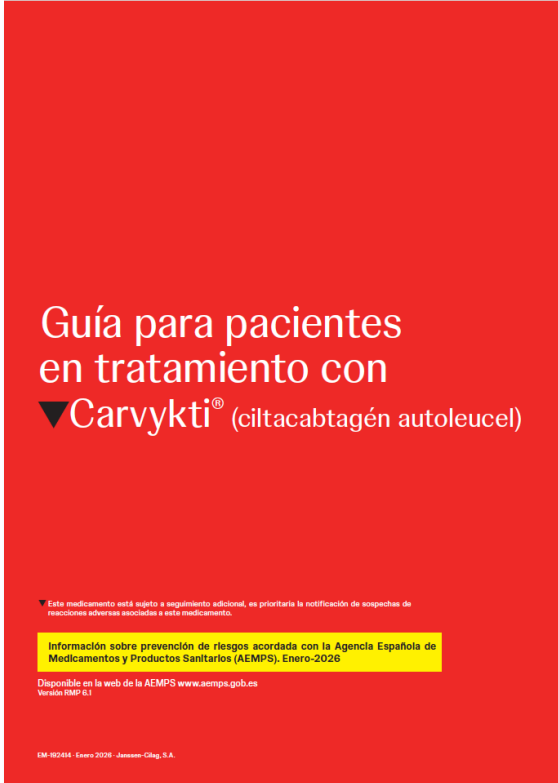
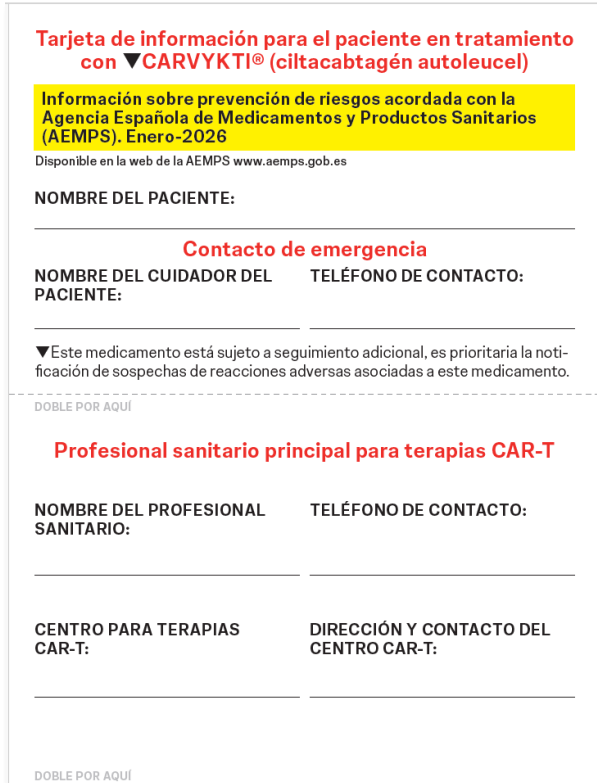
ASOTRAME (Asociación gallega de personas trasplantadas de médula ósea y enfermedades oncohematológicas)



PAUSOZ PAUSO (Asociación de voluntariado de apoyo a pacientes oncohematológicos y otras enfermedades de la sangre)



III. ¿QUÉ ELEMENTOS DE SOPORTE TENEMOS?

PROFESIONALES SANITARIOS	PACIENTES		
 <p>Guía de preparación y administración de ▼Carvykti® (ciltacabtagén autoleucel)</p> <p>Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.</p> <p>Información sobre prevención de riesgos acordada con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Enero-2026</p> <p>Disponible en la web de la AEMPS www.aemps.gob.es</p> <p>Versión RMP 6.1</p> <p>CP-548456. Enero 2026. Janssen-Cilag, S.A.</p>	 <p>Guía para profesionales sanitarios involucrados en el tratamiento con ▼Carvykti® (ciltacabtagén autoleucel)</p> <p>Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.</p> <p>Información sobre prevención de riesgos acordada con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Enero-2026</p> <p>Disponible en la web de la AEMPS www.aemps.gob.es</p> <p>Versión RMP 6.1</p> <p>CP-548456. Enero 2026. Janssen-Cilag, S.A.</p>	 <p>Guía para pacientes en tratamiento con ▼Carvykti® (ciltacabtagén autoleucel)</p> <p>Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.</p> <p>Información sobre prevención de riesgos acordada con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Enero-2026</p> <p>Disponible en la web de la AEMPS www.aemps.gob.es</p> <p>Versión RMP 6.1</p> <p>EM-92814. Enero 2026. Janssen-Cilag, S.A.</p>	 <p>Tarjeta de información para el paciente en tratamiento con ▼CARVYKTI® (ciltacabtagén autoleucel)</p> <p>Información sobre prevención de riesgos acordada con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Enero-2026</p> <p>Disponible en la web de la AEMPS www.aemps.gob.es</p> <p>NOMBRE DEL PACIENTE: _____</p> <p>Contacto de emergencia</p> <p>NOMBRE DEL CUIDADOR DEL PACIENTE: _____ TELÉFONO DE CONTACTO: _____</p> <p>▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.</p> <p>DOBLE POR AQUÍ</p> <p>Profesional sanitario principal para terapias CAR-T</p> <p>NOMBRE DEL PROFESIONAL SANITARIO: _____ TELÉFONO DE CONTACTO: _____</p> <p>CENTRO PARA TERAPIAS CAR-T: _____ DIRECCIÓN Y CONTACTO DEL CENTRO CAR-T: _____</p> <p>DOBLE POR AQUÍ</p>

[Link](#)

[Link](#)

[Link](#)

[Link](#)

CAR-T: Células T con receptor antigénico quimérico (por sus siglas en inglés).

1. Guía de preparación y administración de CARVYKTI® destinada a los profesionales sanitarios involucrados en esta terapia. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/DocsPub/15/3403>. Último acceso: Mayo 2026; 2. Guía para profesionales sanitarios involucrados en el tratamiento con CARVYKTI®. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); Disponible en: <http://cima.aemps.es/cima/DocsPub/15/3404>. Último acceso: Mayo 2026; 3. Guía para pacientes en tratamiento con CARVYKTI®. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/DocsPub/16/3402>. Último acceso: Mayo 2026; 4. Tarjeta de información para el paciente en tratamiento con CARVYKTI®. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/DocsPub/16/3587>. Último acceso: Mayo 2026.

CONCLUSIONES

- **La detección temprana** de los pacientes candidatos a CAR-T, idealmente ante los primeros indicios de fracaso del tratamiento, puede aumentar la probabilidad de que estos sean tratados o derivados a un centro infusor¹
- La derivación de pacientes a los centros especializados en CAR-T es un proceso que requiere de una específica **coordinación entre el centro de origen y el centro infusor**¹
- **Una única infusión de CARVYKTI®** en el estudio CARTITUDE-4 mostró **beneficios significativos en la supervivencia y la calidad de vida**²
- La administración de **una única infusión de CARVYKTI®** permite **periodos prolongados sin tratamiento**.³ Periodos más largos libres de tratamiento se han asociado con **mejoras en la calidad de vida** relacionada con la salud.³
- Los eventos adversos fueron consistentes con el **perfil de seguridad conocido** de CARVYKTI® y con el análisis previo²

La **mejora significativa** de la **supervivencia global** y de las **medidas reportadas por los pacientes** en el estudio CARTITUDE-4 refuerzan el **uso de CARVYKTI®** para el tratamiento del mieloma múltiple en recaída o refractario tan pronto como después de la primera recaída²

Para mayor información sobre el perfil de seguridad, consultar secciones 4.4 y 4.8 de la ficha técnica

CAR-T: Células T con receptor antigénico quimérico (por sus siglas en inglés).

1. Guía de recomendaciones para la identificación y derivación temprana de pacientes con linfoma no Hodgkin de células B candidatos a terapias CAR-T. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH).2024; **2.** Einsele H, et al. Ciltacabtagene autoleucel in lenalidomide-refractory multiple myeloma (CARTITUDE-4): an updated analysis including overall survival from an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2026;27(2):254-68; **3.** Mina R, et al. Patient-reported outcomes following ciltacabtagene autoleucel or standard of care in patients with lenalidomide -refractory multiple myeloma (CARTITUDE-4): results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2025 Jan;12(1):e45-e56. doi: 10.1016/S2352-3026(24)00320-X. 3

Ficha técnica disponible [aquí](#)

A stylized graphic of a hand with fingers spread, rendered in a light pink color. The hand is positioned in the lower-left quadrant of the image. The word "GRACIAS" is centered over the palm area of the hand. The word is in a bold, dark blue, sans-serif font. A small red horizontal line is positioned directly beneath the letter "A".

GRACIAS

FICHA TÉCNICA



Ficha técnica disponible en el siguiente link:

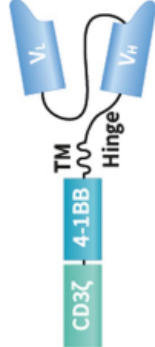

<https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Spain/SMPC/ES-PL-0240.pdf>

A stylized graphic of a hand with fingers spread, rendered in a light pink color. The hand is positioned in the lower-left quadrant of the image, with the fingers pointing towards the center. The background is white with some faint, larger-scale hand-like shapes in a light yellow color.

ANEXOS

ANEXO 1: Tabla 2 de Roex G, *et al.* J Hematol Oncol. 2020

Table 2 Comparison of KarMMa (bb2121) and LEGEND-2 (LCAR-B38M) clinical studies

	bb2121 / KarMMa [59]	LCAR-B38M / LEGEND-2 (Xi'an site) [49, 50]
Alternative product name	ide-cel	cilta-cel
Trial # (study phase)	NCT03361748 (phase II)	NCT03090659 (phase I)
n of patients	128 (54 at RD of 450×10^6)	57
Expansion method	aCD3 + aCD28	aCD3/CD28 + IL-2
Loading method	Lentiviral	Lentiviral
CAR-T structure	Murine scFv	Llama 2xV _H H
		
Lymphodepletion	CP/Flu	CP
CAR-T cell dosage(s)	150–300 to 450×10^6	32.3×10^6 (3.3 to 126.2×10^6)
Patient characteristics		
Age (range), y	61 (33–78)	54 (27–72)
Median n PLT (range)	6 (3–16)	3 (1–9)
High-risk features ^a	51%	37%
CRS	96.3% ^b	89.5%
Gr. 1–2	90.7%	82.5%
Gr. ≥ 3	5.6%	7.0%
Median onset (range)	1d (1–10)	9d (1–19)
Median duration (range)	7d (1–63)	9d (3–57)
Tocilizumab use	67%	46%
Neurotoxicity	20.4% ^b	1.8%
ORR	82% ^b	88%
MRD ⁺ CR	28%	68%
CR	11%	5%
VGPR	26%	4%
PR	17%	11%
Median PFS (95% CI)	12.1m (8.8–12.3) ^b	19.9m (9.6–31)

aCD3 + aCD28 = anti-CD3 and anti-CD28 antibodies. aCD3/CD28 + IL-2 = anti-CD3 and anti-CD28-coated beads plus interleukin-2. cilta-cel = ciltacabtaqene autoleucel. CP = cyclophosphamide. CP/Flu = cyclophosphamide plus fludarabine. CR = complete response. CRS = cytokine release syndrome. d = days. Gr. = grade. ide-cel = idecabtagene vicleucel. m = months. MRD = minimal residual disease. n = number. ORR = objective response rate. PFS = progression-free survival. PLT = prior lines of treatment. RD = recommended dose. scFv = single-chain variable fragment. (VG)PR = (very good) partial response. VHH = heavy-chain variable region. Trial # = study registration number in Clinicaltrials.gov (NCT#). y = years

^a High-risk defined as R-ISS stage 3 and/or high-risk genetics (del(17p), t(4;14), t(14;16))

^b Data shown for the 450×10^6 dose cohort only

ANEXO 2: Figura 2 de Einsele H, et al. Lancet Oncol. 2026

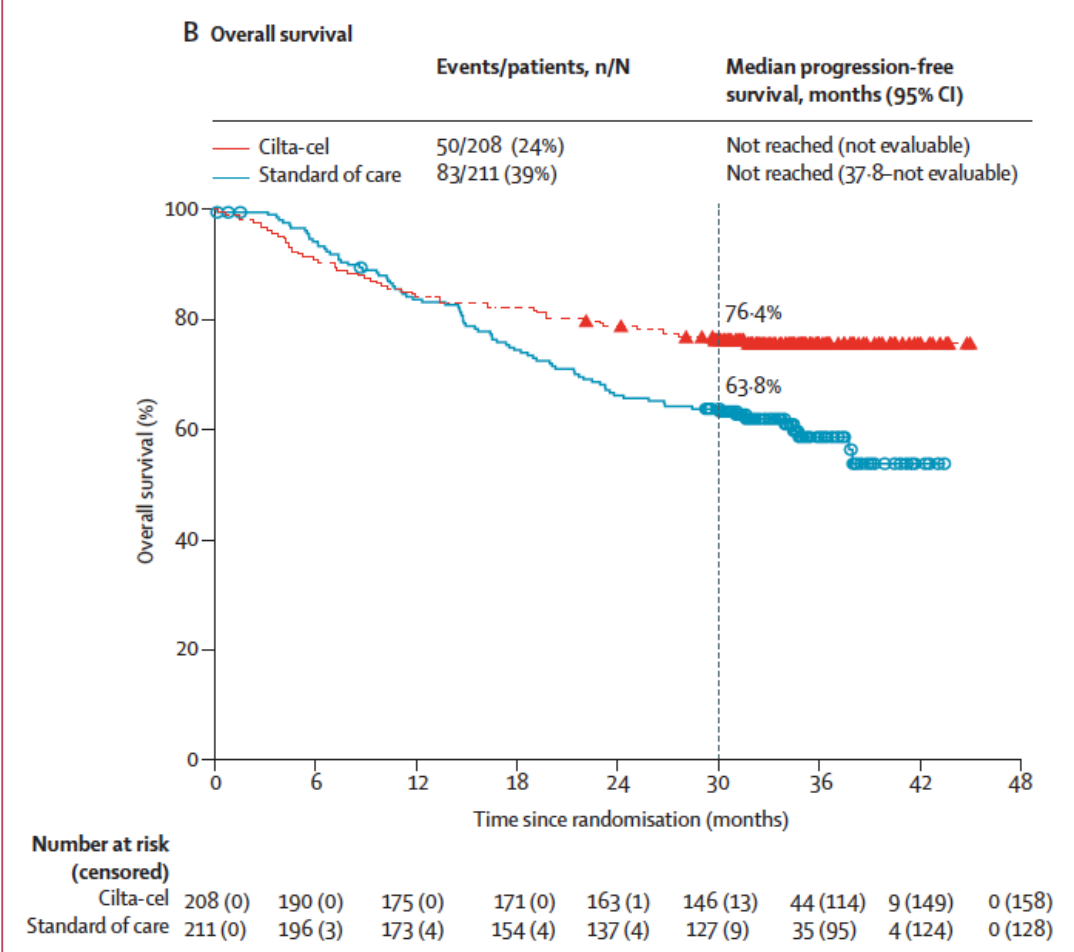
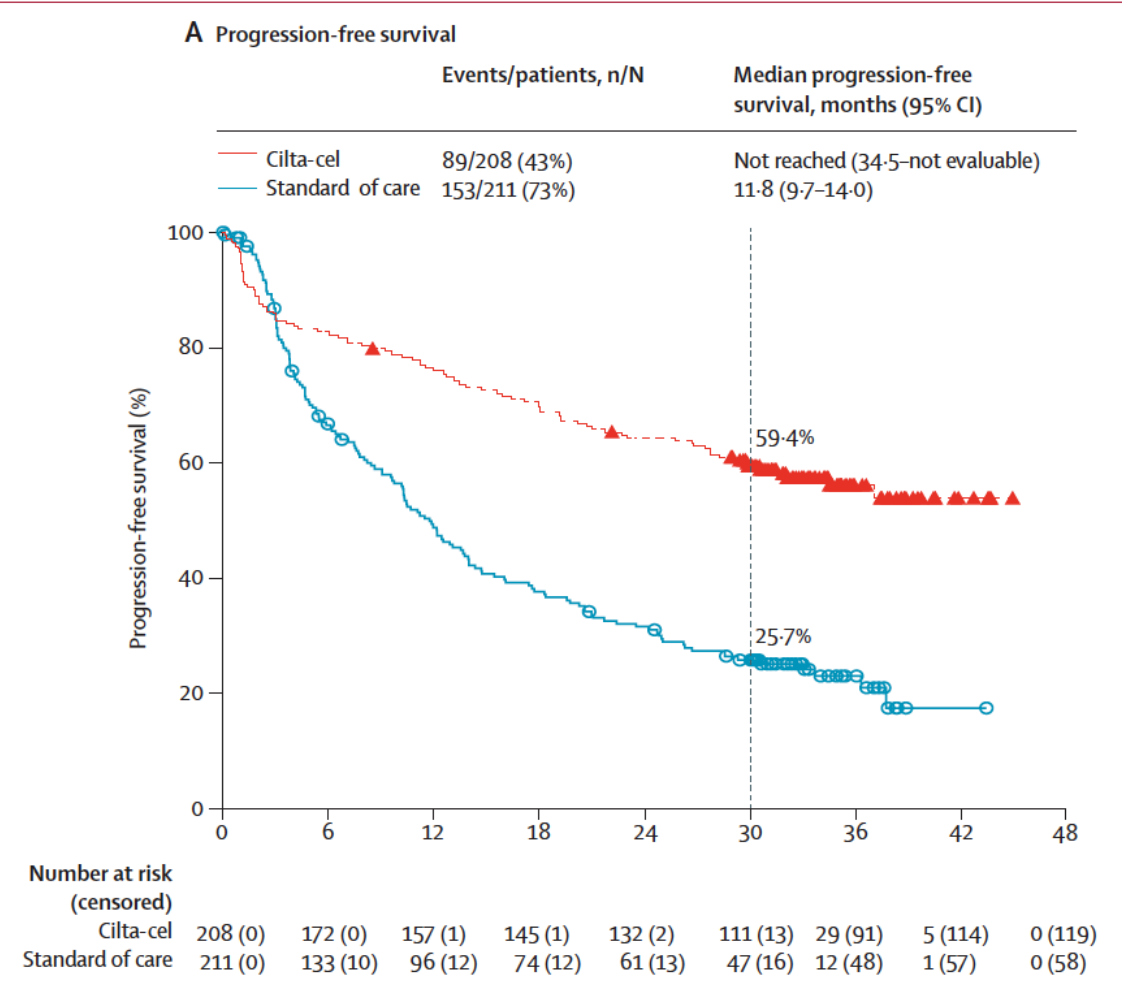
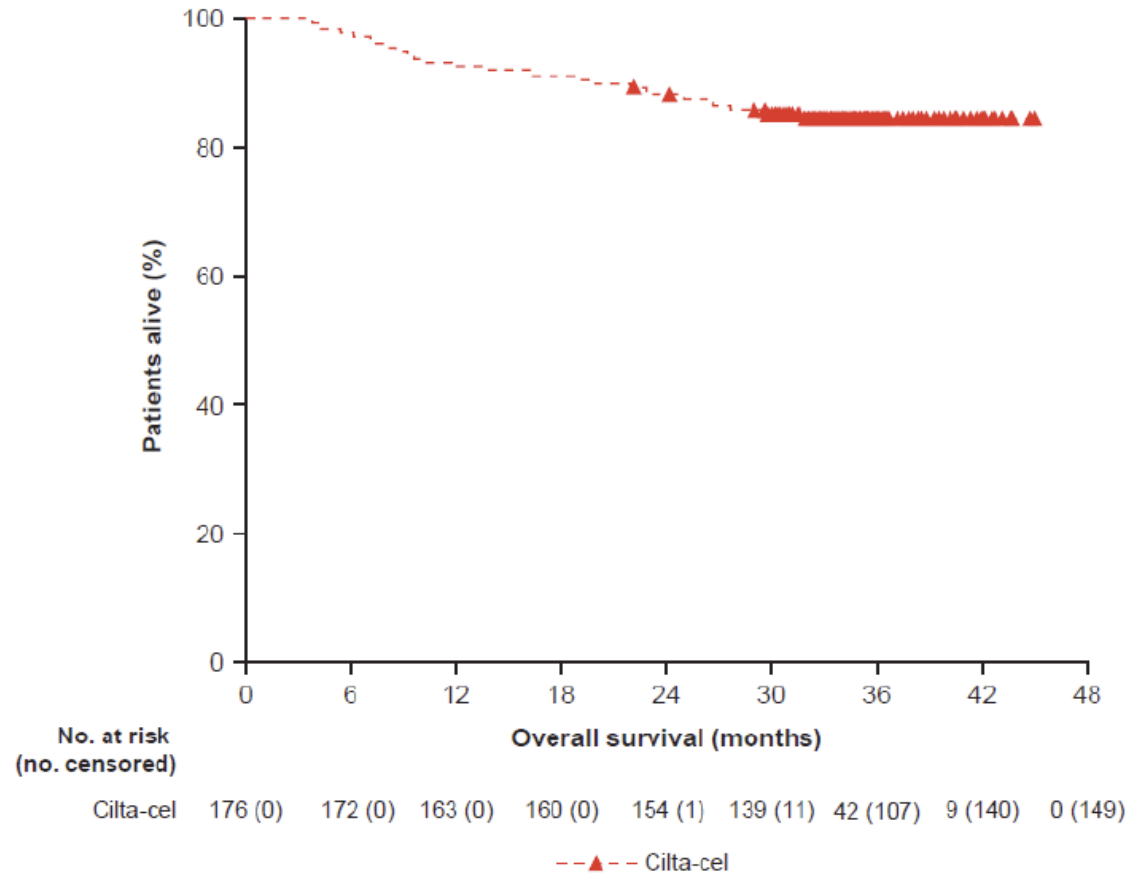


Figure 2: Kaplan-Meier estimates of overall survival and progression-free survival (intention-to-treat population)
 (A) Progression-free survival. (B) Overall survival. The dashed lines indicate these outcomes at 30 months.

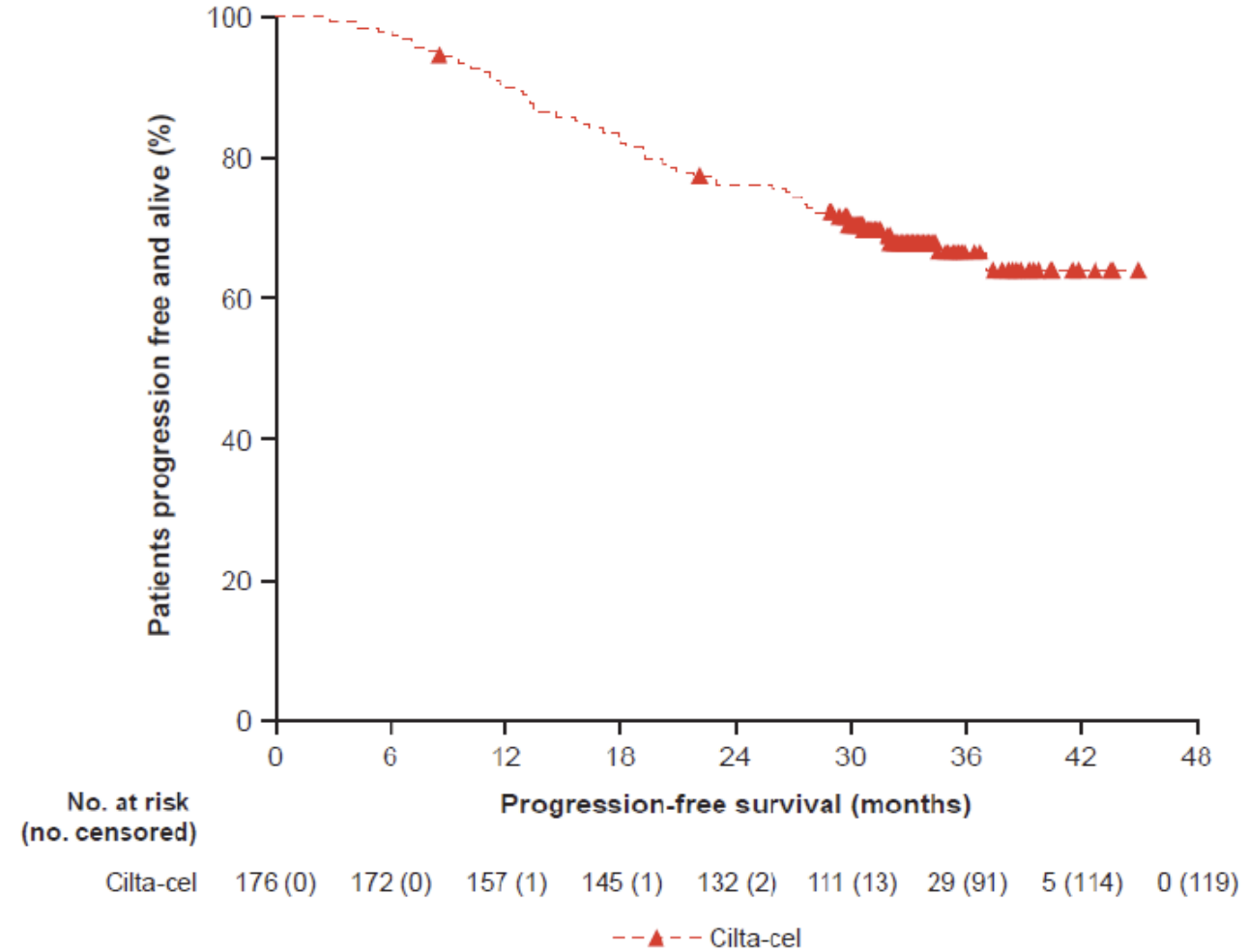
ANEXO 3: Figura S2 de Einsele H, *et al.* Supplementary appendix. Lancet Oncol. 2026

Figure S2: Kaplan–Meier analysis of (A) overall survival and (B) progression-free survival in patients who received cilta-cel as study treatment (as-treated population; n=176)

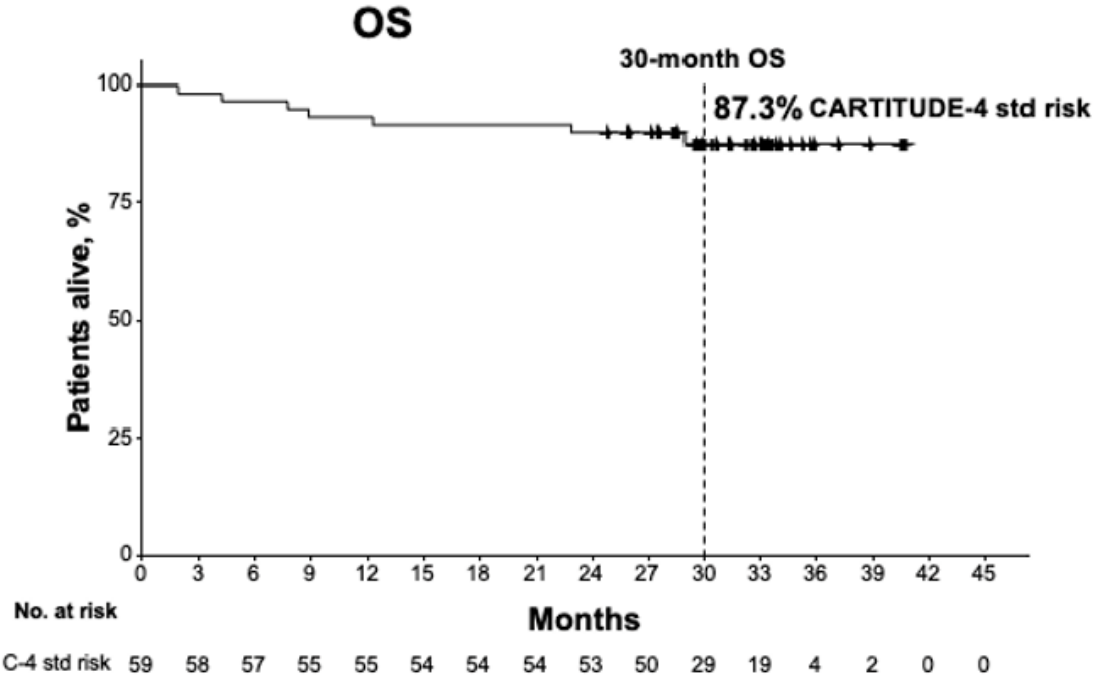
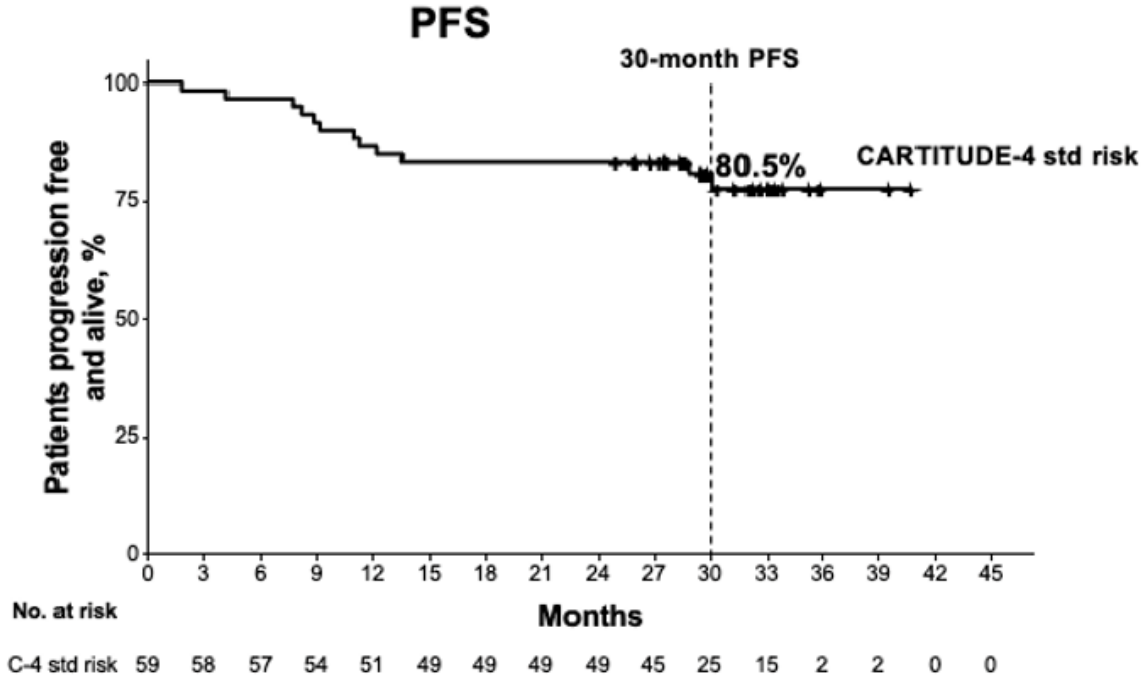
A



B



ANEXO 4: Figuras de Costa L. 67th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting. 2025



ANEXO 5: Tabla 4 de Kumar S, et al. Lancet Oncol. 2016

Response criteria*	
IMWG MRD criteria (requires a complete response as defined below)	
Sustained MRD-negative	MRD negativity in the marrow (NGF or NGS, or both) and by imaging as defined below, confirmed minimum of 1 year apart. Subsequent evaluations can be used to further specify the duration of negativity (eg, MRD-negative at 5 years) [†]
Flow MRD-negative	Absence of phenotypically aberrant clonal plasma cells by NGF [‡] on bone marrow aspirates using the EuroFlow standard operation procedure for MRD detection in multiple myeloma (or validated equivalent method) with a minimum sensitivity of 1 in 10 ⁵ nucleated cells or higher
Sequencing MRD-negative	Absence of clonal plasma cells by NGS on bone marrow aspirate in which presence of a clone is defined as less than two identical sequencing reads obtained after DNA sequencing of bone marrow aspirates using the LymphoSIGHT platform (or validated equivalent method) with a minimum sensitivity of 1 in 10 ⁵ nucleated cells [§] or higher
Imaging plus MRD-negative	MRD negativity as defined by NGF or NGS plus disappearance of every area of increased tracer uptake found at baseline or a preceding PET/CT or decrease to less mediastinal blood pool SUV or decrease to less than that of surrounding normal tissue [¶]
Standard IMWG response criteria	
Stringent complete response	Complete response as defined below plus normal FLC ratio** and absence of clonal cells in bone marrow biopsy by immunohistochemistry (κ/λ ratio ≤4:1 or ≥1:2 for κ and λ patients, respectively, after counting ≥100 plasma cells) ^{††}
Complete response	Negative immunofixation on the serum and urine and disappearance of any soft tissue plasmacytomas and <5% plasma cells in bone marrow aspirates
Very good partial response	Serum and urine M-protein detectable by immunofixation but not on electrophoresis or ≥90% reduction in serum M-protein plus urine M-protein level <100 mg per 24 h
Partial response	≥50% reduction of serum M-protein plus reduction in 24 h urinary M-protein by ≥90% or to <200 mg per 24 h; If the serum and urine M-protein are unmeasurable, a ≥50% decrease in the difference between involved and uninvolved FLC levels is required in place of the M-protein criteria; If serum and urine M-protein are unmeasurable, and serum-free light assay is also unmeasurable, ≥50% reduction in plasma cells is required in place of M-protein, provided baseline bone marrow plasma-cell percentage was ≥30%. In addition to these criteria, if present at baseline, a ≥50% reduction in the size (SPD) ^{§§} of soft tissue plasmacytomas is also required
Minimal response	≥25% but ≤49% reduction of serum M-protein and reduction in 24-h urine M-protein by 50–89%. In addition to the above listed criteria, if present at baseline, a ≥50% reduction in the size (SPD) ^{§§} of soft tissue plasmacytomas is also required
Stable disease	Not recommended for use as an indicator of response; stability of disease is best described by providing the time-to-progression estimates. Not meeting criteria for complete response, very good partial response, partial response, minimal response, or progressive disease
Progressive disease ^{¶¶,}	Any one or more of the following criteria: Increase of 25% from lowest confirmed response value in one or more of the following criteria: Serum M-protein (absolute increase must be ≥0.5 g/dL); Serum M-protein increase ≥1 g/dL, if the lowest M component was ≥5 g/dL; Urine M-protein (absolute increase must be ≥200 mg/24 h); In patients without measurable serum and urine M-protein levels, the difference between involved and uninvolved FLC levels (absolute increase must be >10 mg/dL); In patients without measurable serum and urine M-protein levels and without measurable involved FLC levels, bone marrow plasma-cell percentage irrespective of baseline status (absolute increase must be ≥10%); Appearance of a new lesion(s), ≥50% increase from nadir in SPD ^{§§} of >1 lesion, or ≥50% increase in the longest diameter of a previous lesion >1 cm in short axis; ≥50% increase in circulating plasma cells (minimum of 200 cells per μL) if this is the only measure of disease

(Table 4 and footnotes continue on the next page)

(Continued from previous page)	
Clinical relapse	Clinical relapse requires one or more of the following criteria: Direct indicators of increasing disease and/or end organ dysfunction (CRAB features) related to the underlying clonal plasma-cell proliferative disorder. It is not used in calculation of time to progression or progression-free survival but is listed as something that can be reported optionally or for use in clinical practice; Development of new soft tissue plasmacytomas or bone lesions (osteoporotic fractures do not constitute progression); Definite increase in the size of existing plasmacytomas or bone lesions. A definite increase is defined as a 50% (and ±1 cm) increase as measured serially by the SPD ^{§§} of the measurable lesion; Hypercalcaemia (>11 mg/dL); Decrease in haemoglobin of ≥2 g/dL not related to therapy or other non-myeloma-related conditions; Rise in serum creatinine by 2 mg/dL or more from the start of the therapy and attributable to myeloma; Hyperviscosity related to serum paraprotein
Relapse from complete response (to be used only if the end point is disease-free survival)	Any one or more of the following criteria: Reappearance of serum or urine M-protein by immunofixation or electrophoresis; Development of ≥5% plasma cells in the bone marrow; Appearance of any other sign of progression (ie, new plasmacytoma, lytic bone lesion, or hypercalcaemia see above)
Relapse from MRD negative (to be used only if the end point is disease-free survival)	Any one or more of the following criteria: Loss of MRD negative state (evidence of clonal plasma cells on NGF or NGS, or positive imaging study for recurrence of myeloma); Reappearance of serum or urine M-protein by immunofixation or electrophoresis; Development of ≥5% clonal plasma cells in the bone marrow; Appearance of any other sign of progression (ie, new plasmacytoma, lytic bone lesion, or hypercalcaemia)

For MRD assessment, the first bone marrow aspirate should be sent to MRD (not for morphology) and this sample should be taken in one draw with a volume of minimally 2 mL (to obtain sufficient cells), but maximally 4–5 mL to avoid haemodilution. IMWG=International Myeloma Working Group. MRD=minimal residual disease. NGF=next-generation flow. NGS=next-generation sequencing. FLC=free light chain. M-protein=myeloma protein. SPD=sum of the products of the maximal perpendicular diameters of measured lesions. CRAB features=calcium elevation, renal failure, anaemia, lytic bone lesions. FCM=flow cytometry. SUV_{max}=maximum standardised uptake value. MFC=multiparameter flow cytometry. ¹⁸F-FDG PET=¹⁸F-fluorodeoxyglucose PET. ASCT=autologous stem cell transplantation.

*All response categories require two consecutive assessments made any time before starting any new therapy; for MRD there is no need for two consecutive assessments, but information on MRD after each treatment stage is recommended (eg, after induction, high-dose therapy/ASCT, consolidation, maintenance). MRD tests should be initiated only at the time of suspected complete response. All categories of response and MRD require no known evidence of progressive or new bone lesions if radiographic studies were performed. However, radiographic studies are not required to satisfy these response requirements except for the requirement of FDG PET if imaging MRD-negative status is reported. [†]Sustained MRD negativity when reported should also annotate the method used (eg, sustained flow MRD-negative, sustained sequencing MRD-negative). [‡]Bone marrow MFC should follow NGF guidelines. [§]The reference NGF method is an eight-colour two-tube approach, which has been extensively validated. The two-tube approach improves reliability, consistency, and sensitivity because of the acquisition of a greater number of cells. The eight-colour technology is widely available globally and the NGF method has already been adopted in many flow laboratories worldwide. The complete eight-colour method is most efficient using a lyophilised mixture of antibodies which reduces errors, time, and costs. 5 million cells should be assessed. The FCM method employed should have a sensitivity of detection of at least 1 in 10⁵ plasma cells. [¶]SDNA sequencing assay on bone marrow aspirate should use a validated assay such as LymphoSIGHT (Sequentia). ^{¶¶}Criteria used by Zamagni and colleagues,⁶² and expert panel (IMPetUs; Italian Myeloma criteria for PET Use)^{63,67} Baseline positive lesions were identified by presence of focal areas of increased uptake within bones, with or without any underlying lesion identified by CT and present on at least two consecutive slices. Alternatively, an SUV_{max} ≥2.5 within osteolytic CT areas >1 cm in size, or SUV_{max} ≥1.5 within osteolytic CT areas ≤1 cm in size were considered positive. Imaging should be performed once MRD negativity is determined by MFC or NGS. ^{||}Derived from international uniform response criteria for multiple myeloma.⁶¹ Minor response definition and clarifications derived from Rajkumar and colleagues.⁶¹ When the only method to measure disease is by serum FLC levels: complete response can be defined as a normal FLC ratio of 0.26 to 1.65 in addition to the complete response criteria listed previously. Very good partial response in such patients requires a ≥90% decrease in the difference between involved and uninvolved FLC levels. All response categories require two consecutive assessments made at any time before the institution of any new therapy; all categories also require no known evidence of progressive or new bone lesions or extramedullary plasmacytomas if radiographic studies were performed. Radiographic studies are not required to satisfy these response requirements. Bone marrow assessments do not need to be confirmed. Each category, except for stable disease, will be considered unconfirmed until the confirmatory test is performed. The date of the initial test is considered as the date of response for evaluation of time dependent outcomes such as duration of response. ^{**}All recommendations regarding clinical uses relating to serum FLC levels or FLC ratio are based on results obtained with the validated Freelite test (Binding Site, Birmingham, UK). ^{††}Presence/absence of clonal cells on immunohistochemistry is based upon the κ/λ/L ratio. An abnormal κ/λ ratio by immunohistochemistry requires a minimum of 100 plasma cells for analysis. An abnormal ratio reflecting presence of an abnormal clone is κ/λ of >4:1 or <1:2. ^{‡‡}Special attention should be given to the emergence of a different monoclonal protein following treatment, especially in the setting of patients having achieved a conventional complete response, often related to oligoclonal reconstitution of the immune system. These bands typically disappear over time and in some studies have been associated with a better outcome. Also, appearance of monoclonal IgG κ in patients receiving monoclonal antibodies should be differentiated from the therapeutic antibody. ^{§§}Plasmacytoma measurements should be taken from the CT portion of the PET/CT, or MRI scans, or dedicated CT scans where applicable. For patients with only skin involvement, skin lesions should be measured with a ruler. Measurement of tumour size will be determined by the SPD. ^{¶¶}Positive immunofixation alone in a patient previously classified as achieving a complete response will not be considered progression. For purposes of calculating time to progression and progression-free survival, patients who have achieved a complete response and are MRD-negative should be evaluated using criteria listed for progressive disease. Criteria for relapse from a complete response or relapse from MRD should be used only when calculating disease-free survival. ^{|||}In the case where a value is felt to be a spurious result per physician discretion (eg, a possible laboratory error), that value will not be considered when determining the lowest value.

Table 4: IMWG criteria for response assessment including criteria for minimal residual disease

ANEXO 6: Tabla 2 de De la Rubia J, *et al.* Grupo Español de Mieloma. 2021

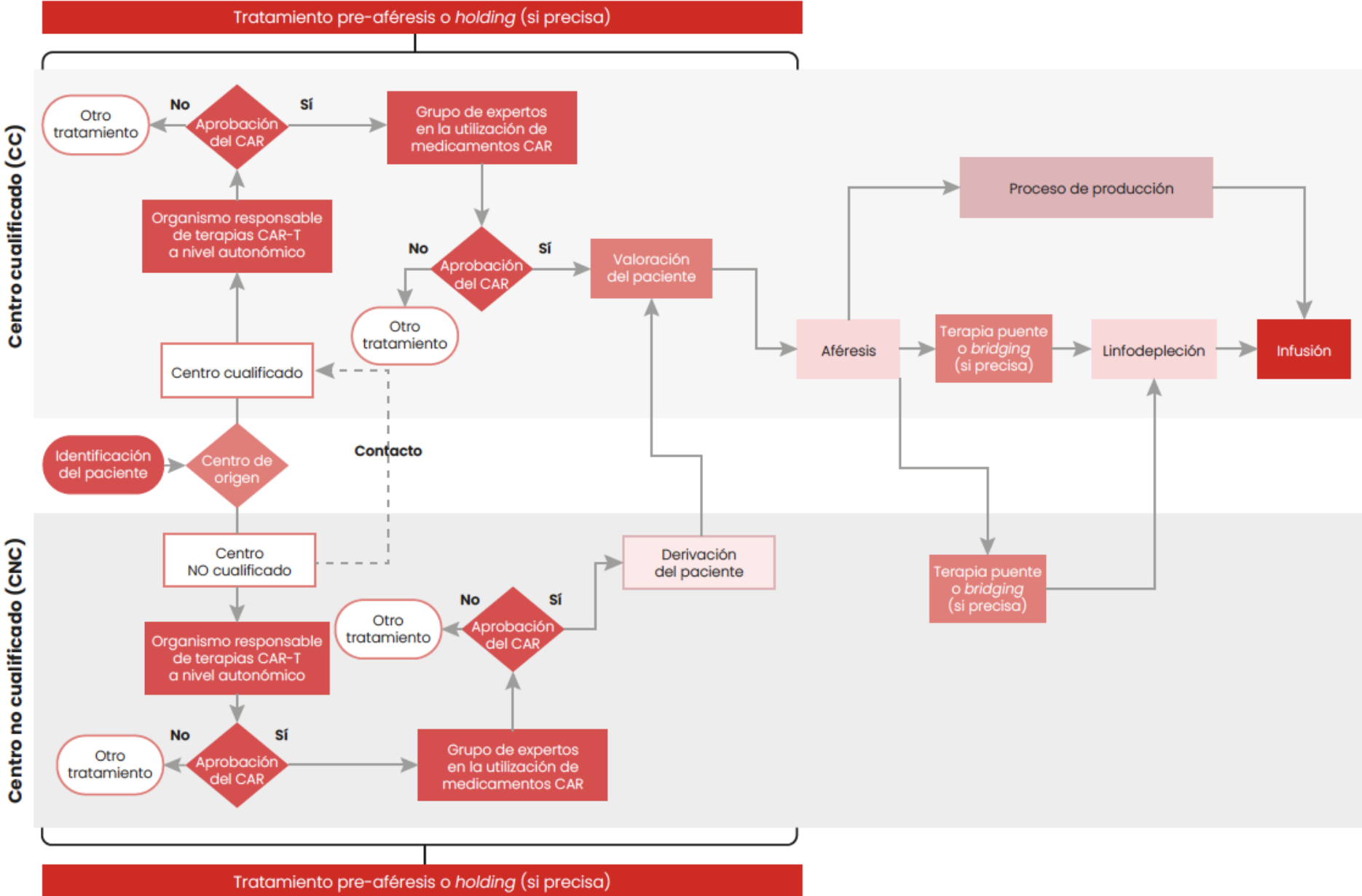
Tabla 2. Criterios de respuesta al tratamiento para pacientes con MM del IMWG¹

Respuesta completa estricta	RC + cociente de CLLs normal + ausencia de CP clonales en MO ¹ .
Respuesta completa	IF negativa en suero y orina + no evidencia de plasmocitomas + < 5% CP en MO. En casos sin CM medible en suero ni en orina se requiere también un cociente de las CLLs normal.
Muy buena respuesta parcial	↓ ≥ 90% del CMs con CMo < 100 mg/24h o CM (sérico y urinario) detectable solo en la IF (no en la EF).
Respuesta parcial	↓ ≥ 50% del CMs + ↓ > 90% del CMo < 200 mg/24h. En casos sin CM medible en suero ni en orina, ↓ ≥ 50% diferencia (CLL afecta – CLL no afecta). En casos sin CM medible en suero ni en orina, no evaluables mediante las CLLs pero con > 30% de CP en MO basalmente, ↓ ≥ 50% del porcentaje de CP en MO. En casos con plasmocitoma(s) basalmente también requiere ↓ ≥ 50% tamaño de los mismos ² .
Respuesta mínima	↓ ≥ 25% pero ≤ 49% del CMs + ↓ 50%-89% del CMo de 24 horas. En casos con plasmocitoma(s) basalmente también requiere ↓ ≥ 50% tamaño de los mismos ² .
Enfermedad estable	No se cumplen los criterios de RC, MBRP, RP, RM ni progresión.
Progresión	↑ 25% del valor mínimo alcanzado en alguno de los siguientes parámetros: • CMs (el incremento absoluto debe ser ≥ 0,5 g/dL); un aumento del CMs ≥ 1 g/dL implica progresión si el CM mínimo alcanzado era ≥ 5 g/dL. • CM en orina (el incremento absoluto debe ser ≥ 200 mg/24h). • Diferencia (CLL afecta - CLL no afecta) (el incremento absoluto debe ser > 10 mg/dL), en casos sin CM medible en suero ni en orina. • Porcentaje de CP en MO (el incremento absoluto debe ser ≥ 10%), en casos sin CM medible ni en suero ni en orina y no evaluables mediante las CLLs. Aparición nuevas lesión/es óseas, ↑ ≥ 50% del tamaño ² de > 1 lesión o en el Ø mayor de una lesión preexistente de > 1 cm de eje corto. ↑ ≥ 50% en las CP circulantes (≥ 200/μL) si esta es la única manera de valorar la carga tumoral.
Recaída clínica	Aparición de ≥ 1 de los siguientes: • Indicadores directos de aumento de la enfermedad y/o disfunción orgánica (criterios CRAB). • Aparición de nuevos plasmocitomas o lesiones óseas. • ↑ evidente del tamaño ² de plasmocitomas o lesiones óseas preexistentes (↑ ≥ 50% y ≥ 1 cm). • Hipercalcemia (> 11 mg/dL). • ↓ de la hemoglobina ≥ 2 g/dL atribuible a la enfermedad de base. • ↑ de la creatinina ≥ 2 mg/dL. • Síntomas de hiperviscosidad secundaria la paraproteína.

¹ Por inmunohistoquímica o inmunofluorescencia (κ/λ ≤ 4:1 o ≥ 1:2 en 100 CP; para pacientes con CM κ y λ, respectivamente).

² Las medidas de los plasmocitomas/lesiones óseas deben obtenerse de los resultados de una PET-TC ("parte TC"), de una RM o de una TC convencional. El tamaño tumoral a considerar es la suma de los productos de los diámetros perpendiculares máximos de las lesiones identificadas. Para pacientes que solo tengan afectación cutánea las lesiones deben medirse con una regla o similar. CLL: cadenas ligeras libres. CLLs: cadenas ligeras libres en suero. CM: componente monoclonal. CMo: componente monoclonal en orina. CMs: componente monoclonal en suero. CP: células plasmáticas. CRAB: hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia, lesiones óseas. EF: electroforesis. IF: inmunofijación. IMWG: International Myeloma Working Group. MBRP: muy buena respuesta parcial. MM: mieloma múltiple. MO: médula ósea. RC: respuesta completa. RM: respuesta mínima.

ANEXO 7: Figura 1 de Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. 2024



ANEXO 8: Tabla 4 de Hayden P, *et al.* Annals of Oncology. 2022

Table 4. Washout period before leukapheresis		
Type of therapy	EBMT/EHA recommendations	Comments
Allo-HCT	Patients should be off immunosuppression and GvHD free	A minimum of 1 month is recommended with the requirement to be GvHD free and off immunosuppression
DLI	At least 4 weeks	6-8 weeks may be safer to rule out any GvHD
High-dose chemotherapy	3-4 weeks	Recovery from cytopenias is required
Intrathecal therapy	1 week	
Short-acting cytotoxic/anti-proliferative drugs	3 days	Recovery from cytopenias is required
Systemic corticosteroids	Minimum of 3 days but ideally 7 days	ALC $\geq 0.2 \times 10^9/l$ is recommended

Adapted from Kansagra et al.⁷⁰

ALC, absolute lymphocyte count; allo-SCT, allogeneic stem cell transplantation; DLI, donor lymphocyte infusion; EBMT, European Society for Blood and Marrow Transplantation; EHA, European Haematology Association; GvHD, graft-versus-host disease.

ANEXO 9: Tabla 3 de Hayden P, *et al.* Annals of Oncology. 2022

Table 3. Checklist before leukapheresis		
Before Apheresis	EBMT/EHA recommendations	Comments
Performance status	ECOG <2, Karnofsky >60%	At discretion of leukapheresis practitioner
Interval following exposure to chemotherapy	Allow sufficient time for recovery from cytotoxic chemotherapy/immunosuppression/steroids (see Table 4 for washout periods)	Adequate marrow recovery from prior chemotherapy required
Interval following exposure to steroids	A minimum of 3 days before leukapheresis Optimally, 7 days to minimise impact on leukapheresis	Physiological replacement doses of hydrocortisone permitted, topical and inhalational steroids also permitted
Blood oxygen saturation	≥92% on room air	
Hepatitis B, hepatitis C, HIV, syphilis and HTLV	To be done within 30 days of leukapheresis. Results must be available at the time of collection and shipment. Mandatory in some countries	In some countries, only serological testing is required; nucleic acid testing (NAT) is not necessary if all serological testing is negative
COVID-19 PCR	Not a contraindication in asymptomatic patients. Contraindication in symptomatic patients	Apheresis physician and manufacturing facility should be informed if positive PCR
COVID-19 vaccination	Recommended	Though data are limited, patients should be vaccinated against COVID-19, where possible, before admission for CAR-T
Standard electrolytes and renal function	Required	Leukapheresis can be complicated by electrolyte imbalance and fluid shifts during the procedure
Haemoglobin	Haemoglobin >80 g/l recommended Hematocrit >0.24 recommended	To help establish a good interface during leukapheresis
Absolute lymphocyte count (ALC)	≥0.2 × 10 ⁹ /l recommended	Low counts indicate insufficient haematological recovery and may predict for production failure. Higher count required in small children Of note, 0.2 × 10 ⁹ /l CD3 ⁺ count is the minimum recommended threshold
Platelet count	>30 × 10 ⁹ /l recommended	Transfuse as required, particularly for insertion of central line before leukapheresis
Full blood count (FBC)	To be repeated at the end of apheresis procedure	Apheresis can remove >30% of circulating platelets

CAR-T, chimeric antigen receptor T cell; COVID-19, coronavirus disease 2019; EBMT, European Society for Blood and Marrow Transplantation; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EHA, European Haematology Association; HIV, human immunodeficiency virus; HTLV, human T-lymphotropic virus.

Table 5. Washout period between the bridging therapy and the onset of LD conditioning (expert opinion)		
Type of therapy	EBMT/EHA recommendations	Comments
High-dose chemotherapy	3-4 weeks	To avoid additional toxicity and prolonged cytopenias
Intrathecal therapy	1 week	To avoid additional toxicity
Short-acting cytotoxic/ anti-proliferative drugs	3 days	To avoid additional toxicity
Radiotherapy	1 week (2 weeks for lung)	To avoid additional toxicity
TKI	3 days	To avoid additional toxicity

EBMT, European Society for Blood and Marrow Transplantation; EHA, European Haematology Association; LD, lymphodepletion; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

ANEXO 11: Tabla 11 de Hayden P, *et al.* Annals of Oncology. 2022

Table 11. Patient monitoring during medium-term follow-up			
Tests	EBMT/EHA recommendations		Comments
	Purpose	Frequency	
FBC, biochemistry panel, AST, ALT, bilirubin, LDH, fibrinogen, CRP	Standard follow-up	At every visit and as clinically indicated	
CMV, EBV, adenovirus, COVID-19	Viral reactivation/infection (post-allo-HCT)	As clinically indicated	
Quantitative immunoglobulins or serum protein electrophoresis	Immune reconstitution	1-3 monthly	Consider i.v. (or s.c.) immunoglobulin replacement
Peripheral blood immunophenotyping—CD3/4/8/16+56/19+	Immune recovery	Once monthly for first 3 months, three monthly thereafter in first year	Guide to anti-infective prophylaxis and vaccination schedule
CAR-T monitoring	CAR-T persistence	Peripheral blood flow cytometry or transgene by molecular methods as clinically indicated	This is not feasible in most centres. For B-ALL, B-cell aplasia may be used as a surrogate for persistence

ANEXO 12: Figura 2 de Dima D, et al. Haematologica. 2026

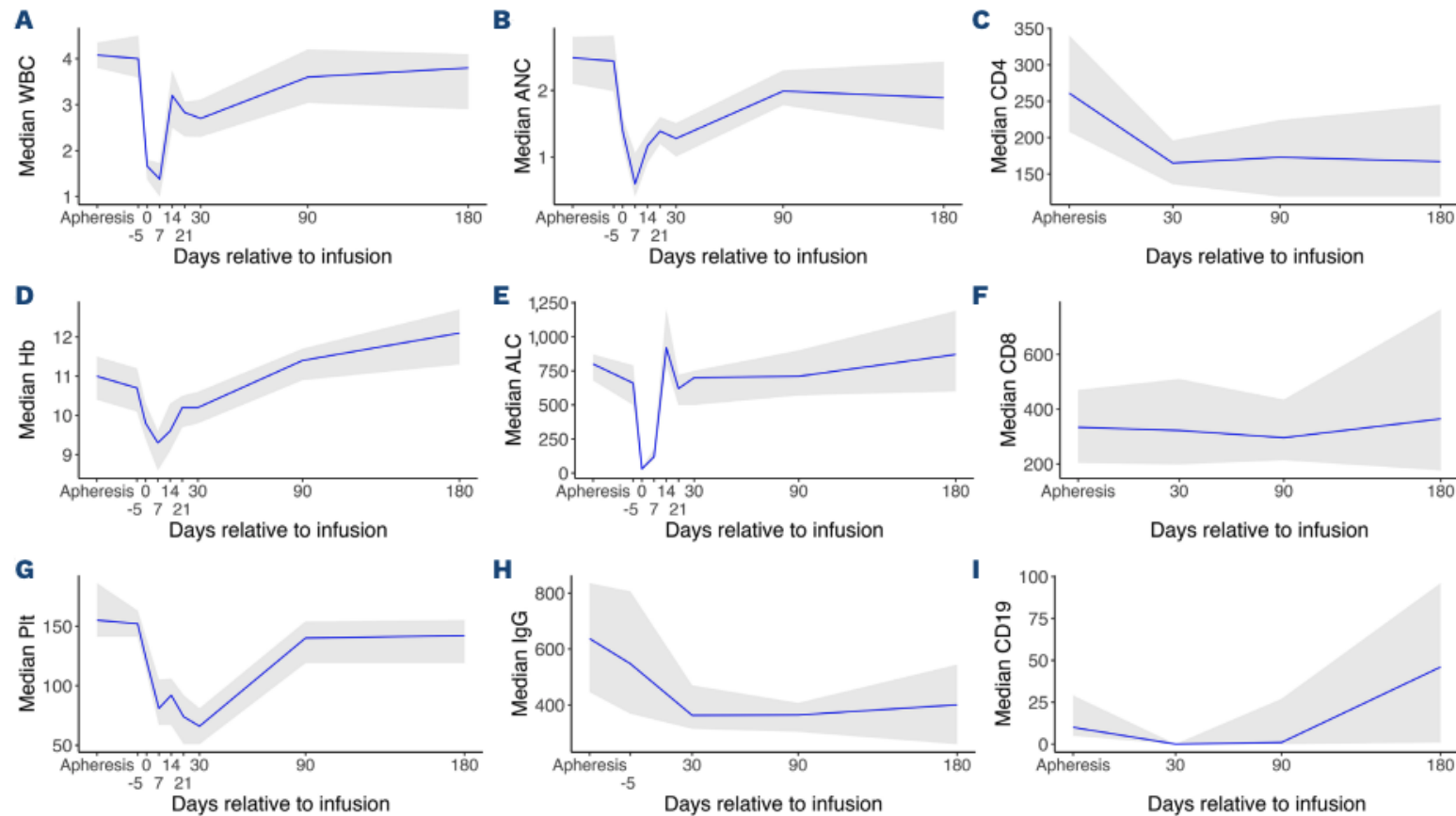


Figure 2. Cellular and humoral immune reconstitution after ciltacabtagene autoleucel. Time-series plots for cellular and humoral immune reconstitution. Solid blue lines reflect median values and gray areas reflect 95% confidence intervals. (A) Median white blood cell trend (x10⁹/L) from apheresis to day 180. (B) Median absolute neutrophil count trend (x10⁹/L) from apheresis to day 180. (C) Median CD4 T-cell count (cells/ μ L) from apheresis to day 180, based on flow cytometry. (D) Median hemoglobin trend (g/dL) from apheresis to day 180. (E) Median absolute lymphocyte count trend (cells/ μ L) from apheresis to day 180, based on complete blood count. (F) Median CD8 T-cell count (cells/ μ L) from apheresis to day 180, based on flow cytometry. (G) Median platelet count trend (x10⁹/L) from apheresis to day 180. (H) Median immunoglobulin G trend (mg/dL) from apheresis to day 180. (I) Median CD19 B-cell count (cells/ μ L) from apheresis to day 180, based on flow cytometry. WBC: white blood cell count; ANC: absolute neutrophil count; Hb: hemoglobin; ALC: absolute lymphocyte count; Plt: platelet count; IgG: immunoglobulin G.

ANEXO 13: Tabla 4 de Ficha Técnica de CARVYKTI®

Tabla 4: Reacción adversa en pacientes con mieloma múltiple tratados con CARVYKTI

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa	Incidencia (%)	
			Todos los grados	grado ≥ 3
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infección bacteriana ^{##}	14	5
		Infección del tracto respiratorio superior [*]	32	2
		Infección viral [*]	19	4
		Neumonía ^{##}	14	11
	Frecuentes	Sepsis ^{1#}	9	7
		Gastroenteritis ²	6	1
		Infección del tracto urinario ³	5	2
Neoplasias benignas, malignas y no	Frecuentes	Infección fúngica [*]	3	< 1
		Neoplasia maligna secundaria de origen mielóide [#]	4	4

especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Poco frecuentes	Neoplasia maligna secundaria de origen de células T	1	1	
	Muy frecuentes	Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia [*]	90	89
		Trombocitopenia	60	45	
		Anemia ⁴	60	44	
		Leucopenia	34	33	
		Linfopenia	38	36	
		Coagulopatía ⁵	12	3	
	Frecuentes	Neutropenia febril	8	8	
		Linfocitosis	3	1	
	Trastornos del sistema inmunológico	Muy frecuentes	Hipogammaglobulinemia [*]	33	5
Síndrome de liberación de citocinas ⁶			83	4	
Frecuentes		Linfohistiocitosis hemofagocítica ⁶	3	2	
		Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Hipocalcemia	16
Hipofosfatemia	17		4		
Apetito disminuido	16		1		
Hipopotasemia	17		2		
Hipoalbuminemia	11		< 1		
Hiponatremia	10		2		
Hipomagnesemia	12		< 1		
Hiperferritinemia ⁶	10		2		
Frecuentes	Delirio ⁷		3	< 1	
	Cambios de personalidad ⁸	3	1		
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Encefalopatía ^{9#}	14	3	
		Síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras ⁴	11	2	
		Disfunción motora ¹⁰	13	2	
		Mareo [*]	13	1	
		Cefalea	25	0	
		Trastorno del sueño ¹¹	10	1	
		Frecuentes	Afasia ¹²	5	< 1
			Parálisis de los pares craneales ¹³	7	1
	Paresia ¹⁴		1	< 1	
	Ataxia ¹⁵		4	< 1	
	Temblores [*]		5	< 1	
	Neurotoxicidad ⁶		1	1	
	Neuropatía periférica ¹⁶	7	1		
	Poco frecuentes	Síndrome de Guillain-Barré	< 1	< 1	
Trastornos cardíacos	Muy frecuentes	Taquicardia [*]	14	1	
	Frecuentes	Arritmias cardíacas ¹⁷	4	2	
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipotensión [*]	34	6	
		Hipertensión	11	4	
		Hemorragia ^{18#}	11	2	
	Frecuentes	Trombosis [*]	4	1	
		Síndrome de fuga capilar	1	0	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Hipoxia [*]	13	4	
		Disnea ^{19#}	14	3	
		Tos [*]	22	0	
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea ²⁰	32	3	
		Náuseas	23	< 1	
		Vómitos	12	0	

	Frecuentes	Estreñimiento	15	0
		Dolor abdominal [*]	9	0
		Enterocolitis inmunomediada		
Trastornos hepato biliares	Frecuentes	Hiperbilirrubinemia	3	1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción cutánea [*]	9	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético [*]	40	3
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Insuficiencia renal ²¹	7	4
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia	85	7
		Fatiga [*]	35	4
		Escalofríos	15	0
		Edema ²²	16	1
		Dolor [*]	11	1
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Elevación de transaminasas [*]	26	11
		Gamma glutamiltransferasa elevada	10	6
	Frecuentes	Proteína C reactiva elevada	7	1
		Fosfatasa alcalina en sangre aumentada	8	3

ANEXO 14: Figura 3 de Tabbara N, et al. Hematology. 2024

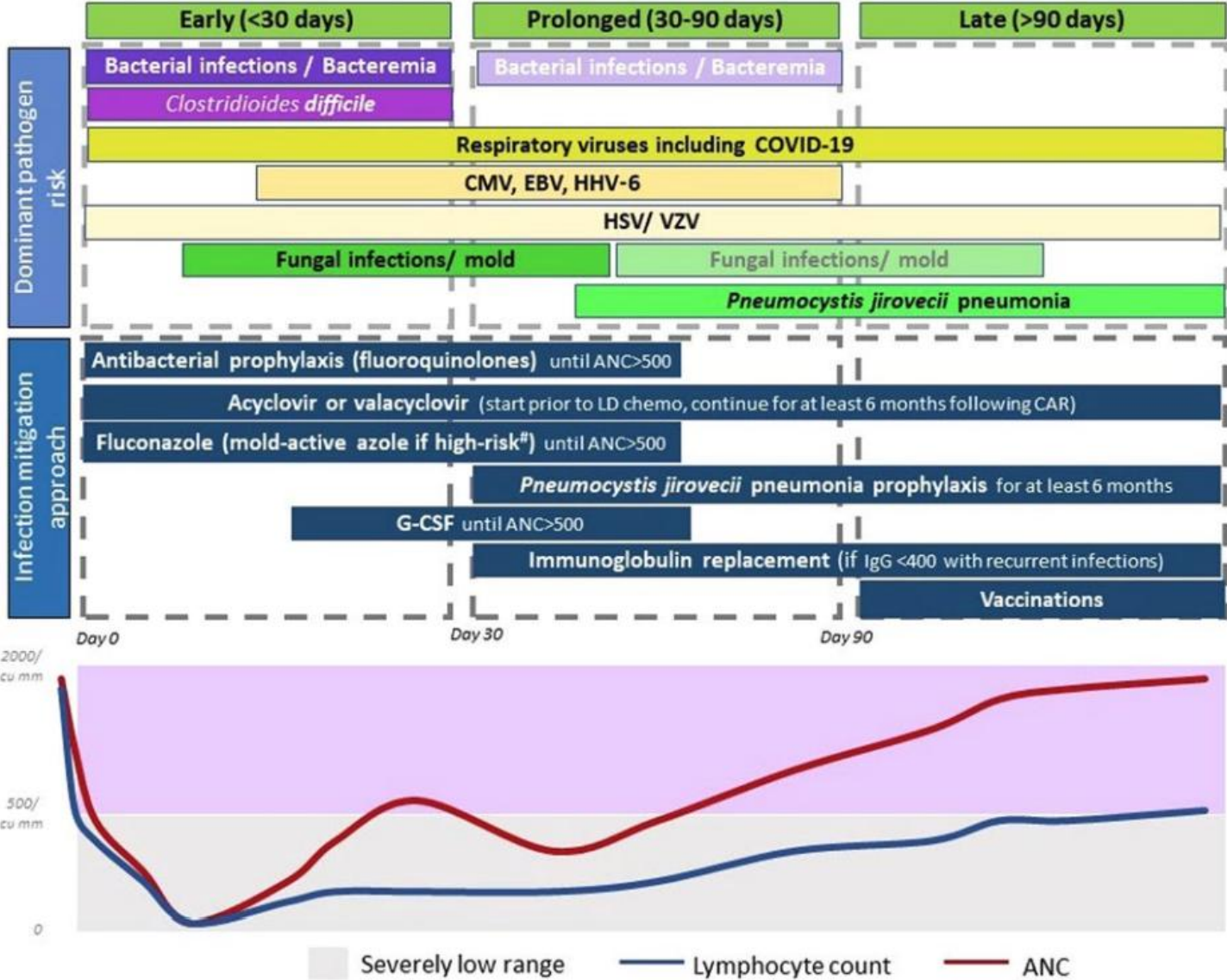


Figure 3. Dominant pathogen risk over the post-CAR-T timeline. *Fading boxes for the same pathogen over time suggest a lower risk of the pathogen in that time frame. **If a pathogen is not included in a time frame, it suggests that the risk is lower (not absent). Clinical consideration should be made as appropriate. [#]High-risk factors considered for invasive mold infection include prolonged severe neutropenia, recent BMT, prolonged use of steroids, and use of BTK inhibitors.

ANEXO 15: Tabla 14 de Hayden P, *et al.* Annals of Oncology. 2022

Table 14. Recommended minimum frequency of attendance at CAR-T centre for patients in remission for late effects monitoring

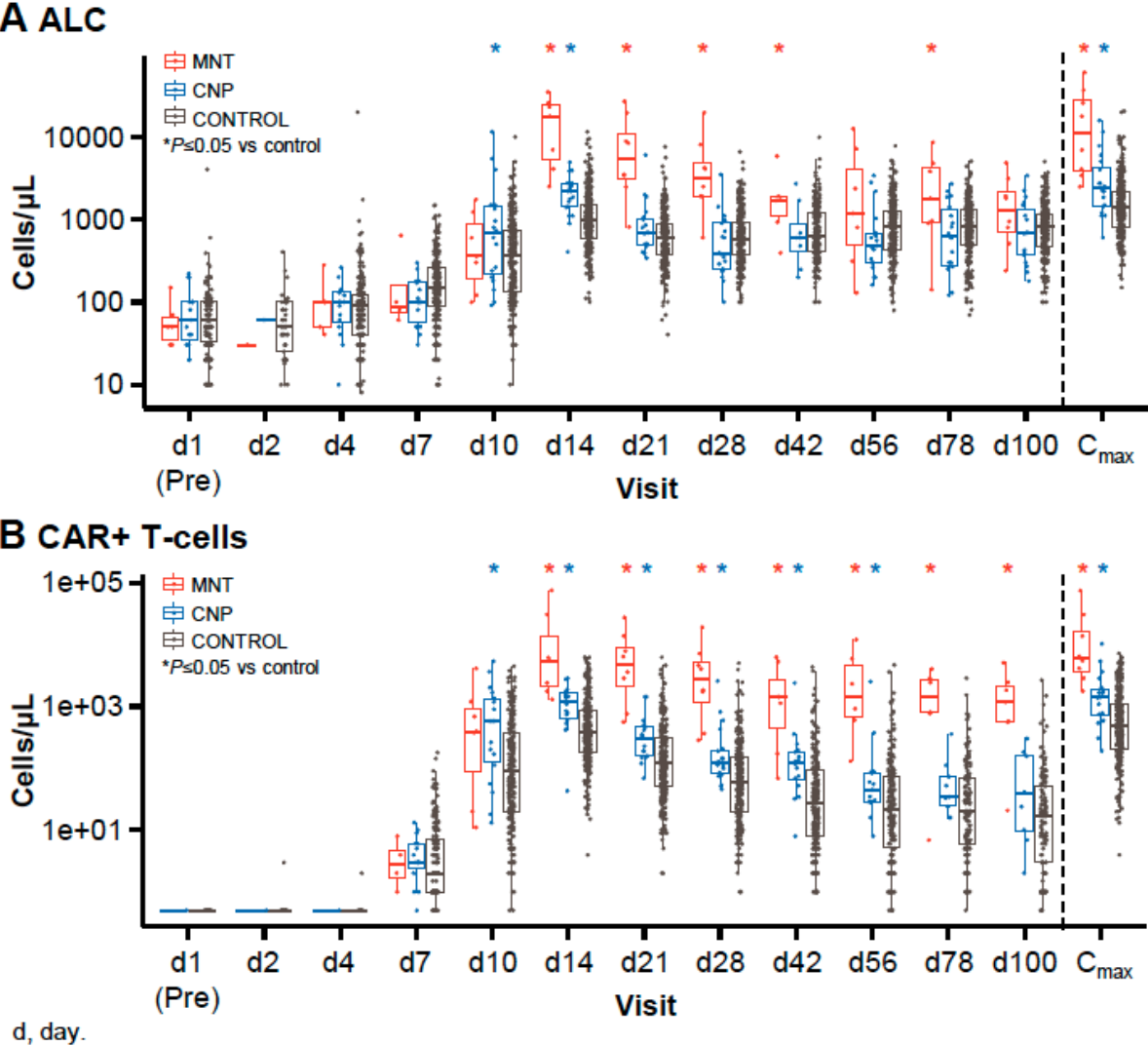
Period	EBMT/EHA recommendations	
	Visit frequency	Outcomes to be monitored
Day +100 to 1 year	Monthly	<ul style="list-style-type: none"> ● Disease—remission, minimal residual disease (MRD) status, relapse, death ● Subsequent treatments including allo-HCT and other IEC therapy/ATMP ● Immunological status—immune cell markers, immunoglobulins, CAR-T persistence ● New cancers/secondary myeloid diseases ● Autoimmunity and new autoimmune diseases ● Endocrine, reproductive and bone health including growth and development ● Neurological status (recovery from ICANS) ● Psychological status and quality of life ● Cardiovascular disease, including risk factors such as metabolic syndrome ● Respiratory function ● Gastrointestinal and liver health ● Vaccination guidance (see Section 3.4) ● Patients who proceed to subsequent allo-HCT, cytotoxic therapy and/or immune effector cell therapy should be followed as per Majhail <i>et al.</i> 2012¹³¹⁸⁵
1-2 years	Six-monthly	
2-15 years	Annually	

ATMP, advanced therapy medicinal products; CAR-T, chimeric antigen receptor T cell; EBMT, European Society for Blood and Marrow Transplantation; EHA, European Haematology Association; HCT, hematopoietic cell transplantation; ICANS, immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; IEC, immune effector cells.

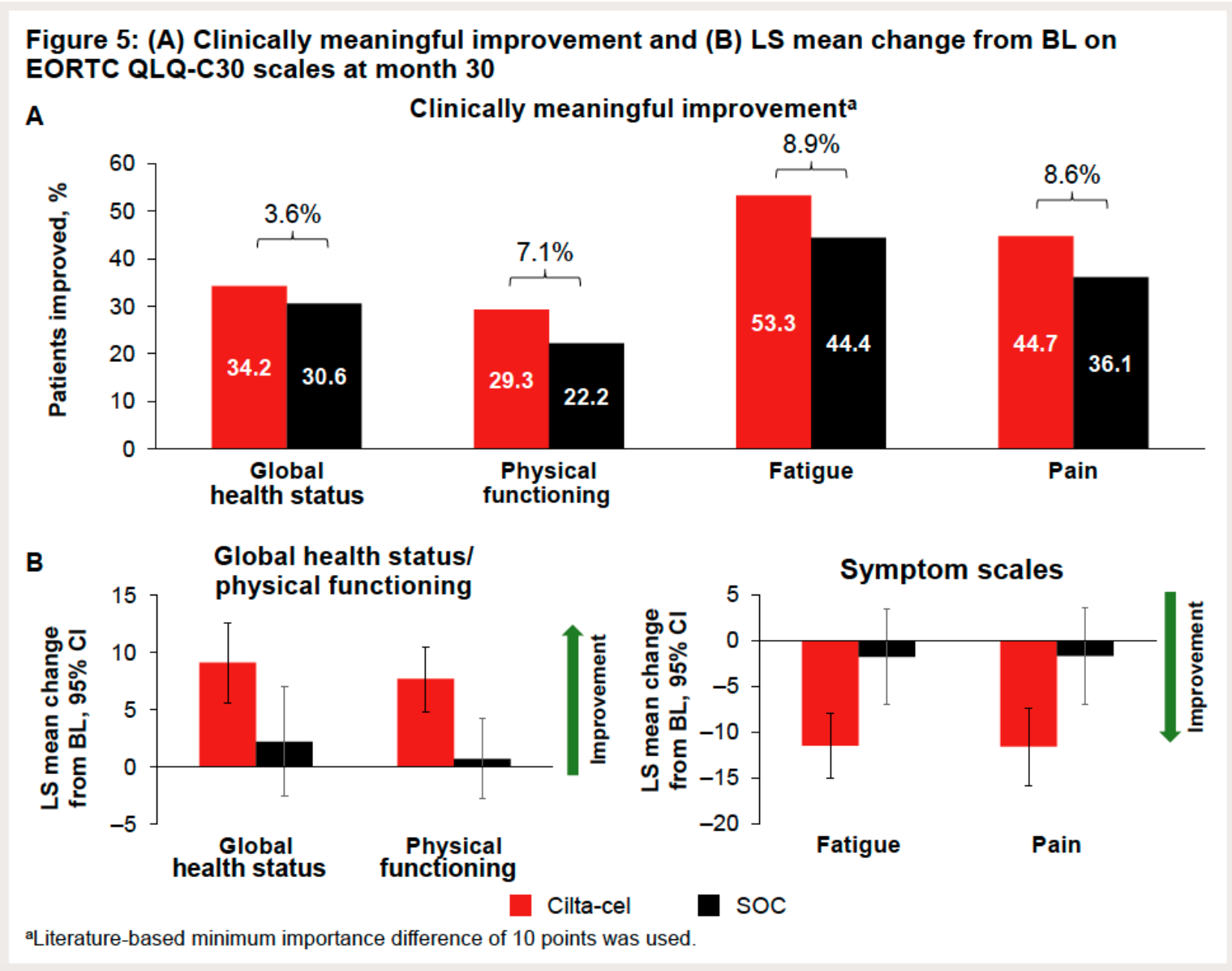
ANEXO 16: Tabla 15 de Hayden P, *et al.* Annals of Oncology. 2022

Table 15. Recommended tests to be carried out at LTFU clinic			
Test	Purpose	EBMT/EHA recommendations	Comments
		Frequency	
Full blood count, biochemistry panel	Standard follow-up	At every visit	
Viral infection (PB PCR, NPA)	Viral reactivation/infection	As clinically indicated	
Quantitative immunoglobulins ± serum protein electrophoresis	Immune reconstitution	At every visit	
Peripheral blood immunophenotyping—CD3/4/8/16+56/19 ^a	Immune reconstitution	Every second visit	No longer required following normalisation
CAR-T monitoring where commercial kits are available for routine monitoring of anti-CD19 CAR-T ^a	CAR-T persistence	Every visit	No longer required when absent for two consecutive tests
Endocrine function and other standard late effects testing appropriate to age	Standard follow-up	Yearly or as clinically indicated	

Figure 2: (A) ALC and (B) CAR+ T-cell counts pre (d1) and post cilta-cel infusion in patients with MNTs or CNP vs controls



ANEXO 18: Figura 5 de Barr N, *et al.* Poster presented at the 66th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting. 2024



ANEXO 19: Figura 1 de Martin T, *et al.* Lancet Haematol. 2022

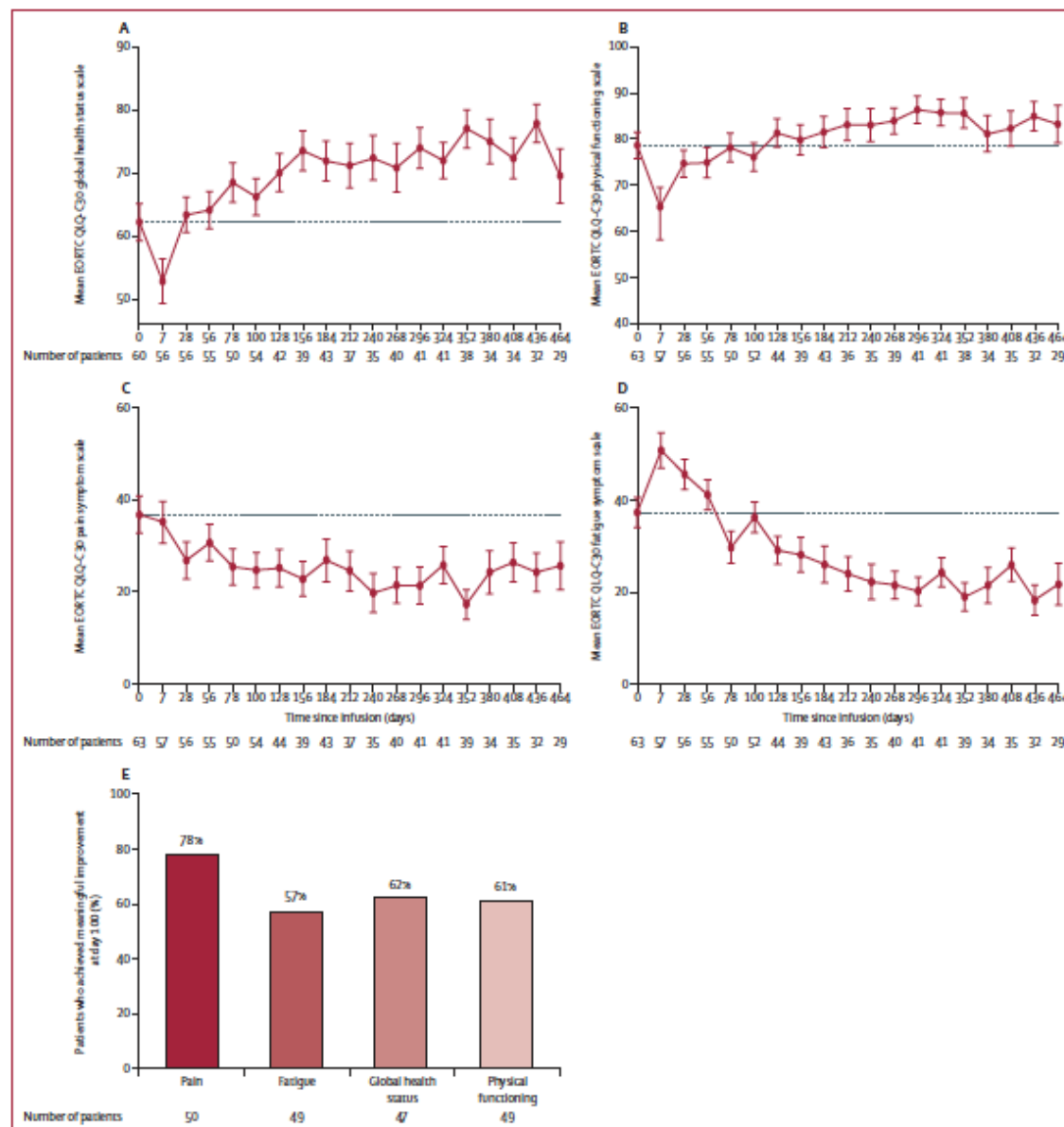


Figure 1: EORTC QLQ-C30
 (A) Mean values for global health status. (B) Mean values for physical functioning. (C) Mean values for pain. (D) Mean values for fatigue. (E) Percentage of patients who had clinically meaningful improvement from baseline to day 100. For A–B, a higher score indicates better health. For C–D, a higher score indicates greater symptom severity. Clinically meaningful changes were calculated using the PGIC as an anchor and estimated as the mean change score for the patients who improved by 1 point on the PGIC (“a little better now”). Error bars are standard error. Dashed lines represent score at baseline. EORTC QLQ-C30—European Organisation for Research and Treatment of Cancer health-related quality of life questionnaire. PGIC—Patient Global Impression of Change.

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ células, dispersión para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1. Descripción general

CARVYKTI (ciltacabtagén autoleucel) es un producto basado en células autólogas modificadas genéticamente, que contiene linfocitos T transducidos *ex vivo* utilizando un vector lentiviral no replicativo que expresa un receptor quimérico para el antígeno (CAR) frente al antígeno de maduración de los linfocitos B (BCMA), que comprende dos anticuerpos de dominio único vinculados a un dominio de coestimulación 4-1BB y un dominio de señalización CD3-zeta.

2.2. Composición cualitativa y cuantitativa

Cada bolsa de perfusión de CARVYKTI específica del paciente contiene ciltacabtagén autoleucel a una concentración dependiente del lote de linfocitos T autólogos modificados genéticamente para expresar un receptor quimérico para el antígeno anti-BCMA (linfocitos T-CAR positivos viables) (ver sección 4.2). El medicamento se acondiciona en una bolsa de perfusión que contiene una dispersión celular para perfusión de $3,2 \times 10^6$ a 1×10^8 linfocitos T-CAR positivos viables suspendidos en una solución de crioconservante.

Una bolsa de perfusión contiene 30 ml o 70 ml de dispersión para perfusión.

La composición celular y el número de células final dependen del peso corporal del paciente y varían entre lotes de pacientes individuales. Además de los linfocitos T, puede haber presentes células citotóxicas naturales (*natural killer*, NK por sus siglas en inglés).

La información cuantitativa del medicamento, incluida la concentración total de células viables, el volumen de dispersión y el número total de linfocitos CAR positivos por bolsa y la dosis suministrada se presenta en la ficha de información del lote que se puede encontrar dentro del recipiente criogénico utilizado para el transporte de CARVYKTI.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada dosis de CARVYKTI contiene 0,05 ml de dimetilsulfóxido (DMSO) por ml y kanamicina residual (ver sección 4.4).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Dispersión para perfusión

Una dispersión de incolora a blanca, con tonalidades de blanco, amarillo y rosado.

4. DATOS CLÍNICOS

1. Indicaciones terapéuticas

CARVYKTI está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario que han recibido al menos un tratamiento previo, incluidos un agente inmunomodulador y un inhibidor del proteasoma, han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento y son refractarios a lenalidomida.

2. Posología y forma de administración

CARVYKTI debe administrarse en un centro de tratamiento cualificado.

El tratamiento se debe iniciar bajo la dirección y supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas y que haya recibido formación para la administración y el control de pacientes tratados con CARVYKTI.

Antes de la perfusión, el centro de tratamiento cualificado debe tener disponible al menos 1 dosis de tocilizumab para usarla en caso de síndrome de liberación de citocinas (SLC) y acceso a otra dosis en un plazo de 8 horas tras la dosis anterior (ver sección 4.4). En el caso excepcional de que no hubiera tocilizumab debido a un desabastecimiento que apareciera en el listado de desabastecimientos de la Agencia Europea de Medicamentos, antes de la perfusión se deben tener medidas alternativas adecuadas para el tratamiento del SLC en lugar de tocilizumab.

Debe estar disponible un equipo de emergencia antes de la perfusión y durante el período de recuperación.

Posología

CARVYKTI está indicado para uso autólogo (ver sección 4.4).

El tratamiento consiste en una dosis única para perfusión que contiene una dispersión de linfocitos T-CAR positivos viables en una bolsa de perfusión.

La dosis prevista es de $0,75 \times 10^6$ linfocitos T-CAR positivos viables/kg de peso corporal (sin superar 1×10^8 linfocitos T-CAR positivos viables).

Pacientes de 100 kg o menos: $0,5 - 1 \times 10^6$ linfocitos T-CAR positivos viables/kg de peso corporal.
Pacientes de más de 100 kg: $0,5 - 1 \times 10^8$ linfocitos T-CAR positivos viables (no basado en el peso).

Para más información sobre la dosis, consulte la ficha de información del lote (LIS) que se adjunta.

Tratamiento puente

Considere la administración de un tratamiento puente a elección del facultativo antes de la perfusión con CARVYKTI para reducir la carga tumoral o estabilizar la enfermedad (ver sección 4.4).

Pretratamiento (régimen de linfodepleción)

El régimen de linfodepleción se debe retrasar si el paciente presenta reacciones adversas graves del tratamiento puente anterior (incluida una infección activa que sea significativa desde un punto de vista clínico, toxicidad cardíaca y toxicidad pulmonar) (ver sección 5.1).

Es necesario confirmar la disponibilidad de CARVYKTI antes de iniciar el régimen de linfodepleción. Se debe administrar un régimen de linfodepleción con ciclofosfamida 300 mg/m^2 intravenosa y fludarabina 30 mg/m^2 intravenosa, todos los días, durante 3 días. La perfusión de CARVYKTI se debe administrar de 5 a 7 días después de iniciar el régimen de linfodepleción. Si la resolución de las toxicidades a causa del régimen de linfodepleción a grado 1 o inferior requiere más de 14 días, lo que ocasiona retrasos en la administración de CARVYKTI, el régimen de linfodepleción se debe volver a administrar tras un mínimo de 21 días después de la primera dosis del primer régimen de linfodepleción.

Para modificación de la dosis de ciclofosfamida y fludarabina, consulte las correspondientes fichas técnicas de ciclofosfamida y fludarabina.

Premedicación

Los siguientes medicamentos previos a la perfusión se deben administrar a todos los pacientes de 30 a 60 minutos antes de iniciar la perfusión de CARVYKTI:

- Antipirético (paracetamol oral o intravenoso de 650 a 1.000 mg).
- Antihistamínico (difenhidramina oral o intravenosa de 25 a 50 mg o equivalente).

Se debe evitar el uso profiláctico de corticoides sistémicos, ya que pueden interferir con la actividad de CARVYKTI.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes \geq 65 años.

Pacientes seropositivos para el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis C (VHC) o el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

Actualmente no hay experiencia en la fabricación de CARVYKTI para pacientes que dan positivo para el VIH, el VHB activo o el VHC activo. La detección de VHB, VHC y VIH y otros agentes infecciosos se debe realizar antes de obtener las células para la fabricación.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de CARVYKTI en niños menores de 18 años.

No se dispone de datos.

Forma de administración

CARVYKTI es únicamente para vía intravenosa.

NO utilice un filtro de leucodepleción.

Preparación de la perfusión de CARVYKTI

Antes de la perfusión y durante el periodo de recuperación, se debe garantizar la disponibilidad de tocilizumab, o alternativas adecuadas, en el caso excepcional de que no hubiera tocilizumab debido a un desabastecimiento que apareciera en el listado de desabastecimientos de la Agencia Europea de Medicamentos y de un equipo de emergencia.

Antes de la perfusión, debe confirmarse que los datos identificativos del paciente coinciden con la información que figura para ese paciente únicamente en el recipiente criogénico de CARVYKTI, en la bolsa de perfusión y en la ficha de información del lote (ver sección 4.4).

El medicamento no se debe descongelar hasta que se esté listo para su uso. El momento de descongelación y de la perfusión de CARVYKTI se debe coordinar; la hora de la perfusión se debe confirmar con antelación y la hora de inicio de la descongelación se debe ajustar de forma que CARVYKTI esté disponible para la perfusión cuando el paciente esté preparado. El medicamento se debe administrar inmediatamente después de la descongelación y la perfusión debe finalizar en las 2,5 horas posteriores a la descongelación.

Para obtener instrucciones detalladas sobre la preparación, la administración, las medidas que deben adoptarse en caso de exposición accidental y la eliminación de CARVYKTI, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al (a los) principio(s) activo(s) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Hay que tener en cuenta las contraindicaciones de la quimioterapia de linfodepleción y el tratamiento de soporte.

4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Se deben aplicar los requisitos de trazabilidad de los medicamentos de terapia celular avanzada. Con objeto de garantizar la trazabilidad, el nombre y el número de lote del medicamento, así como el nombre del paciente tratado, deben conservarse durante un periodo de 30 años después de la fecha de caducidad del medicamento.

General

Uso autólogo

CARVYKTI está destinado exclusivamente a un uso autólogo y no debe administrarse bajo ninguna circunstancia a otros pacientes. CARVYKTI no debe perfundirse si la información de las etiquetas del producto y de la ficha de información del lote no coincide con la identidad del paciente.

Evaluación clínica previa a la perfusión de CARVYKTI

La perfusión de CARVYKTI se debe retrasar si el paciente presenta alguna de las siguientes situaciones:

- Infección activa clínicamente significativa o trastornos inflamatorios,
- toxicidades no hematológicas de grado ≥ 3 a causa del régimen de linfodepleción con ciclofosfamida y fludarabina, excepto náuseas, vómitos, diarrea o estreñimiento de grado 3. La perfusión de CARVYKTI se debe retrasar hasta que estos acontecimientos se resuelvan a grado ≤ 1 ,
- enfermedad de injerto contra huésped activa.

Los pacientes con historia previa o patologías activas significativas del sistema nervioso central (SNC) o una función renal, hepática, pulmonar o cardíaca inadecuada probablemente sean más vulnerables a las consecuencias de las reacciones adversas que se describen a continuación y que precisen atención especial. No hay experiencia del uso de CARVYKTI en pacientes con afectación del SNC por mieloma u otras patologías del SNC preexistentes clínicamente relevantes.

Se desconoce la eficacia/seguridad de CARVYKTI en pacientes previamente expuestos a otros tratamientos dirigidos contra el BCMA.

La evidencia disponible sobre la eficacia/seguridad de CARVYKTI en pacientes retratados es limitada.

Enfermedad de rápida progresión

A la hora de considerar a los pacientes para el tratamiento con CARVYKTI, los médicos deben valorar el impacto de la enfermedad de rápida progresión en la capacidad del paciente para recibir la perfusión del CAR-T. Algunos pacientes pueden no beneficiarse del tratamiento con CARVYKTI debido al aumento del riesgo potencial de muerte temprana si la enfermedad progresa rápidamente durante el tratamiento puente.

Monitorización después de la perfusión

Se debe monitorizar a los pacientes diariamente durante 14 días después de la perfusión de CARVYKTI en un centro cualificado y luego periódicamente durante otras 2 semanas adicionales después de la perfusión de CARVYKTI para detectar signos y síntomas de SLC, acontecimientos neurológicos y otras toxicidades (ver sección 4.4).

Se debe advertir a los pacientes que deben permanecer cerca de un centro cualificado durante al menos 4 semanas después de la perfusión.

Síndrome de liberación de citocinas

Después de la perfusión de CARVYKTI se puede producir un síndrome de liberación de citocinas (SLC), que incluye reacciones mortales o potencialmente mortales.

Casi todos los pacientes presentaron un SLC después de la perfusión de CARVYKTI, siendo la mayoría de grado 1 o de grado 2 (ver sección 4.8). La mediana de tiempo desde la perfusión de CARVYKTI (día 1) hasta el inicio del SLC fue de 7 días (intervalo: 1 a 23 días). Aproximadamente el

83 % de los pacientes experimentaron la aparición de SLC después del día 3 tras recibir la perfusión de CARVYKTI.

En casi todos los casos, la duración del SLC fue de 1 a 18 días (mediana de duración, 4 días). El ochenta y nueve por ciento de los pacientes tuvo una duración del SLC de ≤ 7 días.

Los signos y síntomas clínicos del SLC pueden incluir, entre otros, fiebre (con o sin tiritona), escalofríos, hipotensión, hipoxia y enzimas hepáticas aumentadas. Las complicaciones potencialmente mortales del SLC pueden incluir disfunción cardíaca, toxicidad neurológica y linfocitosis hemofagocítica (HLH, por sus siglas en inglés). Los pacientes que desarrollan HLH pueden tener un mayor riesgo de desarrollar hemorragia grave. Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes para detectar signos o síntomas de estos acontecimientos, fiebre incluida. Los factores de riesgo del SLC grave incluyen una carga tumoral elevada antes de la perfusión, infección activa y fiebre de inicio precoz o fiebre persistente después de 24 horas de tratamiento sintomático.

La perfusión de CARVYKTI se debe retrasar si el paciente muestra reacciones adversas graves no resueltas a causa del régimen de linfodepleción previo o de la terapia puente (incluidas toxicidad cardíaca y toxicidad pulmonar), progresión rápida de la enfermedad e infección activa clínicamente significativa (ver sección 4.2). Se debe proporcionar un tratamiento profiláctico y terapéutico adecuado para las infecciones y garantizar la resolución completa de cualquier infección activa antes de realizar la perfusión de CARVYKTI. Las infecciones también se pueden producir al mismo tiempo que el SLC y pueden aumentar el riesgo de un acontecimiento mortal.

Antes de la perfusión se debe garantizar la disponibilidad de al menos una dosis de tocilizumab para usarla en caso de SLC. El centro cualificado debe poder acceder a otra dosis adicional de tocilizumab en las 8 horas posteriores a la dosis anterior. En el caso excepcional de que no hubiera tocilizumab debido a un desabastecimiento que apareciera en el listado de desabastecimientos de la Agencia Europea de Medicamentos, el centro de tratamiento debe tener acceso a medidas alternativas adecuadas para el tratamiento del SLC en lugar de tocilizumab. Se debe supervisar a los pacientes a diario para detectar signos y síntomas de SLC durante 14 días después de la perfusión de CARVYKTI en un centro cualificado y después periódicamente durante otras dos semanas adicionales después de la perfusión de CARVYKTI.

Se debe aconsejar a los pacientes que soliciten atención médica de inmediato si en algún momento presentan signos o síntomas de SLC. Al primer signo de SLC, se debe evaluar inmediatamente al paciente para ver si necesita hospitalización y tratamiento de soporte, se debe instaurar tocilizumab o tocilizumab y corticoides tal y como se indica en la tabla 1 más abajo.

Se debe considerar la evaluación de HLH en pacientes con SLC grave o que no respondan al tratamiento. En el caso de los pacientes con una carga tumoral elevada antes de la perfusión, fiebre de inicio precoz o fiebre persistente después de 24 horas, se debe considerar el uso temprano de tocilizumab. El uso de factores de crecimiento mieloide, en particular el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), se debe evitar durante el SLC. Considere la posibilidad de reducir la carga de la enfermedad basal con un tratamiento puente antes de la perfusión con CARVYKTI en pacientes con una carga tumoral elevada (ver sección 4.2).

Manejo del síndrome de liberación de citocinas asociado a CARVYKTI

Si se sospecha de SLC, manéjelo de acuerdo con las recomendaciones de la tabla 1. El tratamiento de soporte para el SLC (incluidos, entre otros, fármacos antipiréticos, sueroterapia intravenosa, vasopresores, oxígeno complementario, etc.) se debe administrar como corresponda. Se deben tener en cuenta las pruebas analíticas para monitorizar la coagulación intravascular diseminada (CID), los parámetros hematológicos y la función pulmonar, cardíaca, renal y hepática. Se pueden considerar otros anticuerpos monoclonales dirigidos contra citocinas (por ejemplo, anti-IL1 y/o anti-TNF α), o el tratamiento dirigido a la reducción y a la eliminación de los linfocitos CAR-T, en pacientes que presentan SLC en un grado elevado y HLH que sigan siendo graves o potencialmente mortales después de la administración previa de tocilizumab y corticoides.

Si se sospecha de toxicidad neurológica concurrente durante el SLC, administrar:

- Corticoides según la intervención más agresiva basada en los grados de la toxicidad del SLC y neurológica de las tablas 1 y 2,
- Tocilizumab según el grado del SLC de la tabla 1,
- Medicación anticonvulsiva según la toxicidad neurológica de la tabla 2.

Tabla 1: Guía para la clasificación y el manejo del SLC

Grado del SLC ^a	Tocilizumab ^b	Corticoides ^f
Grado 1 Temperatura ≥ 38 °C ^c	Se puede considerar la administración de tocilizumab 8 mg/kg por vía intravenosa (IV) durante 1 hora (sin superar los 800 mg).	N/A
Grado 2 Los síntomas requieren y responden a una intervención moderada. Temperatura ≥ 38 °C ^c con: Hipotensión que no requiere vasopresores, y/o, Hipoxia que requiere oxígeno a través de cánula ^e o soplado, o, Toxicidad orgánica de grado 2.	Administrar tocilizumab 8 mg/kg IV durante 1 hora (sin superar los 800 mg). Repetir tocilizumab cada 8 horas si fuera necesario si no responde a líquidos intravenosos de hasta 1 litro, o al aumento de oxigenoterapia.	Considerar la administración de metilprednisolona 1 mg/kg por vía intravenosa (IV) dos veces al día o dexametasona (p. ej., 10 mg IV cada 6 horas).
	Si no se observa mejoría durante 24 horas o la progresión es rápida, repetir la administración de tocilizumab y aumentar la dosis de dexametasona (20 mg IV cada 6 a 12 horas). Después de 2 dosis de tocilizumab, considerar la administración de otros agentes anticitocinas. ^d No superar 3 dosis de tocilizumab en 24 horas, o 4 dosis en total.	
Grado 3 Los síntomas requieren y responden a una intervención agresiva. Temperatura ≥ 38 °C ^c con: Hipotensión que requiere un vasopresor con o sin vasopresina, y/o, Hipoxia que requiere oxígeno a través de cánula nasal de alto flujo ^e , máscara facial, mascarilla con reservorio o mascarilla Venturi,	Para grado 2	Administrar metilprednisolona 1 mg/kg IV dos veces al día o dexametasona (p. ej., 10 mg IV cada 6 horas).
	Si no se observa mejoría durante 24 horas o la progresión es rápida, repetir la administración de tocilizumab y aumentar la dosis de dexametasona (20 mg IV cada 6 a 12 horas). Si no se observa mejoría durante 24 horas o la progresión rápida continúa, cambiar a metilprednisolona 2 mg/kg IV cada 12 horas. Después de 2 dosis de tocilizumab, considerar la administración	

<p>Necesidad de soporte ventilatorio, hemodiálisis venovenosa continua (HDVVC).</p> <p>Temperatura ≥ 38 °C con:</p> <p>Hipotensión que requiere varios vasopresores (excluyendo vasopresina), y/o,</p> <p>Hipoxia que requiere presión positiva (p. ej., CPAP, BiPAP, intubación y ventilación mecánica),</p> <p>o,</p> <p>Toxicidad orgánica de grado 4 (excluyendo transaminitis).</p>	<p>Después de 2 dosis de tocilizumab, considerar la administración de otros agentes anticitocinas^d. No superar 3 dosis de tocilizumab en 24 horas, o 4 dosis en total.</p> <p>Si no se observa mejoría durante 24 horas, considerar la administración de metilprednisolona (1-2 g IV, repetir cada 24 horas si es necesario; reducir progresivamente la dosis como esté clínicamente indicado) u otros inmunosupresores (p. ej., otros tratamientos anti-linfocitos T).</p>
--	--

- Basado en el sistema de clasificación ASTCT 2019 (Lee *et al.*, 2019), modificado para incluir toxicidad orgánica.
- Consulte la ficha técnica de tocilizumab para más detalles. Considere medidas alternativas (ver secciones 4.2 y 4.4).
- Atribuido al SLC. Es posible que no siempre haya fiebre al mismo tiempo que hipotensión o hipoxia, ya que puede estar enmascarada por intervenciones como los antipiréticos o tratamiento con anticitocinas (p. ej., tocilizumab o esteroides). La ausencia de fiebre no debe afectar a la decisión que se tome para el manejo del SLC. En este caso, el manejo del SLC se debe realizar en función de la hipotensión y/o la hipoxia y del síntoma más grave que no sea atribuible a ninguna otra causa.

Toxicidad neurológica administración de anticuerpos monoclonales dirigidos frente a citocinas (por ejemplo, anti-IL-6) puede producir toxicidad neurológica después del tratamiento con CARVYKTI que puede ser mortal o potencialmente mortal (ver sección 4.8). Las toxicidades neurológicas incluyen: síndrome de Guillain-Barré, neuropatías periféricas y parálisis de los pares craneales. Se debe advertir a los pacientes acerca de los signos y síntomas de estas toxicidades neurológicas y sobre la naturaleza tardía en la aparición de algunas de estas toxicidades. Se debe recomendar a los pacientes que busquen atención médica inmediata para una evaluación y manejo adicionales si se presentan signos o síntomas de alguna de estas toxicidades neurológicas en cualquier momento.

Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS)

Los pacientes que reciben CARVYKTI pueden presentar ICANS mortal o potencialmente mortal después del tratamiento con CARVYKTI, incluyendo antes de la aparición del SLC, a la vez que el SLC, después de solucionarse el SLC, o en ausencia de SLC. Los síntomas incluyeron afasia, habla entrecidada, disgrafía, encefalopatía, disminución del nivel de consciencia y estado confusional.

Se debería considerar la reducción de la carga de enfermedad inicial con un tratamiento puente antes de la perfusión con CARVYKTI en pacientes con una carga tumoral elevada, que podría mitigar el riesgo de desarrollar toxicidad neurológica (ver sección 4.8). Durante cuatro semanas después de la perfusión, se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos o síntomas de ICANS. Al primer signo de ICANS, es necesario evaluar al paciente de inmediato para valorar su hospitalización e instaurar el tratamiento de soporte, como se indica en la tabla 2 a continuación. La detección temprana y un tratamiento agresivo del SLC o del ICANS pueden ser importantes para prevenir que la toxicidad neurológica se produzca o empeore. Siga supervisando a los pacientes para detectar signos y síntomas de toxicidad neurológica después de la recuperación del SLC y/o del ICANS.

Manejo de la toxicidad neurológica asociada con CARVYKTI

Al primer signo de toxicidad neurológica, incluido el ICANS, se debe considerar la evaluación neurológica. Se deben descartar otras causas de los síntomas neurológicos. Proporcione cuidados intensivos y tratamiento de soporte para las toxicidades neurológicas graves o potencialmente mortales.

Si se sospecha de SLC concurrente durante el acontecimiento de la toxicidad neurológica, administrar:

- Corticoides según la intervención más agresiva basada en los grados de la toxicidad de SLC y neurológica de las tablas 1 y 2,
- Tocilizumab según el grado de SLC de la tabla 1,
- Medicación anticonvulsiva según la toxicidad neurológica de la tabla 2.

Tabla 2: Guía para el manejo del ICANS

Grado del ICANS ^a	Corticoides
<p>Grado 1</p> <p>Puntuación ICE 7-9^b</p> <p>o disminución del nivel de consciencia: se despierta espontáneamente.</p>	<p>Considerar la administración de 10 mg de dexametasona^c por vía intravenosa cada 6 a 12 horas durante 2 a 3 días.</p> <p>Considerar la administración de medicación no sedante, anticonvulsivante (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones.</p>
<p>Grado 2</p> <p>Puntuación ICE-3-6^b</p> <p>o disminución del nivel de consciencia: se despierta con el sonido de la voz</p>	<p>Administrar 10 mg de dexametasona^c por vía intravenosa cada 6 horas durante 2-3 días, o más en caso de síntomas persistentes.</p> <p>Considerar la reducción gradual de los esteroides si la exposición total a los corticoides es superior a 3 días.</p> <p>Considerar la administración de medicación no sedante, anticonvulsivantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones.</p>
<p>Grado 3</p> <p>Puntuación ICE-0-2^b (Si la puntuación ICE es 0, pero el paciente se puede despertar [p. ej., despierto con afasia global] y puede realizar una evaluación)</p> <p>o disminución del nivel de consciencia: se despierta solo ante estímulo táctil,</p> <p>o convulsiones, ya sea:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cualquier convulsión clínica, parcial o generalizada, que se resuelva rápidamente, o • crisis no convulsiva en el EEG que se resuelva al intervenir, <p>o aumento de la presión</p>	<p>Administrar 10 mg-20 mg de dexametasona^c por vía intravenosa cada 6 horas.</p> <p>Si no se observa mejoría después de 48 horas o la toxicidad neurológica empeora, aumentar la dosis de dexametasona^c al menos a 20 mg por vía intravenosa cada 6 horas; reducir gradualmente la dosis durante 7 días,</p> <p>O aumentar a dosis altas de metilprednisolona (1 g/día, repetir cada 24 horas si es necesario; reducir gradualmente la dosis como esté clínicamente indicado).</p> <p>Considerar la administración de medicación no sedante, anticonvulsivante (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones.</p>

<p>Grado 4</p> <p>Puntuación ICE-0^b (el paciente no se puede despertar y no puede realizar la evaluación ICE)</p> <p>o disminución del nivel de consciencia ya sea:</p> <ul style="list-style-type: none"> • que el paciente no se puede despertar o necesita estímulos táctiles vigorosos o repetitivos para despertarse, o • estupor o coma, <p>o convulsiones, ya sea:</p> <ul style="list-style-type: none"> • convulsión prolongada potencialmente mortal (> 5 min), o • convulsiones clínicas o eléctricas repetitivas sin volver a la situación basal entremedias, <p>o hallazgos motores^c:</p> <ul style="list-style-type: none"> • debilidad motora focalizada profunda tal como hemiparesia o paraparesia, <p>o aumento de la PIC/edema cerebral con signos/síntomas tales como:</p> <ul style="list-style-type: none"> • edema cerebral difuso en la neuroimagen, o • postura de descerebración o decorticación, o • parálisis del VI par craneal, o • papiledema, o • tríada de Cushing 	<p>Administrar 10 mg-20 mg de dexametasona^c por vía intravenosa cada 6 horas.</p> <p>Si no se observa mejoría después de 24 horas o la toxicidad neurológica empeora, aumentar a una dosis alta de metilprednisolona (1-2 g/día, repetir cada 24 horas si es necesario; reducir gradualmente la dosis como esté clínicamente indicado).</p> <p>Considerar la administración de medicación no sedante, anticonvulsivante (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones.</p> <p>Si se sospecha de un aumento de la PIC/edema cerebral, considerar la instauración de hiperventilación y tratamiento hiperosmolar. Administrar dosis altas de metilprednisolona (1-2 g/día, repetir cada 24 horas si es necesario; reducir gradualmente la dosis como esté clínicamente indicado) y considerar consultar a neurología y/o neurocirugía.</p>
---	--

EEG = Electroencefalograma; ICE = Encefalopatía asociada a células inmunofectoras

Nota: El grado y el manejo del ICANS están determinados por el acontecimiento más grave (puntuación ICE, nivel de consciencia, convulsiones, hallazgos motores, elevación de la PIC/edema cerebral), no atribuible a ninguna otra causa.

a. Criterios de la ASTCT 2019 para la clasificación de la toxicidad neurológica (Lee *et al.*, 2019).

Atención: contar hacia atrás desde 100 de diez en diez	1
---	---

- ^a Puntuación de la herramienta ICE:
- Puntuación 10: sin deterioro
 - Puntuación 7-9: ICANS de grado 1
 - Puntuación 3-6: ICANS de grado 2
 - Puntuación 0-2: ICANS de grado 3

Toxicidad neurológica: aparición de signos y síntomas de parkinsonismo
 Puntuación ICE: ICANS de grado 4
 En los ensayos con CARVYKTI se ha notificado toxicidad neurológica motora y neurocognitiva con signos y síntomas de parkinsonismo. Se observó un grupo de síntomas con un inicio variable, que abarcaba más de un dominio de síntomas, incluyendo el movimiento (p. ej., micrografía, temblor, bradicinesia, rigidez, postura encorvada, marcha arrastrando los pies), cognitivos (p. ej., pérdida de memoria, alteración de la atención, confusión) y cambios de personalidad (p. ej., expresión facial disminuida, afecto plano, facies parkinsoniana, apatía), a menudo con un inicio sutil (p. ej., micrografía, afecto plano), que en algunos pacientes progresó hasta la incapacidad para trabajar o cuidar de sí mismos. La mayoría de estos pacientes presentaban una combinación de dos o más factores, tales como una elevada carga tumoral al inicio (células plasmáticas de médula ósea $\geq 80\%$ o componente monoclonal sérico ≥ 5 g/dl o cadena ligera libre en suero ≥ 5.000 mg/l), SLC de grado 2 o superior previo, ICANS previo y alta expansión y persistencia de células CAR-T. El tratamiento con levodopa/carbidopa (n = 4), no resultó eficaz para mejorar la sintomatología de estos pacientes.

Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de parkinsonismo cuyo inicio se puede retrasar y manejarse con medidas de soporte.

Síndrome de Guillain-Barré

Después del tratamiento con CARVYKTI se ha notificado síndrome de Guillain-Barré (SGB). Los síntomas notificados incluyen aquellos compatibles con la variante Miller-Fisher de SGB, debilidad motora, alteraciones del habla y polirradiculoneuritis (ver sección 4.8).

Los pacientes deben ser monitorizados para detectar SGB. Se debe evaluar a los pacientes que presenten neuropatía periférica para detectar SGB. En función de la gravedad de la toxicidad, se debe considerar el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IgIV) y el escalado a plasmáferesis.

Neuropatía periférica

En los ensayos de CARVYKTI se ha notificado la aparición de neuropatía periférica, incluyendo neuropatía sensitiva, motora o sensitivomotora.

Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de neuropatías periféricas. En función de la gravedad y la progresión de los signos y síntomas, se debe considerar el manejo con corticoides sistémicos de corta duración.

Parálisis de los pares craneales

En los ensayos con CARVYKTI se ha notificado la aparición de parálisis de los pares craneales 7^o, 3^o, 5^o y 6^o, algunas de las cuales fueron bilaterales, el empeoramiento de la parálisis del par craneal después de la mejoría y la aparición de neuropatía periférica en pacientes con parálisis de los pares craneales.

Se deben vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de parálisis de los pares craneales. En función de la gravedad y la progresión de los signos y síntomas, se puede considerar el manejo con corticoides sistémicos de corta duración.

Citopenias prolongadas y recurrentes

Los pacientes pueden presentar citopenias durante varias semanas después de la quimioterapia de linfodepleción y de la perfusión de CARVYKTI y se deben manejar de acuerdo con las guías locales. En ensayos de CARVYKTI, casi todos los pacientes presentaron una o más reacciones adversas citopénicas de grado 3 o 4. La mediana de tiempo desde la perfusión hasta la primera aparición de la

citopenia de grado 3 o 4 para la mayoría de los pacientes fue de menos de dos semanas y la mayoría de ellos se recuperaron a grado 2 o menos para el día 30 (ver sección 4.8).

Se deben supervisar los recuentos celulares sanguíneos antes y después de la perfusión de CARVYKTI. Para la trombocitopenia, se debe considerar el tratamiento de soporte con transfusiones. La neutropenia prolongada se ha asociado con un mayor riesgo de infección. Los factores de crecimiento mieloide, en particular GM-CSF, pueden empeorar los síntomas del SLC y no se recomiendan durante las primeras 3 semanas después de administrar CARVYKTI o hasta que el SLC se haya resuelto.

Infecciones graves y neutropenia febril

Después de la perfusión de CARVYKTI se produjeron infecciones graves, incluidas infecciones potencialmente mortales o mortales (ver sección 4.8).

Se debe supervisar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección antes y durante el tratamiento con CARVYKTI y se les debe tratar adecuadamente. Se deben administrar antibióticos profilácticos de acuerdo con las guías locales. Se sabe que las infecciones complican el curso y el manejo del SLC concomitante. Los pacientes con una infección activa clínicamente significativa no deben iniciar el tratamiento con CARVYKTI hasta que la infección esté controlada.

En caso de neutropenia febril, se debe evaluar la infección y tratarla adecuadamente con antibióticos de amplio espectro, líquidos y otros tratamientos de soporte, como esté médicamente indicado.

Los pacientes tratados con CARVYKTI pueden tener un riesgo mayor de presentar infecciones graves/mortales por COVID-19. Se debe recordar a los pacientes la importancia de las medidas de prevención.

Reactivación viral

En pacientes tratados con medicamentos dirigidos contra los linfocitos B se puede producir una reactivación del VHB, que en algunos casos produce hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y la muerte.

Actualmente no hay experiencia en la fabricación de CARVYKTI para pacientes que dan positivo para el VIH, el VHB activo o el VHC activo. La detección de VHB, VHC y VIH y otros agentes infecciosos se debe realizar antes de obtener las células para la fabricación (ver sección 4.2).

Se ha notificado la reactivación del virus John Cunningham (JC), causante de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), en pacientes tratados con CARVYKTI que también han recibido tratamiento previo con otros medicamentos inmunosupresores. Se han notificado casos con desenlace mortal.

Hipogammaglobulinemia

En pacientes a los que se administra CARVYKTI se puede producir hipogammaglobulinemia.

Los niveles de inmunoglobulina se deben monitorizar después del tratamiento con CARVYKTI; se debe administrar IgIV para niveles de IgG < 400 mg/dl. Manejar de acuerdo con las guías estándares, incluyendo la profilaxis con antibióticos o antivirales y la vigilancia de infección.

Enterocolitis inmunomediada

Los pacientes pueden desarrollar enterocolitis inmunomediada, que puede aparecer varios meses después de la perfusión de Carvykti. Algunos casos pueden ser refractarios al tratamiento con corticosteroides, y puede ser pertinente tener en cuenta otras opciones de tratamiento. Se produjeron acontecimientos de perforación gastrointestinal, incluidos desenlaces mortales.

Neoplasias malignas secundarias incluyendo las de origen mieloide y de células T

Los pacientes tratados con CARVYKTI pueden desarrollar neoplasias malignas secundarias. Se han notificado neoplasias malignas de células T después del tratamiento de neoplasias hematológicas con terapia de células T con CAR dirigidas a BCMA o CD19, incluyendo CARVYKTI.

Se han notificado neoplasias malignas de células T, incluyendo neoplasias CAR-positivas, en el plazo de semanas y hasta varios años después de la administración de una terapia de células T con CAR dirigida a CD19 o BCMA dirigida. Se han producido desenlaces mortales.

Se debe vigilar a los pacientes de por vida para detectar neoplasias malignas secundarias. En caso de que se produzca una neoplasia maligna secundaria, se debe poner en contacto con la empresa para informar y obtener instrucciones sobre las muestras del paciente que se deben recoger para la prueba de malignidad secundaria de origen en células T. En pacientes con infección por VIH, se debe contactar a la empresa para la prueba de malignidades secundarias, incluyendo a las que no sean de origen de células T.

Se han producido casos de síndrome mielodisplásico (SMD) y leucemia mieloide aguda (LMA), incluyendo casos con desenlaces mortales, en pacientes después de la perfusión de CARVYKTI (ver sección 4.8).

Interferencia con las pruebas virológicas

Debido a los intervalos limitados y cortos en los que la información genética es idéntica entre el vector lentiviral utilizado para crear CARVYKTI y el VIH, algunas pruebas de ácidos nucleicos (NAT) del VIH pueden dar un resultado falso positivo.

Donación de sangre, órganos, tejidos y células

Los pacientes tratados con CARVYKTI no deben donar sangre, órganos, tejidos ni células para trasplante. Esta información se proporciona en la Tarjeta de Información para el Paciente que debe entregarse a éste.

Hipersensibilidad

La perfusión de CARVYKTI puede producir reacciones alérgicas. Reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia, pueden ocurrir debido al dimetilsulfóxido (DMSO) o la kanamicina residual presentes en CARVYKTI. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes durante 2 horas tras la perfusión para detectar signos y síntomas de una reacción grave. Se debe tratar rápidamente y manejar a los pacientes de manera adecuada en función de la gravedad de la reacción de hipersensibilidad.

Seguimiento a largo plazo

Se espera que se incluyan y se haga seguimiento de los pacientes en un registro para comprender mejor la seguridad y la eficacia a largo plazo de CARVYKTI.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas con CARVYKTI.

La administración conjunta de fármacos que se sabe que inhiben la función de los linfocitos T no se ha estudiado formalmente. La administración conjunta de fármacos que se sabe que estimulan la función de los linfocitos T no se ha investigado y los efectos son desconocidos.

Algunos pacientes en los ensayos clínicos con CARVYKTI necesitaron tocilizumab, corticoides y anakinra para tratar el SLC. CARVYKTI sigue expandiéndose y persiste después de la administración de tocilizumab. En el estudio MMY2001, los pacientes tratados con tocilizumab (n = 68) tuvieron una $C_{\text{máx}}$ y un AUC_{0-28d} de CARVYKTI un 81 % y un 72 % superiores, respectivamente, en comparación con los pacientes (n = 29) que no recibieron tocilizumab. Los pacientes que recibieron corticoides (n = 28) tuvieron una $C_{\text{máx}}$ y un AUC_{0-28d} un 75 % y un 112 % superiores, respectivamente, en comparación con los pacientes que no recibieron corticoides (n = 69). Además, los pacientes que recibieron anakinra (n = 20) tuvieron una $C_{\text{máx}}$ y un AUC_{0-28d} un 41 % y un 72 % superiores, respectivamente, en comparación con los pacientes que no recibieron anakinra (n = 77). En el estudio MMY3002, los resultados relacionados con tocilizumab y corticoides fueron consistentes con el estudio MMY2001.

Vacunas vivas

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas víricas vivas durante o después del tratamiento con CARVYKTI. Como medida de precaución, no se recomienda la vacunación con vacunas víricas vivas durante al menos 6 semanas antes del inicio de la quimioterapia de linfodepleción, durante el tratamiento con CARVYKTI y hasta la recuperación inmunitaria después del tratamiento con CARVYKTI.

6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Antes de iniciar el tratamiento con CARVYKTI se debe verificar el estado de embarazo en las mujeres en edad fértil.

No hay suficientes datos de exposición para recomendar la duración de la anticoncepción después del tratamiento con CARVYKTI.

En los ensayos clínicos, se recomendó a las mujeres en edad fértil que utilizaran un método anticonceptivo altamente eficaz, y a los hombres con parejas en edad fértil o que estaban embarazadas se les pidió que usaran un método anticonceptivo de barrera hasta un año después de que el paciente hubiese recibido CARVYKTI.

Consulte la ficha técnica de la quimioterapia de linfodepleción para saber si es necesaria la anticoncepción en los pacientes que la reciben.

Embarazo

No hay datos disponibles sobre el uso de CARVYKTI en mujeres embarazadas. No se han realizado con CARVYKTI estudios de toxicidad para la reproducción y el desarrollo en animales. No se conoce si CARVYKTI puede pasar al feto y causar toxicidad fetal.

Así pues, CARVYKTI no se recomienda en mujeres embarazadas ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos. Se debe advertir a las mujeres embarazadas que puede haber riesgos para el feto. El embarazo después del tratamiento con CARVYKTI se debe comentar con el médico responsable.

Las mujeres embarazadas que han recibido CARVYKTI pueden tener hipogammaglobulinemia. En los recién nacidos de madres tratadas con CARVYKTI se debe considerar la evaluación de los niveles de inmunoglobulinas.

Lactancia

Se desconoce si CARVYKTI se excreta en la leche materna. Se debe advertir a las mujeres que están amamantando acerca del posible riesgo para el lactante.

Después de la administración de CARVYKTI, la decisión de amamantar se debe comentar con el médico responsable.

Fertilidad

No hay datos sobre el efecto de CARVYKTI en la fertilidad. Los efectos de CARVYKTI sobre la fertilidad en ambos sexos no se han evaluado en los estudios con animales (ver sección 5.3).

7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de CARVYKTI sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. Debido a la posibilidad de acontecimientos neurológicos, los pacientes que reciben CARVYKTI corren el riesgo de sufrir alteración o disminución de la consciencia o coordinación en las 8 semanas posteriores a la perfusión de CARVYKTI (ver sección 4.4). Se debe advertir a los pacientes que se abstengan de conducir y participar en tareas o actividades peligrosas, como manejar maquinaria pesada o potencialmente peligrosa durante este periodo inicial, y en el caso de una nueva aparición de cualquier síntoma neurológico.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de CARVYKTI se evaluó en 396 pacientes adultos con mieloma múltiple a los que se perfundió CARVYKTI en tres ensayos clínicos abiertos: estudio MMY2001 (N = 106), que incluyó pacientes de la cohorte principal de la fase 1b/2 (Estados Unidos; n = 97) y una cohorte adicional (Japón; n = 9), el estudio fase 2 MMY2003 (N = 94) y el estudio fase 3 MMY3002 (N = 196). Los pacientes que completen los estudios MMY2001, MMY2003 o MMY3002 podrán ser incluidos en otro estudio de seguimiento a largo plazo (MMY4002).

Las reacciones adversas más frecuentes de CARVYKTI ($\geq 20\%$) fueron neutropenia (90 %), pirexia (85 %), SLC (83 %), trombocitopenia (60 %), anemia (60 %), dolor musculoesquelético (40 %), linfopenia (38 %), fatiga (35 %), leucopenia (34 %), hipotensión (34 %), hipogammaglobulinemia (33 %), diarrea (32 %), infección del tracto respiratorio superior (32 %), aumento de transaminasas (26 %), cefalea (25 %), náuseas (23 %) y tos (22 %).

Se produjeron reacciones adversas graves en el 44 % de los pacientes; las reacciones adversas graves notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes fueron SLC (11 %), neumonía (9 %), sepsis (5 %), infección vírica (5 %), neutropenia (4 %), parálisis de los pares craneales (4 %), ICANS (4 %), encefalopatía (3 %), infección del tracto respiratorio superior (3 %), infecciones bacterianas (2 %), gastroenteritis (2 %), neutropenia febril (2 %), trombocitopenia (2 %), linfocitosis hemofagocítica (2 %), disfunción motora (2 %), disnea (2 %), diarrea (2 %) e insuficiencia renal (2 %).

Las reacciones adversas no hematológicas de grado ≥ 3 más frecuentes ($\geq 5\%$) fueron aumento de transaminasas (11 %), neumonía (11 %), neutropenia febril (8 %), sepsis (7 %), pirexia (7 %), aumento de la gamma-glutamilttransferasa (6 %), hipotensión (6 %), infección bacteriana (5 %) e hipogammaglobulinemia (5 %).

Las anomalías hematológicas de grado ≥ 3 más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron neutropenia (89 %), trombocitopenia (45 %), anemia (44 %), linfopenia (36 %) y leucopenia (33 %).

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 4 se resumen las reacciones adversas que se produjeron en los pacientes a los que se administró CARVYKTI.

Las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, dentro de cada clasificación por órganos y sistemas. Dentro de cada grupo de frecuencia, cuando sea relevante, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente mediante la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 4: Reacción adversa en pacientes con mieloma múltiple tratados con CARVYKTI

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa	Incidencia (%)	
			Todos los grados	grado ≥ 3
Infecciones e infecciónes	Muy frecuentes	Infección bacteriana [#]	14	5
		Infección del tracto respiratorio superior [*]	32	2
		Infección viral [*]	19	4
		Neumonía [#]	14	11
	Frecuentes	Sepsis ^{1#}	9	7
		Gastroenteritis ²	6	1
		Infección del tracto urinario ³	5	2
		Infección fúngica [*]	3	< 1

especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Poco frecuentes	Neoplasia maligna secundaria de origen de células T	1	1
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Neutropenia*	90	89
		Trombocitopenia	60	45
		Anemia ⁴	60	44
		Leucopenia	34	33
		Linfopenia	38	36
		Coagulopatía ⁵	12	3
	Frecuentes	Neutropenia febril	8	8
	Linfocitosis	3	1	
Trastornos del sistema inmunológico	Muy frecuentes	Hipogammaglobulinemia*	33	5
		Síndrome de liberación de citocinas [#]	83	4
	Frecuentes	Linfocitosis hemofagocítica [#]	3	2
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Hipocalcemia	16	3
		Hipofosfatemia	17	4
		Apetito disminuido	16	1
		Hipopotasemia	17	2
		Hipoalbuminemia	11	< 1
		Hiponatremia	10	2
		Hipomagnesemia	12	< 1
Hiperferritinemia ⁶	10	2		
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Delirio ⁷	3	< 1
		Cambios de personalidad ⁸	3	1
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Encefalopatía ^{9#}	14	3
		Síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmuno-efectoras [#]	11	2
		Disfunción motora ¹⁰	13	2
		Mareo*	13	1
		Cefalea	25	0
		Trastorno del sueño ¹¹	10	1
	Frecuentes	Afasia ¹²	5	< 1
		Parálisis de los pares	7	1

		Estreñimiento	15	0
	Frecuentes	Dolor abdominal*	9	0
		Enterocolitis inmunomediada		
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hiperbilirrubinemia	3	1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción cutánea*	9	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético*	40	3
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Insuficiencia renal ²¹	7	4
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia	85	7
		Fatiga*	35	4
		Escalofríos	15	0
		Edema ²²	16	1
		Dolor*	11	1
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Elevación de transaminasas*	26	11
		Gamma glutamiltransferasa elevada	10	6
		Proteína C reactiva elevada	7	1
	Frecuentes	Fosfatasa alcalina en sangre aumentada	8	3

Las reacciones adversas se notifican utilizando la versión 26.1 de MedDRA

Incluye desenlace(s) mortal(es).

* Basado en término agrupado.

- 1 La sepsis incluye bacteriemia, sepsis bacteriana, sepsis por Candida, bacteriemia relacionada con el dispositivo, bacteriemia enterocócica, sepsis enterocócica, sepsis por Haemophilus, sepsis neutropénica, bacteriemia por pseudomonas, sepsis por pseudomonas, sepsis, shock séptico, bacteriemia estafilocócica, sepsis estreptocócica, candida sistémica y urosepsis.
- 2 La gastroenteritis incluye enterocolitis bacteriana, enterocolitis infecciosa, enterocolitis vírica, infección por enterovirus, gastroenteritis, gastroenteritis criptosporídica, gastroenteritis por rotavirus, gastroenteritis por *Salmonella*, gastroenteritis vírica, gastroenteritis por *Escherichia coli*, infección gastrointestinal e infección en el intestino grueso.
- 3 La infección del tracto urinario incluye cistitis, infección del tracto urinario por *Escherichia*, infección del tracto urinario, infección bacteriana del tracto urinario e infección vírica del tracto urinario.
- 4 La anemia incluye anemia, anemia hipocrómica, anemia por deficiencia de hierro y palidez.
- 5 La coagulopatía incluye tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado, fibrinógeno en sangre disminuido, test de coagulación anormal, tiempo de coagulación prolongado, coagulopatía, coagulación intravascular diseminada, hipofibrinogenemia, aumento del ratio internacional normalizado, nivel de protrombina aumentado y tiempo de protrombina prolongado.
- 6 La hiperferritinemia incluye hiperferritinemia y elevación de la ferritina en suero.
- 7 El delirio incluye agitación, delirio, desorientación, estado de ánimo eufórico, alucinación, irritabilidad e inquietud.
- 8 Los cambios de personalidad incluyen inestabilidad afectiva, apatía, afecto plano, indiferencia, cambio en la personalidad y expresión facial reducida.
- 9 La encefalopatía incluye amnesia, bradifrenia, trastorno cognitivo, estado confusional, nivel de consciencia disminuido, alteración de la atención, encefalopatía, letargia, deterioro de la memoria, deterioro mental, cambios de estado mental, retraso psicomotor y respuesta lenta a los estímulos.
- 10 La disfunción motora incluye bradicinesia, rigidez en rueda dentada, coordinación anormal, agrafia, disgrafia, trastorno extrapiramidal, ptosis palpebral, micrografía, disfunción motora, rigidez muscular, espasmos musculares, tensión muscular, debilidad muscular, mioclonos parkinsonismo, postura anormal y estereotipia.
- 11 El trastorno del sueño incluye hipersomnia, insomnio, trastorno del sueño y somnolencia.
- 12 La afasia incluye afasia, disartria, habla enlentecida y trastorno del habla.
- 13 La parálisis de los pares craneales incluyen la parálisis de Bell, la parálisis de par craneal, alteración del nervio facial, la parálisis facial, la paresia facial, la parálisis del III par craneal, la parálisis trigeminal y la parálisis del VI par craneal.
- 14 La paresia incluye paresia, hemiparesia y parálisis del nervio peroneo.
- 15 La ataxia incluye ataxia, trastorno del equilibrio, dismetría y alteración de la marcha.
- 16 La neuropatía periférica incluye neuropatía periférica, neuropatía motora periférica, neuropatía sensitivomotora periférica, neuropatía sensitiva periférica y polineuropatía.
- 17 Las arritmias cardíacas incluyen fibrilación auricular, aleteo auricular, bloqueo auriculoventricular completo, bloqueo auriculoventricular de segundo grado, taquicardia supraventricular, extrasístoles ventriculares y taquicardia ventricular.
- 18 La hemorragia incluye hemorragia en la localización de un catéter, hemorragia cerebral, hemorragia conjuntival, contusión, epistaxis, contusión del ojo, hemorragia gastrointestinal, hematemesis, hematoquecia, hematoma, hematuria, hemoptisis, hematoma en el lugar de la perfusión, hemorragia digestiva baja, contusión oral, hemorragia posprocedimiento, hemorragia pulmonar, hemorragia retiniana, hemorragia retroperitoneal, hemorragia subaracnoidea y hematoma subdural.
- 19 La disnea incluye insuficiencia respiratoria aguda, disnea, disnea de esfuerzo, insuficiencia respiratoria, taquipnea y sibilancias.
- 20 La diarrea incluye colitis y diarrea.
- 21 La insuficiencia renal incluye lesión renal aguda, creatinina en sangre elevada, enfermedad renal crónica, insuficiencia renal y deterioro renal.
- 22 El edema incluye edema facial, retención de líquidos, edema generalizado, hipervolemia, edema localizado, edema, edema periférico, edema del paladar, edema periorbitario, hinchazón periférica, congestión pulmonar, edema pulmonar, edema escrotal e hinchazón de la lengua.

De los 196 pacientes del estudio MMY3002, 20 pacientes que tenían enfermedad de alto riesgo progresaron de forma temprana y rápida con el tratamiento puente antes de la perfusión de CARVYKTI y recibieron CARVYKTI como tratamiento posterior (ver sección 5.1). En estos pacientes, se notificó TMN en un paciente (5 %) de gravedad leve (grado 1 o 2). Se notificó una tasa más alta de pacientes con SLC de grado 3 y 4 (25 %), incluidos acontecimientos de SLC complicados con HLH (10 %) o CID (10 %). El ICANS fue notificado en una mayor tasa (35 %) y gravedad (10 %) para grado 3. Cinco pacientes fallecieron a causa de acontecimientos mortales relacionados con CARVYKTI (2 debido a hemorragia en el contexto de la HLH o CID y 3 debido a infecciones mortales).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Síndrome de liberación de citocinas

En el 83 % de los pacientes (n = 330) se notificó SLC; el 79 % (n = 314) de los pacientes tuvieron episodios de SLC que fueron de grado 1 o grado 2, el 4 % (n = 15) de los pacientes tuvieron episodios de SLC grado 3 o grado 4 y < 1 % (n = 1) de los pacientes tuvieron un episodio de SLC de grado 5. El 98 % de los pacientes (n = 324) se recuperó del SLC. La duración del SLC fue de ≤ 18 días para todos los pacientes excepto uno, que tuvo una duración del SLC de 97 días, complicado por un HLH secundario con posterior desenlace mortal. Los signos o síntomas más frecuentes (≥ 10 %) asociados con el SLC incluyeron pirexia (82 %), hipotensión (28 %), aspartato aminotransferasa (AST) elevada (12 %) e hipoxia (10 %). Ver sección 4.4 para obtener orientación sobre la monitorización y el manejo.

Toxicidades neurológicas

Se produjo toxicidad neurológica en el 23 % de los pacientes (n = 90); el 6 % (n = 22) de los pacientes tuvieron toxicidad neurológica de grado 3 o grado 4 y el 1 % (n = 3) de los pacientes tuvieron toxicidad neurológica de grado 5 (uno debido a ICANS, uno debido a la toxicidad neurológica con parkinsonismo en curso y uno debido a encefalopatía). Además, once pacientes tuvieron desenlaces mortales con toxicidad neurológica en curso en el momento de la muerte; ocho muertes se debieron a infección (incluyendo dos muertes en pacientes con signos y síntomas en curso de parkinsonismo, como se analiza a continuación) y una muerte de cada tipo se debió a una insuficiencia respiratoria, parada cardiorrespiratoria y hemorragia intraparenquimatosa. Ver sección 4.4 para conocer las guías de monitorización y manejo.

Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS)

En los estudios agrupados (N = 396), se produjo ICANS en el 11 % de los pacientes (n = 45) con un 2 % (n = 8) presentando ICANS de grado 3 o 4 y < 1 % (n = 1) ICANS de grado 5. Los síntomas incluyeron afasia, habla lenta, disgrafía, encefalopatía, nivel de consciencia disminuido y estado confusional. La mediana de tiempo desde la perfusión de CARVYKTI hasta la primera aparición de ICANS fue de 8 días (intervalo: 2 a 15 días, excepto 1 paciente con aparición a los 26 días) y la mediana de duración fue de 3 días (intervalo: 1 a 29 días, excepto 1 paciente que tuvo un desenlace mortal posterior a los 40 días).

Toxicidad motora y neurocognitiva con signos y síntomas de parkinsonismo

De los 90 pacientes en los estudios agrupados (N = 396) que experimentaron alguna neurotoxicidad, nueve pacientes varones experimentaron toxicidad neurológica con varios signos y síntomas de parkinsonismo distinto del ICANS. Los grados máximos de toxicidad del parkinsonismo fueron: grado 1 (n = 1), grado 2 (n = 2), grado 3 (n = 6). La mediana de aparición del parkinsonismo fue de 38,0 días (intervalo: 14 a 914 días) desde la perfusión de CARVYKTI. Un paciente (grado 3) falleció por toxicidad neurológica con parkinsonismo en curso 247 días después de la administración de CARVYKTI, y dos pacientes (grado 2 y grado 3) con parkinsonismo en curso fallecieron a causa de infección 162 y 119 días después de la administración de CARVYKTI. Un paciente se recuperó (grado 3). En los 5 pacientes restantes, los síntomas de parkinsonismo continuaron hasta 996 días después de la administración de CARVYKTI. Todos los 9 pacientes tenían antecedentes de SLC previo (n = 1 grado 1; n = 6 grado 2; n = 1 grado 3; n = 1 grado 4), mientras que 6 de los 9 pacientes tenían ICANS previo (n = 5 grado 1; n = 1 grado 3).

Síndrome de Guillain-Barré

En los estudios agrupados (N = 396), se notificó un paciente que desarrolló SGB después del tratamiento con CARVYKTI. Aunque los síntomas de SGB mejoraron después de recibir tratamiento con esteroides e IgIV, el paciente murió 139 días después de la administración de CARVYKTI debido a una encefalopatía posterior a una gastroenteritis con síntomas de SGB en curso.

Neuropatía periférica

En los estudios agrupados (N = 396), 28 pacientes desarrollaron neuropatía periférica, que se presentó como neuropatía sensitiva, motora o sensitivomotora. La mediana de tiempo de aparición de los síntomas fue de 58 días (intervalo: 1 a 914 días), la mediana de duración de las neuropatías periféricas

fue de 142 días (intervalo: 1 a 1 062 días), incluyendo los pacientes con neuropatía en curso. De estos 28 pacientes, 5 experimentaron neuropatía periférica de grado 3 o 4 (que se resolvió en 1 paciente sin tratamiento notificado y que continuó en los otros 4 pacientes, incluyendo un paciente que había mejorado después del tratamiento con dexametasona). De los 23 restantes con neuropatía periférica \leq grado 2, ésta se resolvió sin tratamiento notificado en 7 pacientes y después del tratamiento con duloxetina en 3 pacientes y continuó en los otros 9 pacientes.

Parálisis de los pares craneales

En los estudios agrupados (N = 396), 27 pacientes experimentaron parálisis de los pares craneales. La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 22 días (intervalo: 17 a 101 días) después de la perfusión de CARVYKTI y la mediana de tiempo hasta la resolución fue de 61 días (intervalo: 1 a 443 días) después de la aparición de los síntomas.

Citopenias prolongadas y recurrentes

Las citopenias de grado 3 o 4 en el día 1 después de la administración que no se resolvieron a grado 2 o menor el día 30 después de la perfusión de CARVYKTI, incluyeron trombocitopenia (33 %), neutropenia (28 %), linfopenia (25 %) y anemia (3 %). El día 60 después de la administración de CARVYKTI, el 23 %, el 21 %, el 7 % y el 4 % de los pacientes presentaron linfopenia, neutropenia, anemia y trombocitopenia de grado 3 o 4, respectivamente, después de la recuperación inicial de su citopenia de grado 3 o 4.

En la tabla 5 se enumeran las incidencias de citopenias de grado 3 o grado 4 que se produjeron después de la administración y que no se resolvieron a grado 2 o menor el día 30 y el día 60, respectivamente.

Tabla 5: Incidencias de citopenias prolongadas y recurrentes después del tratamiento con CARVYKTI (N = 396)

	Grado 3/4 (%) después de la administración del Día 1	Grado inicial 3/4 (%) no recuperado ^a a \leq Grado 2 el Día 30	Grado inicial 3/4 (%) no recuperado ^a a \leq Grado 2 el Día 60	Incidencia de Grado 3/4 (%) > Día 60 (después de la recuperación inicial) del Grado
^a El resultado analítico con el peor grado de toxicidad se utiliza para un día natural. Definición de recuperación: haber 2 resultados consecutivos de grado \leq 2 en días diferentes si el periodo de recuperación es de \leq 10 días.				
Notas: En el análisis se incluyen los resultados analíticos evaluados después del día 1 hasta el día 100 para NCI-CTCAE v3.1 y NCI-CTCAE v4.03, el día 112 para NCI-CTCAE v4.03, el inicio del siguiente tratamiento, lo que primero ocurra.				
Trombocitopenia grado 3/4: recuento de plaquetas $< 50,000$ células/ul.	112 (28.2%)	76 (19.0%)	76 (19.0%)	14 (4.0%)
Neutropenia grado 3/4: recuento de neutrófilos $< 1,000$ células/ul.	81 (20.5%)	44 (11.0%)	44 (11.0%)	81 (21.0%)
Linfopenia grado 3/4: recuento de linfocitos $< 0.5 \times 10^9$ células/ul.	91 (23.0%)	45 (11.3%)	45 (11.3%)	91 (23.0%)
Anemia: grado 3: hemoglobina < 8 g/dl. Grado 4 no definido por la cifra de laboratorio según NCI-CTCAE v3.1.	10 (3.0%)	10 (3.0%)	10 (3.0%)	26 (7.0%)
Los datos se basan en el número de pacientes tratados.				

Infecciones graves

Se produjeron infecciones en el 54 % de los pacientes (n = 213); el 18 % de los pacientes (n = 73) presentó infecciones de grado 3 o grado 4 y se produjeron infecciones mortales (neumonía por COVID-19, neumonía, sepsis, colitis por *Clostridium difficile*, shock séptico, aspergilosis broncopulmonar, sepsis por Pseudomonas, sepsis neutropénica y absceso pulmonar) en el 4 % de los pacientes (n = 17). Las infecciones de grado 3 o superiores notificadas con más frecuencia (\geq 2 %) fueron neumonía, neumonía por COVID-19 y sepsis. Se observó neutropenia febril en el 6 % de los pacientes con el 2 % presentando neutropenia febril grave.

Ver sección 4.4 para obtener orientación sobre la monitorización y el manejo.

Hipogammaglobulinemia

En los estudios agrupados (N = 396), en el 34 % de los pacientes se produjo hipogammaglobulinemia, con el 5 % de los pacientes presentando hipogammaglobulinemia de grado 3. Los niveles de laboratorio de IgG cayeron por debajo de 500 mg/dl después de la perfusión en el 91 % (360/396) de los pacientes tratados con CARVYKTI. La hipogammaglobulinemia, ya sea como una reacción adversa o como un nivel de IgG en la analítica por debajo de 500 mg/dl, se produjo en el 92 % (364/396) de los pacientes después de la perfusión. El 58 % de los pacientes recibieron IgIV después de la administración de CARVYKTI a causa de una reacción adversa o como profilaxis. Ver sección 4.4 para obtener orientación sobre la monitorización y el manejo.

Inmunogenicidad

Se ha evaluado la inmunogenicidad de CARVYKTI mediante un ensayo validado para la detección de anticuerpos de unión contra CARVYKTI antes de administrar la dosis y en diferentes momentos después de la perfusión. En los estudios agrupados (n = 363), el 23 % (83/363) de los pacientes con muestras adecuadas resultaron positivos a los anticuerpos anti-CAR surgidos durante el tratamiento. . No hubo ninguna prueba clara de que los anticuerpos anti-CAR observados afectaran a la cinética de expansión inicial y persistencia, eficacia o seguridad de CARVYKTI.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

No hay datos sobre los signos o las secuelas de una sobredosis de CARVYKTI.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, otros agentes antineoplásicos, código ATC: L01XL05

Mecanismo de acción

CARVYKTI es una inmunoterapia de linfocitos T autólogos modificados genéticamente dirigidos contra BCMA, que requiere la reprogramación de los linfocitos T del propio paciente con un transgén que codifica un receptor quimérico para el antígeno (CAR) que identifica y elimina las células que expresan el BCMA. El BCMA se expresa principalmente en la superficie de las células de línea B malignas del mieloma múltiple, así como en los linfocitos B y en las células plasmáticas en fase tardía. La proteína CAR de CARVYKTI presenta dos anticuerpos de dominio único dirigidos al BCMA que se han diseñado para conferir una alta avidéz contra el BCMA humano, un dominio coestimulador 4-1BB y un dominio citoplásmico de señalización de CD3-zeta (CD3ζ). Al unirse a las células que expresan BCMA, el CAR promueve la activación y expansión de los linfocitos T y la eliminación de las células con expresión de BCMA.

Efectos farmacodinámicos

Los experimentos de cocultivo *in vitro* demostraron que la citotoxicidad mediada por ciltacabtagén autoleucel y la liberación de citocinas (interferón-gamma, [IFN-γ], factor de necrosis tumoral alfa [TNF-α], interleucina [IL] -2) eran dependientes del BCMA.

Eficacia clínica y seguridad

CARTITUDE-1 (estudio MMY2001)

MMY2001 fue un estudio de fase 1b/2, multicéntrico, de un solo grupo, abierto, que evaluaba la eficacia y la seguridad de CARVYKTI en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario que habían recibido con anterioridad al menos 3 líneas de tratamiento contra el mieloma, incluido un inhibidor del proteasoma, un agente inmunomodulador y un anticuerpo anti-CD38, y cuya enfermedad había progresado durante o en un plazo de 12 meses después de la última línea de tratamiento. Se excluyeron del ensayo los pacientes con antecedentes conocidos activos o previos de enfermedad importante del sistema nervioso central (SNC), incluido mieloma múltiple con afectación del SNC, pacientes previamente expuestos a otros tratamientos dirigidos contra el BCMA, trasplante hematopoyético alogénico en los 6 meses anteriores a la aféresis o tratamiento activo con inmunosupresores, aclaramiento de creatinina < 40 ml/min, concentración absoluta de linfocitos < 300/ μ l, transaminasas hepáticas > 3 veces el límite superior de la normalidad, fracción de eyección cardíaca < 45 % o con una infección grave activa.

En total, 113 pacientes se sometieron a leucaféresis; se fabricó CARVYKTI para todos los pacientes. Dieciséis pacientes no recibieron tratamiento con CARVYKTI (n = 12 después de la leucaféresis y n = 4 después del tratamiento de linfodepleción), debido al abandono del estudio por el paciente (n = 5), a progresión de la enfermedad (n = 2) o a la muerte (n = 9).

De los 97 pacientes tratados, la mediana de tiempo desde el día posterior a la recepción del material de leucaféresis en la planta de fabricación hasta la liberación del medicamento para la perfusión fue de 29 días (intervalo: 23 a 64 días) y la mediana de tiempo desde la leucaféresis inicial hasta la perfusión de CARVYKTI fue de 47 días (intervalo: 41 a 167 días).

Después de la leucaféresis y antes de la administración de CARVYKTI, 73 de los 97 pacientes (75 %) recibieron un tratamiento puente. Los fármacos más comúnmente utilizados como tratamiento puente (≥ 20 % de los pacientes) incluyeron dexametasona: 62 pacientes (63,9 %), bortezomib: 26 pacientes (26,8 %), ciclofosfamida: 22 pacientes (22,7 %) y pomalidomida: 21 pacientes (21,6 %).

CARVYKTI se administró como una única perfusión intravenosa de 5 a 7 días después del inicio de la quimioterapia de linfodepleción (300 mg/m² de ciclofosfamida por vía intravenosa al día y 30 mg/m² de fludarabina por vía intravenosa al día, durante 3 días). Noventa y siete pacientes recibieron CARVYKTI con una mediana de dosis de $0,71 \times 10^6$ linfocitos T-CAR positivos viables/kg (intervalo: 0,51 a $0,95 \times 10^6$ células/kg). Se hospitalizó a todos los pacientes para la perfusión de CARVYKTI y durante un mínimo de 10 días después de la misma.

Tabla 6: Resumen de las características demográficas y basales de los pacientes

Conjunto de análisis	Todos los pacientes tratados (N = 97)	Todos los pacientes sometidos a leucaféresis (N = 113)
Edad (años)		
Categoría, n (%)		
< 65	62 (64)	70 (62)
65 – 75	27 (28)	34 (30)
> 75	8 (8)	9 (8)
Mediana (intervalo)	61,0 (43; 78)	62 (29; 78)
Sexo		
Varón, n (%)	57 (59)	65 (57,5)
Mujer, n (%)	40 (41)	48 (42,5)
Raza		

Nativo de Hawái u otra isla del Pacífico	1 (1)	1 (1)
Blanco	69 (71)	83 (73,5)
Múltiple	0	0
No comunicada	8 (8)	10 (9)
Puntuación ECOG antes de la perfusión, n (%)		
0	39 (40)	55 (49)
1	54 (56)	58 (51)
2	4 (4)	-
Estadificación ISS al inicio del estudio, n (%)		
N	97	58
I	61 (63)	32 (55)
II	22 (23)	21 (36)
III	14 (14)	5 (9)
Aclaramiento de creatinina/TFGe (MDRD) (ml/min/1,73 m²)		
Mediana (intervalo)	88,44 (41,8; 242,9)	73,61 (36,2; 177,8)
Tiempo desde el diagnóstico inicial de mieloma múltiple hasta la inclusión (años)		
Mediana (intervalo)	5,94 (1,6; 18,2)	5,73 (1,0; 18,2)
Presencia de plasmocitomas extramedulares, n (%)		
Sí	13 (13)	NA ^a
No	84 (87)	NA ^a
Riesgo citogenético al inicio del estudio, n (%)		
Riesgo normal	68 (70)	70 (62)
Riesgo elevado	23 (24)	28 (25)
Del17p	19 (20)	22 (19,5)
T(4; 14)	3 (3)	5 (4)
T(14; 16)	2 (2)	3 (3)
Desconocido	6 (6)	15 (13)
Expresión del BCMA tumoral (%)		
Mediana (intervalo)	80 (20; 98)	80 (20; 98)
Número de líneas de tratamiento anteriores para el mieloma múltiple		
Mediana (intervalo)	6 (3; 18)	5 (3; 18)
<p>ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ISS = International Staging System (Sistema internacional de estadificación para el mieloma múltiple); proteasoma; IMiD = fármaco inmunomodulador; TPH = trasplante de progenitores hematopoyéticos; NA = no procede.</p> <p>^aMediana (intervalo) no se evaluaron hasta antes de la linfodepleción.</p>		
Tratamiento previo con IP + IMiD + anticuerpos anti-CD38, n (%)	97 (100)	100 (100)
<p>Los resultados de la eficacia se basaron en la tasa global de respuesta, según lo determinado por la evaluación de un Comité de Revisión Independiente utilizando los criterios del IMWG (ver tabla 7).</p>		
TPH autólogo previo, n (%)	87 (90)	99 (88)
Tabla 7: Resultados de eficacia del estudio MMY2001		
TPH allogenico previo, n (%)	8 (8)	8 (7)
Refractario en cualquier momento al tratamiento previo, n (%)	Todos los pacientes	Todos los pacientes
Refractario a la última línea de tratamiento previa, n (%)	97 (100)	113 (100)
Refractario a IP + IMiD + anticuerpos anti-CD38, n (%)	87 (88)	100 (100)
Refractario a la última línea de tratamiento previa, n (%)	96 (99)	112 (100)
	ente	éresis
	s	(N =

Tasa global de respuesta (RCE^a + MBRP + RP), n (%)	95 (97,9)	95 (84,1)
IC del 95 % (%)	(92,7; 99,7)	(76,0; 90,3)
Respuesta completa estricta (RCE ^a), n (%)	80 (82,5)	80 (70,8)
Muy buena respuesta parcial (MBRP), n (%)	12 (12,4)	12 (10,6)
Respuesta parcial (RP), n (%)	3 (3,1)	3 (2,7)
Duración de la respuesta (DR) (meses) ^b : Mediana (IC del 95 %)	NE (28,3; NE)	-
DR si la mejor respuesta es RCE ^a (meses): Mediana (IC del 95 %)	NE (28,3; NE)	-
Tiempo hasta la respuesta (meses) Mediana (intervalo)	0,95 (0,9; 10,7)	-
Tasa de negatividad de EMR, n (%) IC del 95 % (%)	56 (57,7)	56 (49,6)
IC del 95 % (%)	(47,3; 67,7)	(40,0; 59,1)
Pacientes con EMR negativa con RCE, n (%) ^c	42 (43,3)	42 (37,2)
IC del 95 % (%)	(33,3; 53,7)	(28,3; 46,8)

^a Nota: Prueba de significación de Fisher. Seguimiento de 28 meses. Todas las respuestas completas fueron RCE estrictas.

^b La tasa de DR estimada fue de 60,3 % (IC del 95 %: 49,6 %; 69,5 %) a 24 meses y 51,2 % (IC del 95 %: 39,0 %; 62,4 %) a 36 meses.

^c Solo se tienen en cuenta las evaluaciones de la EMR (umbral de prueba de 10⁻⁵) durante los 3 meses posteriores de alcanzar la RCE hasta la muerte/progresión de tratamiento posterior (exclusivo). Todas las respuestas completas fueron RCE estrictas. La tasa de EMR negativa [IC del 95 % (%) en pacientes evaluables (n = 61) fue del 91,8 % (81,9 %; 97,3 %).

CARTITUDE-4 (estudio MMY3002)

MMY3002 es un ensayo fase 3, aleatorizado, abierto y multicéntrico, que evalúa la eficacia de CARVYKTI en el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario a lenalidomida, que habían recibido con anterioridad al menos 1 línea de tratamiento previa, incluido un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador. Se aleatorizó a un total de 419 pacientes para recibir o bien una secuencia de aféresis, tratamiento puente, tratamiento de linfodepleción y CARVYKTI (n = 208) o bien un estándar de tratamiento que incluía daratumumab, pomalidomida y dexametasona o bortezomib, pomalidomida y dexametasona (n = 211), a elección del médico.

Se excluyeron del ensayo a los pacientes con antecedentes conocidos activos o previos de afectación del sistema nervioso central, signos clínicos de afectación meníngea relacionada con el mieloma múltiple, antecedentes de enfermedad de Parkinson u otro trastorno neurodegenerativo, exposición previa a otros tratamientos anti-BCMA o tratamiento con linfocitos T-CAR dirigido a cualquier diana, trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en el plazo de 6 meses antes de la aféresis o tratamiento en curso con inmunosupresores, o trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos en el plazo de 12 semanas antes de la aféresis.

De los 419 pacientes que fueron aleatorizados (208 a CARVYKTI y 211 a un estándar de tratamiento), el 57 % eran hombres, el 75 % eran caucásicos, el 3 % eran negros o afroamericanos y el 7 % eran hispanos o latinos. La mediana de edad de los pacientes era de 61 años (intervalo: 28 a 80 años). Los pacientes habían recibido una mediana de 2 (intervalo: 1 a 3) líneas de tratamiento previas y el 85 % de los pacientes habían recibido previamente un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH). El 99 % de los pacientes eran refractarios a su última línea de tratamiento previo. El 48 % de los pacientes eran refractarios a un inhibidor del proteasoma (IP) y el 100 % eran refractarios a un agente inmunomodulador.

Los 208 pacientes aleatorizados al grupo de CARVYKTI se sometieron a la aféresis. Tras la aféresis y antes de la administración de CARVYKTI, los 208 pacientes aleatorizados recibieron tratamiento puente (estándar de tratamiento) según lo previsto en el protocolo. De estos 208 pacientes, 12 no recibieron tratamiento con CARVYKTI debido a progresión de la enfermedad (n = 10) o muerte (n = 2) y 20 experimentaron progresión antes de la perfusión de CARVYKTI pero pudieron recibir CARVYKTI como tratamiento posterior.

De los 176 pacientes que recibieron CARVYKTI como tratamiento del estudio, la mediana de tiempo desde el día después de la recepción del material de aféresis en la instalación de fabricación hasta la liberación del producto para perfusión fue de 44 días (intervalo: 25 a 127 días) y la mediana de tiempo desde la primera aféresis hasta la perfusión de CARVYKTI fue de 79 días (intervalo: 45 a 246 días).

CARVYKTI fue administrado en forma de perfusión IV única entre 5 y 7 días después del inicio de la quimioterapia de linfodepleción (ciclofosfamida 300 mg/m² por vía intravenosa al día y fludarabina 30 mg/m² por vía intravenosa al día durante 3 días) a una mediana de dosis de 0,71 × 10⁶ linfocitos T-CAR positivos viables/kg (intervalo: 0,39 a 1,07 × 10⁶ linfocitos/kg).

La variable primaria de eficacia era la supervivencia libre de progresión (SLP) analizada sobre la base del grupo de análisis por intención de tratar. Tras una mediana de seguimiento de 15,9 meses, la mediana de SLP fue de 11,8 meses (IC del 95 %: 9,7; 13,8) para el grupo de estándar de tratamiento y NE (IC del 95 %: 22,8; NE) para el grupo de CARVYKTI (hazard ratio: 0,26 [IC del 95 %: 0,18; 0,38], valor de $p < 0,0001$). La tasa de SLP estimada a los 12 meses fue del 75,9 % (IC del 95 %: 69,4 %; 81,1 %) en el grupo de CARVYKTI y del 48,6 % (IC del 95 %: 41,5 %; 55,3 %) en el grupo de estándar de tratamiento. En el grupo de CARVYKTI, no se ha alcanzado la mediana de duración de la respuesta (DR) estimada. En el grupo de estándar de tratamiento, la mediana de DR estimada fue de 16,6 meses (IC del 95 %: 12,9; NE). Tras una mediana de seguimiento de 15,9 meses, la mediana de supervivencia global (SG) fue NE (IC del 95 %: NE; NE) para el grupo de CARVYKTI y de 26,7 meses (IC del 95 %: 22,5; NE) para el grupo de estándar de tratamiento (Hazard ratio: 0,78 [IC del 95 %: 0,50; 1,20]; valor de $p = 0,2551$).

De los 176 pacientes que recibieron CARVYKTI como tratamiento del estudio, no se pudo estimar la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) (IC del 95 %: no estimable, no estimable), con una tasa de SLP a los 12 meses del 89,7 %. La tasa de respuesta global (TRG) de estos pacientes fue del 99,4 % (IC del 95 %: 96,9 %; 100,0 %). La tasa de RC/RcE fue del 86,4 % (IC del 95 %: 80,4 %; 91,1 %).

Resultados de eficacia actualizados a partir del estudio MMY3002

En el segundo análisis provisional especificado en el protocolo del estudio MMY3002, con una mediana de seguimiento de 33,6 meses, no se alcanzó la mediana de SLP en el grupo de CARVYKTI. La mediana de SG no se alcanzó en ninguno de los dos grupos. Una única perfusión de CARVYKTI demuestra una mejora estadísticamente significativa de la SG en los pacientes tratados con CARVYKTI en comparación con el estándar de tratamiento. Los resultados de la SLP se presentan en la Tabla 8 y en la Figura 1. Los resultados de la SG se presentan en la Tabla 8 y la Figura 2.

Table 8: Resumen de los resultados de eficacia del estudio MMY3002 (conjunto de análisis por intención de tratar)

	CARVYKTI (N = 208)	Tratamiento de referencia (N = 211)
Supervivencia Libre de Progresión^{a,b}		
Número de acontecimientos, n (%)	89 (42,8)	153 (72,5)
Mediana, meses [IC del 95 %] ^c	NE [34,5; NE]	11,8 [9,7; 14,0]
Hazard ratio [IC del 95 %] ^d	0,29 [0,22; 0,39]	
Tasa de Respuesta Completa o Mejor^{b,e}, % [IC del 95 %]	73,1 [66,5; 79,0]	21,8 [16,4; 28,0]
Valor de p^f	< 0,0001	
Tasa de Respuesta Global (TRG)^{b,e}, % [IC del 95 %]	84,6 [79,0; 89,2]	67,3 [60,5; 73,6]
Valor de p^f	< 0,0001	
Tasa de Negatividad de EMR global^e, % [IC del 95 %]	60,6 [53,6; 67,3]	15,6 [11,0; 21,3]
Valor de p^g	< 0,0001	
Supervivencia Global (SG)^a		

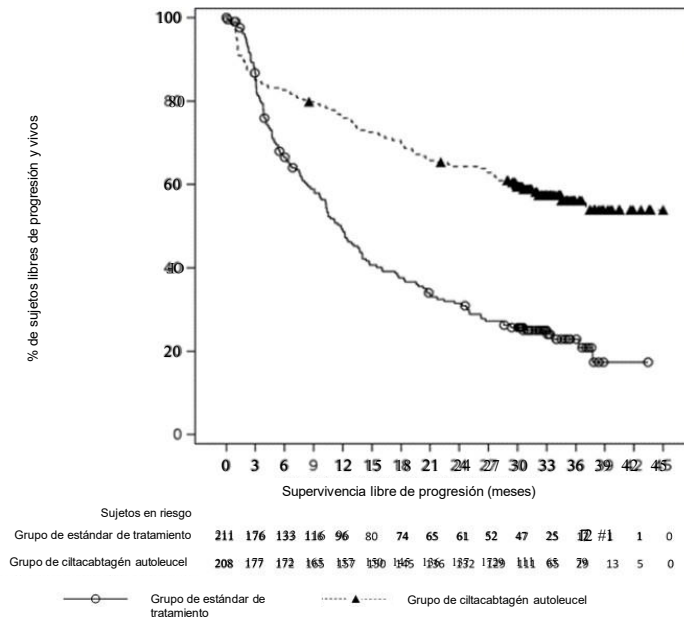
Número de censurados (%)	158 (76,0 %)	128 (60,7 %)
Mediana, meses [IC del 95 %] ^c	NE [NE; NE]	NE [37,75; NE]
Hazard ratio [IC del 95 %] ^h	0,55 [0,39; 0,79]	
Valor de p^j	0,0009	

Clave: NE = no estimable, IC = intervalo de confianza.

Notas: El conjunto de análisis por intención de tratar consta de los sujetos aleatorizados en el estudio.

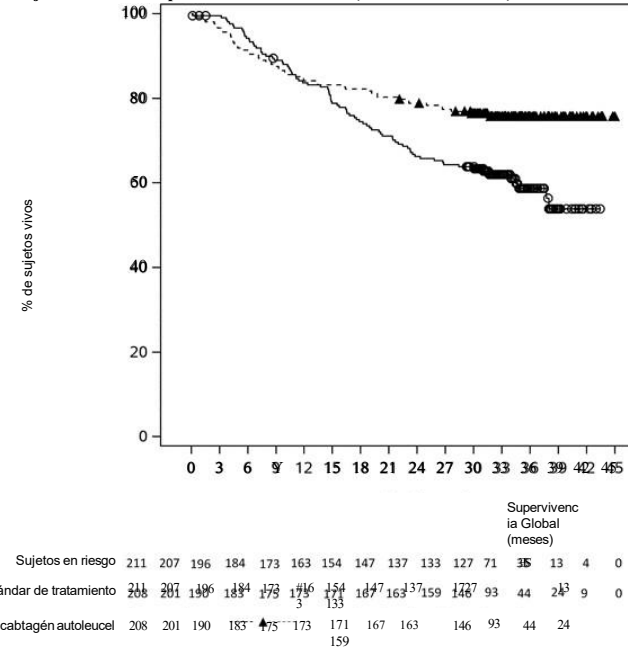
- a. Segundo Análisis Provisional (corte de datos: 01 mayo 2024), con una mediana de duración del seguimiento de 33,6 meses.
- b. Según el consenso del International Myeloma Working Group (IMWG), conforme al cálculo mediante un algoritmo informatizado
- c. Estimación de Kaplan-Meier
- d. Sobre la base de un modelo Cox de riesgos proporcionales estratificado, que incluye únicamente los acontecimientos de SLP que ocurrieron más de 8 semanas después de la aleatorización. Un hazard ratio < 1 indica una ventaja para el grupo de CARVYKTI. Para todos los análisis estratificados, la estratificación se basó en la elección del investigador (PVd o DPd), estadio ISS (I, II, III) y número de líneas de tratamiento previas (1 frente a 2 o 3) según la aleatorización.
- e. Análisis primario (corte de datos: 1 de noviembre de 2022), con una mediana de duración del seguimiento de 15,9 meses.
- f. Prueba de χ^2 de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada
- g. Prueba exacta de Fisher.
- h. Hazard ratio e IC del 95 % de un modelo Cox de riesgos proporcionales con el tratamiento como única variable explicativa y estratificado con la elección del investigador (PVd o DPd), estadio ISS (I, II, III) y número de líneas de tratamiento previas (1 frente a 2 o 3) según la aleatorización. Un hazard ratio < 1 indica una ventaja para el grupo de CARVYKTI.
- i. El valor de p se basa en la prueba del orden logarítmico estratificada con la elección del investigador (PVd o DPd), estadio ISS (I, II, III) y número de líneas de tratamiento previas (1 frente a 2 o 3) según la aleatorización.

Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier para los resultados actualizados de la SLP; conjunto de análisis por intención de tratar (estudio MMY3002)



Notas: SLP basada en el segundo análisis provisional con una mediana de duración del seguimiento de 33,6 meses. El conjunto de análisis por intención de tratar consta de los sujetos aleatorizados en el estudio.
 Clave: Grupo de estándar de tratamiento = PVd o DPd; Grupo de ciltacabtagén autoleucel = Una secuencia de aféresis, terapia puente (PVd o DPd), pauta de acondicionamiento (ciclofosfamida y fludarabina) y perfusión de ciltacel.
 Clave: PVd = pomalidomida-bortezomib-dexametasona; DPd = daratumumab-pomalidomida-dexametasona.

Figura 2: Gráfico de Kaplan-Meier para los resultados actualizados de supervivencia global; conjunto de análisis por intención de tratar (estudio MMY3002)



Notas: SG basada en el segundo análisis provisional con una mediana de duración del seguimiento de 33,6 meses. El conjunto de análisis por intención de tratar de los sujetos aleatorizados en el estudio.
 Clave: Grupo de estándar de tratamiento = PVD o DPd; Grupo de ciltacabtagén autoleucel = Una secuencia de aféresis, terapia puente (PVD o DPd), pauta de acondicionamiento (ciclofosfamida y fludarabina) y perfusión de ciltacel.
 Clave: PVD = pomalidomida-bortezomib-dexametasona; DPd = daratumumab-pomalidomida-dexametasona.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con CARVYKTI en todos los grupos de la población pediátrica en mieloma múltiple (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética (FC) de CARVYKTI se evaluó en 97 pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída o refractario en el estudio MMY2001 que recibieron una única perfusión de CARVYKTI con una mediana de dosis de $0,71 \times 10^6$ linfocitos T-CAR positivos viables/kg (intervalo: $0,51 \times 10^6$ a $0,95 \times 10^6$ linfocitos/kg).

Después de la perfusión única, CARVYKTI mostró una fase de expansión inicial seguida de una disminución rápida y luego una disminución más lenta. Sin embargo, se observó una alta variabilidad entre personas.

Tabla 9: Parámetros farmacocinéticos de CARVYKTI en pacientes con mieloma múltiple

Parámetro	Resumen estadístico	N = 97
C _{máx} (copias/μg de ADN genómico)	Media (DE), n	48.692 (27.174); 97

$t_{\text{máx}}$ (día)	Mediana (intervalo), n	12,71 (8,73 – 329,77); 97
AUC _{0-28d} (copias*día/ μ g de ADN genómico)	Media (DE), n	504.496 (385.380); 97
AUC _{0-última} (copias*día/ μ g de ADN genómico)	Media (DE), n	1.098.030 (1.387.010); 97
AUC _{0-6m} (copias*día/ μ g de ADN genómico)	Media (DE), n	1.033.373 (1.355.394); 96
$t_{1/2}$ (día)	Media (DE), n	23,5 (24,2); 42
Después de la expansión celular, en todos los pacientes se observó una fase de persistencia de CARVYKTI. En el momento del análisis (n = 65), la mediana del tiempo para que los niveles del transgén CAR en la sangre periférica volvieran al nivel inicial previo a la perfusión fue de aproximadamente 100 días (intervalo: 28-365 días) después de la perfusión. La FC de CARVYKTI fue evaluada en 176 pacientes adultos con mieloma múltiple refractario a lenalidomida en el estudio MMY3002 y fue, en general, consistente con la del estudio MMY2001.	Mediana (intervalo), n	125,90 (20,01 – 702,12); 97

Las exposiciones a CARVYKTI detectables en la médula ósea indican que la distribución de CARVYKTI se produce desde la circulación sistémica hasta la médula ósea. Al igual que ocurre con los niveles del transgén en sangre, los niveles del transgén en la médula ósea disminuyeron con el tiempo y mostraron una gran variabilidad entre personas.

Poblaciones especiales

La farmacocinética de CARVYKTI ($C_{\text{máx}}$ y el AUC_{0-28d}) no se vio afectada por la edad (intervalo: 27-78 años, incluidos pacientes de < 65 años (n = 215; 64,8 %), de 65-75 años (n = 105; 31,6 %) y de > 75 años (n = 12; 3,6 %).

Igualmente, la farmacocinética de CARVYKTI ($C_{\text{máx}}$ y AUC_{0-28d}) no se vio afectada por el sexo, el peso corporal, ni la raza.

Insuficiencia renal

No se realizaron estudios de insuficiencia renal con CARVYKTI. Los valores de $C_{\text{máx}}$ y AUC_{0-28d} de CARVYKTI en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina [ACr] \leq 60 y < 90 ml/min) o insuficiencia renal moderada (30 ml/min \leq aclaramiento de creatinina < 60 ml/min) fueron similares a los de los pacientes con función renal normal (ACr \geq 90 ml/min).

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios de insuficiencia hepática con CARVYKTI. Los valores de $C_{\text{máx}}$ y AUC_{0-28d} de CARVYKTI fueron similares en pacientes con disfunción hepática leve [(bilirrubina total \leq límite superior de la normalidad (LSN) y aspartato aminotransferasa > LSN) o (LSN < bilirrubina total \leq 1,5 veces el LSN)] y en pacientes con función hepática normal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

CARVYKTI contiene linfocitos T humanos modificados genéticamente, por lo tanto, no hay ensayos *in vitro*, modelos *ex vivo* o modelos *in vivo* representativos que puedan abordar con precisión las características toxicológicas del producto humano. En consecuencia, no se han realizado los estudios de toxicología tradicionales que se utilizan en el desarrollo de medicamentos.

Carcinogenicidad y mutagenicidad

No se han realizado estudios de genotoxicidad ni de carcinogénesis.

El riesgo de mutagénesis insercional durante la producción de CARVYKTI después de la transducción de linfocitos T humanos autólogos con un vector lentiviral (VL) integrante se evaluó mediante la evaluación del patrón de integración del vector en CARVYKTI antes de la perfusión. Este análisis del sitio de inserción genómico se realizó en productos CARVYKTI de 7 muestras de 6 pacientes con mieloma múltiple y de 3 muestras de 3 donantes sanos. No hubo pruebas de integración preferencial cerca de los genes de interés.

Toxicología reproductiva

No se han realizado estudios de toxicidad en animales respecto a la reproducción y al desarrollo con CARVYKTI.

No se han realizado estudios para evaluar los efectos de CARVYKTI sobre la fertilidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

1. Lista de excipientes

Cryostor CS5 (contiene dimetilsulfóxido)

2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

3. Periodo de validez

9 meses.

Una vez descongelado: máximo 2,5 horas a temperatura ambiente (20 °C a 25 °C). La perfusión de CARVYKTI se debe administrar inmediatamente después de la descongelación y finalizarse en 2,5 horas.

4. Precauciones especiales de conservación

CARVYKTI debe conservarse y transportarse en la fase vapor del nitrógeno líquido (≤ -120 °C) y debe permanecer congelado hasta que el paciente esté listo para el tratamiento, a fin de garantizar la disponibilidad de células viables para administrarlas al paciente.

El medicamento descongelado no debe agitarse, volver a congelarse ni refrigerarse.

Conservar la bolsa de perfusión en el recipiente criogénico de aluminio.

Para las condiciones de conservación tras la descongelación del medicamento, ver sección 6.3.

5. Naturaleza y contenido del envase y de los equipos especiales para su utilización, administración o implantación

Bolsa de perfusión de etilvinilacetato (EVA) con tubo de adición sellado y dos puertos disponibles perforables que contienen 30 ml (bolsa de 50 ml) o 70 ml (bolsa de 250 ml) de dispersión celular. Cada bolsa de perfusión va envasada en un recipiente criogénico de aluminio.

Presentaciones y precios:

CARVYKTI $3,2 \times 10^6 - 1 \times 10^8$ células, dispersión para perfusión, 30 o 70 ml:

Precio industrial notificado: PVL: 420.000,00€; PVP: 420.055,91€; PVP IVA: 436.858,15€

Condiciones de prescripción y dispensación:

Con receta médica. Uso hospitalario.

6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

CARVYKTI no se debe irradiar, ya que la irradiación podría inactivar el medicamento.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

CARVYKTI debe transportarse dentro de la instalación en recipientes cerrados, a prueba de rotura y a prueba de fugas.

Este medicamento contiene células sanguíneas humanas. Los profesionales sanitarios que manipulen CARVYKTI deben tomar las precauciones adecuadas (usar guantes, ropa de protección y protección ocular) para evitar la posible transmisión de enfermedades infecciosas. CARVYKTI debe permanecer todo el tiempo a ≤ -120 °C, hasta el momento de descongelar el contenido de la bolsa para la perfusión.

Preparación previa a la administración

El momento de descongelación y de la perfusión de CARVYKTI se deben coordinar; la hora de la perfusión se debe confirmar con antelación y la hora de inicio de la descongelación se debe ajustar de forma que CARVYKTI esté disponible para la perfusión cuando el paciente esté preparado. Una vez descongelado, el medicamento se debe administrar inmediatamente y la perfusión debe finalizar en 2,5 horas.

- Antes de preparar CARVYKTI, se debe confirmar la identidad del paciente comparándola con los identificadores del paciente del recipiente criogénico de CARVYKTI y de la hoja de información del lote. La bolsa de perfusión de CARVYKTI no se debe sacar del recipiente criogénico si la información específica del paciente de la etiqueta no coincide con el paciente previsto.
- Una vez confirmada la identificación del paciente, la bolsa de perfusión de CARVYKTI se saca del recipiente criogénico.
- La bolsa de perfusión se debe inspeccionar para comprobar que no haya ningún daño en la integridad del envase tales como roturas o grietas tanto antes como tras la descongelación. No administre el producto si la bolsa presenta daños y póngase en contacto con **Janssen-Cilag International NV**.

Descongelación

- Antes de descongelarse, la bolsa de perfusión se debe colocar dentro de una bolsa de plástico con cierre hermético.
- CARVYKTI se debe descongelar a 37 °C \pm 2 °C mediante un baño maría o un dispositivo de descongelación en seco, hasta que no se vea hielo en la bolsa de perfusión. El tiempo total desde el inicio de la descongelación hasta su finalización no debe superar los 15 minutos.
- La bolsa de perfusión se debe sacar de la bolsa de plástico con cierre hermético y secarse con un paño. El contenido de la bolsa de perfusión se debe mezclar suavemente para dispersar el material celular aglomerado. Si se observan células aglomeradas, siga mezclando suavemente el contenido de la bolsa. Las pequeñas aglomeraciones de material celular se deben dispersar manualmente con suavidad. CARVYKTI no debe ser prefiltrado en un recipiente diferente, lavado, centrifugado y/o vuelto a suspender en nuevos medios antes de la perfusión.
- Una vez descongelado, el medicamento no se debe volver a congelar ni refrigerar.

Administración

- CARVYKTI es exclusivamente para un único uso autólogo.
- Antes de la perfusión y durante el período de recuperación, asegúrese de que haya disponible tocilizumab y un equipo de emergencia.
- Confirme la identidad del paciente con los identificadores del paciente de la bolsa de perfusión de CARVYKTI y de la hoja de información del lote. No perfunda CARVYKTI si la información en la etiqueta específica del paciente no coincide con el paciente previsto.
- Una vez descongelado, se debe administrar el contenido íntegro de la bolsa de CARVYKTI mediante perfusión intravenosa en un plazo de 2,5 horas a temperatura ambiente (20 °C a 25 °C), utilizando equipos de perfusión equipados con un filtro en línea. La perfusión suele durar menos de 60 minutos.
- NO utilice un filtro de leucodepleción.
- Mezcle suavemente el contenido de la bolsa durante la perfusión de CARVYKTI para dispersar los agregados celulares.
- Una vez perfundido todo el contenido de la bolsa del producto, enjuague la vía de administración, incluido el filtro en línea, con una solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml ($0,9\%$) para garantizar que se administra todo el medicamento.

Precauciones que se deben tomar en la eliminación del medicamento

El medicamento no utilizado y todo el material que haya estado en contacto con CARVYKTI (residuos sólidos y líquidos) deben manipularse y eliminarse como residuos potencialmente infecciosos de conformidad con las orientaciones locales sobre la manipulación de material de origen humano.

Medidas que deben adoptarse en caso de exposición accidental

En caso de exposición accidental, deben seguirse las directrices locales sobre la manipulación de materiales de origen humano. Las superficies de trabajo y los materiales que hayan podido estar en contacto con CARVYKTI deben descontaminarse con un desinfectante adecuado.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1648/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 25/mayo/2022
Fecha de la última renovación: 11/marzo/2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

09/2025

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.