

REDEFINE LAS METAS

MONITORIZACIÓN, MANEJO Y CALIDAD DE VIDA

Dr./Dra.
Hospital

DD/MM/AAAA

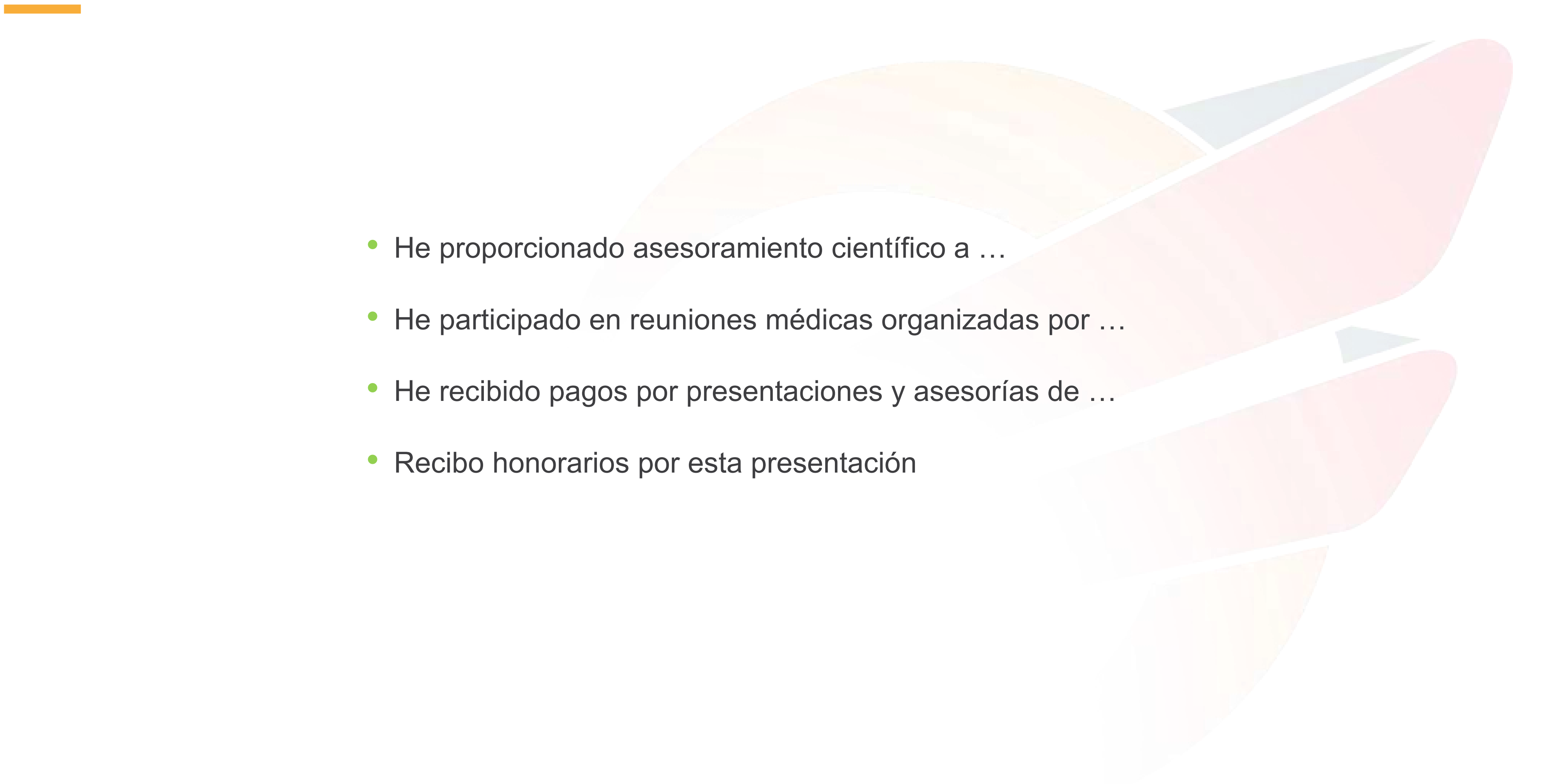
CP-532074 Agosto 2025 Janssen Cilag, S.A.

**Johnson
& Johnson**

LEGEND
BIOTECH

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

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

INDICACIÓN

CARVYKTI® es el primer y único CAR-T aprobado en 2L para pacientes con MM²*

- **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

2L: Segunda Línea; **CAR:** Receptor antigénico quimérico (por sus siglas en inglés); **IMiD:** Fármaco inmunomodulador; **IP:** inhibidor de proteasoma; **MM:** Mieloma Múltiple.

*Cilta-cel es la única terapia génica autorizada a partir de una segunda línea de tratamiento, y por lo tanto la única terapia CAR-T que podría estar disponible para los pacientes con MM en segunda línea en nuestro país.²

1. Ficha técnica CARVYKTI®. 2. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Ciltacabtagén Autoleucl (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). 3. Solicitud de valoración por el grupo de expertos para la utilización de ciltacabtagén autoleucl en mieloma múltiple en el SNS. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/infoMedicamentos/terapiasAvanzadas/docs/01042025_Formulario_valoracion_por_grupo_expertos_MMRR_2L.pdf Último acceso: Agosto 2025.

- **Criterios de financiación:**³

- ☐ 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
- ☐ 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
- ☐ Buen estado funcional (ECOG Performance Status de grado 0 - 1)
- ☐ 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 células/mm³ y recuento de plaquetas ≥ 75.000 mm³, sin tratamiento de soporte.

PERFIL DE EFICACIA: SUPERVIVENCIA GLOBAL

CARVYKTI® MEJORA SIGNIFICATIVAMENTE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL¹

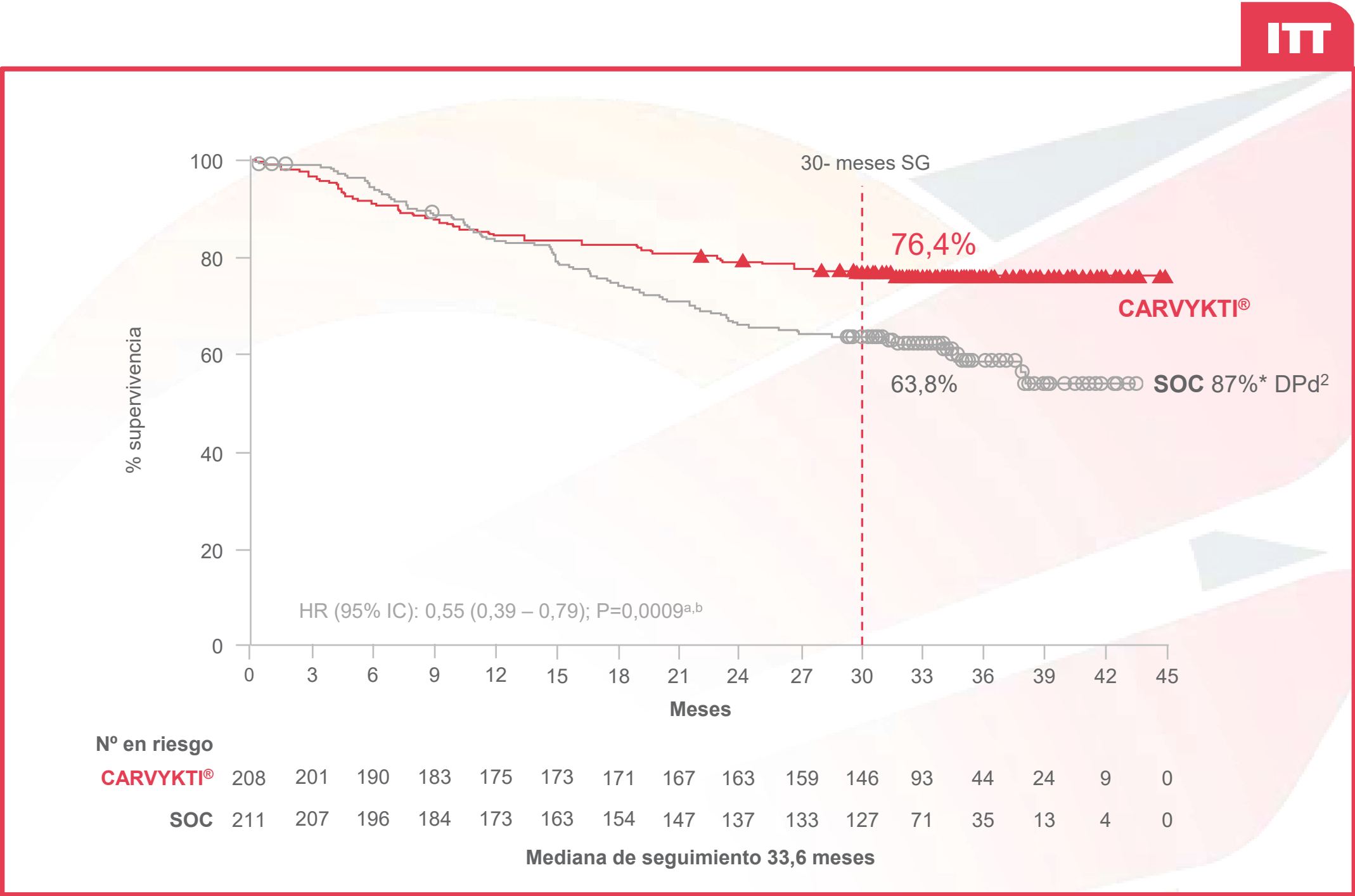


Figura adaptada de Mateos M, *et al.* 21st International Myeloma Society Annual Meeting. 25 – 28 September 2024.¹
Figura original disponible [aquí](#).

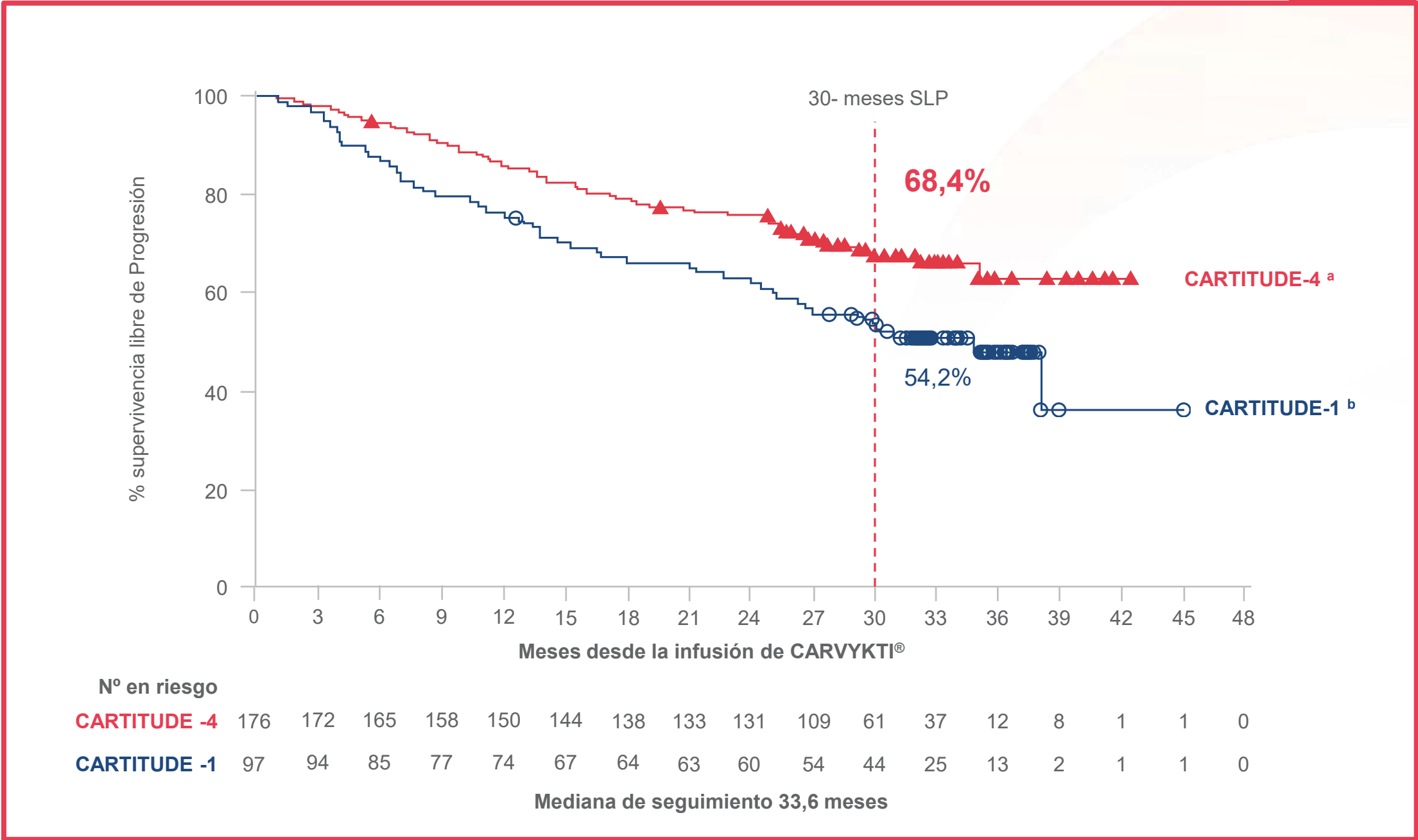
Primer CAR-T que demuestra beneficio en supervivencia global en mieloma múltiple¹

^a Log-rank test. El valor p, 0,0009, cruzó el límite preespecificado de 0,0108 según la función de gasto de Kim-DeMets con parámetro=2. ^b Relación de riesgo e IC del 95% de un modelo de riesgos proporcionales de Cox con el tratamiento como única variable explicativa.
* De los pacientes en el brazo SOC, 183 recibieron DPd y 28 recibieron PVd. 183/(183+28)=87%.²
CAR: Receptor Antigénico Quimérico (por sus siglas en inglés); **DPd:** daratumumab, pomalidomida y dexametasona; **HR:** Hazard Ratio; **IC:** Intervalo de Confianza; **ITT:** Intención de Tratar (por sus siglas en inglés); **PVd:** pomalidomida, bortezomib y dexametasona; **SG:** Supervivencia Global; **SOC:** Tratamiento estándar (por sus siglas en inglés)
¹. Mateos M, *et al.* Overall Survival With Ciltacabtagene Autoleucel Versus Standard of Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma: Phase 3 CARTITUDE-4 Study Update. Presented at 21st International Myeloma Society Annual meeting. 25 – 28 September 2024. Río de Janeiro. Brazil.
². 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

PERFIL DE EFICACIA: SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN

SLP (POBLACIÓN INFUNDIDA)¹

MITT

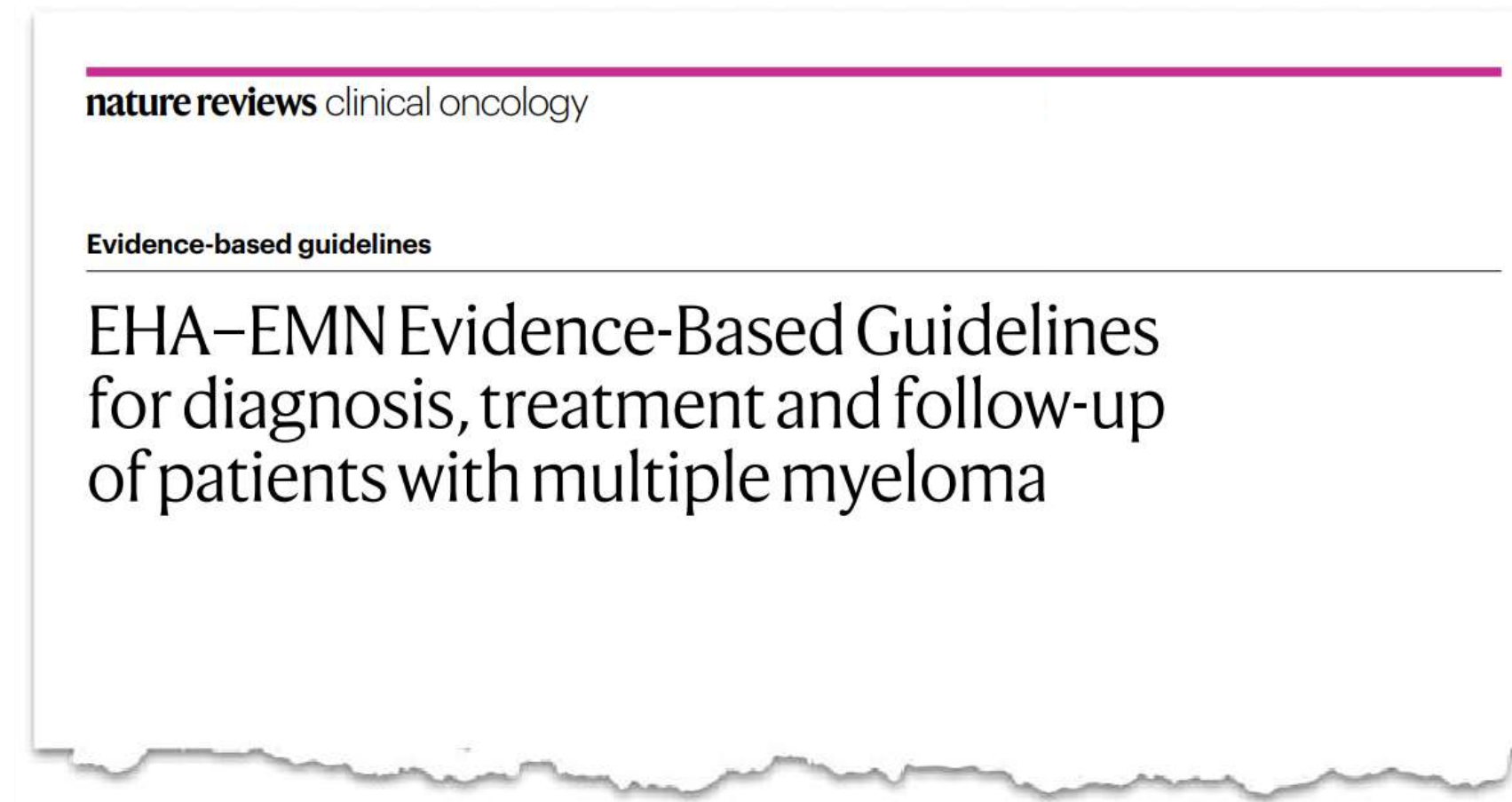


~70% sin progresar a los 30 meses.¹

El uso de CARVYKTI® en líneas anteriores demostró tasas numéricamente superiores de supervivencia global y supervivencia libre de progresión.¹

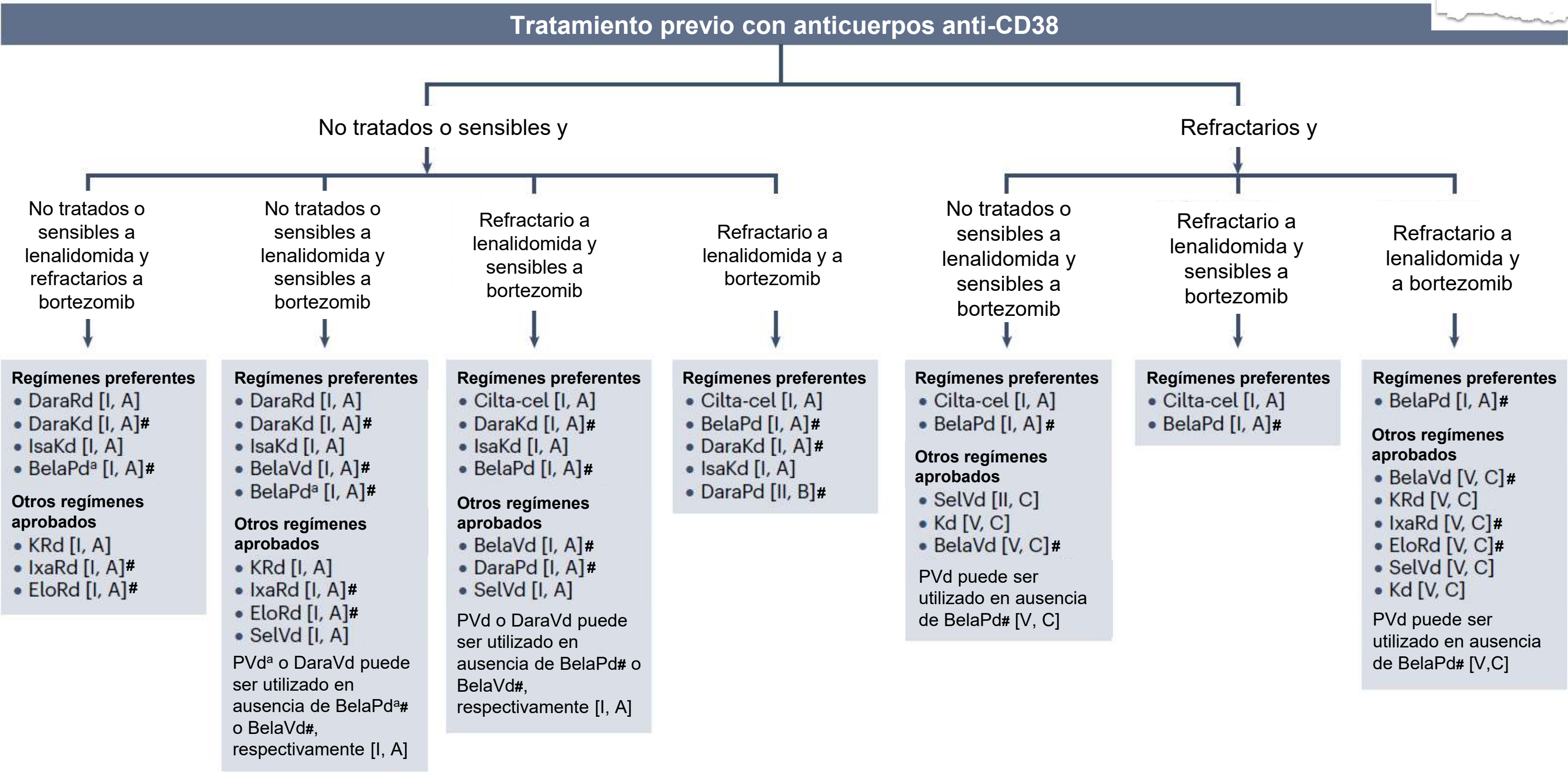
Figura adaptada de Mateos M, *et al.* 21st International Myeloma Society Annual Meeting. 25 – 28 September 2024.¹
Figura original disponible [aquí](#).

^a Volver a comenzar en el momento de la infusión de CARVYKTI® para los pacientes que recibieron CARVYKTI® como tratamiento del estudio, con una mediana de seguimiento de 30,5 meses. ^b Mediana de seguimiento de 33,4 meses.
SLP: Supervivencia Libre de Progresión. MITT: población por intención de tratar modificada, por sus siglas en inglés.
1. Mateos M, *et al.* Overall Survival With Ciltacabtagene Autoleucel Versus Standard of Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma: Phase 3 CARTITUDE-4 Study Update. Presented at 21st International Myeloma Society Annual meeting. 25 – 28 September 2024. Río de Janeiro. Brazil.



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 BCMA¹**

Recomendaciones para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple en recaída y/o refractario en segunda línea.



^a Solo pacientes expuestos a lenalidomida.

No comercializado en España

Figura 2 traducida de Dimopoulos MA, *et al.* Nat Rev Clin Oncol. 2025. Figura original disponible [aquí](#).

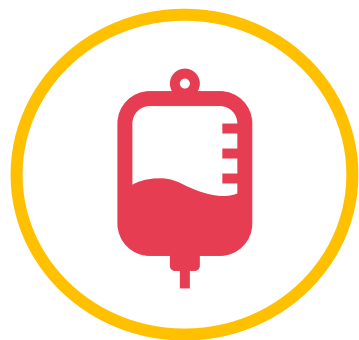
Niveles de evidencia¹: (I) Evidencia de al menos un ensayo controlado aleatorizado de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o metaanálisis de ensayos aleatorizados bien realizados sin heterogeneidad; (II) Ensayos aleatorizados pequeños o ensayos aleatorizados grandes con sospecha de sesgo (menor calidad metodológica) o metaanálisis de tales ensayos o de ensayos con heterogeneidad demostrada; (III) Estudios de cohorte prospectivos; (IV) Estudios de cohorte retrospectivos o estudios de casos y controles; (V) Estudios sin grupo de control, informes de casos, opiniones de expertos.

Grados de recomendación ¹: (A) Evidencia sólida de eficacia con un beneficio clínico sustancial, altamente recomendado; (B) Evidencia fuerte o moderada de eficacia pero con un beneficio clínico limitado, generalmente recomendado; (C) Evidencia insuficiente de eficacia o el beneficio no supera el riesgo o las desventajas (eventos adversos, costos, etc.), opcional; (D) Evidencia moderada en contra de la eficacia o para resultados adversos, generalmente no recomendado; (E) Evidencia sólida en contra de la eficacia o para resultados adversos, nunca recomendado.

Bela: belantamab mafodotin; **cilta-cel:** ciltacabtagene autoleucel; **d:** dexametasona; **Dara:** daratumumab; **Elo:** elotuzumab; **Isa:** isatuximab; **Ixa:** ixazomib; **K:** carfilzomib; **P:** pomalidomida; **R:** lenalidomida; **Sel:** selinexor.

1. Dimopoulos, M.A., Terpos, E., Boccadoro, M. *et al.* EHA–EMN Evidence-Based Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with multiple myeloma. Nat Rev Clin Oncol (2025). <https://doi.org/10.1038/s41571-025-01041-x>

AGENDA



Bloque I: Manejo Pre-Infusión

- Recomendaciones EMN
- Linfodepleción
- Día 1: Perfusión



Bloque II: Monitorización corto y largo plazo

- Monitorización
- SLC
- ICANS
- Neurotoxicidad
- Citopenias
- Infecciones



Bloque III: Calidad de vida

- Cuestionarios de evaluación
- Resultados CARTITUDE-4

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

ICANS: Síndrome de Neurotoxicidad Asociado a Células Inmunoefectoras (por sus siglas en inglés); **SLC:** Síndrome de Liberación de Citocinas.

1. Ficha técnica de CARVYKTI®



Manejo Pre-Infusión



Recomendaciones EMN

Linfodepleción

Día 1: Perfusión

Proceso CAR-T

Proceso de fabricación de células CAR-T

HOSPITAL

PLANTA DE FABRICACIÓN

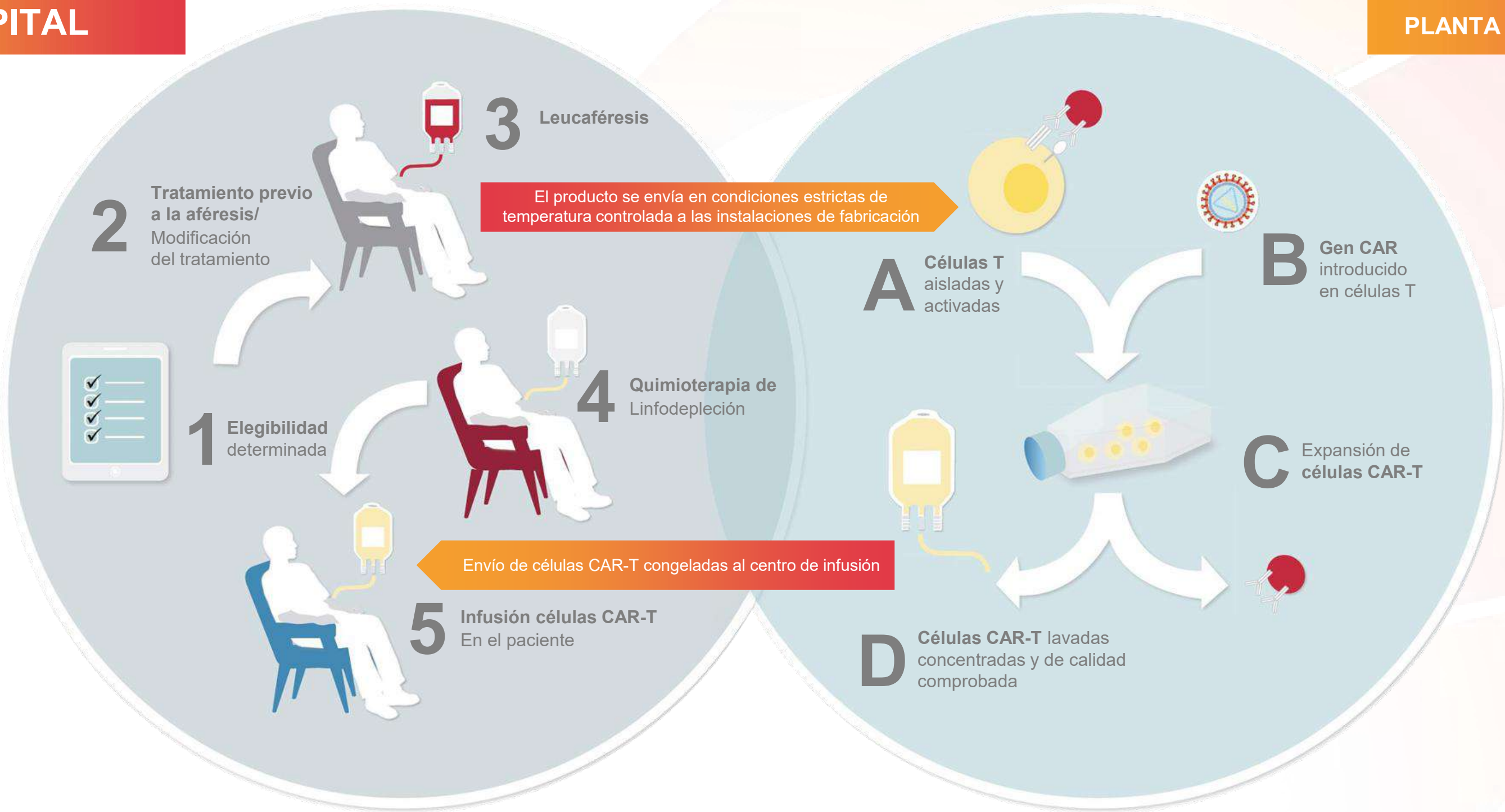


Figura adaptada de Figura 2 de LLS. *CAR T Cell Therapy*. 2024.¹ Figura original disponible [aquí](https://www.lls.org/sites/default/files/2024-10/FSHP1_CART_Factsheet_Sept2024_rev1024.pdf).

CAR: Receptor antigénico quimérico (por sus siglas en inglés); **TCR:** Receptor de célula T (por sus siglas en inglés).
1. The Leukemia & Lymphoma Society (LLS). (2024). *CAR T Cell Therapy*. Disponible en: https://www.lls.org/sites/default/files/2024-10/FSHP1_CART_Factsheet_Sept2024_rev1024.pdf

Recomendaciones del European Myeloma Network (EMN)

El uso temprano de la terapia CAR-T podría reducir los acontecimientos adversos, como las citopenias prolongadas.¹

La terapia con células CAR-T es más eficaz en fases tempranas de la enfermedad, lo que podría deberse a una mejor aptitud de las células T, mejores opciones de terapia puente y tumores genómicamente menos complejos.¹

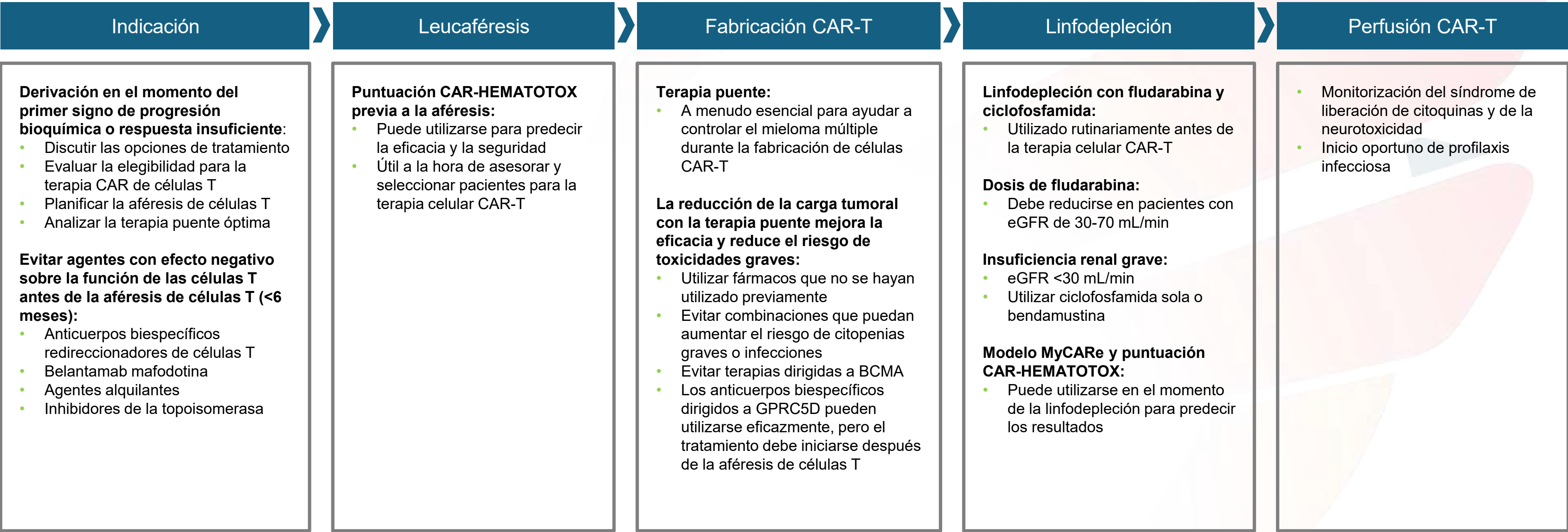


Figura adaptada de Figura 2 de Van de Donk, Niels W C J *et al.* The Lancet Haematology, 2025.¹. Figura original disponible [aquí](#).

BCMA: antígeno de maduración de los linfocitos B (por sus siglas en inglés); **CAR-T:** Célula T con Receptor Antigénico Quimérico (por sus siglas en inglés); **eGFR:** tasa de filtración glomerular estimada (por sus siglas en inglés).
1. Van de Donk, Niels W C J *et al.* Optimising T-cell immunotherapy in patients with multiple myeloma: practical considerations from the European Myeloma Network. The Lancet Haematology, 2025, Volume 0, Issue 0



MyCARE se basa en datos de la vida real que ayudan a **identificar a los pacientes con mayor probabilidad de** beneficiarse de la terapia CAR-T dirigida a BCMA, proporcionando así una herramienta para la selección óptima de pacientes.^{1*}

TABLA 2. Modelado multivariable de la recaída/progresión temprana²

Factor	HR	IC 95%	P	Puntuación
EMD o LCP presentes	1.92	1.30 a 2.82	<.001	1
Citogenética de alto riesgo	1.95	1.31 a 2.92	.001	1
Ferritina > NL (ajustado por sexo/edad)	1.59	1.07 a 2.37	.02	1
Refractariedad a lenalidomida	1.69	1.02 a 2.82	.04	1
Riesgo MyCARE				
Bajo (puntuación 0-1)	Ref	-	-	-
Intermedio (puntuación 2-3)	3.27	1.87 a 5.72	<.001	-
Alto (puntuación 4)	7.89	4.21 a 14.79	<.001	-

Tabla 2 traducida de Gagelmann N, et al. J Clin Oncol. 2024¹

^{*}El modelo MyCARE five Scoring proporciona utilidad pronóstica para diferentes productos CAR-T, independientemente de la región de tratamiento.¹
BCMA: antígeno de maduración de los linfocitos B (por sus siglas en inglés); **CAR-T:** terapia de células T con receptores de antígeno quimérico (por sus siglas en inglés); **EMD:** enfermedad extramedular (por sus siglas en inglés); **HR:** hazard ratio; **IC:** Intervalo de confianza; **LCP:** leucemia de células plasmáticas; **MyCARE:** mieloma CAR-T recidivante; **NL:** límite normal (por sus siglas en inglés); **ref:** referencia.
¹. Gagelmann N, et al. Development and Validation of a Prediction Model of Outcome After B-Cell Maturation Antigen-Directed Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. J Clin Oncol. 2024;42(14):1665-1675.

Puntuación CAR-HEMATOTOX

La escala pre-aféresis **CAR-HEMATOTOX** es una **herramienta de estratificación de riesgo** que incluye:

- marcadores asociados con la reserva hematopoyética (por ejemplo, recuento de plaquetas, hemoglobina y recuento absoluto de neutrófilos)
- y la inflamación basal (por ejemplo, proteína C reactiva y ferritina)

puede ser utilizado antes de la aféresis para predecir tanto la **eficacia, la toxicidad** (por ejemplo, infecciones, ICANS y citopenias), como la **mortalidad no asociada a recaída**.¹

Esta información podría ser utilizada al asesorar y seleccionar pacientes para la terapia con células CAR T, y para **optimizar los resultados identificando factores de riesgo modificables** (por ejemplo, terapia puente efectiva para mitigar la influencia negativa de la carga tumoral y la inflamación inducida por el tumor).¹

	0 puntos	1 punto	2 puntos
Recuento de plaquetas (×10 ⁹ células/L)	>175	76–175	≤75
Recuento absoluto de neutrófilos (×10 ⁹ células/L)	>1,2	≤1,2	..
Hemoglobina (g/dL)	>9	≤9,0	..
Proteína C-reactiva (mg/dL)	<3,0	≥3,0	..
Ferritina (ng/mL)	<650	650–2000	≥2000

Tabla 3 traducida de Van de Donk, Niels W C J et al. The Lancet Haematology, 2025.¹

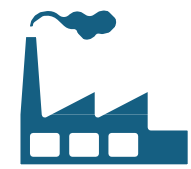
La escala CAR-HEMATOTOX durante la linfodepleción tiene diferentes puntos de corte para definir riesgo bajo (0–1) y riesgo alto (≥2), en comparación con el puntaje CAR-HEMATOTOX antes de la aféresis.

ICANS: Síndrome de Neurotoxicidad Asociado a Células Inmunoefectoras (por sus siglas en inglés); **CAR:** receptor de antígeno quimérico; **SLC:** síndrome de liberación de citocinas.
1. Van de Donk, Niels W C J et al. Optimising T-cell immunotherapy in patients with multiple myeloma: practical considerations from the European Myeloma Network. The Lancet Haematology, 2025, Volume 0, Issue 0

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 tratamiento¹



La terapia puente ayuda a **controlar la enfermedad** durante la fabricación, **reduciendo potencialmente el riesgo de toxicidades** al disminuir la carga tumoral²



La incidencia de eventos adversos neuromusculares 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 (como **la terapia puente**) que se implementaron para mitigar este riesgo³



La terapia puente puede ser administrada en el centro CAR-T o en el centro referidor, siempre que haya una comunicación clara respecto a la **estrategia de terapia puente seleccionada**, la gestión de complicaciones y la programación de la terapia puente en relación con la admisión para administración de la terapia CAR-T, teniendo en cuenta los **períodos de lavado recomendados**.⁴

CAR: 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. May 2024;24(5):339–350. 2. Anguille S, *et al.* Effectiveness of Briding Therapy Corresponds to Improve Outcomes After Receiving CAR-T Therapy in the Phase 3 CARTITUDE-4 Study of Patients With Relapsed, Lenalidomide Refractory Multiple Myeloma. Poster presented at 21st International Myeloma Society 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. The New England Journal of Medicine. 2023 Jul 27;389(4):335–347. 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

Periodos de lavado

La mayoría recomienda un período 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 citopenias.¹

La terapia con biespecíficos TCE es razonable como terapia puente, particularmente si se dirige a un antígeno diferente al de las células CAR-T.²

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 traducida de Hayden, et al. 2021. Annals of Oncology, 33(3), 259–275.³

CAR: Receptor Antigénico Quimérico (por sus siglas en inglés). **EBMT:** Sociedad Europea de Trasplante de Sangre y Médula Ósea (European Society for Blood and Marrow Transplantation); **EHA:** Asociación Europea de Hematología, por sus siglas en inglés; **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. 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 3. Hayden PJ, 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). Ann Oncol. 2022;33(3):259–275. doi: 10.1016/j.annonc.2021.12.003.

Linfodepleción

- La linfodepleción crea un **microambiente “favorable”** para la expansión y supervivencia del CAR-T in vivo.¹
- Se utiliza **Fludarabina** 30 mg/m² IV y **Ciclofosfamida** 300 mg/m² IV (Flu/Cy) todos los días durante **3 días**.²
- La **perfusión** de CARVYKTI® se realiza de **5 a 7 días después** de iniciar el régimen de linfodepleción.²
- Habitualmente se realiza en régimen de hospitalización (monitorización estrecha e hidratación adecuada).¹
- Se realiza en el **centro infusor**.³

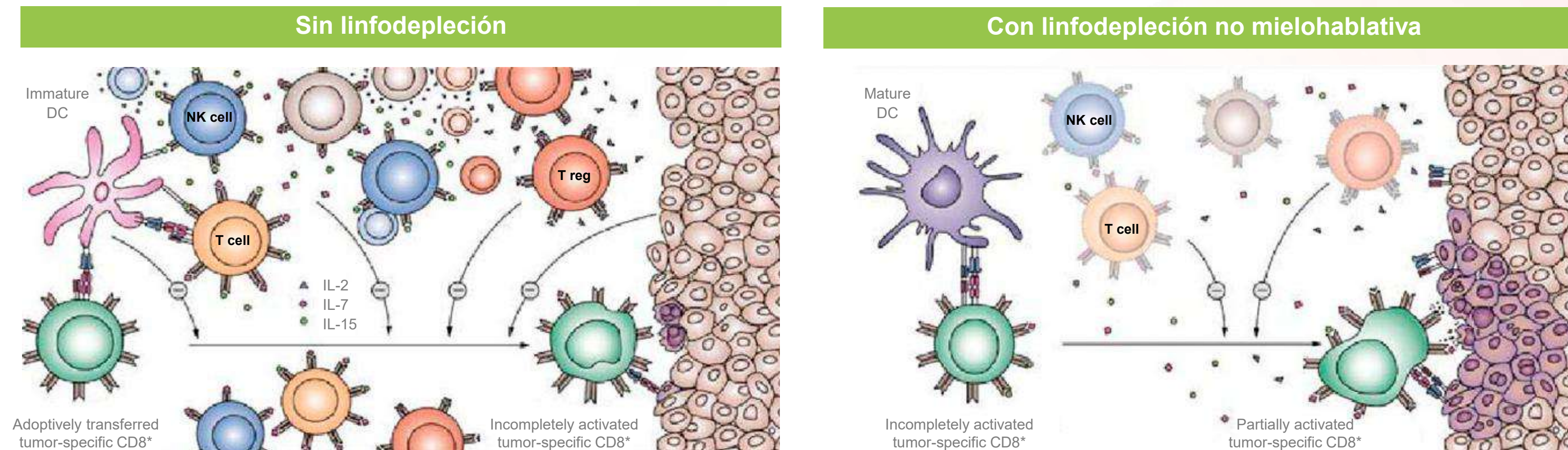


Figura adaptada de Figura 1 de Muranski P, *et al.* Nat Clin Pract Oncol. 2006.⁴ Figura original disponible [aquí](#).

CAR-T: Célula T con receptor antigénico quimérico (por sus siglas en inglés); **IV:** Intravenoso; **NK Cell:** Célula *natural killer*.

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* 2018 2. Ficha técnica de CARVYKTI®. 3. The Leukemia & Lymphoma Society (LLS). (2024). CAR T Cell Therapy. Disponible en: https://www.lls.org/sites/default/files/2024-10/FSHP1_CART_Factsheet_Sept2024_rev1024.pdf 4. Muranski P *et al.* Increased intensity lymphodepletion and adoptive immunotherapy—how far can we go?. *Nat Clin Pract Oncol.* 2006 December ; 3(12): 668–681.

Día 1: Perfusión CARVYKTI®

Premedicación

Preparación previa a la administración

Descongelación

Administración

- 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®¹:
 - **Antihistamínicos:** difenhidramina (VO o IV 25-50 mg) o equivalente. Disminuyen el riesgo de reacciones alérgicas.
 - **Antipiréticos:** paracetamol (VO o IV 650-1000 mg). Previene o mitiga la fiebre.
- 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®.¹
- Se debe **evitar** el uso profiláctico de corticoides sistémicos, ya que pueden interferir con la actividad de CARVYKTI®.¹

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.¹

Día 1: Perfusión CARVYKTI®

Premedicación

Preparación previa a la
administración

Descongelación

Administración

- 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 ficha de información del lote.¹
- El medicamento se debe **administrar inmediatamente después de la descongelación** y la perfusión debe finalizar en las 2,5 horas posteriores a la descongelación.¹
- 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.¹
- Una vez descongelado: máximo 2,5 horas a temperatura ambiente (20 °C a 25 °C).¹

Día 1: Perfusión CARVYKTI®

Premedicación



Preparación previa a la administración



Descongelación



Administración

- CARVYKTI® es exclusivamente para **un único uso autólogo**.¹
- 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.¹
- La perfusión suele durar **menos de 60 minutos**.¹
- NO utilizar un filtro de leucodepleción.¹



Monitorización corto y largo plazo



Monitorización

SLC

ICANS

Neurotoxicidad

Citopenias

Infecciones

Manejo – Monitorización

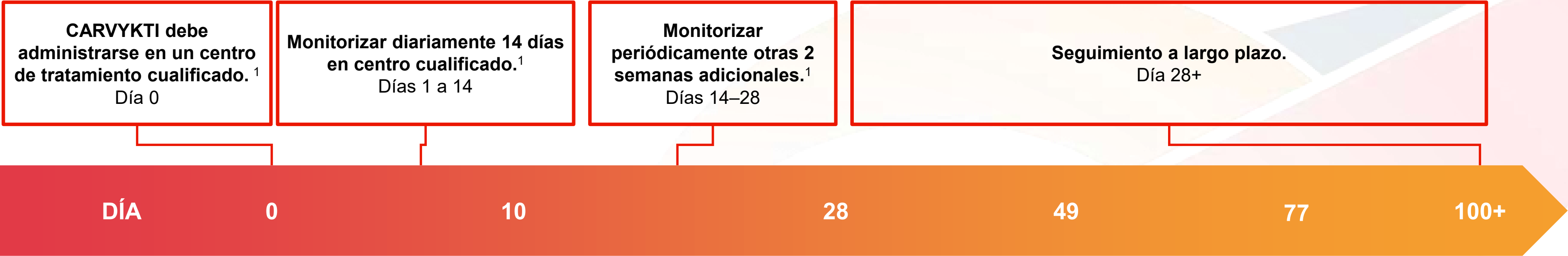
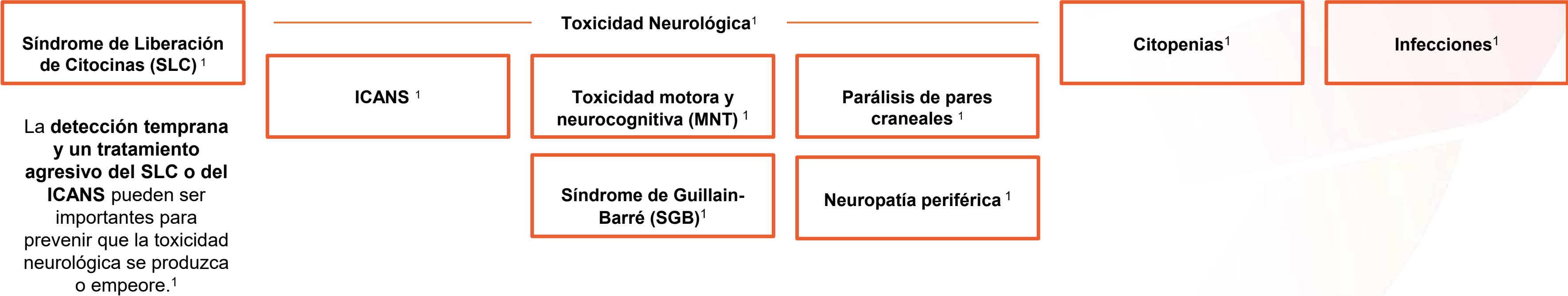


Figura construida a partir de Ficha técnica de CARVYKTI®¹



SLC: Síndrome de Liberación de Citocinas; ICANS: Síndrome de Neurotoxicidad Asociado a Células Inmunoefectoras (por sus siglas en inglés); MNT: movimiento y tratamiento neurocognitivo-evento adverso emergente.
1. Ficha técnica de CARVYKTI®.
Para mayor información sobre el perfil de seguridad, consultar secciones 4.4 y 4.8 de la ficha técnica de CARVYKTI®

Síndrome de liberación de citocinas (SLC)

El SLC es una **respuesta inflamatoria sistémica** mediada por la activación de linfocitos T, observada principalmente tras el tratamiento con células CAR-T dirigidas a BCMA o con anticuerpos biespecíficos que activan células T.¹

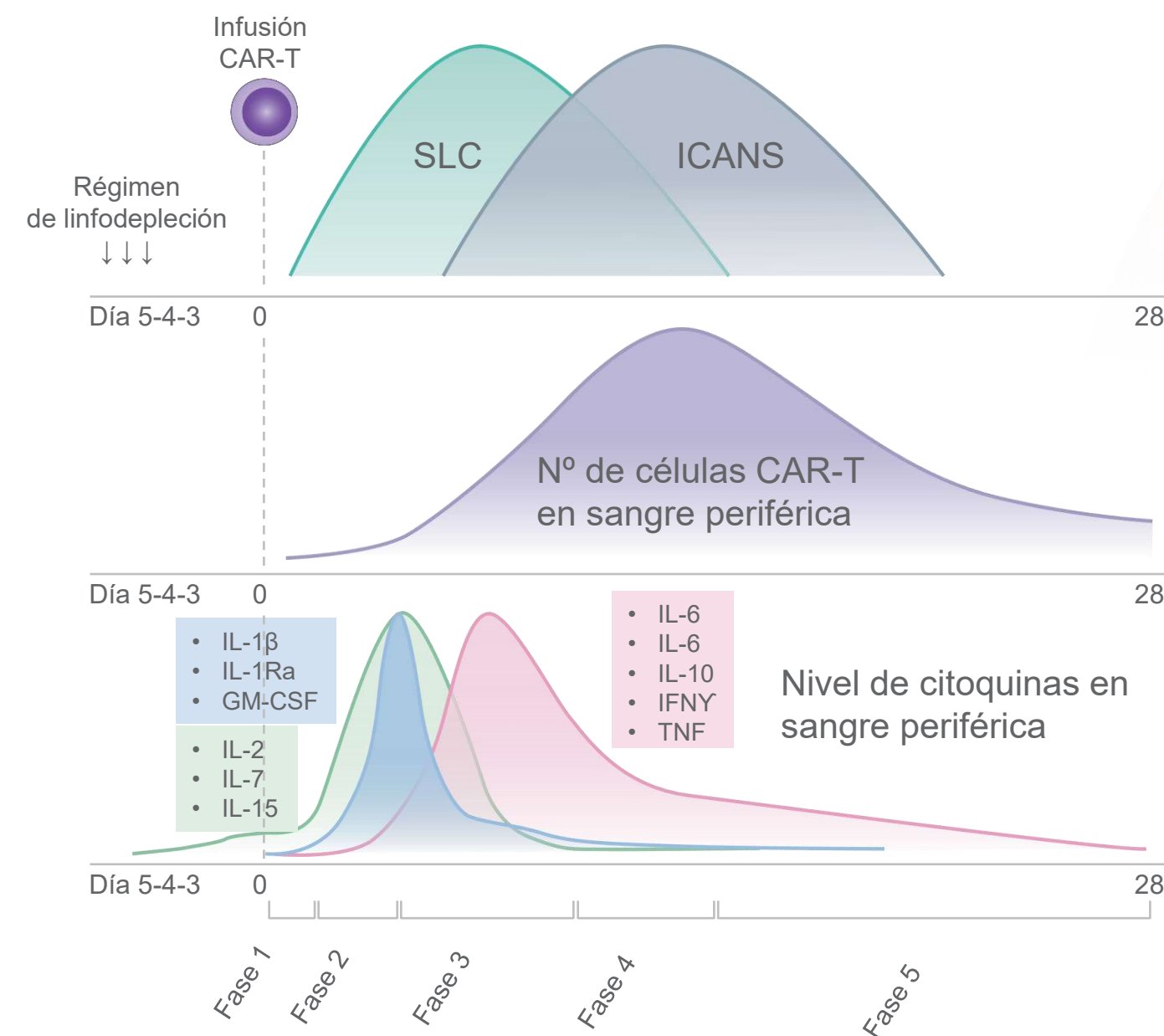


Figura adaptada de Figura 1 de Morris E, *et al.* Nat Rev Immunol. 2022.² Figura original disponible [aquí](#).

Puede dividirse en cinco fases principales:²

Fase 1: implica el **desplazamiento de células CAR-T hacia el entorno tumoral** tras su infusión en un paciente y el reconocimiento mediado por CAR de células diana que expresan antígenos.²

Fase 2: **proliferación de células CAR-T** en el sitio tumoral, **producción local de citocinas** tanto por las células CAR-T activadas como por los componentes celulares del microambiente tumoral, la activación de células inmunitarias endógenas "espectadoras", la destrucción tumoral directa e indirecta y el **inicio del SLC**.²

Fase 3: aumento en los niveles de citocinas y una expansión de las poblaciones de células CAR-T en la sangre periférica, lo que se asocia con una **respuesta inflamatoria sistémica**.²

Esto conduce a daño endotelial y fuga vascular en múltiples tejidos y órganos, y sus efectos asociados, incluyendo **hipoxia, hipotensión y/o daño orgánico**.²

La difusión de citocinas y la trans migración de células CAR T, células T endógenas y monocitos activados periféricamente hacia el líquido cefalorraquídeo y el sistema nervioso central en la fase 4, incluyendo la ruptura de la barrera hematoencefálica, coincide con el inicio del síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias (**ICANS**).²

Fase 5: muerte celular inducida por activación de las células T tras la erradicación del tumor da lugar a una **disminución de los niveles séricos de citocinas** y una **reducción de la respuesta inflamatoria sistémica**, el **fin de los síntomas** de SLC y/o ICANS y, potencialmente, la persistencia de células CAR-T de memoria a largo plazo.²

IFN: Interferón; **IL:** Interleucina; **CAR-T:** Célula T con receptor antigénico quimérico (por sus siglas en inglés); **SLC:** Síndrome de Liberación de Citocinas; **ICANS:** Síndrome de Neurotoxicidad Asociado a Células Inmunoefectoras (por sus siglas en inglés); **TNF:** Factor de Necrosis Tumoral (por sus siglas en inglés); **GM-CSF:** Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos y Macrófagos (por sus siglas en inglés); **BCMA:** antígeno de maduración de los linfocitos B (por sus siglas en inglés)

1. Dimopoulos, M.A., Terpos, E., Boccadoro, M. *et al.* EHA-EMN Evidence-Based Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with multiple myeloma. Nat Rev Clin Oncol (2025). <https://doi.org/10.1038/s41571-025-01041-x> 2. Morris EC, Neelapu SS, Giavridis T, Sadelain M. Cytokine release syndrome and associated neurotoxicity in cancer immunotherapy. Nat Rev Immunol. 2022 Feb;22(2):85-96. 3. Ficha técnica de CARVYKTI®.

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

SLC (síndrome de liberación de citocinas)

¿Cómo se define el SLC?

El SLC suele comenzar con fiebre y síntomas constitucionales (como escalofríos, malestar general y anorexia); otras características incluyen fatiga, escalofríos, dolor de cabeza y toxicidades más graves como hipotensión, hipoxia, taquicardia, fuga vascular, colapso circulatorio y toxicidad orgánica.¹

Se ha demostrado que la administración del anticuerpo anti-IL-6 tocilizumab y corticosteroides junto con inmunoterapias en pacientes con grados más altos de SLC reduce el riesgo de SLC grave.¹

Signos y síntomas²

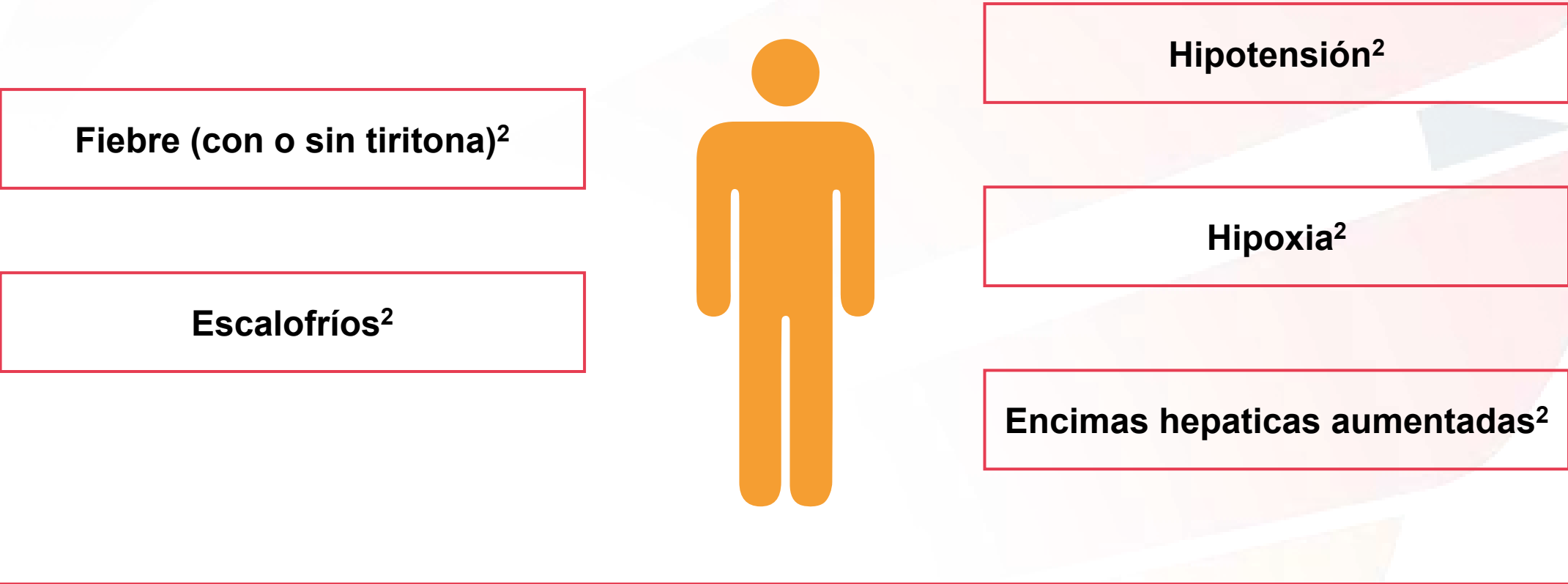


Figura construida a partir de Ficha técnica de CARVYKTI®²

ICANS: Síndrome de Neurotoxicidad Asociado a Células Inmunoefectoras (por sus siglas en inglés)

1. Dimopoulos, M.A., Terpos, E., Boccadoro, M. *et al.* EHA–EMN Evidence-Based Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with multiple myeloma. Nat Rev Clin Oncol (2025). <https://doi.org/10.1038/s41571-025-01041-x>. 2. Ficha técnica de CARVYKTI®.

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

SLC tras el tratamiento con CARVYKTI®

- En pacientes con mieloma múltiple que reciben inmunoterapias novedosas, como anticuerpos biespecíficos y células CAR-T, el SLC suele ser de **grado 1–2**¹
- 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)²
- En casi todos los casos, la duración del SLC fue de 1 a 18 días (**mediana de duración, 4 días**). El 89% de los pacientes tuvo una duración del SLC de ≤ 7 días.²
- 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.²
- 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**.²
- 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 el próximo esquema.²

SLC: Síndrome de Liberación de Citocinas;

1. Dimopoulos, M.A., Terpos, E., Boccadoro, M. *et al.* EHA–EMN Evidence-Based Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with multiple myeloma. Nat Rev Clin Oncol (2025). <https://doi.org/10.1038/s41571-025-01041-x>. 2. Ficha técnica de CARVYKTI®.

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

SLC: Guía para la clasificación y manejo

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, o, Toxicidad orgánica de grado 3 o transaminitis de grado 4.	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 de otros agentes anticitocinas. ^d No superar 3 dosis de tocilizumab en 24 horas, o 4 dosis en total.	
Grado 4 Síntomas potencialmente mortales. Necesidad de soporte ventilatorio, hemodiálisis venovenosa continua (HDVVC). Temperatura ≥ 38 °C ^c con: Hipotensión que requiere varios vasopresores (excluyendo vasopresina), y/o, Hipoxia que requiere presión positiva (p. ej., CPAP, BiPAP, intubación y ventilación mecánica), o, Toxicidad orgánica de grado 4 (excluyendo transaminitis).	Para grado 2	Administrar dexametasona 20 mg IV cada 6 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. 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).	

Tabla 1 extraída de la Ficha técnica de CARVYKTI®¹ Figura original disponible [aquí](#).

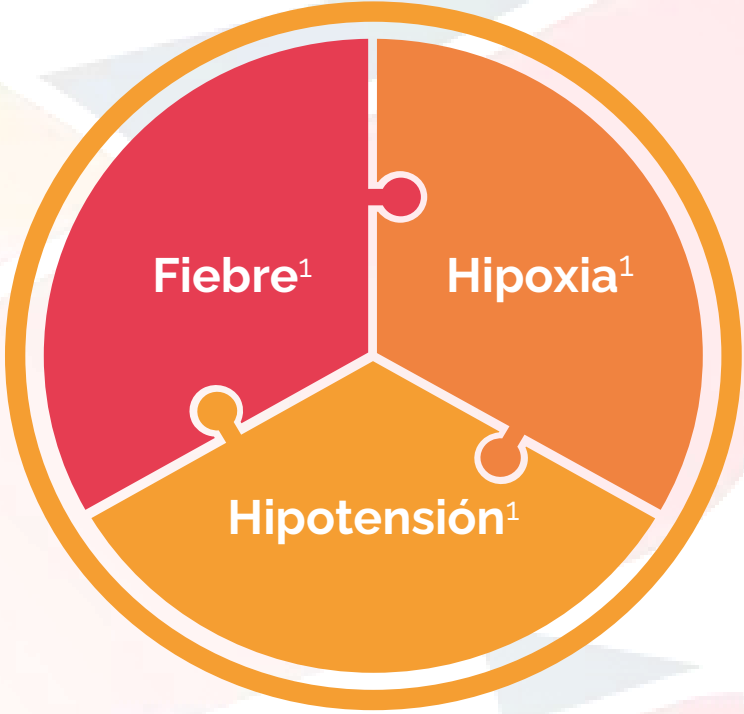


Figura construida a partir de Ficha técnica de CARVYKTI®¹

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. 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.¹

a Basado en el sistema de clasificación ASTCT 2019 (Lee et.al, 20197), modificado para incluir toxicidad orgánica. **b** Consulte la ficha técnica de tocilizumab para más detalles. Considere medidas alternativas (ver secciones 4.2 y 4.4 de la ficha técnica). **c** 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. **d** Se puede considerar la administración de anticuerpos monoclonales dirigidos frente a citocinas (por ejemplo, anti-IL1 como anakinra) para el SLC que no responde al tratamiento, en base a la práctica clínica del centro. **e** La cánula nasal de bajo flujo es de ≤ 6 l/min; la cánula nasal de alto flujo es de > 6 l/min. **f** Continuar administrando corticoides hasta que el acontecimiento sea de grado 1 o menos; reducir gradualmente los esteroides si la exposición total a corticoides es superior a 3 días.

SLC: Síndrome de Liberación de Citocinas; **ASTCT:** Trasplante Autólogo de Células Madre Hematopoyéticas (por sus siglas en inglés); **BiPAP:** dispositivo de presión positiva binivelada en las vías respiratorias (por sus siglas en inglés); **CPAP:** Presión positiva continua en la vía aérea (por sus siglas en inglés); **IL:** Interleucina; **IV:** Intravenosa; **1.** Ficha técnica de CARVYKTI®.

ICANS (síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras)

¿Cómo se define el ICANS?

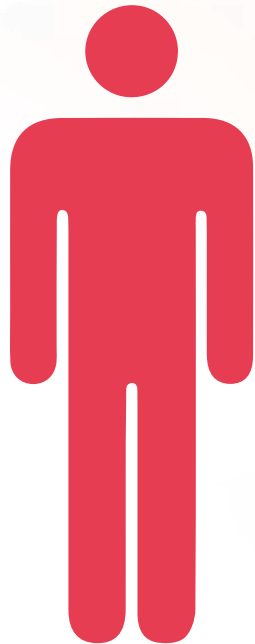
Trastorno caracterizado por un **proceso patológico** que involucra el **sistema nervioso central** tras cualquier inmunoterapia que resulte en la **activación o compromiso de células T** endógenas o infundidas y/o otras células efectoras inmunitarias.¹

Síntomas²

Afasia²

Habla enlentecida²

Disgrafía²



Encefalopatía²

Disminución del nivel de conciencia²

Estado confusional²

Figura construida a partir de Ficha técnica de CARVYKTI®²

ICANS: Síndrome de Neurotoxicidad Asociado a Células Inmunoefectoras (por sus siglas en inglés)
1. Lee DW, *et al.* ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Eff ector Cells. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25(4):625-638. 2. Ficha técnica de CARVYKTI®.
Para mayor información sobre el perfil de seguridad, consultar secciones 4.4 y 4.8 de la ficha técnica de CARVYKTI®

ICANS tras el tratamiento con CARVYKTI®

- En CARTITUDE-4, la **mediana de tiempo** desde la perfusión de CARVYKTI® hasta la primera aparición del ICANS fue de **9,5 días** (rango: 6 a 15)¹
- La **mediana de duración fue de 2 días** (rango: 1 a 6).¹
- Todos los casos de ICANS, 8 (**4,5%**), fueron **grado 1 or 2**¹
- 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.²
- **Al primer signo de ICANS**, es necesario **evaluar al paciente** de inmediato para **valorar su hospitalización** e instaurar el tratamiento de soporte.²

ICANS: Síndrome de Neurotoxicidad Asociado a Células Inmunoefectoras (por sus siglas en inglés); **SLC:** Síndrome de Liberación de Citocinas.

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 2. Ficha técnica de CARVYKTI®.

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

ICANS: guía para el manejo



Grado del ICANS ^a	Corticoides
Grado 1 Puntuación ICE 7-9 ^b o disminución del nivel de consciencia: se despierta espontáneamente.	Considerar la administración de 10 mg de dexametasona ^c por vía intravenosa cada 6 a 12 horas durante 2 a 3 días. Considerar la administración de medicación no sedante, anticonvulsivante (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones.
Grado 2 Puntuación ICE-3-6 ^b o disminución del nivel de consciencia: se despierta con el sonido de la voz	Administrar 10 mg de dexametasona ^c por vía intravenosa cada 6 horas durante 2-3 días, o más en caso de síntomas persistentes. Considerar la reducción gradual de los esteroides si la exposición total a los corticoides es superior a 3 días. Considerar la administración de medicación no sedante, anticonvulsivantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones.
Grado 3 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) o disminución del nivel de consciencia: se despierta solo ante estímulo táctil, o convulsiones, ya sea: - cualquier convulsión clínica, parcial o generalizada, que se resuelva rápidamente, o - crisis no convulsiva en el EEG que se resuelva al intervenir, o aumento de la presión intracraneal (PIC): edema focal/localizado en la neuroimagen^d	Administrar 10 mg-20 mg de dexametasona ^c por vía intravenosa cada 6 horas. 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, 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). Considerar la administración de medicación no sedante, anticonvulsivante (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones.
Grado 4 Puntuación ICE-0 ^b (el paciente no se puede despertar y no puede realizar la evaluación ICE) o disminución del nivel de consciencia ya sea: - que el paciente no se puede despertar o necesita estímulos táctiles vigorosos o repetitivos para despertarse, o - estupor o coma O convulsiones, ya sea: - convulsión prolongada potencialmente mortal (> 5 min), o - convulsiones clínicas o eléctricas repetitivas sin volver a la situación basal entremedias, O hallazgos motores ^e : - debilidad motora focalizada profunda tal como hemiparesia o paraparesia, O aumento de la PIC/edema cerebral con signos/síntomas tales como: - edema cerebral difuso en la neuroimagen, o - postura de descerebración o decorticación, o - parálisis del VI par craneal, o - papiledema, o - tríada de Cushing	Administrar 10 mg-20 mg de dexametasona ^c por vía intravenosa cada 6 horas. 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). Considerar la administración de medicación no sedante, anticonvulsivante (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. 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.

Tabla 2 extraída de la Ficha técnica de CARVYKTI®¹ Figura original disponible [aquí](#).

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, 20197). **b** Si el paciente se puede despertar y se le puede realizar una evaluación de la encefalopatía asociada a células inmunoefectoras (ICE), evaluar como se indica a continuación en la tabla 3. **c** Todas las referencias a la administración de dexametasona son dexametasona o equivalente. **d** La hemorragia intracraneal con o sin edema asociado no se considera una característica de neurotoxicidad y se excluye de la clasificación de ICANS. Se puede clasificar según CTCAE v5.0. **e** Los temblores y las mioclonías asociados a los tratamientos con células inmunoefectoras se pueden clasificar según CTCAE v5.0, pero no influyen en la clasificación del ICANS.

EEG: Electroencefalograma; **ICE:** Encefalopatía asociada a células inmunoefectoras; **ASTCT:** Trasplante Autólogo de Células Madre Hematopoyéticas(por sus siglas en inglés); **CTCAE:** Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos; **ICANS:** Síndrome de neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunitarias (por sus siglas en inglés).
1. Ficha técnica de CARVYKTI®.

- Evaluación de la encefalopatía asociada a células inmunoefectoras (ICE)

Herramienta de la encefalopatía asociada a células inmunoefectoras (ICE)	
	Puntos
Orientación: orientación sobre el año, mes, ciudad, hospital	4
Nominación: nombrar 3 objetos (p. ej., señalar el reloj, bolígrafo, botón)	3
Seguir órdenes: (p. ej., “Levante 2 dedos” o “Cierre los ojos y saque la lengua”)	1
Escritura: capacidad de escribir una oración normal	1
Atención: contar hacia atrás desde 100 de diez en diez	1

Tabla 3 extraída de la Ficha técnica de CARVYKTI®¹.

^a Putuación 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; Pubtuación 0: el paciente no se puede despertar y no se le puede realizar una evaluación ICE: ICANS de grado 4.
ICANS: Síndrome de Neurotoxicidad Asociado a Células Inmunoefectoras (por sus siglas en inglés); **ICE:** Encefalopatía asociada a Células Inmunoefectoras (por sus siglas en inglés).
¹. Ficha técnica de CARVYKTI®.

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

Toxicidad Motora y Neurocognitiva (MNT)

La Toxicidad Motora y Neurocognitiva (MNT) suele caracterizarse por alteraciones persistentes relacionadas con el movimiento, además de cambios cognitivos y/o de personalidad.¹ Los síntomas se observan después de la resolución de SLC y/o ICANS.¹

Se observó un grupo de síntomas con un inicio variable, que abarcaba más de un dominio de síntomas, incluyendo el movimiento, cognitivos y cambios de personalidad, 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.²

Síntomas del movimiento²

- Micrografía
- Temblor
- Bradicinesia
- Rigidez
- Postura encorvada
- Marcha arrastrando los pies

Síntomas cognitivos²

- Pérdida de memoria
- Alteración de la atención
- Confusión

Cambios de personalidad²

- Expresión facial disminuida
- Afecto plano.
- Facies parkinsoniana
- Apatía

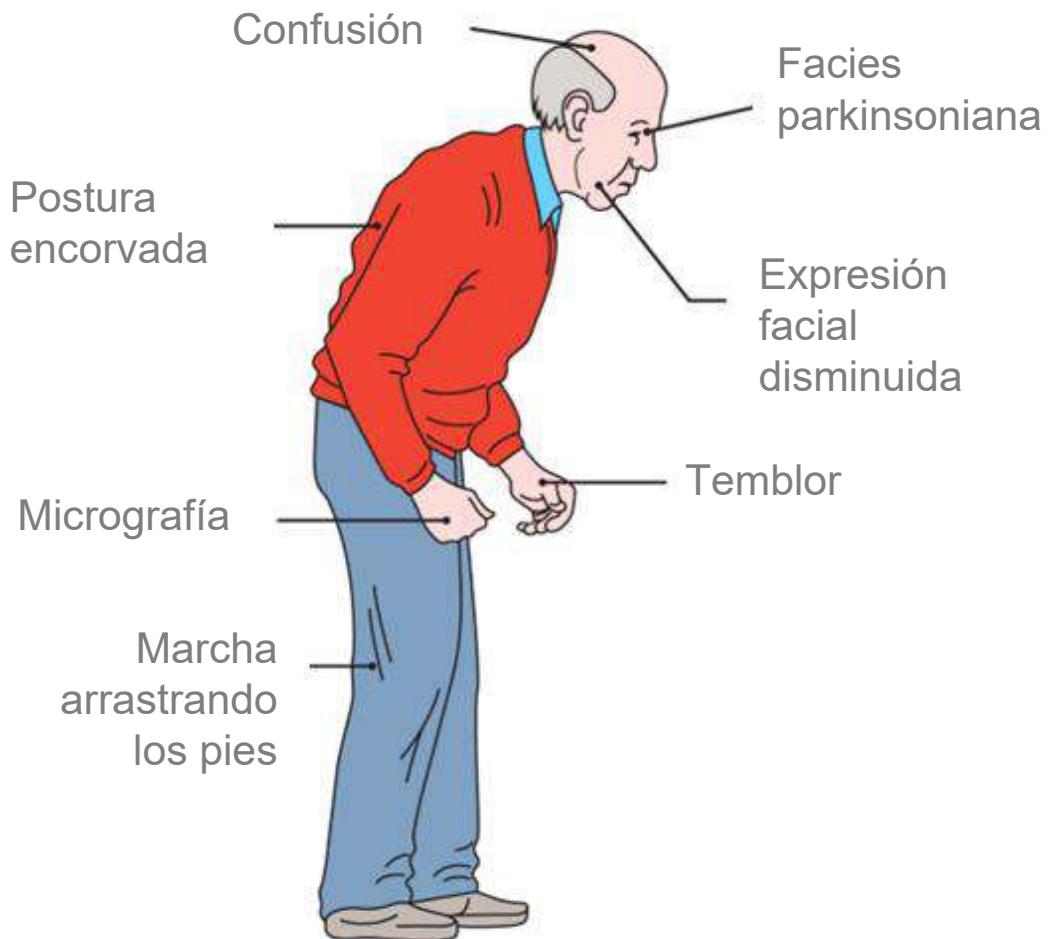


Figura construida a partir de Ficha técnica de CARVYKTI®.²

ICANS: Síndrome de Neurotoxicidad Asociado a Células Inmunoefectoras (por sus siglas en inglés); MNTs: toxicidad motora y neurocognitiva; SLC: Síndrome de Liberación de Citocinas
1. Cohen AD, et al. Blood J. Año 2022; 12(2):32. 2. Ficha técnica de CARVYKTI®.

MNT: Indicadores

La mayoría de los pacientes que sufrieron **MNT** presentaban una **combinación de dos o más factores**, tales como¹:

- 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.

La creciente evidencia sugiere que el **Recuento Absoluto de Linfocitos (ALC)** está correlacionado con trastornos del movimiento y neurocognitivos (MNT). Por lo tanto, 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

MNT: 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 de CARVYKTI®.

Monitorizar el ALC en los primeros 14 días posteriores a la infusión puede ayudar a identificar a los pacientes en mayor riesgo de MNT o CNP y guiar estrategias de intervención temprana.¹

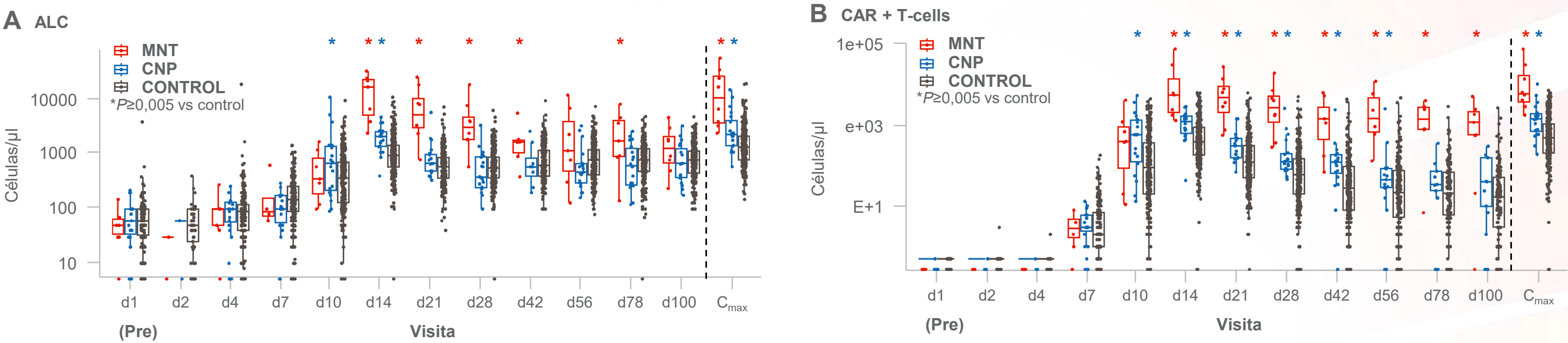


Figura adaptada de Lin Y, *et al.* EHA 2025.¹ Figura original disponible [aquí](#).

- El ALC y el recuento de células T CAR+ están significativamente correlacionados en el pico de expansión y alcanzaron su máximo en una mediana de 14 días después de la infusión de CARVYKTI®.¹

ALC: Recuento absoluto de linfocitos, por sus siglas en inglés; **CAR-T:** Célula T con Receptor Antigénico Quimérico (por sus siglas en inglés); **CNP:** Parálisis del nervio craneal (por sus siglas en inglés); **d:** día; **MNTs:** toxicidad motora y neurocognitiva; **SLC:** Síndrome de Liberación de Citocinas.
1. Lin Y, *et al.* (2025). Absolute lymphocyte count as a key biomarker for monitoring safety after ciltacabtagene. Poster presentado en el Congreso de la European Hematology Association (EHA 2025).

MNT: Estrategias de mitigación

Para **minimizar el riesgo de MNT**, se implementaron varias estrategias **preventivas**, de **monitorización** y de **manejo** en todos los estudios en curso del programa de desarrollo clínico de CARVYKTI®.¹

1. Estrategias preventivas



Terapia puente mejorada para reducir la carga tumoral basal (puede haber incluido terapias a las que un paciente no estuvo expuesto previamente).¹



Realización de neuroimágenes (p. ej., resonancia magnética y electroencefalograma) en la consulta de detección y/o neurología en pacientes con enfermedad neurológica preexistente.¹



Discusión sobre el riesgo-beneficio antes del tratamiento con la terapia celular para pacientes con **una gran carga inicial de enfermedad**, en particular aquellos con enfermedad progresiva a pesar del tratamiento puente.¹



Uso de **antimicrobianos profilácticos** hasta ≥ 6 meses después de la infusión de células CAR-T según las directrices institucionales o de acuerdo con el consenso posterior al ASCT.¹

MNT: Estrategias de mitigación

1. Estrategias preventivas

2. Estrategias de monitorización



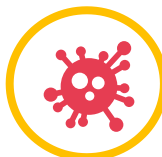
Consulta y evaluación ante el **primer signo de neurotoxicidad**, incluida la neurotoxicidad relacionada con las células CAR-T (p. ej., ICANS) y el aumento de la presión intracraneal/edema cerebral.¹



Hospitalización por neurotoxicidad relacionada con las células CAR-T de grado ≥ 2 (p. ej., ICANS) asociada temporalmente con el SLC.¹



Evaluación neurológica con cefalea de nueva aparición, convulsiones, trastornos del habla, trastornos visuales, alteraciones de la conciencia, confusión y desorientación, y coordinación.¹



Evaluación de etiologías infecciosas (p. ej., HHV), **autoinmunes o paraneoplásicas y tumorales o metabólicas** ante el primer signo de neurotoxicidad en la sangre, el líquido cefalorraquídeo o las imágenes radiológicas.¹



Realización de la herramienta de evaluación ICE al inicio y al menos diariamente después de que se sospechen los primeros síntomas de neurotoxicidad de las células CAR-T (p. ej., ICANS u otras neurotoxicidades) y hasta que se resuelva.¹



Adición de monitoreo de rutina con evaluaciones periódicas de la escritura a mano para la detección temprana de micrografía, disgrafía o agrafia.¹



Extender el tiempo de monitoreo y notificación de la neurotoxicidad de las células CAR-T más allá del período de 100 días después de la infusión de la terapia celular.¹

CAR-T: Célula T con Receptor Antigénico Quimérico (por sus siglas en inglés); **HHV:** Virus del Herpes Humano (por sus siglas en inglés); **ICANS:** Síndrome de Neurotoxicidad Asociado a Células Inmunoefectoras (por sus siglas en inglés); **ICE:** Encefalopatía asociada a Células Inmunoefectoras (por sus siglas en inglés); **MNTs:** toxicidad motora y neurocognitiva; **SLC:** Síndrome de Liberación de Citocinas.

1. 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 Journal (2022) 12:32.

MNT: Estrategias de mitigación

1. Estrategias preventivas

2. Estrategias de monitorización

3. Estrategias de manejo



Cuidados de soporte tempranos y más agresivos (incluidos esteroides) para ICANS de cualquier grado, especialmente en pacientes con alta carga tumoral.¹



Considerar la **administración de tocilizumab** para cualquier grado de ICANS con SLC concurrente, y/o dexametasona (Grados 1–3) o metilprednisolona (Grado 4).¹



Uso de otras terapias dirigidas a citocinas (p. ej., anti-IL-1) basadas en la práctica institucional, especialmente para casos de neurotoxicidad que no responden al tocilizumab y a los corticosteroides.¹



Considere la posibilidad de tomar medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la **profilaxis de las convulsiones** en caso de cualquier toxicidad neurológica de **grado 2 o superior**.¹

MNT: Estrategias de mitigación

- La incidencia de eventos adversos MNT también fue menor en CARTITUDE-4 (0,6%) que en CARTITUDE-1 (6,0%)¹



una diferencia que puede estar relacionada con las **estrategias de manejo que se implementaron para mitigar este riesgo.**¹

Parálisis de los pares craneales (CNP), Neuropatía periférica

Parálisis de los pares craneales (CNP)



- Son un efecto secundario reconocido de las terapias CAR-T¹
- Los eventos observados en CARTITUDE-4 fueron de leves a moderados¹
16 pacientes (9,1%) (grado 1 o 2 en 14, grado 3 en 2).¹
- 14 pacientes se habían recuperado a fecha de corte de datos.¹
- La mediana de tiempo hasta el inicio fue de 21 días (intervalo: 17–60) tras la perfusión.¹
- El nervio craneal afectado con mayor frecuencia fue el VII par craneal.¹
- En función de la gravedad y la progresión de los signos y síntomas, se puede considerar el manejo con corticoides sistémicos de corta duración.²

Mediana de seguimiento de 15,9 meses.¹

Neuropatía periférica



- En CARTITUDE-4 se reportó en 5 pacientes (2,8%), (grado 1 o 2, 2,3%; grado 3, 0,6%).¹
- 3 pacientes se habían recuperado a fecha de corte de datos.¹

Mediana de seguimiento de 15,9 meses.¹

CNP: Parálisis los pares craneales (por sus siglas en inglés); **SGB:** Síndrome de Guillain-Barré.

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 2. Ficha técnica de CARVYKTI®.

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

Citopenias

- Las citopenias son el **evento adverso más común** tras la terapia CAR-T dirigida a BCMA.¹
- La etiología de las citopenias post-CAR-T difiere para las **citopenias tempranas** (<30 días después de la infusión), **prolongadas** (30-90 días) y **tardías** (>90 días).¹

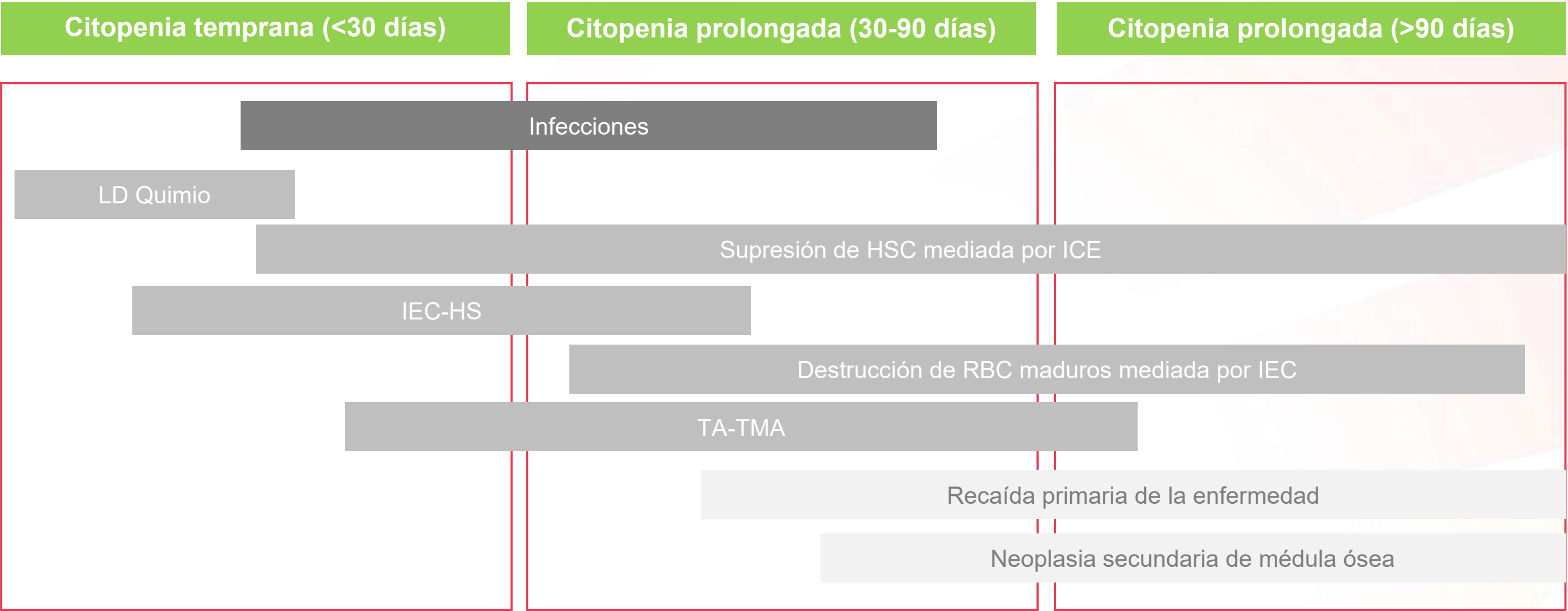


Figura 1 extraída de O’Leary D, et al. Bone Marrow Transplant. 2025¹. Figura original disponible [aquí](#).

BCMA: antígeno de maduración de los linfocitos B (por sus siglas en inglés); **CAR-T:** Célula T con Receptor Antigénico Quimérico (por sus siglas en inglés); **HSC:** Células madre hematopoyéticas; **HS:**Síndrome similar a la linfohistiocitosis hemofagocítica; **IEC:** Células inmunoefectoras; **IEC-HS:** Síndrome similar a hemofagocitosis inducido por células inmunes; **LD químico:** Quimioterapia de linfodeplección; **RBC:** Glóbulos rojos; **TA-TMA:** Microangiopatía trombótica asociada al trasplante.

1. O’Leary D, et al. CAR-T for multiple myeloma: practice pearls. Bone Marrow Transplant. Published online April 17, 2025. doi:10.1038/s41409-025-02582-6

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

- La **mediana de tiempo** desde la perfusión **hasta la primera aparición** de la citopenia de grado 3 ó 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 30.¹
- 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.¹
- Para la **trombocitopenia**, se debe considerar el tratamiento de soporte con **transfusiones**.¹
- 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.¹

Infecciones

- Las infecciones son comunes en los pacientes que se someten a terapia CAR-T.¹
- Los tipos de infección y patógenos varían según las diferentes fases de la terapia CAR-T.¹

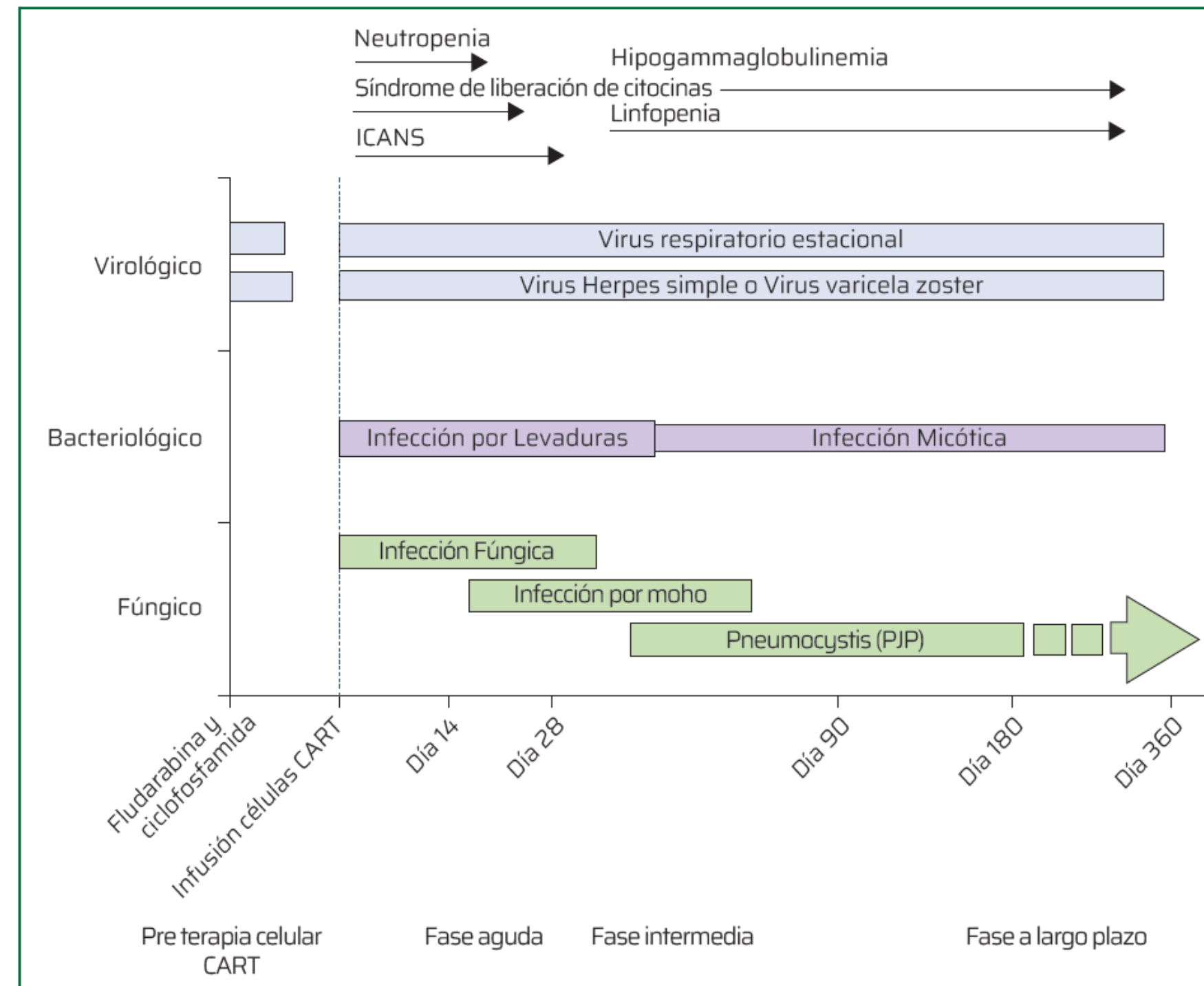


Figura traducida de Lin Y, *et al.* Lancet Oncol 2024.¹ Figura original disponible [aquí](#).

CAR-T: Célula T con Receptor Antigénico Quimérico (por sus siglas en inglés); **ICANS:** Síndrome de Neurotoxicidad Asociado a Células Inmunoefectoras (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;25(8):e374-e387. 2. 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.

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

- Los pacientes deben ser **monitorizados con frecuencia** para detectar infecciones y se deberán realizar cultivos sanguíneos y administrar antibióticos empíricos de acuerdo con los estándares institucionales.¹
- Los medicamentos para controlar el síndrome de liberación de citocinas 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** (citomegalovirus, parvovirus y virus de Epstein-Barr) **y de las infecciones oportunistas** (neumonía por *pneumocystis jirovecii* y virus de la varicela zóster) puede considerarse en los **pacientes con mayor riesgo** de estas infecciones oportunistas y el tratamiento de la reactivación viral debe guiarse por algoritmos institucionales.²

Infecciones

- Los pacientes inmunocomprometidos están en riesgo de **infecciones oportunistas**. Se debe considerar el uso profiláctico de antibióticos, antivirales y antifúngicos.¹

	EBMT Recomendaciones	IMWG Recomendaciones	Comentarios
Profilaxis antiviral	Valaciclovir 500 mg dos veces al día y aciclovir 800 mg dos veces al día desde la linfodepleción durante 1 año después de la terapia con células CAR-T	Valaciclovir 500 mg dos veces al día y aciclovir 400-800 mg dos veces al día desde la linfodepleción durante 1 año después de la terapia con células CAR-T	Se ha descrito virus de la varicela zóster tardío
Profilaxis antibacteriana	No recomendada	Levofloxacino 500 mg diario (o equivalente)	Comenzar en caso de neutropenia (ANC <500 por uL) o durante el uso elevado de esteroides o de medicación inmunosupresora múltiple
Profilaxis antifúngica	No recomendada	Fluconazol 400 mg diario (o equivalente); la profilaxis contra moho (p.ei aspergillus) debe ser considerada en situaciones de alto riesgo	Comenzar en caso de neutropenia (ANC <500 por uL) o durante el uso elevado de esteroides o de medicación inmunosupresora múltiple
Profilaxis anti -neumocistosis	Cotrimoxazol 480 mg al día o 960 mg tres veces a la semana antes de la linfodepleción durante 1 año después de la terapia celular-CAR-T	Sulfametoxazol 800 mg y trimetoprim 160 mg tres veces a la semana antes de la linfodepleción hasta 6 meses después del tratamiento con células CAR-T; podrían considerarse alternativas en caso de citopenia, alergia o acceso regional a los fármacos; las alternativas incluyen nebulizador mensual de pentamidina o atovaquona (1-5 veces al día)	Se producen infecciones tardías y la terapia continúa hasta que el recuento de CD4+ >200 células por µL
Gammaglobulinas intravenosas	Considerar en adultos que han tenido , infecciones por organismos encapsulados	Considerar la sustitución de IgG si IgG <400 mg/dL con 400-500 mg/kg de inmunoglobulina intravenosa cada 4-6 semanas	No hay estudios formales, considerar la sustitución si hay infecciones recurrentes y la IgG es de 400-600 mg/dL*
Uso de G-CSF	Considerar el uso de G-CSF para acortar la duración de la neutropenia desde los 14 días posteriores a la infusión de CAR-T	Debería usarse para mantener ANC > 1000 por µL en los primeros 3 meses después de la infusión de CAR-T	Evitar durante el síndrome de liberación de citocinas o ICANS, o si se presentan síntomas similares a los del síndrome de activación de macrófagos.
ANC: recuento absoluto de neutrófilos; EBMT-Sociedad Europea de Trasplante de Sangre y Médula Ósea; G-CSF= factor estimulante de colonias de granocitos; ICANS= síndrome de neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunitarias; IMWG: Grupo Internacional de Trabajo sobre Mieloma. *Nivel de IgG correcto para la paraproteína. IgC: por ejemplo, si existe un pico M residual de 0,4 g/dL de IgG-kappa y el nivel total de IgG es de 700 mg/dL, entonces la IgG correcta se estimaría en torno a 300 mg/dL.			
Tabla 1. Profilaxis antimicrobiana			

Tabla 1 extraída de Lin Y, *et al.* Lancet Oncol 2024.²

La Tabla 1 resume las recomendaciones actuales de la Sociedad Europea de Trasplante de Sangre y Médula (EBMT) y las nuevas recomendaciones del IMWG para la profilaxis contra las infecciones más comunes en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario que reciben terapia CAR-T dirigida contra BCMA. Estas recomendaciones se han desarrollado con base en los datos actuales y las prácticas regionales, y están respaldadas por un artículo publicado en 2020 que se centró en la profilaxis antimicrobiana en pacientes que recibían terapia CAR-T dirigida contra CD19. Dado que la incidencia y los tipos de infección pueden variar según la región y el tipo de producto CAR-T administrado, se recomienda complementar estas guías con las prácticas institucionales correspondientes.

*Nivel de IgG correcto para la paraproteína. IgC por ejemplo, si existe un pico M residual de 0,4g/dL de IgG-Kappa y el nivel total de IgG es de 700mg/dL, entonces la IgG correcta se estimaría en torno a 300mg/dL.
ANC: recuento ansoluto de neutrófilos; **EBMT:** Sociedad Europea de Transplante de Sangre y Médula Ósea; **G-CSF:** factor estimulante de colonias de granocitos; **ICANS:** síndrome de neurotoxiciad asociada a células efectoras inmunitarias; **IMWG:** Grupo Internacional de Trabajo sobre Mieloma.
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. 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-e387.

Hipogammaglobulinemia

- La hipogammaglobulinemia debida a la depleción de células B es una consecuencia de los efectos “en target, fuera del tumor” de las terapias CAR-T dirigidas a BCMA.¹
- **Los niveles de inmunoglobulina se deben monitorizar** después del tratamiento con CARVYKTI®.²

Se debe administrar Ig IV para niveles de IgG < 400 mg/dl.²

- Manejar de acuerdo con las guías estándares, incluyendo la **profilaxis con antibióticos o antivirales** y la vigilancia de infección.²
- La terapia puede comenzar antes de la terapia CAR-T y continuar durante al menos los primeros 3 a 6 meses después del tratamiento CAR-T, con el objetivo de **mantener el nivel de IgG por encima de 400 mg por dL**. Se deben seguir las pautas institucionales para la Ig IV de reemplazo en pacientes con infecciones recurrentes.³

BCMA: antígeno de maduración de los linfocitos B (por sus siglas en inglés); **CAR-T:** Célula T con Receptor Antigénico Quimérico (por sus siglas en inglés); **Ig:** Inmunoglobulina; **IV:** intravenosa.

1. O'Leary D, *et al.* CAR-T for multiple myeloma: practice pearls. Bone Marrow Transplant. Published online April 17, 2025. doi:10.1038/s41409-025-02582-6. **2.** Ficha técnica de CARVYKTI®. **3.** 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-e387.

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



Calidad de vida



Cuestionarios de evaluación

Resultados CARTITUDE-4

Calidad de vida

- Se utilizaron **tres instrumentos preespecificados** para **evaluar la calidad de vida** (el Cuestionario de Síntomas e Impacto del Mieloma Múltiple [MySIm-Q]²¹, el Cuestionario de Calidad de Vida de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer Core C30 [EORTC QLQ-C30], y el cuestionario EuroQol de 5 dimensiones y 5 niveles [EQ-5D-5L]).¹

Cuestionario EQ-5D-5L

Es una medida **genérica del estado de salud** que evalúa 5 dominios:

- Movilidad.
- Autocuidado.
- Actividades habituales.
- Dolor-incomodidad.
- Ansiedad-depresión.

Cuestionario EORTC QLQ-C30

Es una evaluación **específica para el cáncer** que incluye:

- Escala de **salud global**.
- Escalas **funcionales** (física, de rol, emocional, cognitiva, social).
- Escalas de **síntomas** (dolor, fatiga, náuseas, vómitos).

Cuestionario MySIm - Q

Es una evaluación **específica para el MM** de 17 ítems que aborda **5 dominios de síntomas**:

- Dolor.
- Neuropatía.
- Fatiga.
- Digestivo.
- Cognitivo.

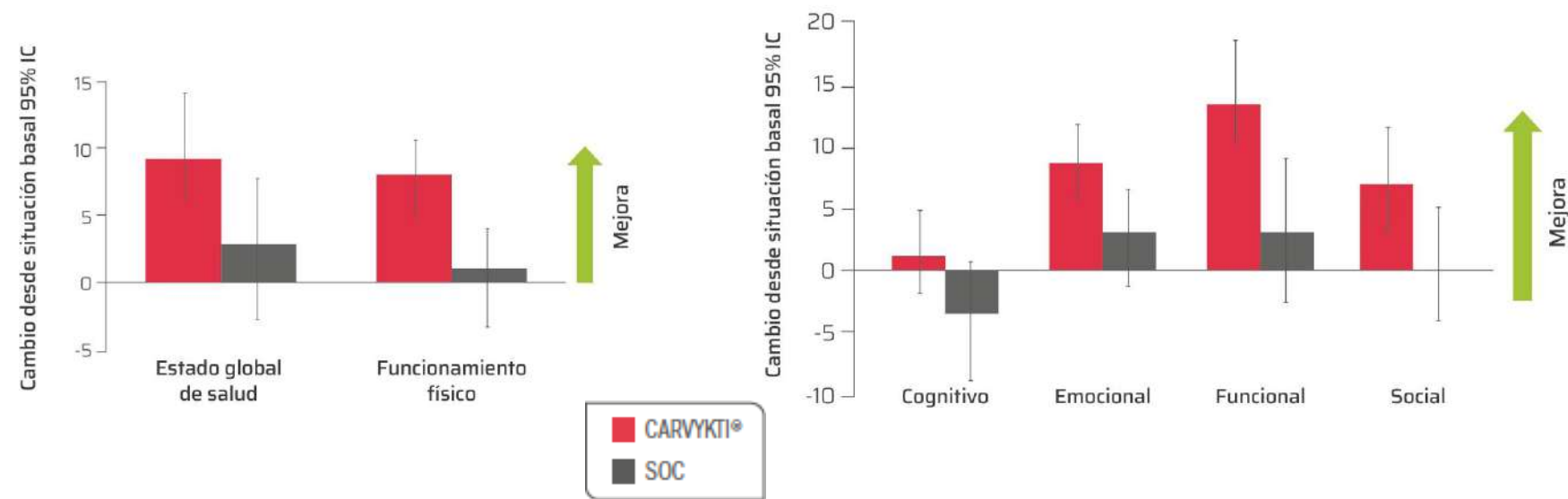
y 3 dominios de impacto:

- Actividad.
- Social.
- Emocional.

Calidad de vida

- La **calidad de vida** de los pacientes **mejoró significativamente con CARVYKTI®** frente a SOC.¹
- Se lograron **mejoras** clínicamente significativas en el **estado de salud global**, el **funcionamiento físico** y los **síntomas de fatiga y dolor** en una proporción numéricamente mayor de pacientes en el grupo de CARVYKTI® que en el SOC al mes 30.¹
- El cambio medio de mínimos cuadrados desde el estado basal mostró una **mayor mejora con CARVYKTI®** en comparación con el SOC al mes 30 en el **estado de salud global**, la **funcionalidad física** y los **síntomas de fatiga y dolor**.¹

CAMBIO MEDIO CON RESPECTO A LA SITUACIÓN BASAL (ESCALAS FUNCIONALES)



CAMBIO MEDIO CON RESPECTO A LA SITUACIÓN BASAL (ESCALA DE SÍNTOMAS)

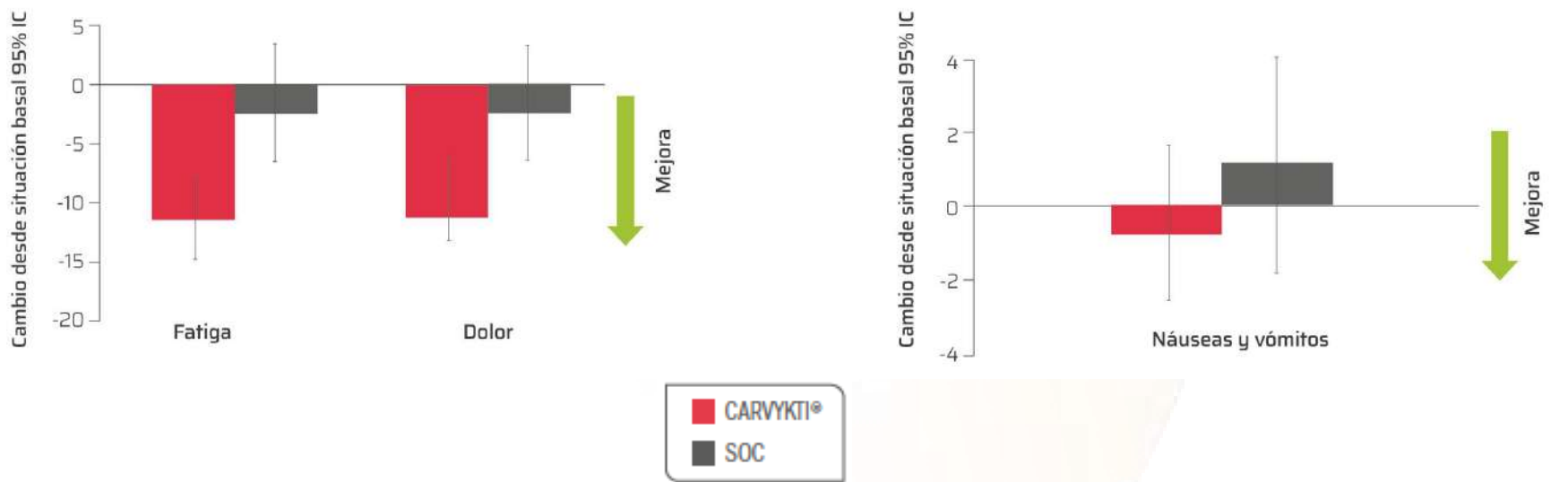


Figura adaptada de Figura 5 de Barr N, *et al.* ASH 2024.¹ Figura original disponible [aquí](#).

IC: Intervalo de Confianza; 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. 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. *The Lancet Haematology*, 12(1), e45–e56. 2025.

Calidad de vida



CARVYKTI® proporciona un **tiempo prolongado hasta el siguiente tratamiento** y mejora sustancialmente la calidad de vida relacionada con la salud, complementando el beneficio en SLP y SG en comparación con SOC.¹



La administración **de una sola infusión** de CARVYKTI® permite **períodos prolongados sin tratamiento**; y se ha asociado que los períodos más largos sin tratamiento están relacionados con **mejoras en la calidad de vida** relacionada con la salud (HRQoL).²



Estos beneficios respaldan el uso de CARVYKTI® como terapia estándar en pacientes refractarios a lenalidomida, tras una línea de tratamiento previa.¹

SG: Supervivencia Global; **SLP:** Supervivencia Libre de Progresión; **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. 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. *The Lancet Haematology*, 12(1), e45–e56. 2025.



Mensajes clave



Mensajes clave



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



Encontramos un **perfil de riesgo-beneficio favorable** para una infusión única de CARVYKTI® en comparación con el tratamiento estándar.²

La terapia puente ayuda a controlar la enfermedad durante la fabricación, reduciendo potencialmente el riesgo de toxicidades al disminuir la carga tumoral.³

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.⁴



Monitorear el ALC en los primeros 14 días posteriores a la infusión puede ayudar a identificar a los pacientes en mayor riesgo de MNT o CNP y guiar estrategias de intervención temprana.⁵

Se debe considerar el **uso profiláctico de antibióticos, antivirales y antifúngicos** para prevenir infecciones oportunistas.²

CARVYKTI® podría ser mejor tolerado cuando se usa en **etapas más tempranas** del tratamiento.⁶



La administración de **una sola infusión** de CARVYKTI® permite **períodos prolongados sin tratamiento**; y se ha asociado que los períodos más largos sin tratamiento están relacionados con **mejoras en la calidad de vida** relacionada con la salud (HRQoL).⁷

ALC: Recuento Absoluto de Linfocitos (por sus siglas en inglés); **CNP:** Parálisis de Nervios Craneales (por sus siglas en inglés); **ICANS:** Síndrome de Neurotoxicidad Asociado a Células Inmunoefectoras (por sus siglas en inglés); **ICE:** Encefalopatía asociada a Células Inmunoefectoras (por sus siglas en inglés); **MNTs:** toxicidad motora y neurocognitiva; **SLC:** Síndrome de Liberación de Citocinas.

1. Dimopoulos, M.A., Terpos, E., Boccadoro, M. et al. EHA-EMN Evidence-Based Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with multiple myeloma. Nat Rev Clin Oncol (2025). <https://doi.org/10.1038/s41571-025-01041-x>. 2. 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. 3. 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. Póster presentado en 21th International Myeloma Society Annual Meeting. 25-28 Septiembre 2024. Río de Janeiro, Brazil. 4. Ficha técnica de CARVYKTI®. 5. 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). 6. Dhakal B, et al. First Phase 3 Results From CARTITUDE-4: Cilta-cel Versus Standard of Care (PVd or DPd) in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma 2023. Poster presented at German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO) Annual Meeting; October 13-16, 2023; Hamburg, Germany. 7. 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. The Lancet Haematology, 12(1), e45-e56. 2025.

¡Gracias! ¿Preguntas?

Ficha técnica disponible [aquí](#)

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

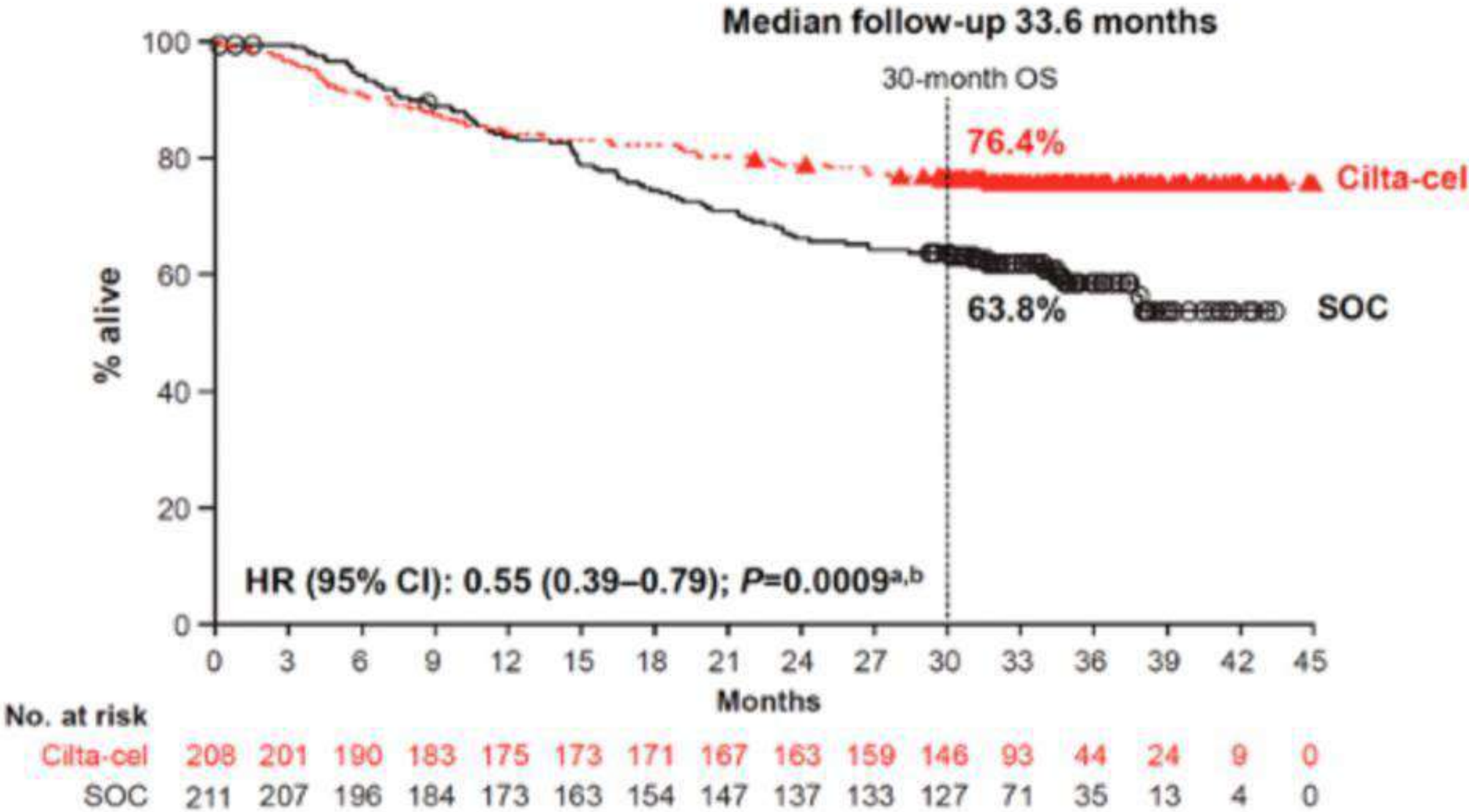
ANEXOS

Johnson
& Johnson

LEGEND
BIOTECH

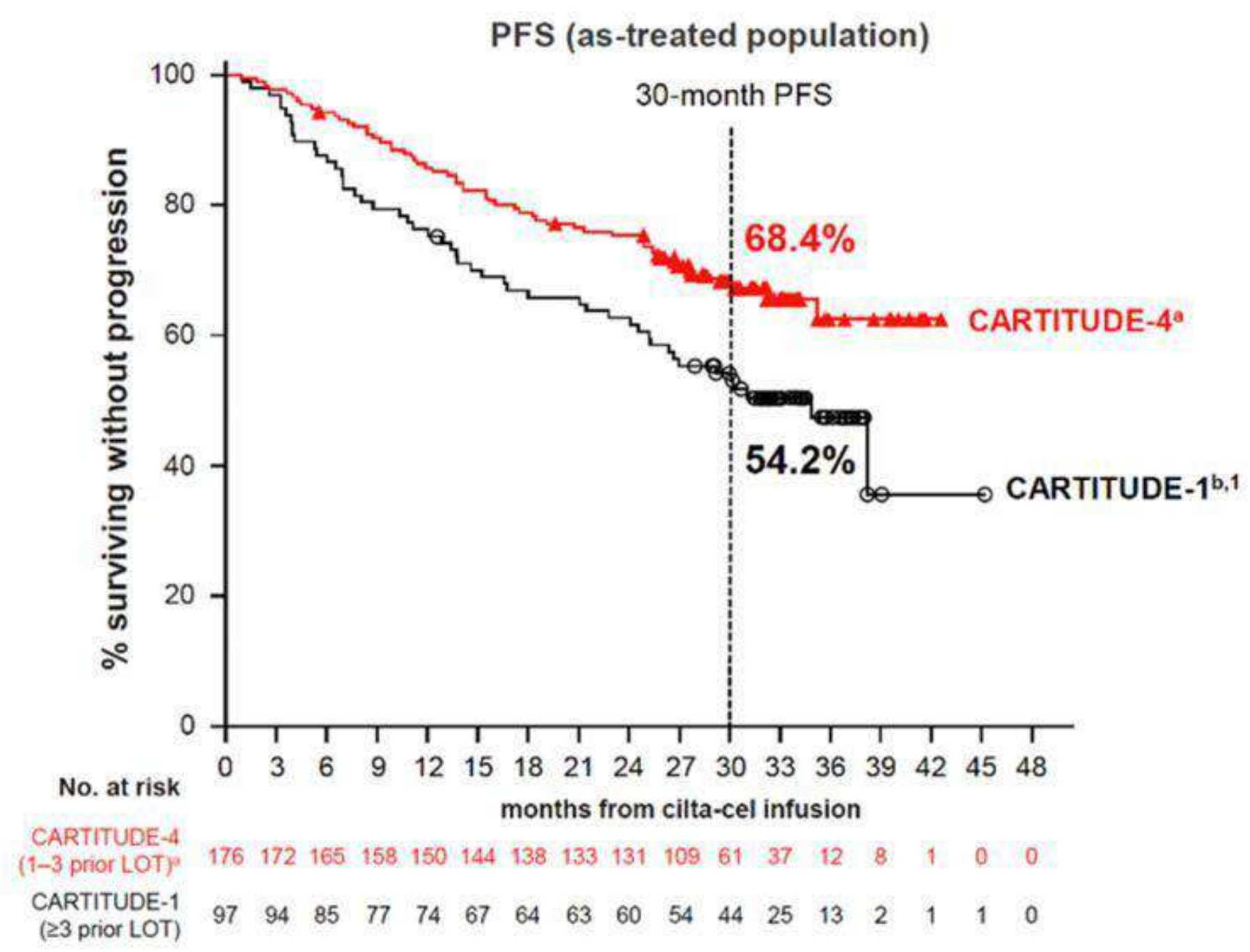
CARVYKT[®] se ha desarrollado en colaboración de Legend Biotech.
© Janssen-Cilag S.A. es el responsable editorial de este material.

Anexo 1: Figura de Mateos M, et al. 21st International Myeloma Society Annual Meeting. 25 – 28 September 2024



^aLog-rank test. *P*-value, 0.0009, crossed the prespecified boundary of 0.0108 as implemented by the Kim-DeMets spending function with parameter=2. ^bHazard ratio and 95% CI from a Cox proportional hazards model with treatment as the sole explanatory variable.
CAR, chimeric antigen receptor; cilta-cel, ciltacabtagene autoleucel; HR, hazard ratio; OS, overall survival; SOC, standard of care.

Anexo 2: Figura de Mateos M, et al. 21st International Myeloma Society Annual Meeting. 25 – 28 September 2024



^aRe-baselined to begin at time of cilta-cel infusion for patients who received cilta-cel as study treatment, with median follow-up of 30.5 months. ^b33.4-month median follow-up. Cilta-cel, ciltacabtagene autoleucel; LOT, line of therapy; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; SOC, standard of care. 1. Lin et al. Abstract 8009, presented at ASCO; June 2–6, 2023; Chicago, IL, USA & Virtual.

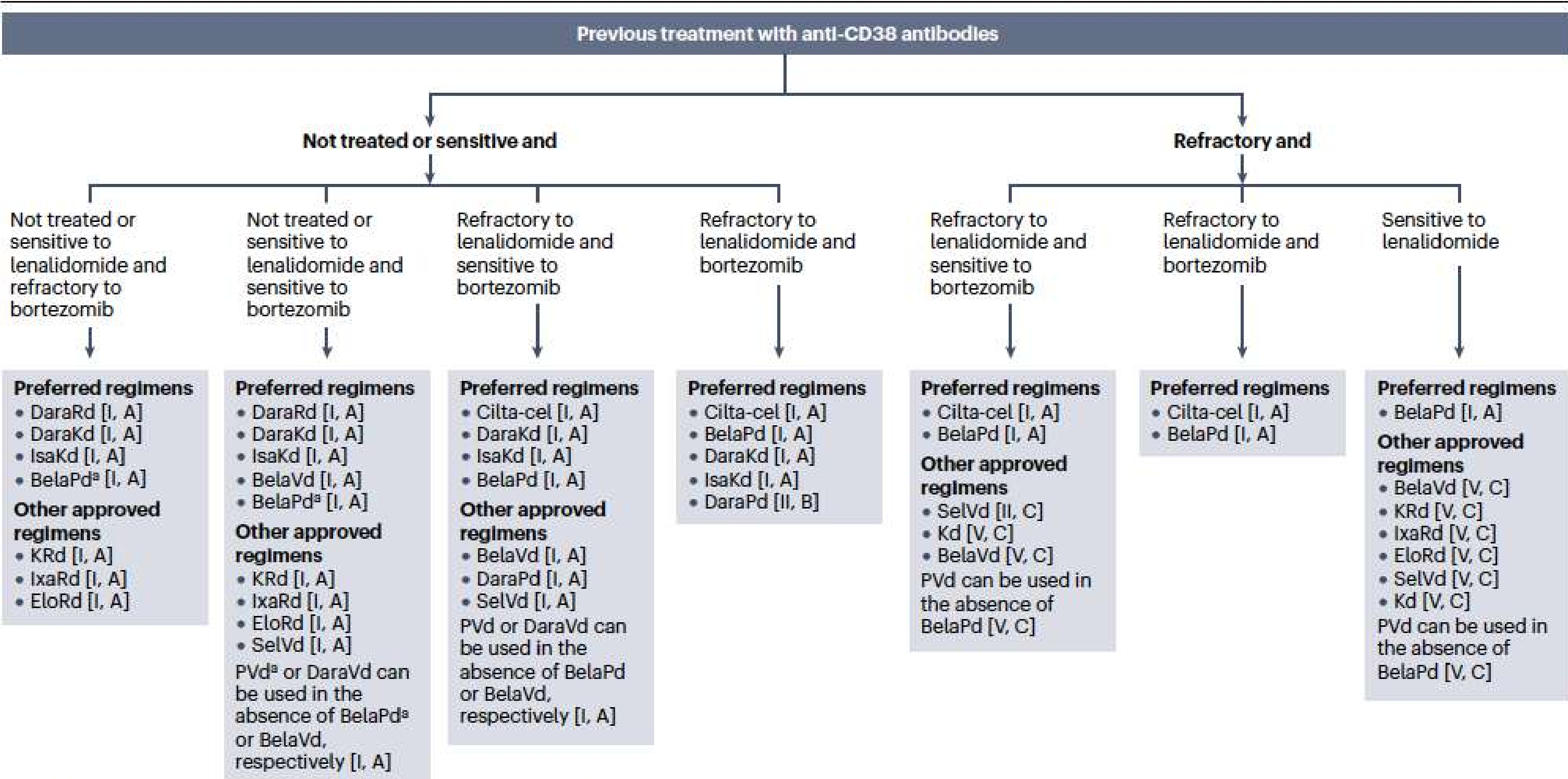


Fig. 2 | Recommendations for the treatment of patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma at second line. Recommendations include supporting levels of evidence and have been graded¹⁷⁰ (Supplementary Table 1). ^aOnly in patients exposed to lenalidomide. Bela, belantamab mafodotin;

cilta-cel, ciltacabtagene autoleucel; d, dexamethasone; Dara, daratumumab; Elo, elotuzumab; Isa, Isatuximab; Ixa, ixazomib; K, carfilzomib; P, pomalidomide; R, lenalidomide; Sel, selinexor.

Figure 2. CAR T-cell Manufacturing Process

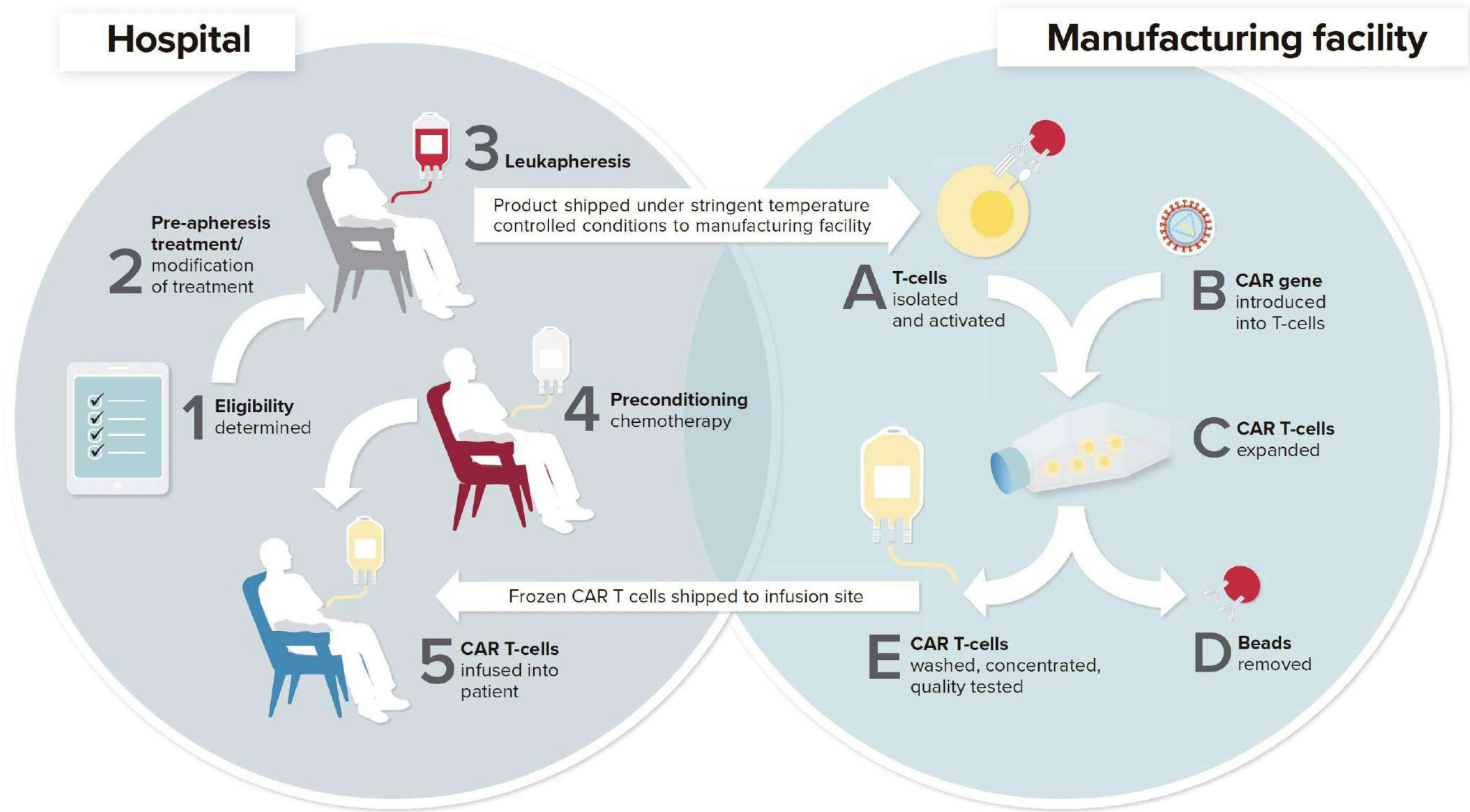


Figure 2. The time from endogenous T-cell collection to CAR T-cell infusion varies, but typically takes several weeks. The entire process, from prescreening to CAR T-cell infusion, is summarized.

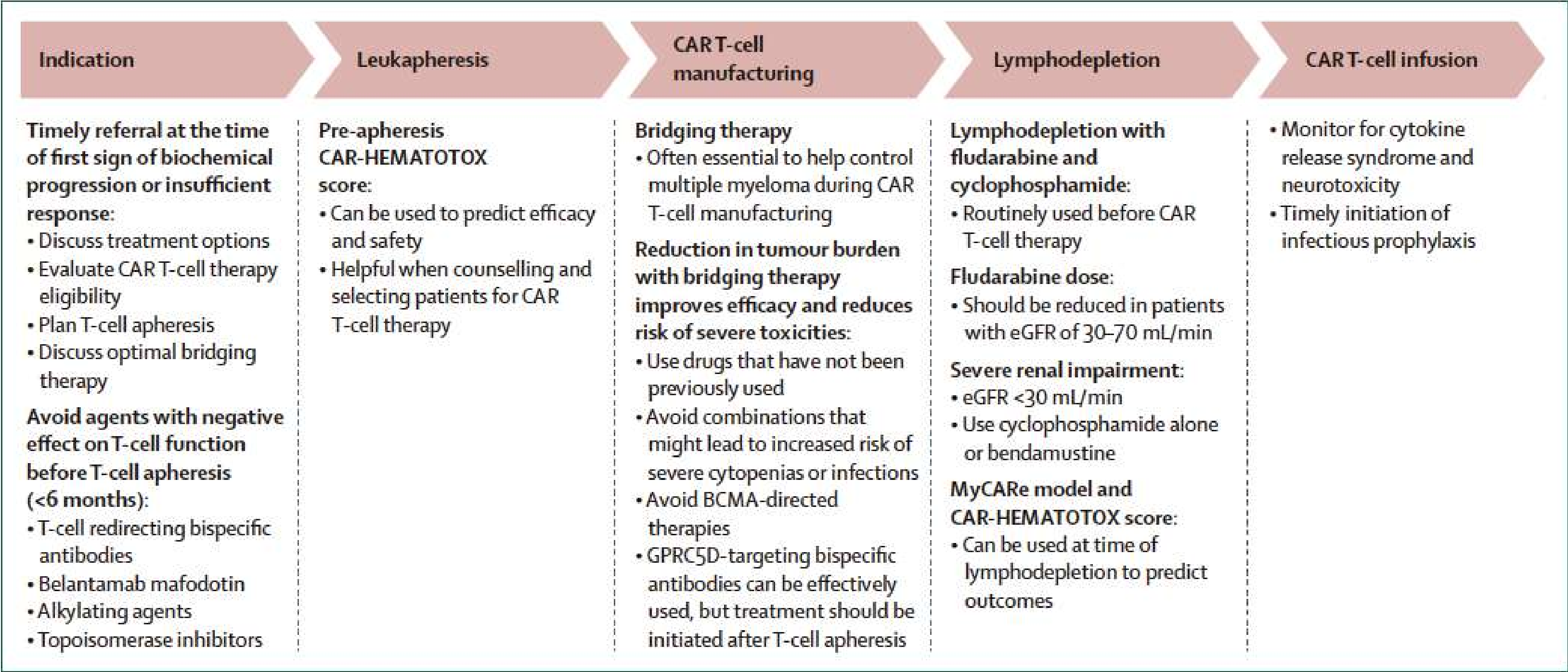


Figure 2: Practical considerations to optimise efficacy and safety of CART T-cell therapy
CAR=chimeric antigen receptor. eGFR=estimated glomerular filtration rate.

Anexo 6: Figura 1 de Muranski P, et al. Nat Clin Pract Oncol. 2006.

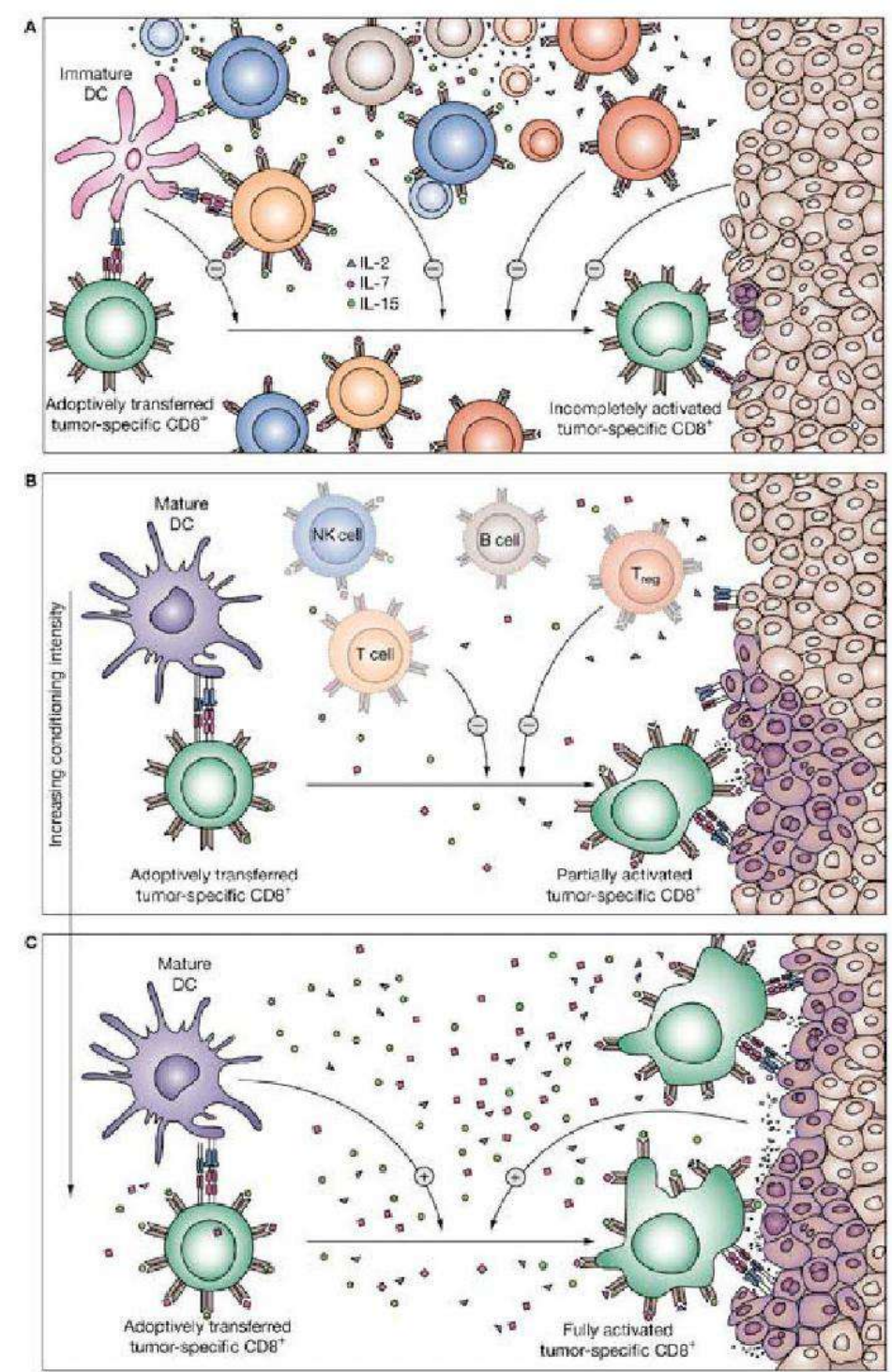


Figure 1. The rationale for lymphodepletion
 (A) In immunoreplete hosts, endogenous cells can inhibit adoptively transferred T cells by at least three mechanisms. (1) T cells, B cells and NK cells compete for homeostatic and activating cytokines such as IL-2, IL-7 and IL-15. (2) T_{reg} and possibly NK cells and other immune cell populations (e.g. macrophages) display suppressive activity either by direct cell-to-cell contact or release of suppressive cytokines. (3) Immature DCs might fail to activate or might even anergize adoptively transferred T cells, limiting the antitumor response. (4) The tumor itself might act as a negative regulator of T-cell activation by actively producing regulatory molecules and by expressing only limited numbers of major histocompatibility complex-peptide complexes, rendering tumor recognition difficult.⁸ (B) Partial (nonmyeloablated)

Anexo 7: Figura 1 de Morris E, et al. Nat Rev Immunol. 2022

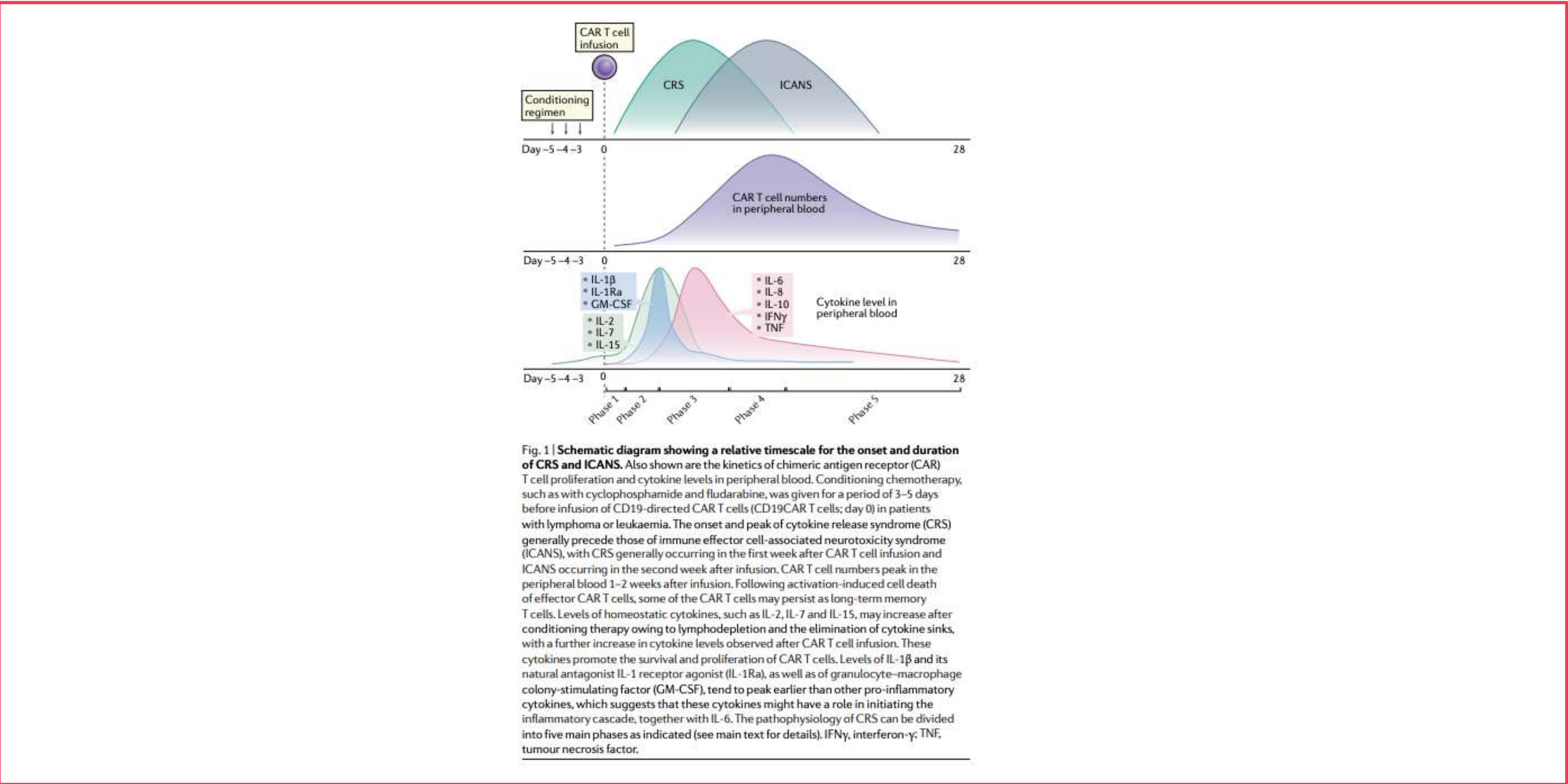


Fig. 1 | Schematic diagram showing a relative timescale for the onset and duration of CRS and ICANS. Also shown are the kinetics of chimeric antigen receptor (CAR) T cell proliferation and cytokine levels in peripheral blood. Conditioning chemotherapy, such as with cyclophosphamide and fludarabine, was given for a period of 3–5 days before infusion of CD19-directed CAR T cells (CD19CAR T cells; day 0) in patients with lymphoma or leukaemia. The onset and peak of cytokine release syndrome (CRS) generally precede those of immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS), with CRS generally occurring in the first week after CAR T cell infusion and ICANS occurring in the second week after infusion. CAR T cell numbers peak in the peripheral blood 1–2 weeks after infusion. Following activation-induced cell death of effector CAR T cells, some of the CAR T cells may persist as long-term memory T cells. Levels of homeostatic cytokines, such as IL-2, IL-7 and IL-15, may increase after conditioning therapy owing to lymphodepletion and the elimination of cytokine sinks, with a further increase in cytokine levels observed after CAR T cell infusion. These cytokines promote the survival and proliferation of CAR T cells. Levels of IL-1 β and its natural antagonist IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra), as well as of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), tend to peak earlier than other pro-inflammatory cytokines, which suggests that these cytokines might have a role in initiating the inflammatory cascade, together with IL-6. The pathophysiology of CRS can be divided into five main phases as indicated (see main text for details). IFN γ , interferon- γ ; TNF, tumour necrosis factor.

Anexo 8: Tabla 1 de Ficha técnica de CARVYKTI®

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. 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.	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).
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, o, Toxicidad orgánica de grado 3 o transaminitis de grado 4.	Para grado 2 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 de otros agentes anticitocinas. ^d No superar 3 dosis de tocilizumab en 24 horas, o 4 dosis en total.	Administrar metilprednisolona 1 mg/kg IV dos veces al día o dexametasona (p. ej., 10 mg IV cada 6 horas).
Grado 4 Síntomas potencialmente mortales.	Para grado 2	Administrar dexametasona 20 mg IV cada 6 horas.

Necesidad de soporte ventilatorio, hemodiálisis venovenosa continua (HDVVC).	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.
Temperatura ≥ 38 °C ^c con:	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).
Hipotensión que requiere varios vasopresores (excluyendo vasopresina), y/o,	
Hipoxia que requiere presión positiva (p. ej., CPAP, BiPAP, intubación y ventilación mecánica),	
o,	
Toxicidad orgánica de grado 4 (excluyendo transaminitis).	

^a Basado en el sistema de clasificación ASTCT 2019 (Lee *et al.*, 2019), modificado para incluir toxicidad orgánica.

^b Consulte la ficha técnica de tocilizumab para más detalles. Considere medidas alternativas (ver secciones 4.2 y 4.4).

^c 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.

^d Se puede considerar la administración de anticuerpos monoclonales dirigidos frente a citocinas (por ejemplo, anti-IL1 como anakinra) para el SLC que no responde al tratamiento, en base a la práctica clínica del centro.

^e La cánula nasal de bajo flujo es de ≤ 6 l/min; la cánula nasal de alto flujo es de > 6 l/min.

^f Continuar administrando corticoides hasta que el acontecimiento sea de grado 1 o menos; reducir gradualmente los esteroides si la exposición total a corticoides es superior a 3 días.

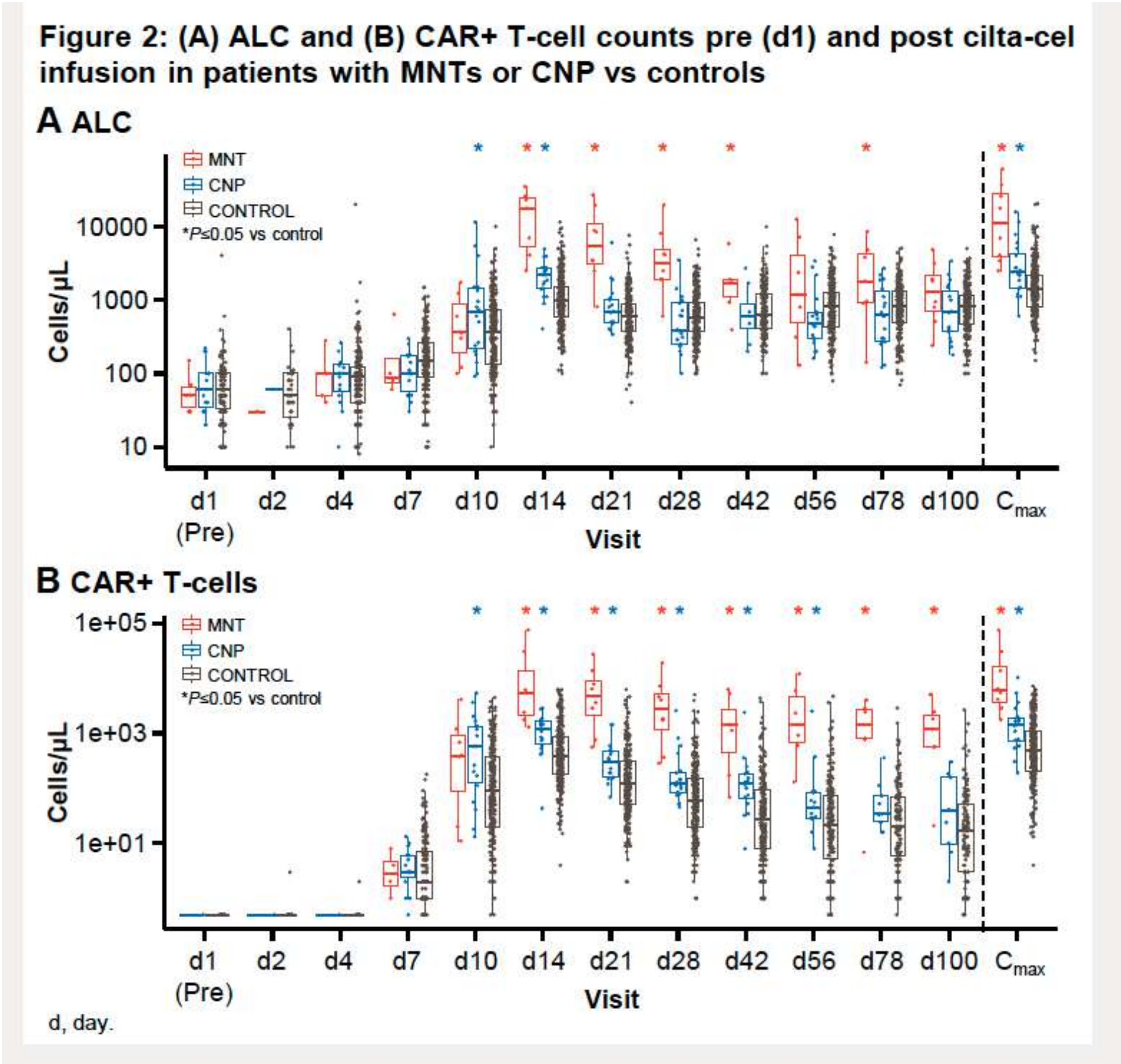
Anexo 9: Tabla 2 de Ficha técnica de CARVYKTI®

Tabla 2: Guía para el manejo del ICANS

Grado del ICANS ^a	Corticoides
Grado 1 Puntuación ICE 7-9 ^b o disminución del nivel de consciencia: se despierta espontáneamente.	Considerar la administración de 10 mg de dexametasona ^c por vía intravenosa cada 6 a 12 horas durante 2 a 3 días. Considerar la administración de medicación no sedante, anticonvulsivante (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones.
Grado 2 Puntuación ICE-3-6 ^b o disminución del nivel de consciencia: se despierta con el sonido de la voz	Administrar 10 mg de dexametasona ^c por vía intravenosa cada 6 horas durante 2-3 días, o más en caso de síntomas persistentes. Considerar la reducción gradual de los esteroides si la exposición total a los corticoides es superior a 3 días. Considerar la administración de medicación no sedante, anticonvulsivantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones.
Grado 3 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) o disminución del nivel de consciencia: se despierta solo ante estímulo táctil, o convulsiones, ya sea: • cualquier convulsión clínica, parcial o generalizada, que se resuelva rápidamente, o • crisis no convulsiva en el EEG que se resuelva al intervenir, o aumento de la presión intracraneal (PIC): edema focal/localizado en la neuroimagen ^d .	Administrar 10 mg-20 mg de dexametasona ^c por vía intravenosa cada 6 horas. 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, 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). Considerar la administración de medicación no sedante, anticonvulsivante (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones.

Grado 4 Puntuación ICE-0 ^b (el paciente no se puede despertar y no puede realizar la evaluación ICE) o disminución del nivel de consciencia ya sea: • que el paciente no se puede despertar o necesita estímulos táctiles vigorosos o repetitivos para despertarse, o • estupor o coma, o convulsiones, ya sea: • convulsión prolongada potencialmente mortal (> 5 min), o • convulsiones clínicas o eléctricas repetitivas sin volver a la situación basal entremedias, o hallazgos motores ^e : • debilidad motora focalizada profunda tal como hemiparesia o paraparesia, o aumento de la PIC/edema cerebral con signos/síntomas tales como: • edema cerebral difuso en la neuroimagen, o • postura de descerebración o decorticación, o • parálisis del VI par craneal, o • papiledema, o • triada de Cushing	Administrar 10 mg-20 mg de dexametasona ^c por vía intravenosa cada 6 horas. 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). Considerar la administración de medicación no sedante, anticonvulsivante (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. 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.
--	--

EEG = Electroencefalograma; ICE = Encefalopatía asociada a células inmunoefectoras
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).
^b Si el paciente se puede despertar y se le puede realizar una evaluación de la encefalopatía asociada a células inmunoefectoras (ICE), evaluar como se indica a continuación en la tabla 3.
^c Todas las referencias a la administración de dexametasona son dexametasona o equivalente.
^d La hemorragia intracraneal con o sin edema asociado no se considera una característica de neurotoxicidad y se excluye de la clasificación de ICANS. Se puede clasificar según CTCAE v5.0.
^e Los temblores y las mioclonías asociados a los tratamientos con células inmunoefectoras se pueden clasificar según CTCAE v5.0, pero no influyen en la clasificación del ICANS.



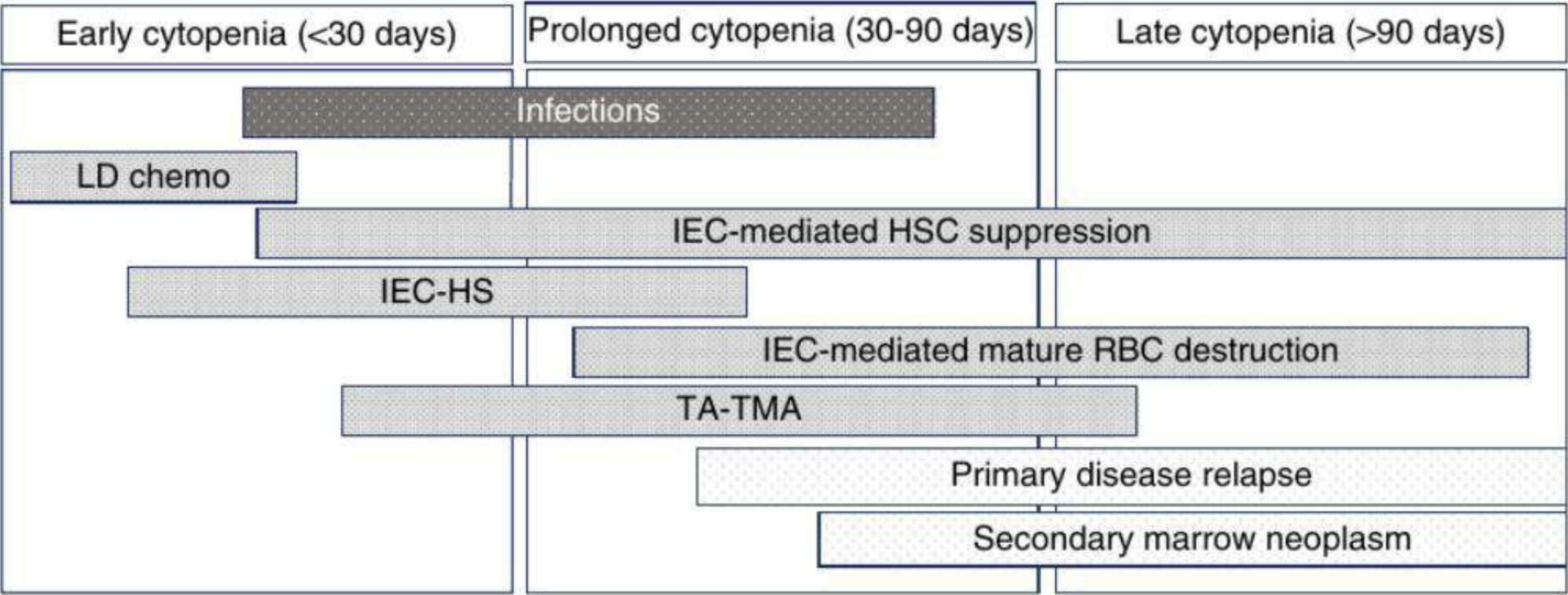


Fig. 1 Potential etiologies for cytopenia in the post-CAR-T setting. This figure is adapted from Jain et al. via a CC BY-NC-ND 4.0 Creative Commons license [18]. Lymphodepleting chemotherapy (LD). Immune effector cell (IEC). Hematopoietic stem cell (HSC). Hemophagocytic lymphohistiocytosis-like syndrome (HS). Transplant-associated thrombotic microangiopathy (TA-TMA).

Anexo 12: Figura de Lin Y, et al. Lancet Oncol 2024

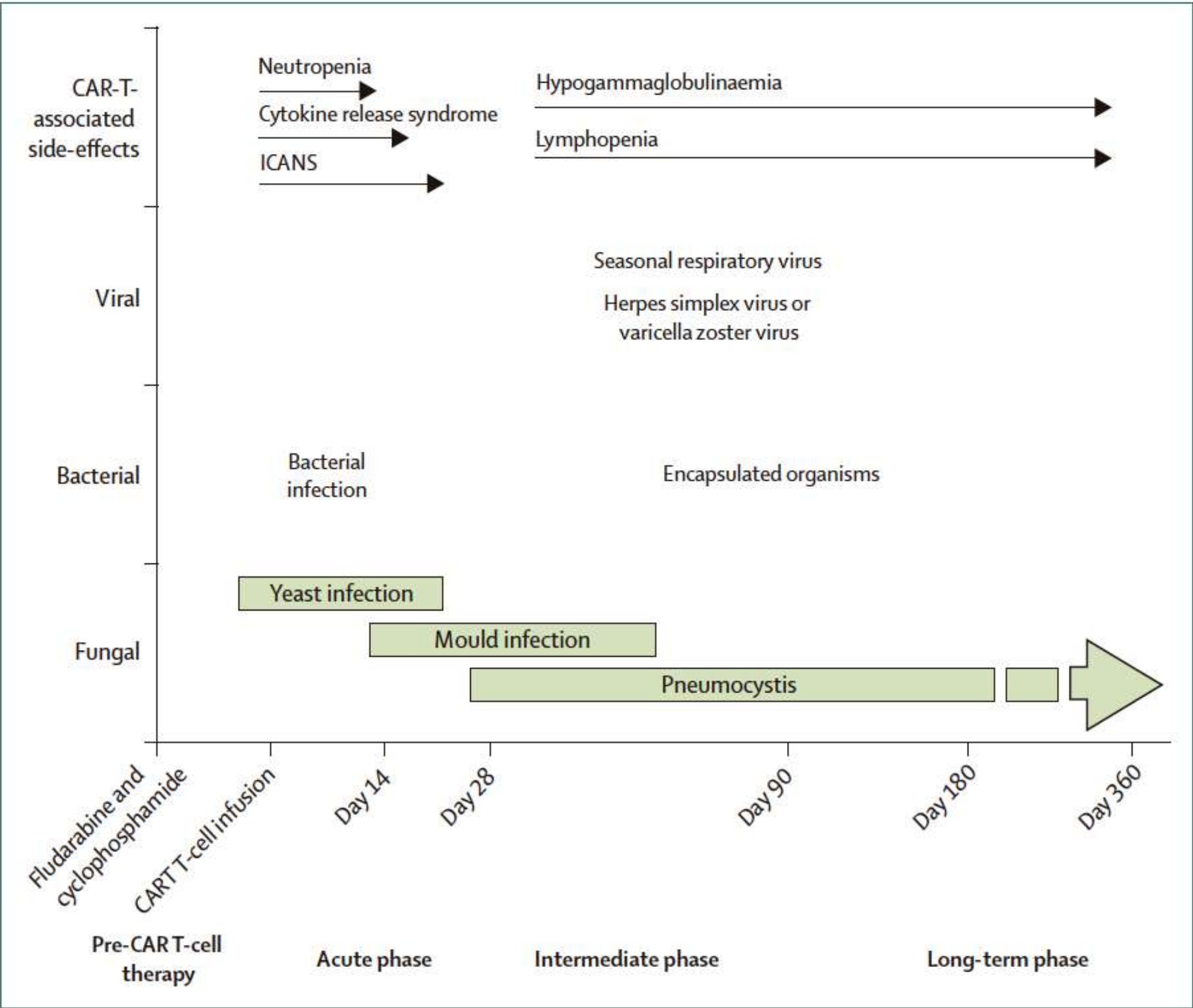
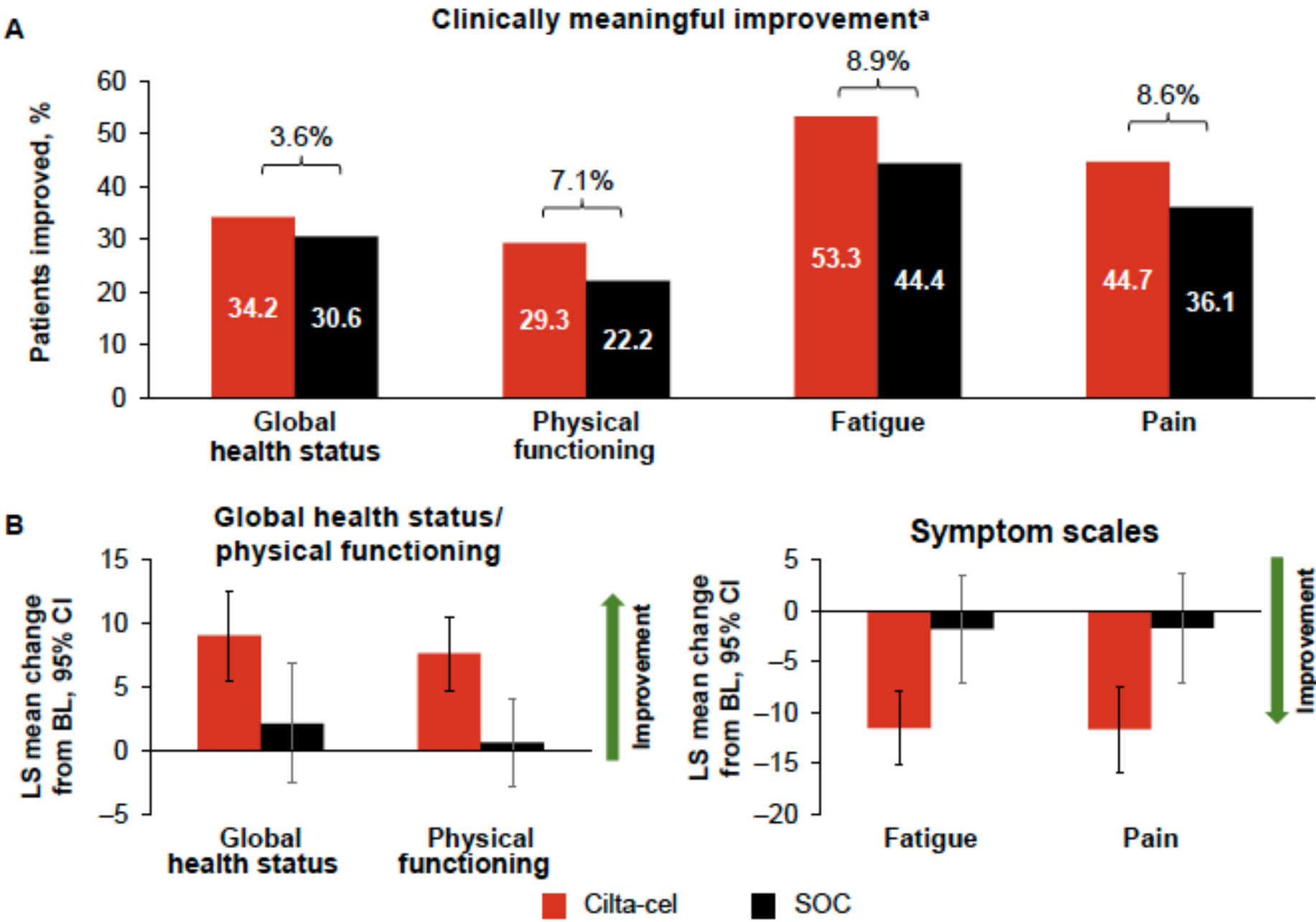


Figure: Timeline of immune suppression and infection risks after CART T-cell therapy
ICANS=immune effector cell associated neurologic syndrome.

Anexo 13: Figura 5 de Barr N, et al. ASH2024

Figure 5: (A) Clinically meaningful improvement and (B) LS mean change from BL on EORTC QLQ-C30 scales at month 30



^aLiterature-based minimum importance difference of 10 points was used.

Figure 5 (continued): (C) LS mean change from BL on EORTC QLQ-C30 scales at month 30

