

REDEFINE LAS METAS

ABORDAJE INTEGRAL

Dr./Dra.
Hospital

DD/MM/AAAA

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

Ficha técnica disponible [aquí](#)

**Johnson
& Johnson** |  **LEGEND**
BIOTECH

CARVYKTI[®] 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

NECESIDAD MÉDICA NO CUBIERTA

REFRACTARIO LENALIDOMIDA

El uso temprano del tratamiento con lenalidomida en el MM ha provocado un aumento de los pacientes refractarios a lenalidomida tras la primera recaída¹



Los resultados son poco favorables para los pacientes que son refractarios a lenalidomida después de 1-3 líneas de tratamiento* previas¹



Muy pocos ensayos se han centrado en esta población de pacientes para definir el régimen de rescate óptimo²

Existe una
necesidad creciente
de terapias nuevas y eficaces
para la enfermedad
refractaria a
lenalidomida³

*Mediana de supervivencia global de 21,5 meses.

MM: Mieloma Múltiple.

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. Rio de Janeiro, Brazil. 2. Moreau P, *et al.* Treatment of patients with multiple myeloma progressing on frontline-therapy with lenalidomide. *Blood Cancer J.* 2019 Mar 20;9(4):38. doi: 10.1038/s41408-019-0200-1. 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

CARVYKTI®

Ya disponible en España^{1,2}

*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**³*

Único estudio aprobado con una población **100% refractaria** a lenalidomida^{4#}

CARVYKTI® es el primer y único CAR-T aprobado desde **2L** para pacientes con MM^{4*}

Cabe mencionar, que salvo en el caso de los comparadores que se utilizaron en la comparación directa de CARTITUDE-4, DPd y PVd (estudio donde toda la población era refractaria a lenalidomida) y donde en sus estudios pivotaes APOLLO† y OPTIMISMM, la población refractaria a lenalidomida fue de aproximadamente un 70 % u 80 %, en el resto de comparadores, el porcentaje de la población de los EC pivotaes que era refractaria a lenalidomida fue más bajo, variaba de un 25 a 33 %, por lo que las poblaciones del resto de combinaciones no son exactamente similares, aunque compartan indicación.

*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

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

1. CARVYKTI®. European Commission. Disponible en: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1648.htm>. Último acceso Octubre 2025. 2. CARVYKTI®. CIMA. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?registro=1221648001>. Último acceso Octubre 2025. 3. Ficha técnica CARVYKTI®. 4. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Cilta-cel (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 (PT-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: Octubre de 2025

CARTITUDE-4

DISEÑO DEL ESTUDIO

CARTITUDE-4 es un ensayo fase 3, aleatorizado, abierto y multicéntrico, que evalúa la eficacia de **CARVYKTI®** en el tratamiento de pacientes con MM en recaída y refractario a lenalidomida, que habían recibido con anterioridad al menos 1 línea de tratamiento previa, incluido un IP y un IMiD¹

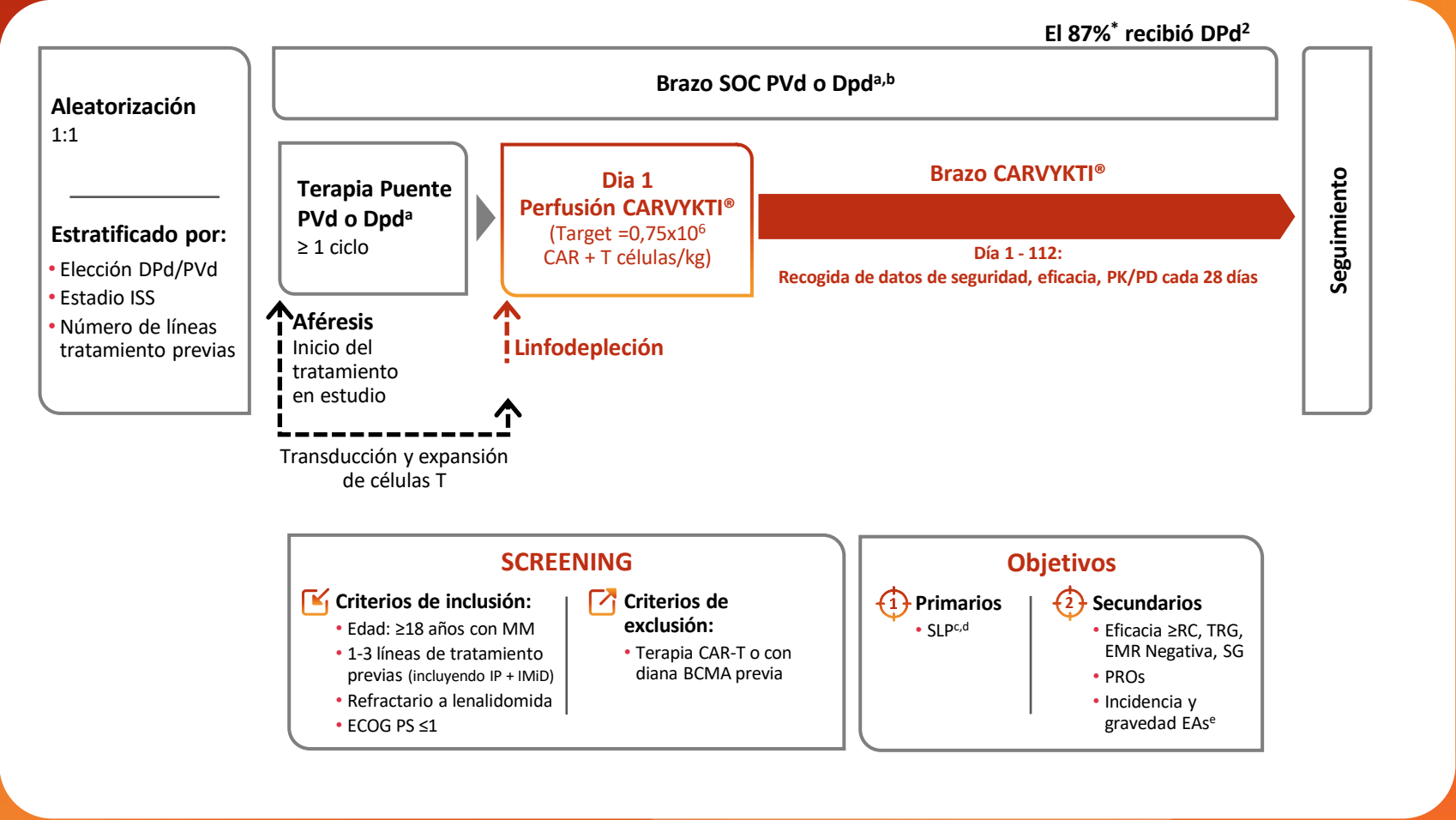


Figura adaptada de Mateos M, *et al.* 21st International Myeloma Society Annual Meeting, 25 – 28 September 2024.¹ Figura original disponible [aquí](#)

^a Elección del médico. ^b Administrado hasta la progresión de la enfermedad. ^c Tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad/muerte. ^d Primer y segundo análisis intermedios preespecificados realizados después de que se acumularan aproximadamente el 75% o el 100% de los 250 eventos de SLP previstos, respectivamente. ^e Evaluados según CTCAE versión 5.0. El CRS y el ICANS se clasificaron según los criterios de la ASTCT. De los pacientes en el brazo SOC, 183 recibieron DPd y 28 recibieron PVd. 183/(183+28)=87%.²

ASTCT: Sociedad Americana de Trasplante y Terapia Celular (por sus siglas en inglés); **BCMA:** Antígeno de maduración de los linfocitos B (por sus siglas en inglés); **CAR:** Receptor antigénico quimérico (por sus siglas en inglés); **CRS:** Síndrome de liberación de citoquinas (por sus siglas en inglés); **CTCAE:** Criterios Terminológicos Comunes para Acontecimientos Adversos (por sus siglas en inglés); **DPd:** daratumumab, pomalidomida y dexametasona; **EAs:** Eventos Adversos; **ECOG PS:** Escala de rendimiento ECOG (por sus siglas en inglés); **EMR:** Enfermedad Mínima Residual; **ICANS:** Síndrome de neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunitarias (por sus siglas en inglés); **IMiD:** Fármaco inmunomodulador; **IP:** Inhibidor del proteasoma; **ISS:** Sistema Internacional de Estadificación (por sus siglas en inglés); **MM:** Mieloma Múltiple; **PD:** Farmacodinámicos (por sus siglas en inglés); **PK:** Farmacocinéticos (por sus siglas en inglés); **PROs:** Resultados comunicados por el paciente (por sus siglas en inglés); **PVd:** pomalidomida, bortezomib y dexametasona; **RC:** Respuesta Completa; **SG:** Supervivencia Global; **SLP:** Supervivencia Libre de Progresión; **SOC:** Tratamiento estándar (por sus siglas en inglés); **TRG:** Tasa de Respuesta Global.

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. Rio 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

POBLACIÓN



Todos los pacientes incluidos en el ensayo eran refractarios a lenalidomida¹

Características basales	Población ITT	
	CARVYKTI [®] (n=208)	SOC (n=211)
Edad, mediana (intervalo), años	61,5 (27-78)	61,0 (35-80)
Varones, n (%)	116 (55,8)	124 (58,8)
Estadio ISS, n (%)		
I	136 (65,4)	132 (62,6)
II	60 (28,8)	65 (30,8)
III	12 (5,8)	14 (6,6)
Presencia de plasmocitomas de tejidos blandos ^a n (%)	44 (21,2)	35 (16,6)
LOT previos, mediana (intervalo)	2 (1-3)	2 (1-3)
1 LOT previo, n (%)	68 (32,7)	68 (32,2)
2 ó 3 LOT previos n (%)	140 (67,3)	143 (67,8)

Características basales	Población ITT	
	CARVYKTI [®] (n=208)	SOC (n=211)
Alto riesgo citogenético, n (%) ^b	123 (59,4)	132 (62,9)
del(17p)	49 (23,7)	43 (20,5)
t(14;16)	3 (1,4)	7 (3,3)
ganancia/amp(1q)	89 (43,0)	107 (51,0)
2 o más características citogenéticas de alto riesgo	43 (20,8)	49 (23,3)
del(17p), t(14;16), o t(4;14)	73 (35,3)	69 (32,9)
Triple-expuestos, ^c n (%)	53 (25,5)	55 (26,1)
Penta-expuestos, ^d n (%)	14 (6,7)	10 (4,7)
Refractariedad, n (%)		
Triple-refractarios ^{c,e}	30 (14,4)	33 (15,6)
Bortezomib	55 (26,4)	48 (22,7)
Pomalidomida	8 (3,8)	9 (4,3)
Daratumumab	48 (23,1)	45 (21,3)
Cualquier IP	103 (49,5)	96 (45,5)

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

Las características basales se encuentran, en general, equilibradas entre los brazos del estudio¹

Las características demográficas reflejan en gran medida a los pacientes de práctica clínica real con mieloma múltiple²

^a Incluidos los plasmocitomas extramedulares y óseos con componente medible de partes blandas. ^b En 207 (brazo CARVYKTI[®]) y 210 (brazo SOC) pacientes. ^c Incluidos 1 IP, 1 IMiD y 1 anticuerpo monoclonal anti-CD38. ^d Incluidos ≥2 IP, ≥2 IMiD y 1 anticuerpo monoclonal anti-CD38. ^e 2 pacientes (brazo CARVYKTI[®]) y 1 paciente (brazo SOC) eran penta-refractarios.

IMiD: Fármaco inmunomodulador; IP: Inhibidor del proteasoma; ISS: Sistema Internacional de Estadificación (por sus siglas en inglés); ITT: Intención de Tratar (por sus siglas en inglés); LOT: Línea de Tratamiento (por sus siglas en inglés); 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

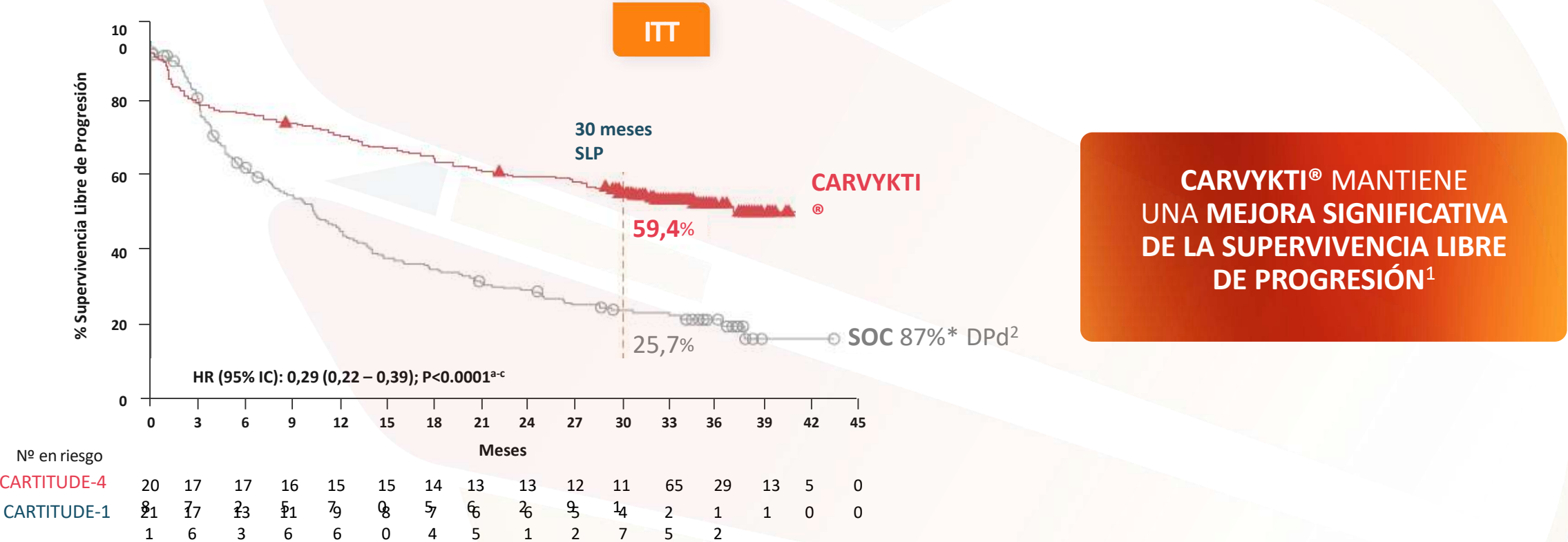


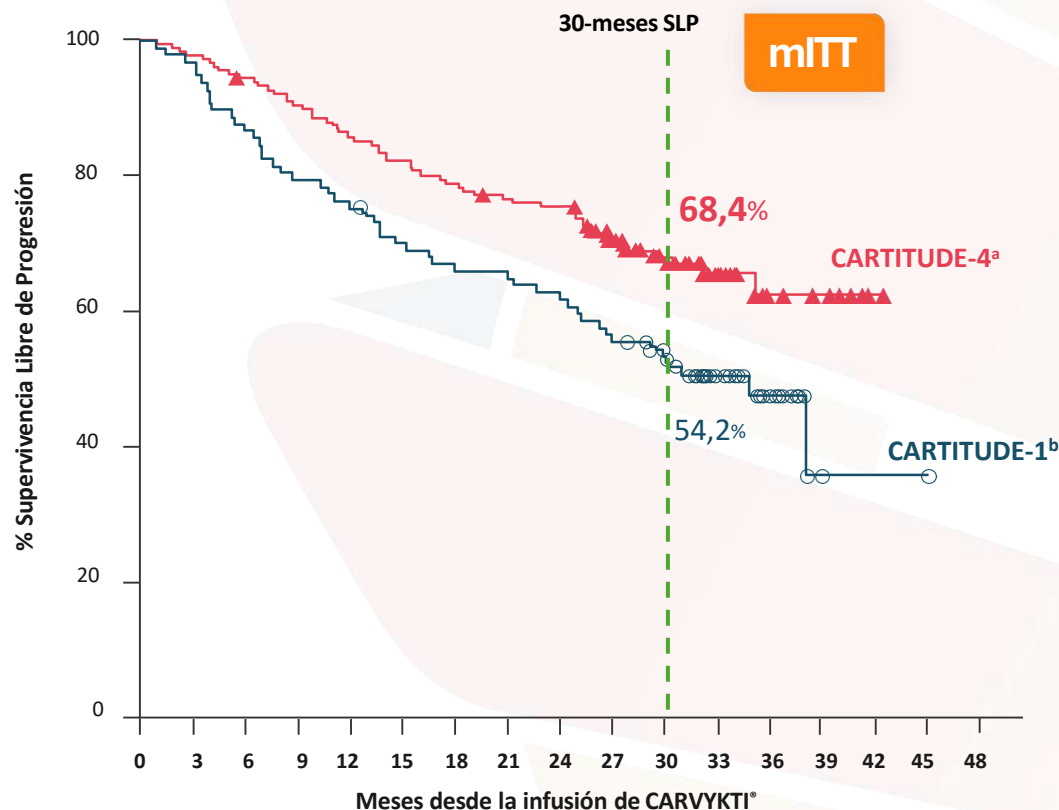
Figura adaptada de Mateos M, *et al.* 21st International Myeloma Society Annual Meeting. 25 – 28 September 2024.¹ Figura original disponible [aquí](#)

a Prueba de log-rank ponderada a tramos constantes. b HR e IC 95% de un modelo de riesgos proporcionales de Cox con el tratamiento como única variable explicativa, incluyendo sólo eventos de SLP que ocurrieron >8 semanas después de la aleatorización. c Valor P nominal.

* De los pacientes en el brazo SOC, 183 recibieron DPd y 28 recibieron PVd. 183/(183+28)=87%. 2 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; SLP: Supervivencia Libre de Progresión; 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. Rio 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

Mediana de seguimiento **33,6 meses**



~70%
sin progresar
a los 30 meses¹

El uso de CARVYKTI® en líneas anteriores demostró tasas numéricamente superiores de supervivencia global y supervivencia libre de progresión¹

Nº en riesgo																	
CARTITUDE-4	176	172	165	158	150	144	138	133	131	109	61	37	12	8	1	0	0
CARTITUDE-1	97	94	85	77	74	67	64	63	60	54	44	25	13	2	1	1	0

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.

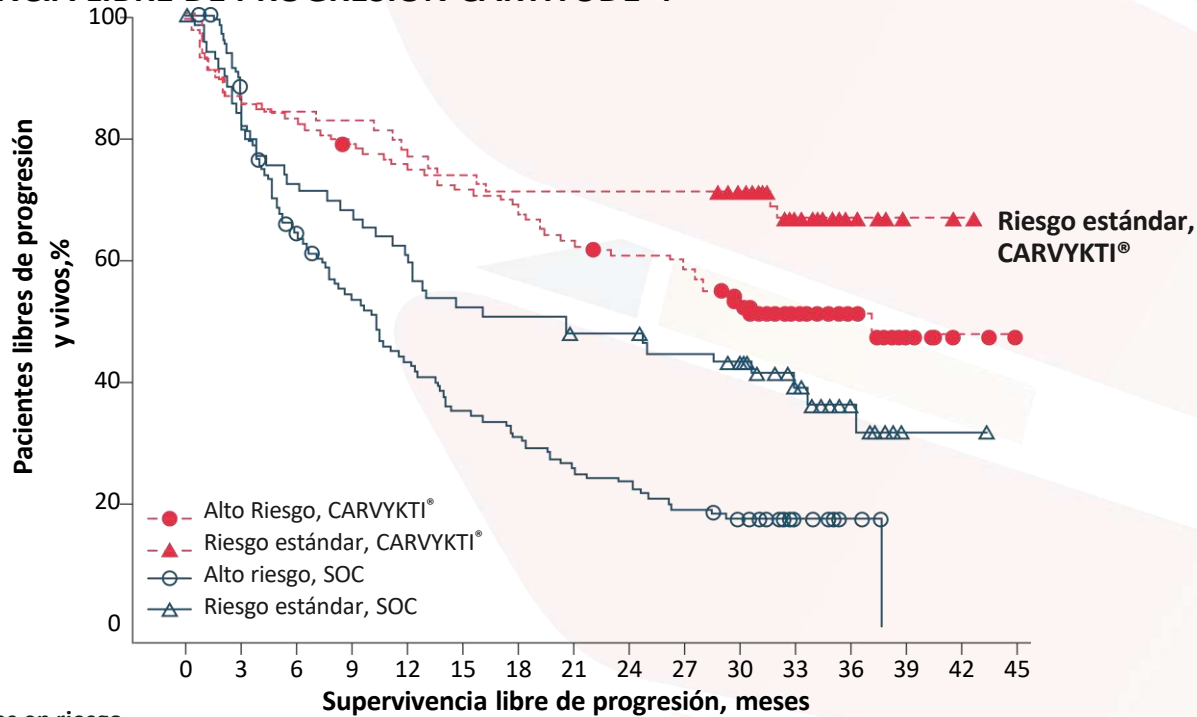
mlTT: Intención de Tratar modificado (por sus siglas en inglés); **SLP:** Supervivencia Libre de Progresión.

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, Rio de Janeiro, Brazil.

EL USO TEMPRANO DE CARVYKTI® PODRÍA EXTENDER AÚN MÁS LAS REMISIONES DE LARGA DURACIÓN, GRACIAS A:¹

- ✓ Perfiles de celularidad CAR-T más competentes¹
- ✓ Terapias puente más efectivas antes de la fabricación, que mejoran la proporción E:T¹

SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN CARTITUDE-4



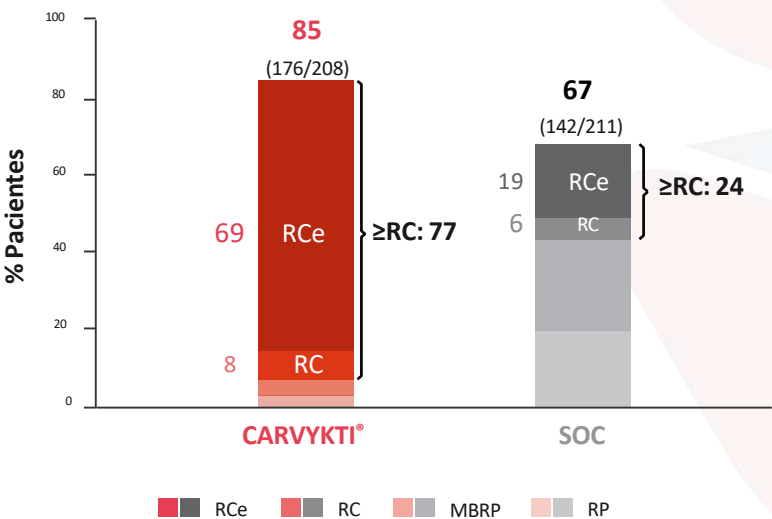
Pacientes en riesgo		Supervivencia libre de progresión, meses															
Alto riesgo, SOC	132	111	79	65	52	42	37	31	28	23	20	7	3	0	0	0	
Alto Riesgo, CARVYKTI®	123	106	102	96	92	87	84	76	73	70	55	31	14	7	2	0	
Riesgo estándar, SOC	70	58	50	47	41	36	35	32	32	29	27	18	9	1	1	0	
Alto Riesgo, CARVYKTI®	69	59	58	57	53	51	49	49	49	49	46	27	9	2	1	0	

Figura adaptada de Figura de Voorhees P, et al. ASCO 2025.1 Figura original disponible [aquí](#).

CAR-T: células T con receptor antigénico quimérico (por sus siglas en inglés); E-T: Effector-Target; SOC: Estándar de tratamiento (Por sus siglas en inglés); SLP: Supervivencia Libre de Progresión.
1. Voorhees P, et al. Long-Term (≥5 Year) Remission and Survival After Treatment With CiltacabtageneAutoleucelin CARTITUDE-1 Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. Póster presentado en American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; May 30-June 3, 2025; Chicago, IL, USA

PERFIL DE EFICACIA: PROFUNDIDAD DE RESPUESTA

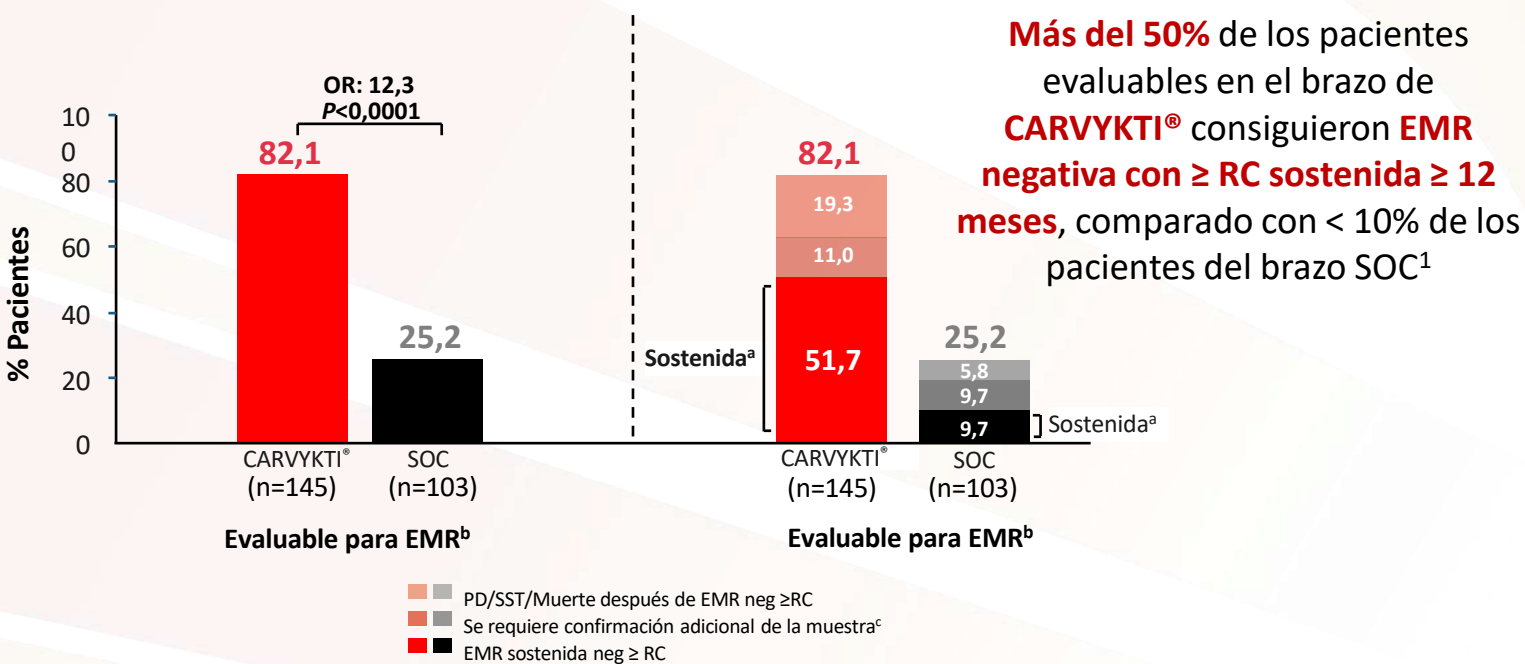
TASA DE RESPUESTA GLOBAL (TRG)*a



Gráfica adaptada de Mateos M et al. 21st International Myeloma Society Annual Meeting. 2024.1 Mediana de seguimiento 33,6 meses. Gráfica original disponible [aquí](#)

a Evaluada mediante un algoritmo informatizado validado; la TRG se define como la proporción de sujetos que logran RP o mejor según los criterios del IMWG.
*CARVYKTI®: Tasa de respuesta global ITT 84,6, RCe 69,2 y RC 7,7. SOC: Tasa de respuesta global ITT: 67,3, RCe 18,5 y RC 5,7.1

ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL NEGATIVA (EMR-)a



Gráfica adaptada de Popat R, et al. 66th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting; December 7–10, 2024.2 Gráfica original disponible [aquí](#)

a Alcanzar sucesivamente un estado EMR negativo y RC, confirmado por un intervalo de al menos un año sin estado EMR positivo ni progresión de la enfermedad ni tratamiento antineoplásico posterior entre medias. b Las muestras evaluables fueron aquellas que superaron la calibración y el control de calidad e incluían suficientes células para su evaluación en el umbral de prueba respectivo. c 1 paciente del grupo tratado con ciltacabtagene autemcel y 2 pacientes del grupo SOC obtuvieron un resultado EMR positivo, pero no presentaban PD en el momento del corte de datos

EMR: Enfermedad Mínima Residual; MBRP: Muy Buena Respuesta Parcial; OR: Odds Ratio; PD: Progresión de la enfermedad (por sus siglas en inglés); RC: Respuesta Completa; RCe: Respuesta Completa estricta; RP: Respuesta Parcial; SOC: Tratamiento estándar (por sus siglas en inglés); SST: Terapia sistémica posterior (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. Popat R, et al. Ciltacabtagene Autoleucel vs Standard of Care in Patients with lenalidomide-refractory multiple myeloma after 1-3 lines of therapy: Minimal Residual Disease Negativity in the phase 3 CARTITUDE – 4 Trial. Poster presented at the 66th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting; December 7–10, 2024; San Diego, CA, USA

PERFIL DE EFICACIA: SUPERVIVENCIA GLOBAL

**CARVYKTI® MEJORA
SIGNIFICATIVAMENTE LA
SUPERVIVENCIA GLOBAL¹**



Mediana de
seguimiento
33,6 meses

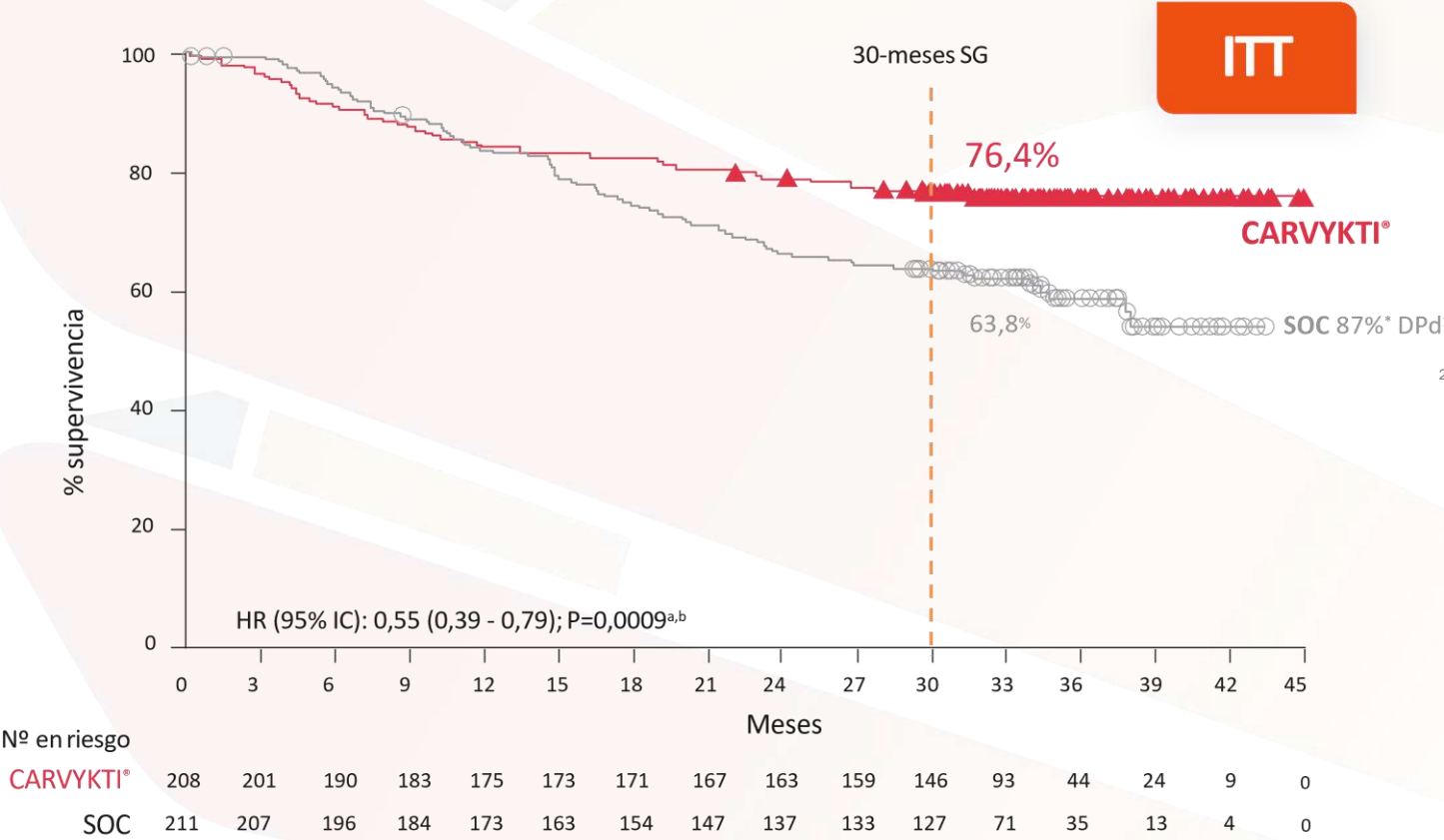


Figura 2 adaptada de Mateos M *et al.* 21st International Myeloma Society Annual Meeting. 25 – 28 September 2024.¹ Figura original disponible [aquí](#)

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. Rio 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 SEGURIDAD*

Se encuentra un **perfil favorable de riesgo-beneficio** para una infusión única de **CARVYKI®** en comparación con el tratamiento estándar¹

Se observó **menor incidencia de citopenias, CRS y neurotoxicidades** relacionadas con CAR-T en CARTITUDE-4 frente a CARTITUDE-1¹

- ✓ CARVYKI® podría tener un **mejor perfil de seguridad** 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

Table 3. Adverse Events (Safety Population). ^{a,*}				
Adverse Event	Cilta-cel (N = 208)		Standard Care (N = 208)	
	All	Grade 3 or 4	All	Grade 3 or 4
Any adverse event — no. (%)	208 (100.0)	201 (96.6)	208 (100.0)	196 (94.2)
Hematologic event — no. (%)	197 (94.7)	196 (94.2)	185 (88.9)	179 (86.1)
Neutropenia	187 (89.9)	187 (89.9)	177 (85.1)	171 (82.2)
Thrombocytopenia	113 (54.3)	86 (41.3)	65 (31.2)	39 (18.8)
Anemia	113 (54.3)	74 (35.6)	54 (26.0)	30 (14.4)
Lymphopenia	46 (22.1)	43 (20.7)	29 (13.9)	25 (12.0)
Infection — no. (%)	129 (62.0)	56 (26.9)	148 (71.2)	51 (24.5)
Upper respiratory tract†	39 (18.8)	4 (1.9)	54 (26.0)	4 (1.9)
Covid-19‡	29 (13.9)	6 (2.9)	55 (26.4)	12 (5.8)
Lower respiratory tract or lung§	19 (9.1)	9 (4.3)	36 (17.3)	8 (3.8)
Other — no. (%)				
Nausea	101 (48.6)	0	38 (18.3)	2 (1.0)
Hypogammaglobulinemia	88 (42.3)	15 (7.2)	13 (6.2)	1 (0.5)
Diarrhea	70 (33.7)	8 (3.8)	56 (26.9)	5 (2.4)
Fatigue	60 (28.8)	4 (1.9)	68 (32.7)	2 (1.0)
Headache	55 (26.4)	0	27 (13.0)	0
Constipation	49 (23.6)	1 (0.5)	44 (21.2)	2 (1.0)
Hypokalemia	39 (18.8)	8 (3.8)	14 (6.7)	3 (1.4)
Asthenia	36 (17.3)	1 (0.5)	34 (16.3)	5 (2.4)
Peripheral edema	35 (16.8)	0	24 (11.5)	2 (1.0)
Decreased appetite	34 (16.3)	2 (1.0)	11 (5.3)	0
Peripheral sensory neuropathy	33 (15.9)	0	38 (18.3)	1 (0.5)
Back pain	33 (15.9)	2 (1.0)	39 (18.8)	2 (1.0)
Arthralgia	32 (15.4)	2 (1.0)	25 (12.0)	1 (0.5)
Pyrexia	32 (15.4)	0	32 (15.4)	2 (1.0)
Dyspnea	28 (13.5)	1 (0.5)	41 (19.7)	1 (0.5)
Insomnia	23 (11.1)	2 (1.0)	52 (25.0)	6 (2.9)
CAR-T–associated adverse event — no./total no.¶				
Cytokine release syndrome	134/176 (76.1)	2/176 (1.1)	—	—
Neurotoxicity	36/176 (20.5)	5/176 (2.8)	—	—
Immune effector cell–associated neurotoxicity syndrome and associated symptoms	8/176 (4.5)	1/176 (0.1)	—	—
Other	30/176 (17.0)	4/176 (2.3)	—	—
Movement or neurocognitive	1/176 (0.6)	0	—	—

A mayor seguimiento (mediana 34 meses), la **tasa de infecciones de cualquier grado fue del 63,5% y 76,4% en el brazo de CARVYKI® y SOC respectivamente**; y de grado 3-4 del 28,4% y 29,8% respectivamente. No se analizaron en este seguimiento los tipos de infecciones²

Datos extraídos de Mateos M, *et al.* 21st International Myeloma Society Annual Meeting. 25 – 28 September 2024². Mediana de seguimiento 33.6 meses. Tabla original disponible [aquí](#)

Tabla extraída de San Miguel J, *et al.* NEJM, 2023 Jul 1. Mediana de seguimiento 15.9 meses

*Se enumeran los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 15 % de los pacientes en cualquiera de los grupos del estudio y que fueron considerados por el investigador como relacionados con el tratamiento del ensayo, o que se presentaron tras el inicio del tratamiento (aféresis en el grupo de cilta-cel y día 1 en el grupo de tratamiento estándar), hasta 30 días después de la última dosis del tratamiento del ensayo, antes del inicio de una terapia posterior, o dentro de los 112 días posteriores a la infusión de cilta-cel (solo en el grupo cilta-cel). CAR-T se refiere a células T con receptor de antígeno quimérico, y Covid-19 a la enfermedad por coronavirus 2019.

† Las infecciones del tracto respiratorio superior incluyeron los términos preferentes: nasofaringitis, sinusitis, rinitis, amigdalitis, faringitis, laringitis y faringoamigdalitis.

‡ Covid-19 incluye los términos preferentes: neumonía por Covid-19 y Covid-19 asintomática. Además de 6 (cilta-cel) y 12 (tratamiento estándar) eventos de grado 3 o 4, se registraron eventos de grado 5 en 7 pacientes y 1 paciente, respectivamente (Tabla S7).

§ Las infecciones del tracto respiratorio inferior incluyeron neumonía y bronquitis.

¶ Los eventos adversos asociados a CAR-T fueron evaluados en los 176 pacientes que recibieron cilta-cel en la población tratada.

|| No se registraron eventos neurotóxicos fatales. Se reportó un caso de síncope de grado 3 como síntoma de un síndrome neurotóxico asociado a células efectoras inmunes de grado 2. En la categoría de “otros” eventos asociados a CAR-T se incluyeron aquellos que no fueron clasificados como síndrome neurotóxico asociado a células efectoras inmunes ni como síntomas relacionados. Otros eventos neurotóxicos incluyeron (pero no se limitaron a) eventos adversos motores y neurocognitivos, parálisis de nervios craneales y neuropatía periférica.

*Para mayor información sobre el perfil de seguridad, consultar secciones 4.4 y 4.8 de la ficha técnica de CARVYKI®.³

CAR: Receptor Antigénico Quimérico (por sus siglas en inglés); CRS: Síndrome de liberación de citoquinas (por sus siglas en inglés); EA: Evento Adverso; ICANS: Síndrome de neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunitarias (por sus siglas en inglés); MNT: Toxicidad motora y neurocognitiva (por sus siglas en inglés); SOC: Estándar de Tratamiento (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. 2. 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. 3.Ficha técnica CARVYKI®

IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE

CRITERIOS A TENER EN CUENTA AL TRATAR UNA RECAÍDA



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



Edad



Tipo, eficacia y tolerabilidad a los tratamientos previos



El intervalo desde el último tratamiento



Performance status



El número de líneas terapéuticas previas



Tipo de recaída



Comorbilidades

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



La disponibilidad de opciones restantes

MyCARE

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 temprana

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 adaptada de Tabla 2 de Gagelmann N, et al. J Clin Oncol. 2024¹ Tabla original disponible [aquí](#)

¹El modelo MyCARE five Scoring proporciona utilidad pronóstica para diferentes productos CAR-T, independientemente de la región de tratamiento.
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 recaída (por sus siglas en inglés); **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.

INDICACIÓN

CARVYKTI® es el primer y único CAR-T
aprobado desde 2L para pacientes con MM^{1*}

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

Refr. lenalidomida

¹Cilta-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.¹

²L: Segunda Línea; **CAR-T**: Célula T con Receptor antigénico quimérico (por sus siglas en inglés); **MM**: Mieloma Múltiple; **IP**: Inhibidor del Proteasoma; **iMID**: Inmunomodulador; **Refr.**: Refractario

1. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Cilta-cel (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. PT-339/V1/29012025 (Fecha de publicación: 29 de enero de 2025). <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2025/PT-339-Carvykti-ciltacabtagen-autoleucl.pdf> Último acceso: Octubre de 2025. 2. Ficha técnica CARVYKTI®.

CRITERIOS FINANCIACIÓN CARVYKTI®¹

- ✓ 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.

ASAT: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; 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); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; Hb: Hemoglobina; LSN: Límite Superior de Normalidad; VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana.

1. 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/01042025_Formulario_valoracion_por_grupo_expertos_MMRR_2L.pdf Último acceso: Octubre 2025.

CRITERIOS FINANCIACIÓN CARVYKTI®¹

- ✓ Paciente adulto con mieloma múltiple en recaída y
- ✓ Sin tratamiento en curso con **inmunosupresores**
- ✓ Función **renal**: tasa de filtración glomerular > 40 ml/min/1,73 m²)
- ✓ Función **hepática**: ASAT y ALAT ≤ 3 x LSN y bilirrubina ≤ 2 x LSN excepto en hiperbilirrubinemia congénita
- ✓ Función **pulmonar y cardíaca**: fracción de eyección del ventrículo izquierdo > 45%
- ✓ Reserva adecuada de **médula ósea**: 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 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
- ✓ Buen estado funcional (ECOG Performance Status de grado 0 - 1)
- ✓ **Función renal, hepática, medular, cardíaca y pulmonar adecuadas**

CRITERIOS FINANCIACIÓN CARVYKTI®¹

- ✓ 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.

ASAT: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; 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); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; Hb: Hemoglobina; LSN: Límite Superior de Normalidad; VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana.

1. 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/01042025_Formulario_valoracion_por_grupo_expertos_MMRR_2L.pdf Último acceso: Octubre 2025.

CONSIDERACIONES EMN

Optimising T-cell immunotherapy in patients with multiple myeloma: practical considerations from the European Myeloma Network

Niels W C J van de Donk, Philippe Moreau, Jesús F San-Miguel, Maria-Victoria Mateos, Meletios A Dimopoulos, Sonja Zweegman, Francesca Gay, Monika Engelhardt, Roberto Mina, Elena Zamagni, Michel Delforge, Meral Beksac, Andrew Spencer, Fredrik Schjesvold, Christoph Driessen, Martin Kaiser, Aurore Perrot, Ralph Wäsch, Charlotte LBM Korst, Annemiek Broijl, Cyrille Touzeau, Salomon Manier, Roman Hajek, Heinz Ludwig, Carlos Fernandez de Larrea, Rakesh Popat, Pellegrino Musto, Paula Rodriguez-Otero, Kwee Yong, Leo Rasche, Evangelos Terpos, Marc S Raab, Mario Boccadoro, Pieter Sonneveld, Hermann Einsele, on behalf of the EMN Guidelines Committee

Hay que **derivar** de manera oportuna ante el **primer indicio de recaída bioquímica** o respuesta insuficiente¹

CRITERIOS PROGRESIÓN IMWG¹



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 tamaño² de plasmocitomas o lesiones óseas preexistentes (↑ ≥ 50% y ≥ 1 cm). • Hipercalemia (> 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.

Tabla 2 de De la Rubia, J et al. Guía de Mieloma Múltiple. Grupo Español de Mieloma; 2021¹

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

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

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

En casos sin CM medible en suero ni en orina:

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

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

% Células Plasmáticas en MO → incremento absoluto: ≥10%

Aparición nueva **lesión/es óseas**, ↑ ≥50% del tamaño¹ de > 1 lesión o en el diámetro o mayor de una lesión preexistente de > 1cm de eje corto

↑ **≥50% en las CP circulantes** (≥200 / μL) si esta es la única manera de valorar la carga tumoral

¹ 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. MO: médula ósea.

1. De la Rubia, J et al. Guía de Mieloma Múltiple. Grupo Español de Mieloma; 2021. ISBN: 978-84-18420-91-7.

CONSIDERACIONES EMN

Optimising T-cell immunotherapy in patients with multiple myeloma: practical considerations from the European Myeloma Network

Niels W C J van de Donk, Philippe Moreau, Jesús F San-Miguel, Maria-Victoria Mateos, Meletios A Dimopoulos, Sonja Zweegman, Francesca Gay, Monika Engelhardt, Roberto Mina, Elena Zamagni, Michel Delforge, Meral Beksac, Andrew Spencer, Fredrik Schjesvold, Christoph Driessen, Martin Kaiser, Aurore Perrot, Ralph Wäsch, Charlotte LBM Korst, Annemiek Broijl, Cyrille Touzeau, Salomon Manier, Roman Hajek, Heinz Ludwig, Carlos Fernandez de Larrea, Rakesh Popat, Pellegrino Musto, Paula Rodriguez-Otero, Kwee Yong, Leo Rasche, Evangelos Terpos, Marc S Raab, Mario Boccadoro, Pieter Sonneveld, Hermann Einsele, on behalf of the EMN Guidelines Committee

Hay que derivar de manera oportuna ante el primer indicio de recaída bioquímica o

La terapia **CAR-T** es más eficaz en etapas tempranas de la enfermedad¹

ETAPAS TEMPRANAS



La terapia CAR-T es **más eficaz** en **etapas tempranas** de la enfermedad¹

SLP (POBLACIÓN INFUNDIDA)¹

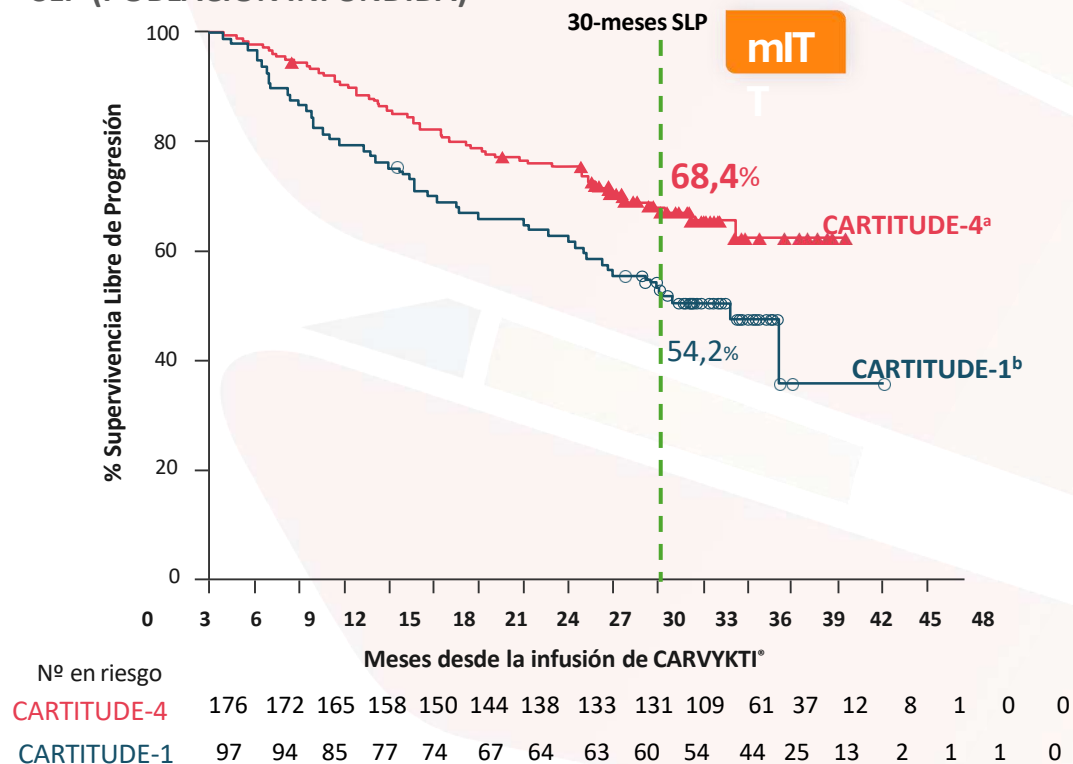


Figura adaptada de Mateos M, *et al.* 21st International Myeloma Society Annual Meeting. 25 – 28 September 2024.²

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.

CAR: Receptor Antigénico Quimérico (por sus siglas en inglés); LOT: Línea de Tratamiento (por sus siglas en inglés); PFS: Supervivencia Libre de Progresión (por sus siglas en inglés)

1. Van de Donk, Niels WCJ, *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; 2. 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. Rio de Janeiro, Brazil; 3. Yong K, *et al.* Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. Br J Haematol. October 2016;175(2):252–264; 4. Cohen AD, *et al.* Patient Perceptions Regarding Ciltacabtagene Autoleucel Treatment: Qualitative Evidence From Interviews With Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma in the CARTITUDE-1 Study. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. January 2023;23(1):68–77; 5. 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; 6. Zylka K, *et al.* T-cell exhaustion in multiple myeloma. Expert Rev Hematol. July 2024;17(7):295–312



A medida que avanzan las líneas de tratamiento, **menos pacientes logran alcanzarlas**, dando lugar a un menor número de pacientes en tercera línea y posteriores³

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** disminuye⁴

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 tratamiento⁵

En líneas de tratamiento tempranas, el **menor agotamiento de células T** puede suponer una mejora en la eficacia antitumoral⁶



CRITERIOS FINANCIACIÓN CARVYKTI®¹

- ✓ 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.

ASAT: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; 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); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; Hb: Hemoglobina; LSN: Límite Superior de Normalidad; VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana.

1. 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/01042025_Formulario_valoracion_por_grupo_expertos_MMRR_2L.pdf Último acceso: Octubre 2025.

GUÍAS EHA-EMN

nature reviews clinical oncology

Evidence-based guidelines

EHA–EMN Evidence-Based Guidelines
for diagnosis, treatment and follow-up
of patients with multiple myeloma

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**

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO (IPT)



Los resultados frente al resto de comparadores han sido en términos absolutos numéricamente superiores, por lo que se considera una **opción preferente frente al resto de tratamientos**.¹

*Frente al resto de tratamientos, no se dispone de datos comparativos directos, aunque se presume que pudiera funcionar de manera similar, por lo que es una **opción de tratamiento preferente frente al resto de tratamientos autorizados en esa línea**, como son las combinaciones **DVd, KDd*, IsaKd, SVd y Kd**.¹*

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

[#]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

^{*}Aprobado por la EMA, no financiado en España.

CAR: Receptores antigénico quimérico (por sus siglas en inglés); **DPd:** daratumumab, pomalidomida y dexametasona; **DVd:** daratumumab, bortezomib y dexametasona; **EMA:** Agencia Europea del Medicamento (por sus siglas en inglés); **IsaKd:** Isatuximab, Carfilzomib y Dexametasona; **Kd:** Carfilzomib y Dexametasona; **KDd:** Carfilzomib, Daratumumab y Dexametasona; **PVd:** pomalidomida, bortezomib y dexametasona; **SVd:** Selinexor, Bortezomib y Dexametasona

1. Informe de Posicionamiento Terapéutico deCiltacabtagénAutoleucel(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 lenalidomidaIPT-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: Octubre de 2025. 2.Ficha técnica CARVYKTI®

PROCESO SOLICITUD

CIRCUITO ASISTENCIAL

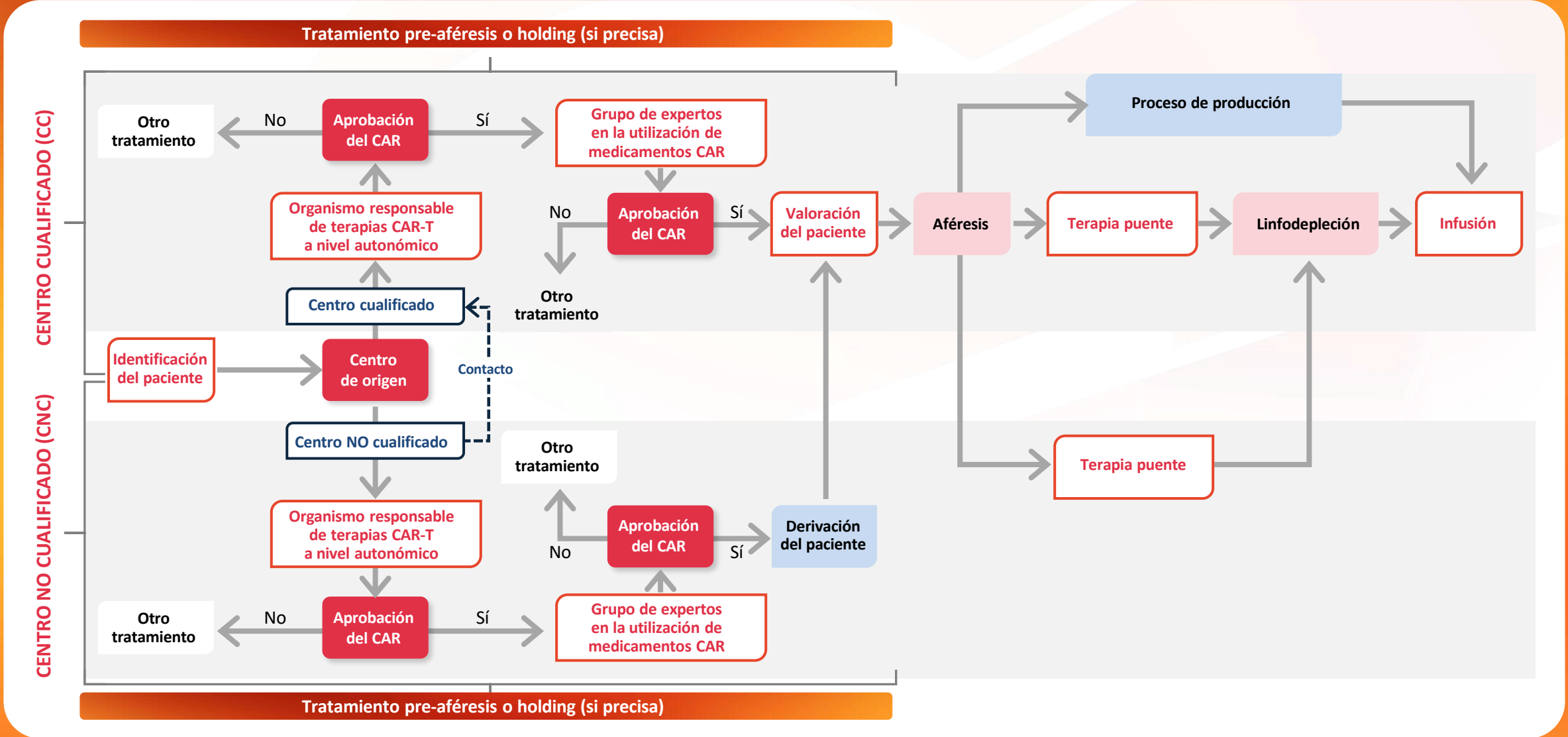


Figura adaptada de Figura 1 de Guía de recomendaciones para la identificación y derivación temprana de pacientes con linfoma no Hodgkin de células B candidatos a terapias CAR-T. 2024.¹ Figura original disponible [aquí](#)

CAR: Receptor antigénico quimérico (por sus siglas en inglés); CAR-T: Células T con receptores de antígeno 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

RECOMENDACIONES DERIVACIÓN



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



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**¹

DOCUMENTACIÓN SOLICITUD

Informe clínico deberá contener¹:

**Indicación
para la que
se solicita el
tratamiento¹**

**El estado
clínico del
paciente¹**

**Líneas de
tratamiento
recibidas¹**

Las solicitudes que no cumplan las condiciones de financiación, tras cumplir lo descrito anteriormente, deberán adicionalmente acompañarse de la justificación clínica y la evidencia científica que soporte su uso¹



MINISTERIO DE SANIDAD

SECRETARÍA DE ESTADO DE SANIDAD
DIRECCIÓN GENERAL DE CARTERA COMÚN DE SERVICIOS DEL SNS Y FARMACIA

DATOS DEL/DE LA MÉDICO/A PRESCRIPTOR/A

Nombre: _____ Apellidos: _____
Servicio médico: _____ Cargo: _____

DOCUMENTACIÓN A ADJUNTAR

Informe clínico (tratamientos anteriores utilizados y tratamientos alternativos, estado clínico del paciente, fecha para realizar leucoaféresis, centro en el que se considera administrar)

CENTROS ACREDITADOS DE PREFERENCIA

Especificar las preferencias en base al listado de centros acreditados del Anexo 4

DATOS DEL/DE LA PROFESIONAL SANITARIO/A QUE TRAMITA LA SOLICITUD

Nombre: _____ Apellidos: _____
Centro: _____ Cargo: _____
Correo electrónico: _____ Teléfono: _____

DECISIÓN (a cumplimentar por la DG de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia)

Fecha valoración final: _____ Favorable ☐ No favorable: ☐
Número identificación anonimizado paciente: _____
Motivos: _____

El paciente es candidato a tratamiento:

☐ Tratamiento industrial _____
☐ Otros _____

Centros acreditados: _____

Fecha de envío a CA: _____

3 de 3

DOCUMENTACIÓN SOLICITUD



CIRCUITO ASISTENCIAL

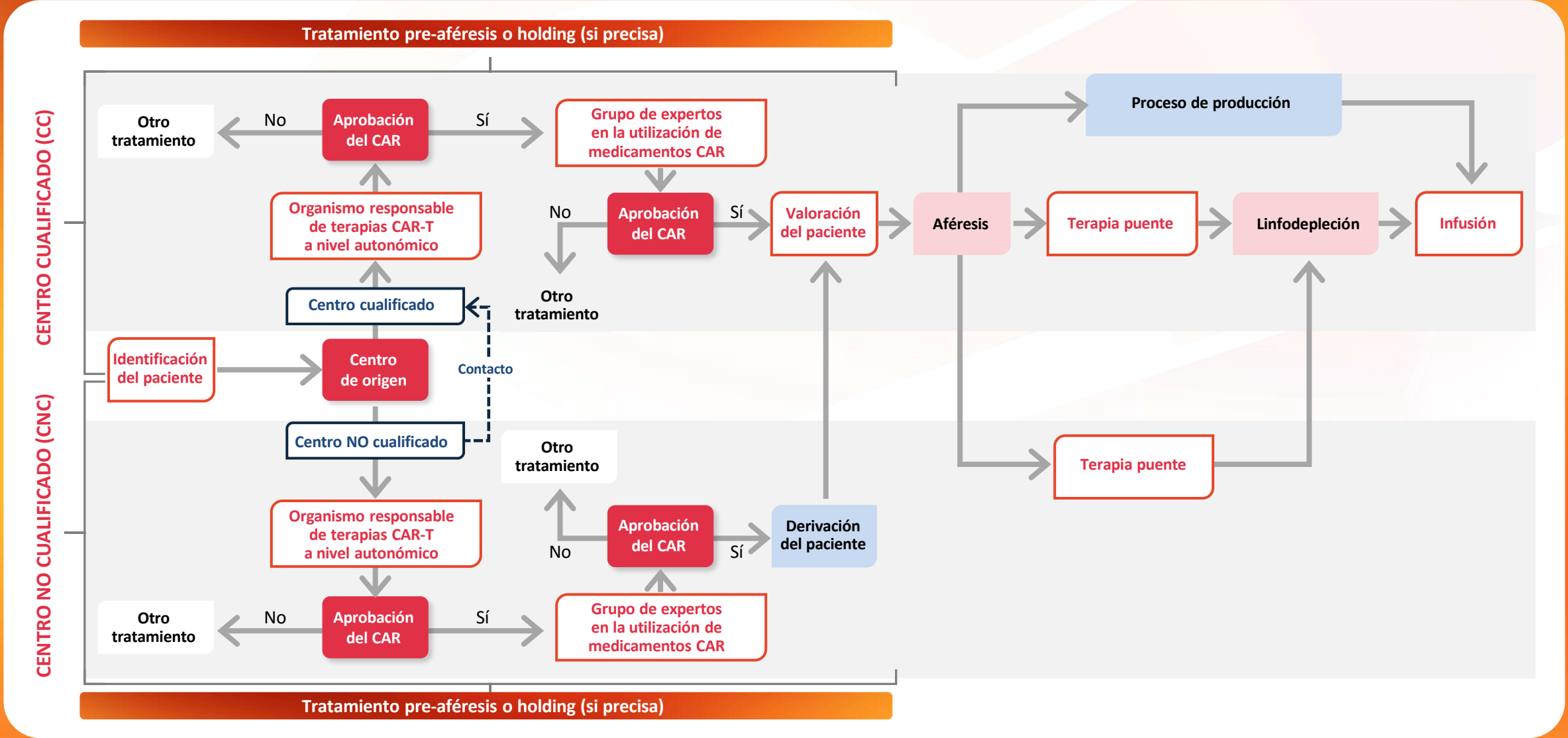


Figura adaptada de Figura 1 de Guía de recomendaciones para la identificación y derivación temprana de pacientes con linfoma no Hodgkin de células B candidatos a terapias CAR-T. 2024.¹ Figura original disponible [aquí](#)

CAR: Receptor antigénico quimérico (por sus siglas en inglés); CAR-T: Células T con receptores de antígeno 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

MANEJO

HOLDING THERAPY vs. BRIDGING THERAPY

Holding therapy



Una vez aprobado el tratamiento con CAR-T, se programa la aféresis para recoger los linfocitos del paciente. Hasta entonces, puede requerirse una terapia preaféresis (holding therapy), para mantenerlo estable, controlar síntomas, prevenir efectos de la masa tumoral y evitar disfunción orgánica y deterioro funcional¹

Aféresis



Una vez realizada la aféresis, los linfocitos del paciente son enviados a la planta de fabricación del CAR-T y, una vez fabricado, se envía de nuevo al centro para su infusión¹

Bridging therapy



Durante este tiempo, para mantener estable al paciente, se le puede administrar **una terapia prelinfodepleción (también denominada terapia puente o bridging therapy)** entre la aféresis y la infusión de la terapia CAR-T¹

Tratamiento puente: a elección del facultativo antes de la infusión de ciltacel para reducir la carga tumoral o estabilizar la enfermedad²

PERIODO DE LAVADO PREVIO A LEUCAFÉRESIS

La mayoría recomienda un período de lavado de 2 semanas antes de la leucaféresis (**después de la terapia “holding”**) cuando sea posible¹

- ✓ **IP, IMiD, anticuerpo monoclonal, corticoesteroides** o cualquier combinación de estos fármacos: **2 semanas**²
- ✓ Los **biespecíficos** “T-cell engaging” (TCE) deben, en general, evitarse como terapia “holding” si es posible²
 - 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 leucaféresis²
 - Considere la colecta de células T antes de la iniciación del TCE²
- ✓ **Evite** los **alquilantes de alta dosis y la bendamustina** en pacientes para quienes la próxima terapia probablemente sea células CAR-T y/o un TCE²

TERAPIA PUENTE



La elección de la terapia debe ser **individualizada** en base a la historia de tratamientos previos, exposición y estatus de refractariedad, perfil de toxicidades y comorbilidades¹



La terapia con **biespecíficos** TCE es razonable como terapia puente, particularmente si se dirige a un antígeno diferente al de las células CAR-T¹



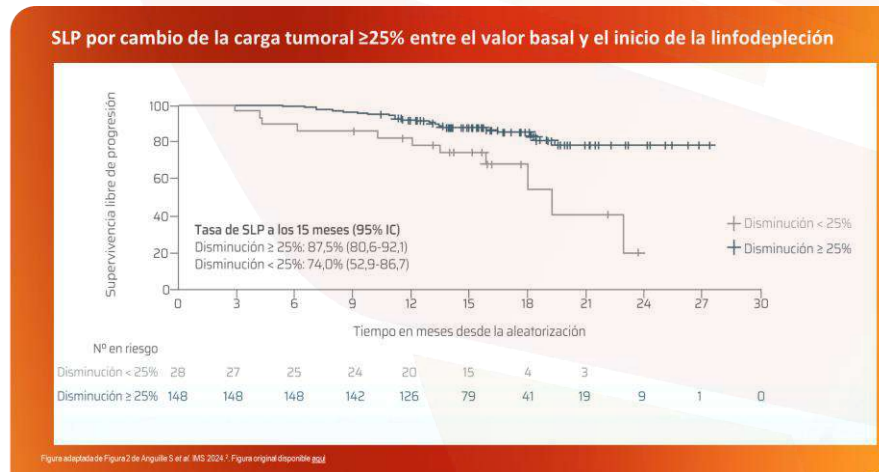
Según las indicaciones de la terapia CAR-T avanzan a **líneas más tempranas, más terapias** seguras y eficaces estarán adicionalmente disponibles¹

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 citopenias²

TERAPIA PUENTE

La terapia puente, parece reducir la carga de la enfermedad y, al hacerlo, **aumenta la eficacia** de CAR-T, **mejora la intención de tratar y reduce la inmunotoxicidad**¹

- ✓ En CARTITUDE-4, **una mejor respuesta a la terapia puente se correlaciona con una mayor supervivencia libre de progresión (SLP)**, lo que resalta la importancia de optimizar la terapia puente para un control eficaz de la enfermedad antes de administrar CARVYKTI®²



- ✓ 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 riesgo**³

La incidencia de eventos adversos neuromusculares y neurocognitivos³

CARTITUDE-1	▶	CARTITUDE-4
6%		0,6%

CAR-T: Células T con receptores de antígeno quimérico (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/jannonc.2021.12.003; 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

Monitorización medio-largo plazo

Citopenias

Infecciones

Enterocolitis

Neurotoxicidad

Citopenias

La causa de las citopenias prolongadas tras CAR no está completamente esclarecida, pero parece ser multifactorial y estar relacionada con¹:

- ✓ **Mayor carga tumoral**
- ✓ **Múltiples líneas de tratamiento previas al CAR-T**
- ✓ **Desarrollo de afecciones inflamatorias posteriores al CAR, como IEC-HLH, e infecciones posteriores al tratamiento**

Dinámica de la reconstitución hematopoyética en pacientes tratados con CAR-T²

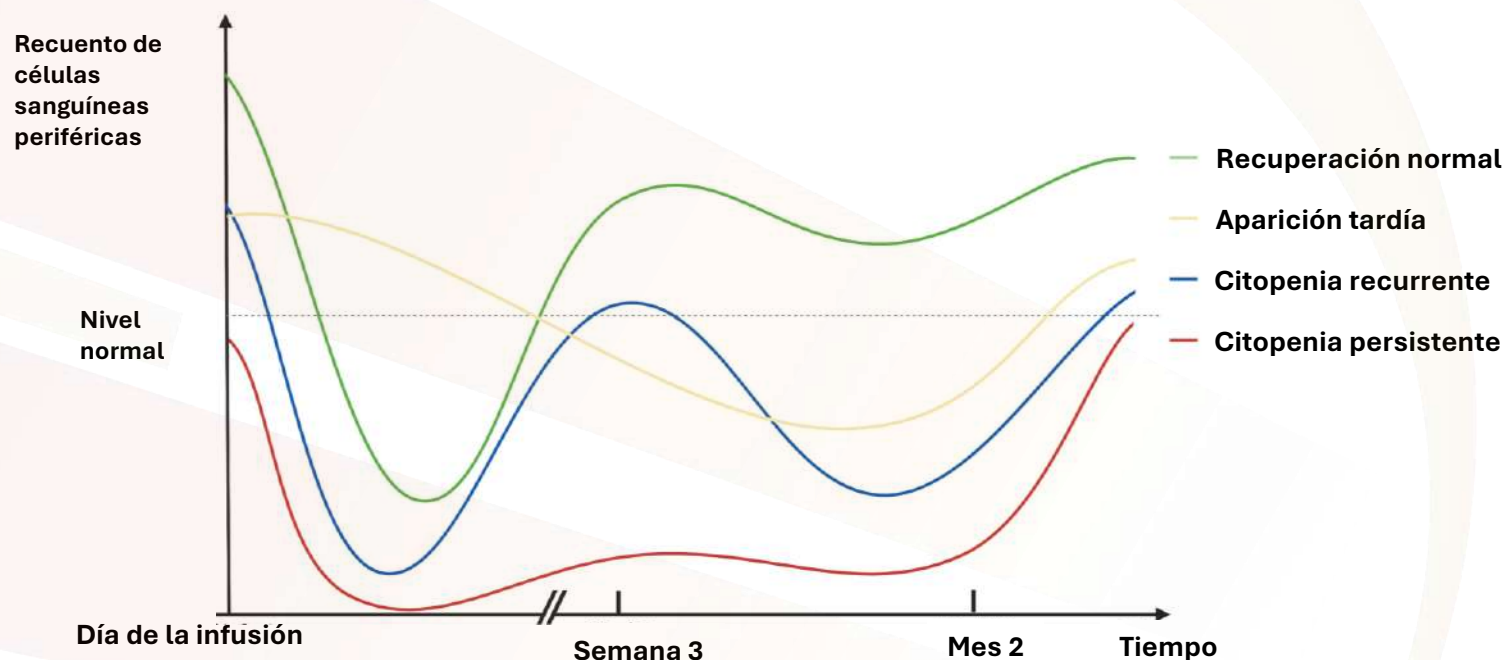


Figura adaptada de Figura 1 de Sun T, *et al.* Frontiers in Immunology. 2023.² Figura original disponible [aquí](#)

Citopenias: Soporte

- 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

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

GM-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (por sus siglas en inglés); **SLC**: Síndrome de Liberación de Citocinas.

¹. Ficha técnica de CARVYKTI® 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.

Factores de riesgo para infecciones en los diferentes períodos tras la infusión de CAR-T¹

Pre – terapia CAR T

- Estado funcional/comorbilidades
- Líneas previas de tratamiento, incluyendo trasplantes
- Infección antes de terapia CAR-T
- Hipogammaglobulinemia

Tempranos (<30 días)

- Neutropenia y linfopenia grave
- Uso de esteroides e inmunosupresión para SLC/ICANS
- IEC-HS

Prolongados (30-90 días)

- Retraso de la reconstitución inmunitaria celular T
- Aplasia de linfocitos B
- Neutropenia prolongada
- IEC-HS

Tardíos (>90 días)

- Retraso de la reconstitución inmunitaria celular T
- Aplasia de linfocitos B

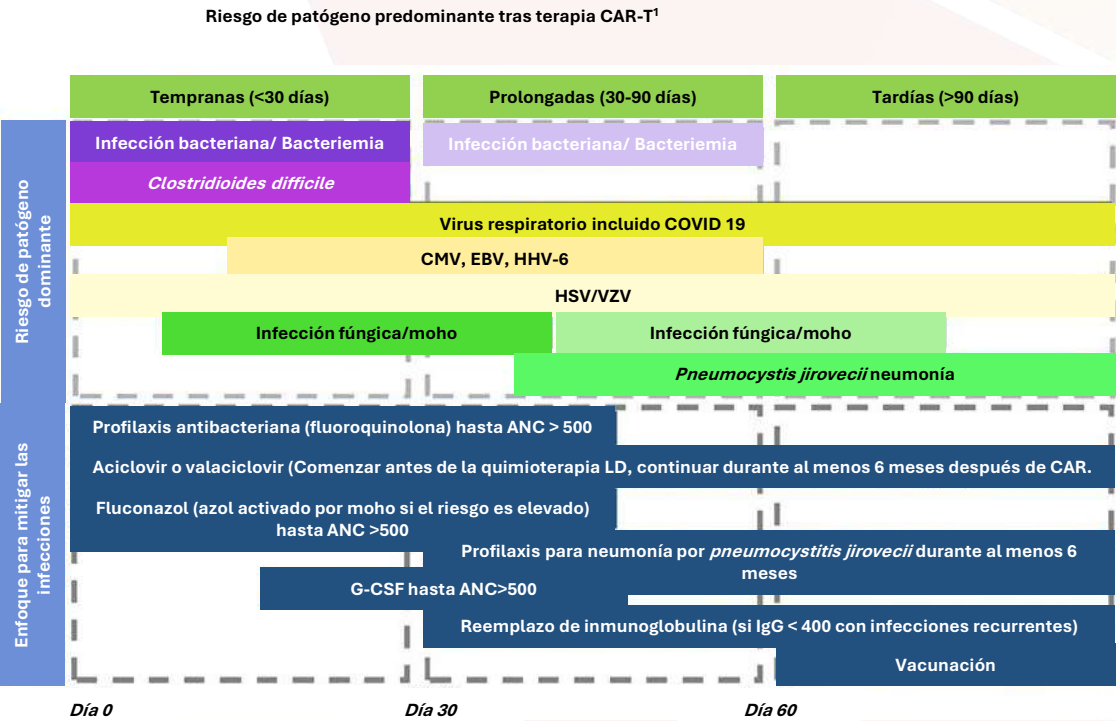


Figura adaptada de Figura 3 de Tabbara N, et al. Hematology. 2024.¹ Figura original disponible [aquí](#)

Recomendaciones y consideraciones para evaluaciones e intervenciones durante el curso de la terapia CAR-T¹

30 días antes de CAR-T	Post- CAR-T temprano (≤30 días)	Post- CAR-T prolongado (30-90 días)	Post- CAR-T tardío (>90 días)
HBV	Profilaxis bacteriana	Profilaxis contra <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Vacunación
Verificar HBsAg, HBcAb o ADN de HBV. Si es positivo, usar entecavir 0,5 mg diariamente antes de la linfodepleción y continuar por 12 meses. Tenofovir es una alternativa aceptable.	Levofloxacino 500 mg/día o equivalente con ANC <500/μL, hasta la recuperación (ANC >500/μL).	Iniciar TMP-SMX diariamente, o equivalente, desde el día 30 hasta por 6–12 meses. Alternativas: atovacuona, dapsona o pentamidina.	Iniciar vacunas contra COVID-19 e influenza a los 3 meses, otras vacunas inactivadas a los 6 meses, y vacunas vivas >1 año tras CAR-T.
HCV/VIH	Profilaxis antifúngica	IVIg	
Verificar serología para HCV con ARN reflejo y prueba combinada de cuarta generación para VIH (anticuerpo/antígeno). Si es positivo, consultar a especialista en infecciones para iniciar antivirales.	Fluconazol 200 mg/día si ANC <500/μL hasta recuperación (ANC >500/μL). Si el paciente tiene antecedente de trasplante, requiere esteroides >3 días o presenta neutropenia prolongada más allá de 28 días, iniciar un azol activo contra mohos con ANC <500/μL hasta recuperación (ANC >500/μL).	Si es asintomático, medir niveles de IgG al día 30 y luego cada 3–6 meses hasta >400 mg/dL de forma sostenida. Si el paciente presenta infecciones sinopulmonares y niveles de IgG <400 mg/dL, administrar IgIV (0,5 g/kg y reevaluar mensualmente para continuar o suspender el reemplazo	
HSV/VZV profilaxis	Neutropenia prolongada		
Iniciar aciclovir 800 mg dos veces al día o valaciclovir 500 mg dos veces al día antes de la linfodepleción, y continuar ≥6 meses en pacientes con antecedentes de HSV o VZV.	Considerar G-CSF si ANC <500/μL más allá del día 14.		
COVID/Gripe	Neutropenia prolongada		
Vacunación contra influenza y COVID-19 previa a la terapia			
Monitoreo CMV			
Indicado en pacientes con trasplante previo o CAR-T dirigido a BCMA que recibieron esteroides >3 días durante 1 mes tras suspensión de inmunosupresores			

Tabla traducida de Tabla 4 de Tabbara N, et al. Hematology. 2024.¹ Figura original disponible [aquí](#)

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

ANC: Recuento Absoluto de Linfocitos (por sus siglas en inglés); **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); **CMV:** Citomegalovirus; **EBV:** Virus de Epstein-Barr (por sus siglas en inglés); **G-CSF:** Factor estimulante de colonias de granulocitos; **HBV:** Virus hepatitis B (por sus siglas en inglés); **HCV:** Virus hepatitis C (por sus siglas en inglés); **HHV:** Herpesvirus humano (por sus siglas en inglés); **HSV:** Virus del herpes simple (por sus siglas en inglés); **IgG:** Inmunoglobulina G; **LD:** Linfodepleción; **TMP-SMX:** trimetoprim-sulfametoxazol; **VIH:** Virus de la Inmunodeficiencia Humana; **VZV:** Varicela zoster virus;

1. Tabbara N, et al. Mitigating and managing infection risk in adults treated with CAR T-cell therapy. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2024 Dec 6;2024(1):116-125. DOI 10.1182/hematology.2024000535

Enterocolitis inmunomediada



Los pacientes desarrollaron síntomas de aparición aguda (típicamente **diarrea no sanguinolenta de grado 3+**) con resultados negativos en los tests de infección.¹

Las biopsias intestinales demostraron uniformemente inflamación, incluyendo linfocitosis intraepitelial y aplanamiento vellosos.¹



Comenzaron en una media de 92.5 días (rango: 22–210 días) después de la terapia CAR-T y una media de 85 días después de la resolución del síndrome de liberación de citocinas.^{1*}



Se iniciaron **corticosteroides sistémicos** en 10 pacientes (71%) con una mediana de 25,5 días después del inicio de los síntomas, con una mejora de los síntomas en el 40% de los casos.^{1*}

La adición de **agentes inmunosupresores biológicos** (por ejemplo, **infliximab o vedolizumab**, dosificados en las **semanas 0, 2 y 6**) puede beneficiar a los pacientes con síntomas **refractarios a los corticosteroides**.^{1*}

- El uso posterior de infliximab o vedolizumab resultó en una mejora en el 50% y el 33% de los pacientes refractarios a corticosteroides, respectivamente.^{1*}

Su **uso temprano** puede acelerar la resolución de los síntomas y reducir la dependencia de dosis altas de corticosteroides durante el periodo posterior a la terapia CAR-T.^{1*}

*Análisis retrospectivo de casos de diarrea, enterocolitis o colitis tras la administración comercial de ide-cel o ciltacel en 11 centros dentro del Consorcio de Inmunoterapia para Mieloma Múltiple de Estados Unidos.

Los casos fueron identificados por cada centro participante mediante discusiones internas en reuniones periódicas relacionadas con el mieloma y/o con CAR-T para infusiones comerciales que pudieran haber cumplido con los criterios mencionados anteriormente.¹

1. Fortuna G.G. et al. Immune effector cell-associated enterocolitis following chimeric antigen receptor T-cell therapy in multiple myeloma. Blood Cancer Journal (2024) 14:180 ; <https://doi.org/10.1038/s41408-024-01167-8>

Toxicidad Motora y Neurocognitiva (MNT)

ARTICLE **OPEN** [Check for updates](#)

Incidence and management of CAR-T neurotoxicity in patients with multiple myeloma treated with ciltacabtagene autoleucel in CARTITUDE studies

Adam D. Cohen¹, Samir Parikh¹, Blanca D. Santomasso², Jaime Gállego Pérez-Laraya³, Milla W. C. J. van de Donk⁴, Bertrand Arnulf⁵, María-Victoria Mateos⁶, Nicoletta Landau⁷, Carolyn C. Jackson⁸, Kevin C. Di Ruscia⁹, Kristian M. Schuster¹⁰, Loreta Marquis¹¹, Bin Liu¹², Ingrid Cornu¹³, Enrique Zúñiga¹⁴, Claire L.P. Yord Olyagier¹⁵, Denise Maude¹⁶, Helen Vose¹⁷, Lida Pasaut¹⁸, Muhammad Akram¹⁹, Dong Geng²⁰, Andrzej Jakubowski²¹, Hermann Einsele²² and Sundar Jagannath²³

© The Author(s) 2022

La Toxicidad Motora y Neurocognitiva (MNT) suele caracterizarse por alteraciones persistentes relacionadas con el movimiento, además de cambios cognitivos y/o de personalidad¹
Los síntomas se observan después de la resolución de SLC y/o ICANS¹

Síntomas del movimiento²

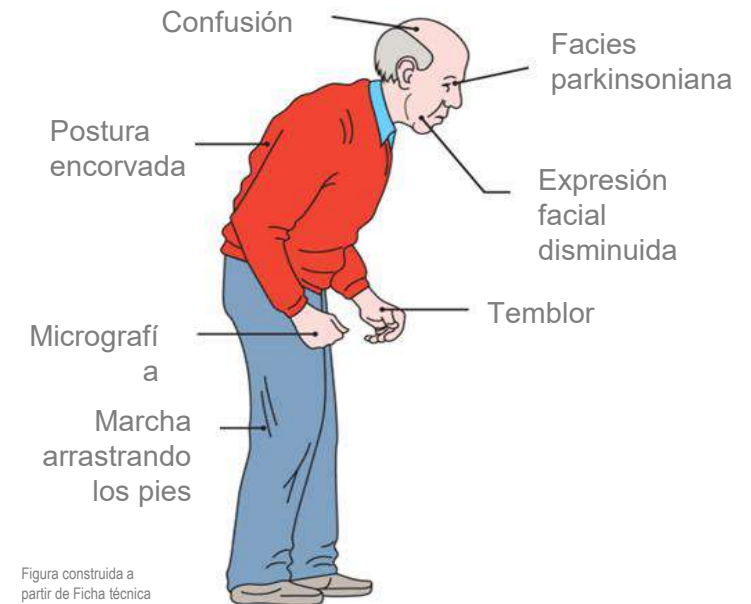
- Micrografía
- Temblor
- Bradicinesia
- Rigidez
- Postura encorvada
- Marcha arrastrando los pies

Síntomas cognitivos²

- Pérdida de memoria
- Alteración de la atención
- Confusión

Cambios de personalidad²

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



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

ICANS: Síndrome de Neurotoxicidad Asociado a Células Inmunoefectoras (por sus siglas en inglés); **MNTs:** toxicidad motora y neurocognitiva (por sus siglas en inglés); **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. 2. Ficha técnica de CARVYKT[®].

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

MNT CARTITUDE-1 (N=97)

6%

MNT CARTITUDE-4 (N=188)

0,6%

Una diferencia que puede estar relacionada con las estrategias de manejo que se implementaron para mitigar este riesgo¹

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

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.

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).²

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

CAR-T: Célula T con Receptor Antigénico Químico (por sus siglas en inglés); **ICANS**: Síndrome de Neurotoxicidad Asociado a Células Inmunoefectoras (por sus siglas en inglés); **MNTs**: toxicidad motora y neurocognitiva (por sus siglas en inglés); **SLC**: Síndrome de Liberación de Citocinas.

1. Ficha técnica de CARVYKTI®. 2. Ho PJ, *et al.* Management of CAR-T cell therapy in patients with multiple myeloma: a systematic review and expert consensus in Australia. 2025. Front. Oncol. 14:1535869.

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®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-infusión²

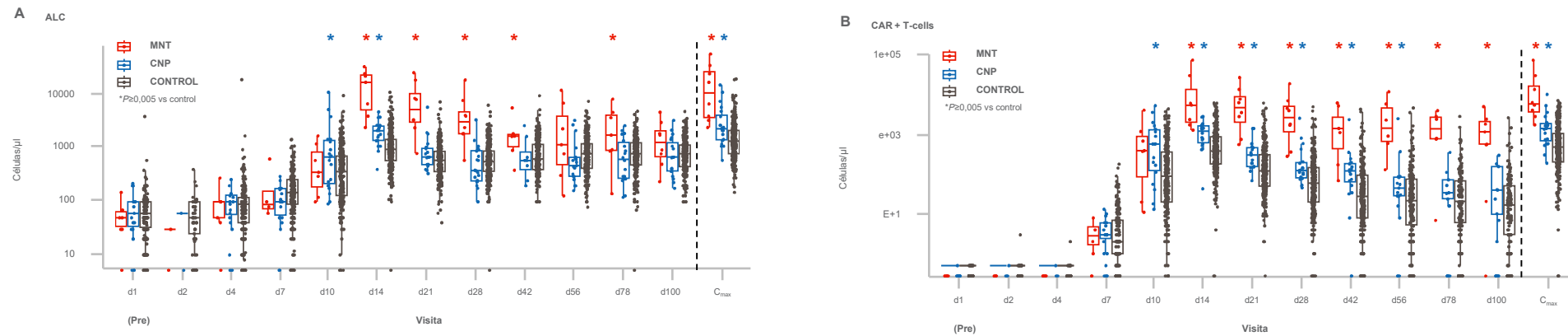


Figura adaptada de Figura 2 de Lin Y, *et al.* EHA 2025.¹ Figura original disponible [aquí](#).

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

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

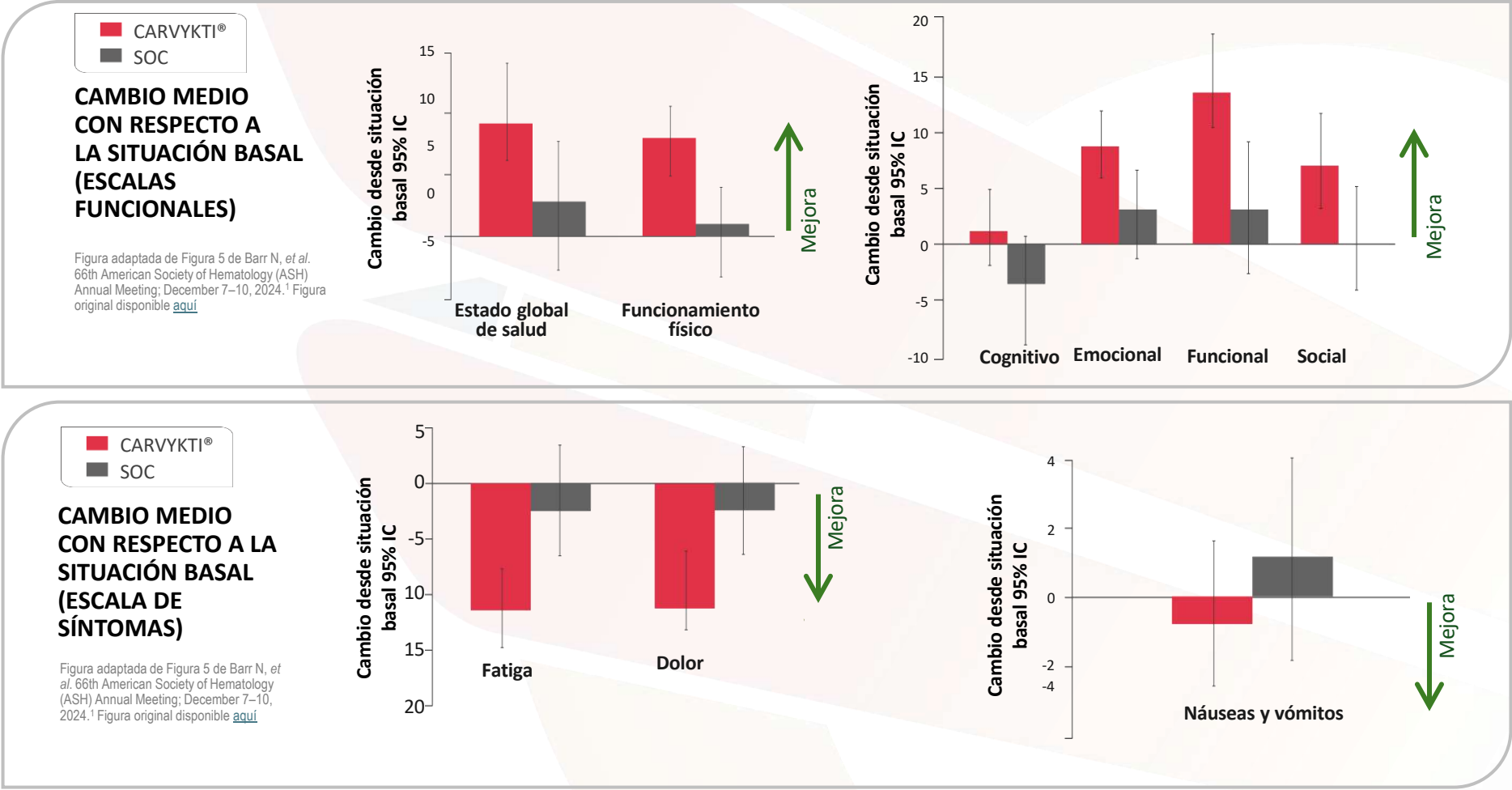
ALC: Recuento absoluto de linfocitos (por sus siglas en inglés); CAR-T: Célula T con Receptor Antigénico Quimérico (por sus siglas en inglés); CNP: Parálisis del nervio craneal (por sus siglas en inglés); d: día; MNTs: Toxicidad motora y neurocognitiva (por sus siglas en inglés); SLC: Síndrome de Liberación 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). 2. Ho PJ, *et al.* Management of CAR-T cell therapy in patients with multiple myeloma: a systematic review and expert consensus in Australia. 2025. Front. Oncol. 14:1535869.

CALIDAD DE VIDA

CALIDAD DE VIDA

LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES MEJORÓ SIGNIFICATIVAMENTE CON CARVYKTI® FRENTE A SOC¹



Las evaluaciones PROs se realizaron al inicio del estudio (aféresis para CARVYKTI® y C1D1 para el SOC); las evaluaciones posteriores fueron el día 28 post-infusión de CARVYKTI®, en ciclo 4 (DPd) o ciclo 5 (PVd) en el SOC y en los meses 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30 o hasta progresión de la enfermedad.¹ Se calculó el cambio con respecto al valor basal para los pacientes con evaluaciones en el momento basal y en el momento dado.¹

Para evaluar la calidad de vida se utilizaron tres herramientas preespecificadas: El Cuestionario de Síntomas e Impacto del Mieloma Múltiple [MySim-Q], el Cuestionario Core C30 de Calidad de Vida de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer [EORTC QLQ-C30], el cuestionario EuroQol de 5 dimensiones y 5 niveles [EQ-5D-5L].²

C1D1: Ciclo1 Día 1; **DPd:** daratumumab, pomalidomida y dexametasona; **IC:** Intervalo de Confianza; **PROs:** Resultados comunicados por el paciente (por sus siglas en inglés); **PVD:** pomalidomida, bortezomib y dexametasona; **SOC:** Estándar de Tratamiento (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), e45-56. 2025.

CALIDAD DE VIDA

Intervalo libre de administración de tratamiento¹

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 SOC¹

Estos **beneficios respaldan el uso de CARVYKTI® como terapia estándar** en pacientes refractarios a lenalidomida, tras una línea de tratamiento previa¹

CONCLUSIONES

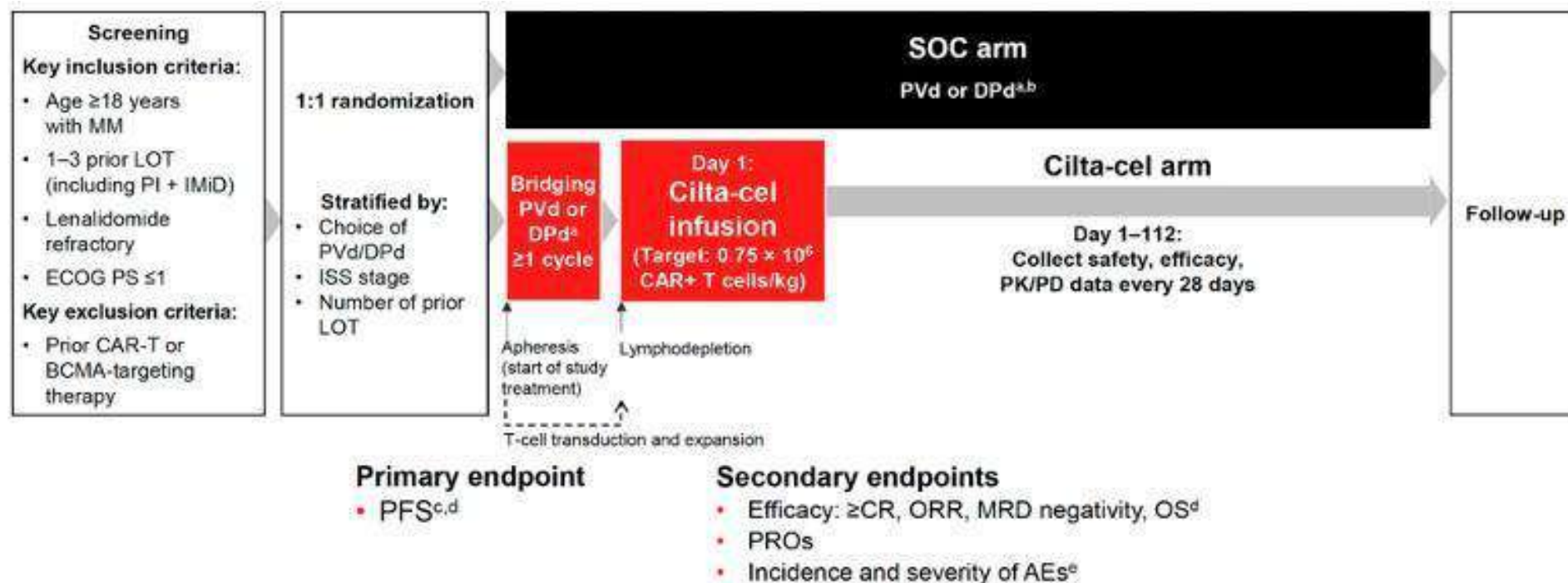
- ✓ **El 70% de los pacientes** que recibieron CARVYKTI[®] continúan **sin progresar a los 30 meses**¹
- ✓ Los datos disponibles actualmente sugieren que las terapias CAR-T necesitarían ser administradas a pacientes elegibles **antes que los anticuerpos conjugados (ADC)** o los biespecíficos, dirigidos a BCMA²
- ✓ CARVYKTI[®] puede tener un **mejor perfil de seguridad** cuando se usa en etapas más tempranas del tratamiento³
- ✓ 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 infusor⁴
- ✓ 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 tratamiento⁵
- ✓ 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)⁶

¹Dato aproximado del dato de la figura de Mateos M, et al. 21st International Myeloma Society Annual Meeting. 25 – 28 September 2024.¹ Figura original disponible en anexos.

CAR-T: Célula T con Receptor Antigénico Quimérico (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. Rio de Janeiro, Brazil; 2. 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>; 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. Guía de recomendaciones para la identificación y derivación temprana de pacientes con linfoma no Hodgkin de células B candidatos a terapias CAR-T. ISBN: 978-84-09-63501-6; 5. 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; 6. 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.

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



^aPhysicians' choice. ^bAdministered until disease progression. ^cTime from randomization to disease progression/death. ^dPrespecified first and second interim analyses performed after approximately 75% or 100% of planned 250 PFS events were accumulated, respectively. ^eAssessed per CTCAE version 5.0. CRS and ICANS were graded per ASTCT criteria. AE, adverse event; ASTCT, American Society for Transplantation and Cellular Therapy; BCMA, B-cell maturation antigen; CAR, chimeric antigen receptor; cilta-cel, ciltacabtagene autoleucel; CR, complete response; CRS, cytokine release syndrome; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; DPd, daratumumab, pomalidomide, and dexamethasone; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; ICANS, immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; IMiD, immunomodulatory drug; ISS, International Staging System; LOT, line of therapy; MM, multiple myeloma; MRD, minimal residual disease; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PD, pharmacodynamics; PFS, progression-free survival; PI, proteasome inhibitor; PK, pharmacokinetics; PRO, patient-reported outcome; PVd, pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone; SOC, standard of care. 1. San-Miguel J, et al. *N Engl J Med* 2023;389:335-47.

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

Baseline characteristic	ITT population	
	Cilta-cel (n=208)	SOC (n=211)
Age, median (range), years	61.5 (27–78)	61.0 (35–80)
Male, n (%)	116 (55.8)	124 (58.8)
ISS stage, n (%)		
I	136 (65.4)	132 (62.6)
II	60 (28.8)	65 (30.8)
III	12 (5.8)	14 (6.6)
Presence of soft tissue plasmacytomas, ^a n (%)	44 (21.2)	35 (16.6)
Prior LOT, median (range)	2 (1–3)	2 (1–3)
1 prior LOT, n (%)	68 (32.7)	68 (32.2)
2 or 3 prior LOT, n (%)	140 (67.3)	143 (67.8)

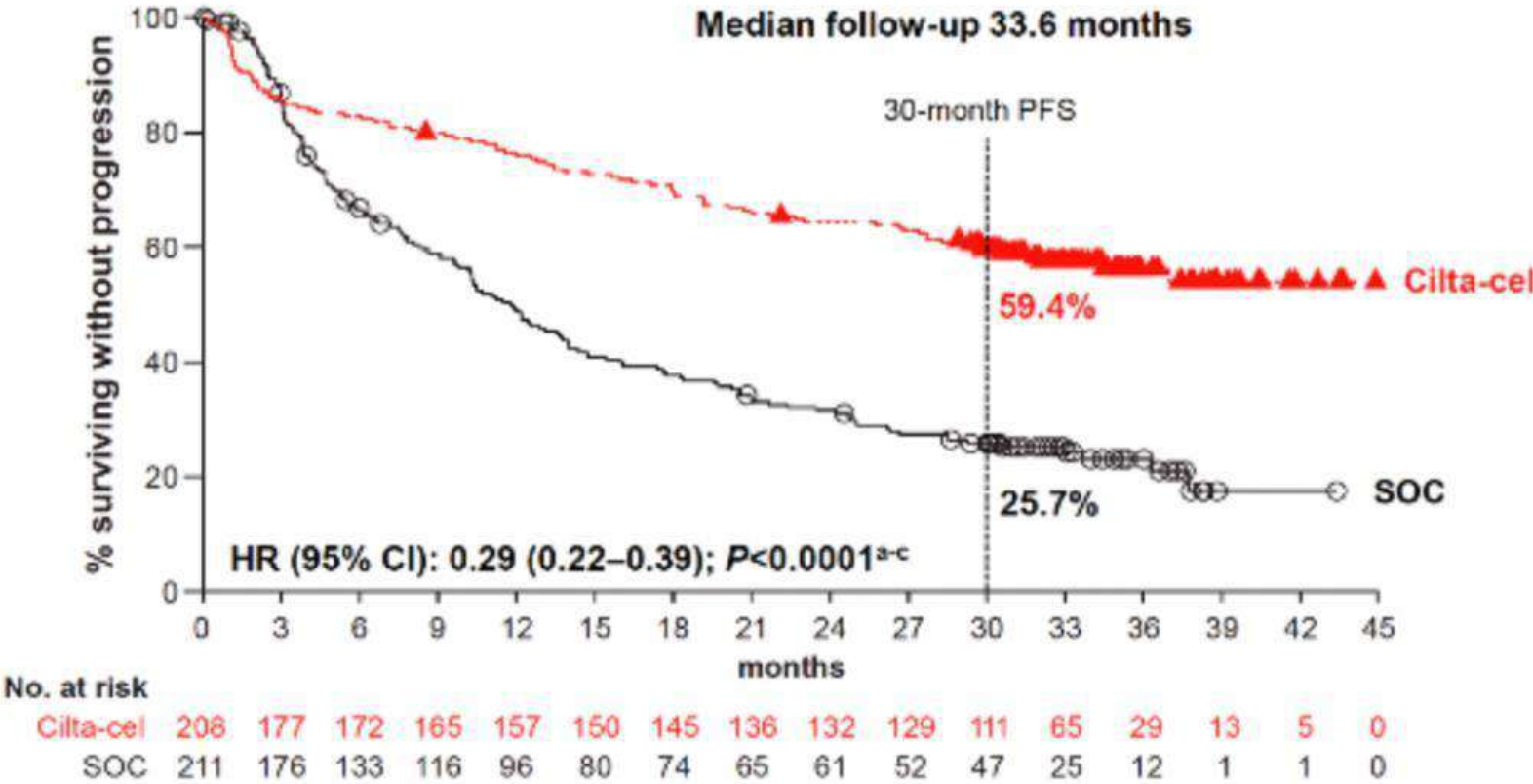
Baseline characteristic	ITT population	
	Cilta-cel (n=208)	SOC (n=211)
Cytogenetic high risk, ^b n (%)	123 (59.4)	132 (62.9)
del(17p)	49 (23.7)	43 (20.5)
t(14;16)	3 (1.4)	7 (3.3)
gain/amp(1q)	89 (43.0)	107 (51.0)
2 or more high-risk cytogenetic features	43 (20.8)	49 (23.3)
del(17p), t(14;16), or t(4;14)	73 (35.3)	69 (32.9)
Triple-class exposed, ^c n (%)	53 (25.5)	55 (26.1)
Penta-drug exposed, ^d n (%)	14 (6.7)	10 (4.7)
Refractory status, n (%)		
Triple-class refractory ^{c,e}	30 (14.4)	33 (15.6)
Bortezomib	55 (26.4)	48 (22.7)
Pomalidomide	8 (3.8)	9 (4.3)
Daratumumab	48 (23.1)	45 (21.3)
Any PI	103 (49.5)	96 (45.5)

^aIncluding extramedullary and bone-based plasmacytomas with measurable soft tissue component. ^bIn 207 (cilta-cel arm) and 210 (SOC arm) patients. ^cIncluding 1 PI, 1 IMiD, and 1 anti-CD38 monoclonal antibody.

^dIncluding ≥2 PIs, ≥2 IMiDs, and 1 anti-CD38 monoclonal antibody. ^e2 patients (cilta-cel arm) and 1 patient (SOC arm) were penta-drug refractory.

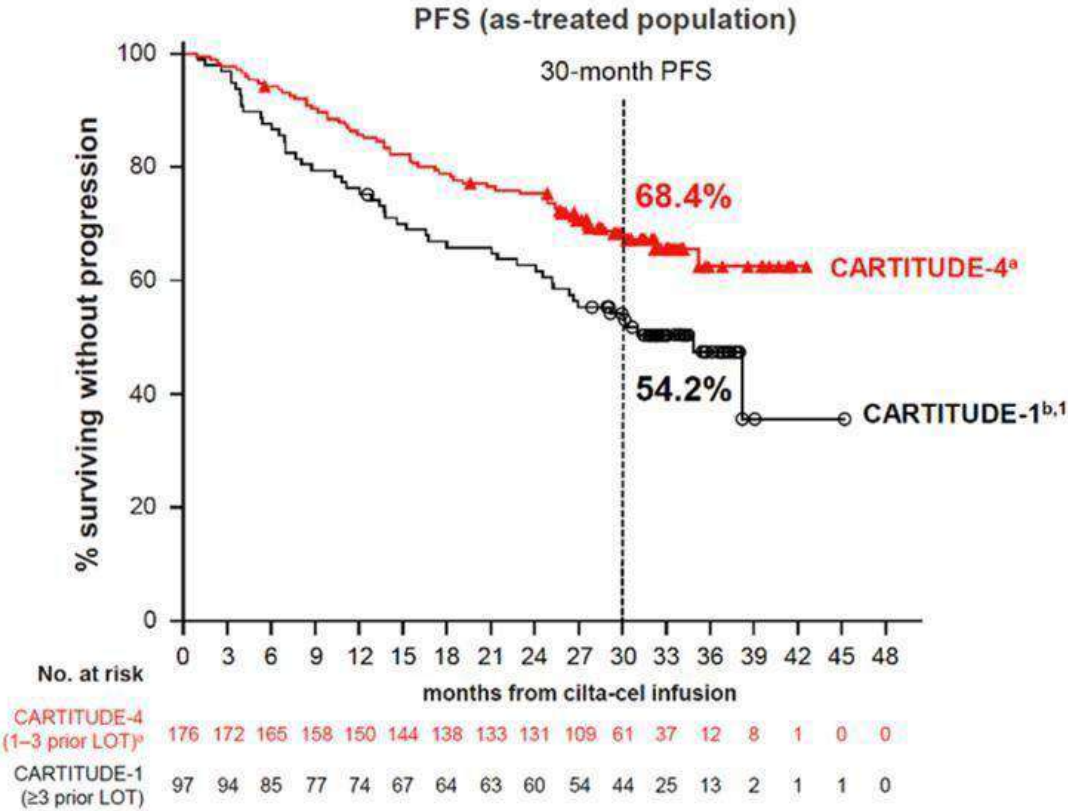
Cilta-cel, ciltacabtagene autoleucel; IMiD, immunomodulatory drug; ISS, International Staging System; ITT, intent-to-treat; LOT, line of therapy; PI, proteasome inhibitor; SOC, standard of care.

ANEXO 3: Figura de Mateos M, *et al.* 21st International Myeloma Society Annual Meeting. 25 – 28 September 2024



^aConstant piecewise weighted log-rank test. ^bHR and 95% CI from a Cox proportional hazards model with treatment as the sole explanatory variable, including only PFS events that occurred >8 weeks post randomization. ^cNominal P value.

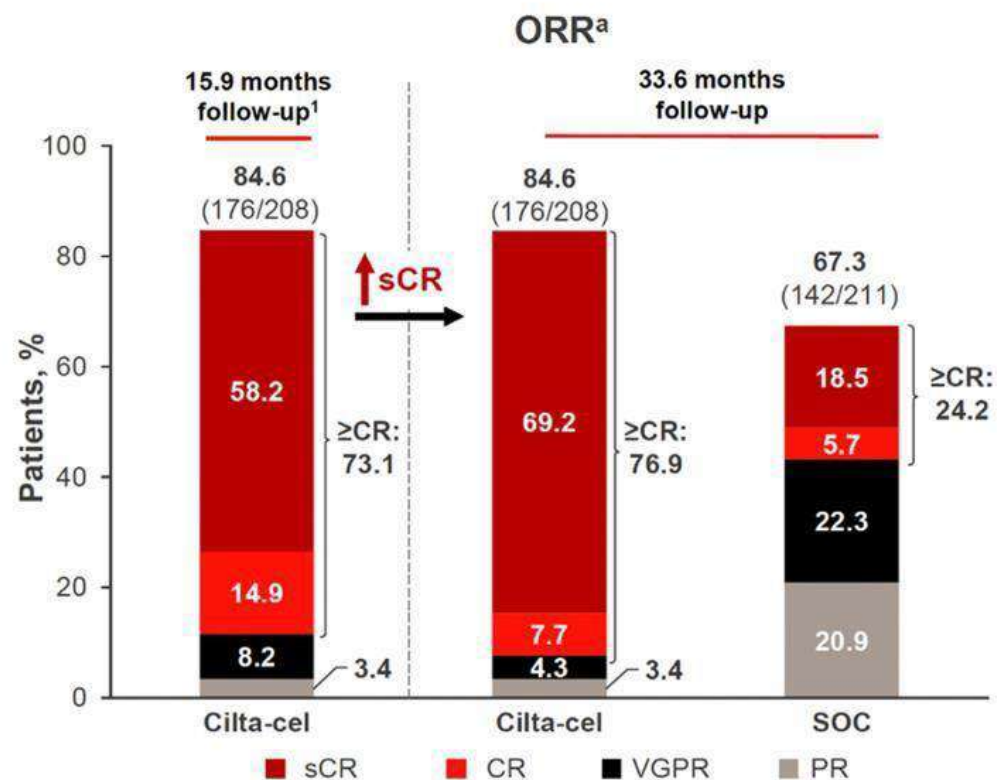
ANEXO 4: Figura de Mateos M, *et al.* 21st International Myeloma Society Annual Meeting. 25 – 28 September 2024



^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.

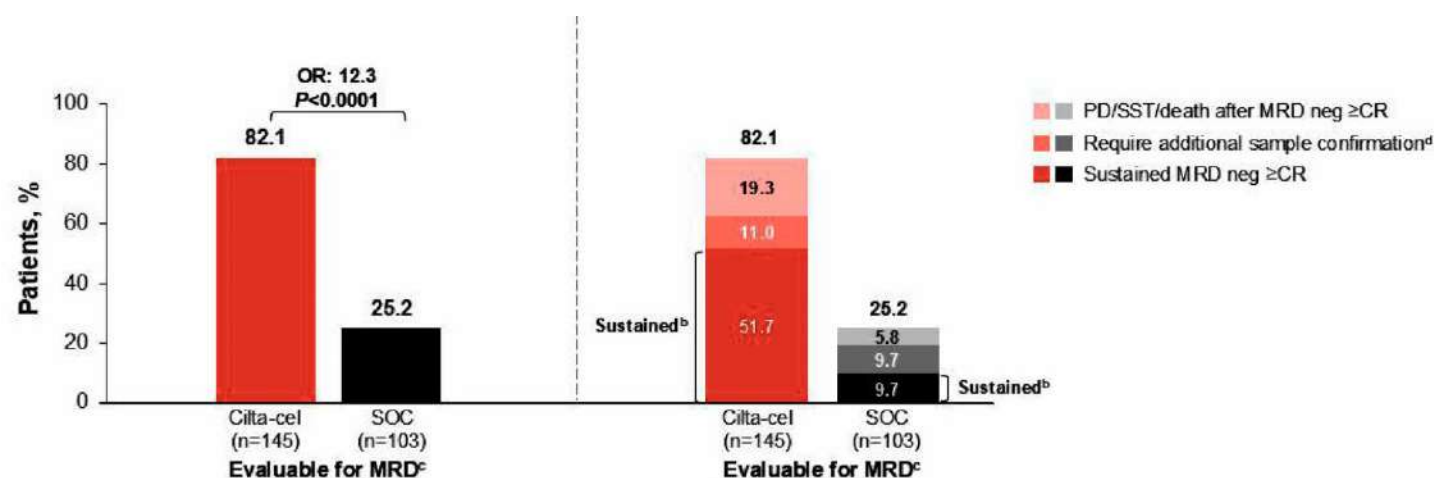
1. Lin et al. Abstract 8009, presented at ASCO; June 2–6, 2023; Chicago, IL, USA & Virtual.

ANEXO 5: Figura de Mateos M, *et al.* 21st International Myeloma Society Annual Meeting. 25 – 28 September 2024



^aAssessed using a validated computerized algorithm; ORR is defined as the proportion of subjects who achieve a PR or better per IMWG criteria. ^bAnalyzed among responders. CR, complete response; DOR, duration of response; IMWG, International Myeloma Working Group; ITT, intent-to-treat; NE, not estimable; NR, not reached; ORR, overall response rate; PR, partial response; sCR, stringent complete response; SOC standard of care; VGPR, very good partial response. 1. San-Miguel J, et al. *N Engl J Med* 2023;389:335-47.

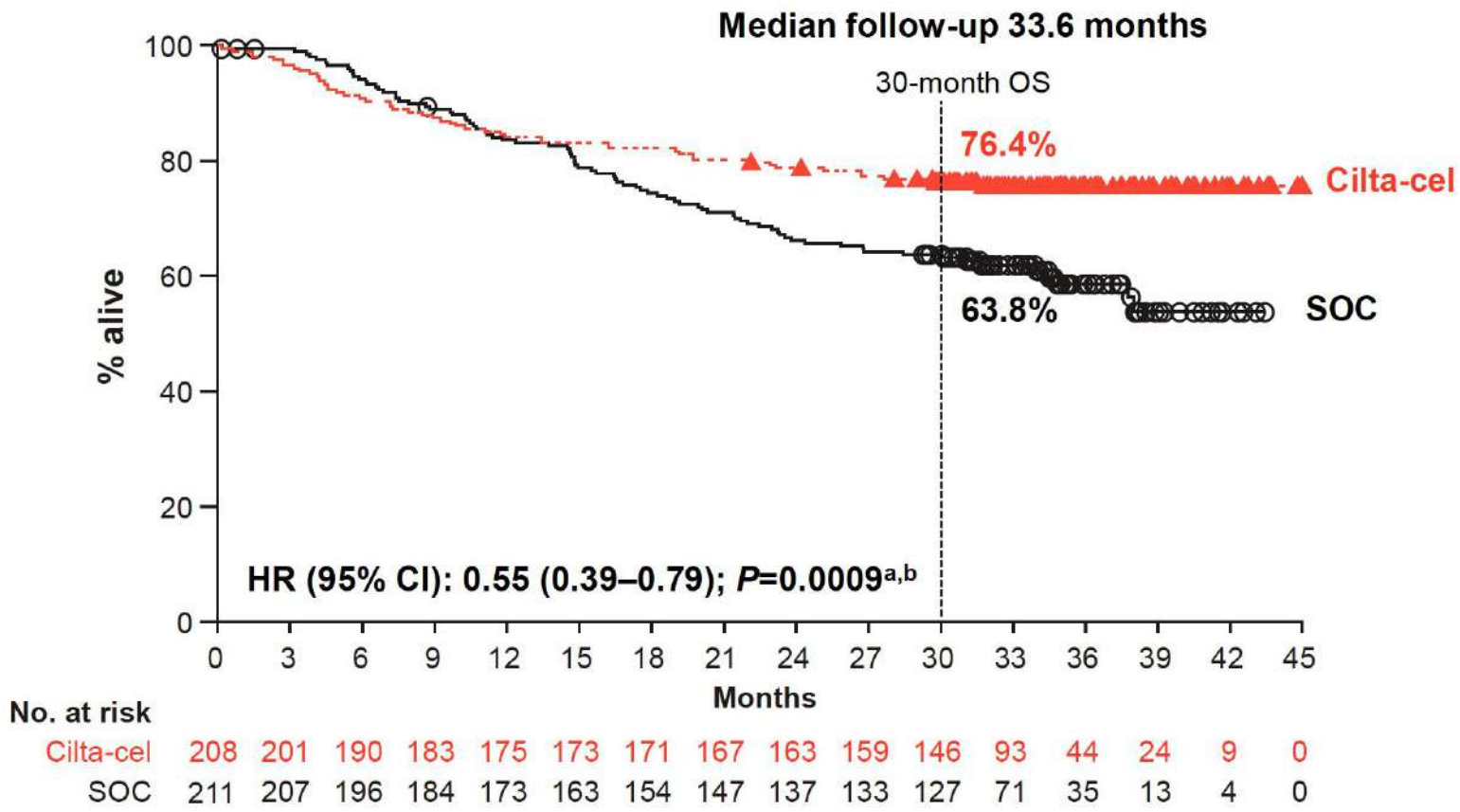
CARTITUDE-4: Overall MRD-Negative $\geq$ CR (10^{-5}) and Sustained (≥ 12 Months) MRD-Negative $\geq$ CR (10^{-5})



At the data cut-off, more than 50% of evaluable patients in the cilta-cel arm achieved sustained (≥ 12 months) MRD-negative $\geq$ CR, compared with <10% of patients in the SOC arm

^aOverall MRD-negative $\geq$ CR was defined as the proportion of patients achieving MRD negativity within 3 months of achieving $\geq$ CR post randomization and prior to disease progression or initiation of subsequent antimyeloma therapy. ^bAchievement of MRD-negative and CR status in succession and confirmed by at least 1 year apart without MRD-positive status or disease progression or subsequent antimyeloma therapy in between. ^cEvaluable samples were those that passed calibration and QC and included sufficient cells for evaluation at the respective testing threshold. ^d1 patient in the cilta-cel arm and 2 patients in the SOC arm had an MRD-positive result but did not have PD at data cutoff. Cilta-cel, ciltacabtagene autoleucel; CR, complete response; ITT, intent-to-treat; MRD, minimal residual disease; OR, odds ratio; PD, progressive disease; QC, quality control; SOC, standard of care; SST, subsequent systemic therapy.

ANEXO 7: 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 8: Tabla de Mateos M, *et al.* 21st International Myeloma Society Annual Meeting. 25 – 28 September 2024

Infections	Cilta-cel (n=208)	SOC (n=208)
Treatment-emergent infections, %		
All grade	63.5	76.4
Grade 3/4	28.4	29.8
Deaths due to TE- and non-TE infections, n	16	19
In first year, n	13	8
In second year, n	2	8

TABLE 2. Multivariable Modeling of Early Relapse/Progression

Factor	HR	95% CI	P	Score
EMD or PCL present	1.92	1.30 to 2.82	<.001	1
High-risk cytogenetics	1.95	1.31 to 2.92	.001	1
Ferritin > NL (sex-/age-adjusted)	1.59	1.07 to 2.37	.02	1
Lenalidomide refractoriness	1.69	1.02 to 2.82	.04	1
MyCARE risk				
Low (score 0-1)	Ref			
Intermediate (score 2-3)	3.27	1.87 to 5.72	<.001	
High (score 4)	7.89	4.21 to 14.79	<.001	

Abbreviations: CAR-T, chimeric antigen receptor T-cell therapy; EMD, extramedullary disease; HR, hazard ratio; MyCARE, Myeloma CAR-T Relapse; NL, normal limit; PCL, plasma cell leukemia; Ref, reference.

ANEXO 10: 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 donal 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 ³ nucleated cells or higher
Sequencing MRD-negative	Absence of donal 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 ⁴ 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 donal 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)

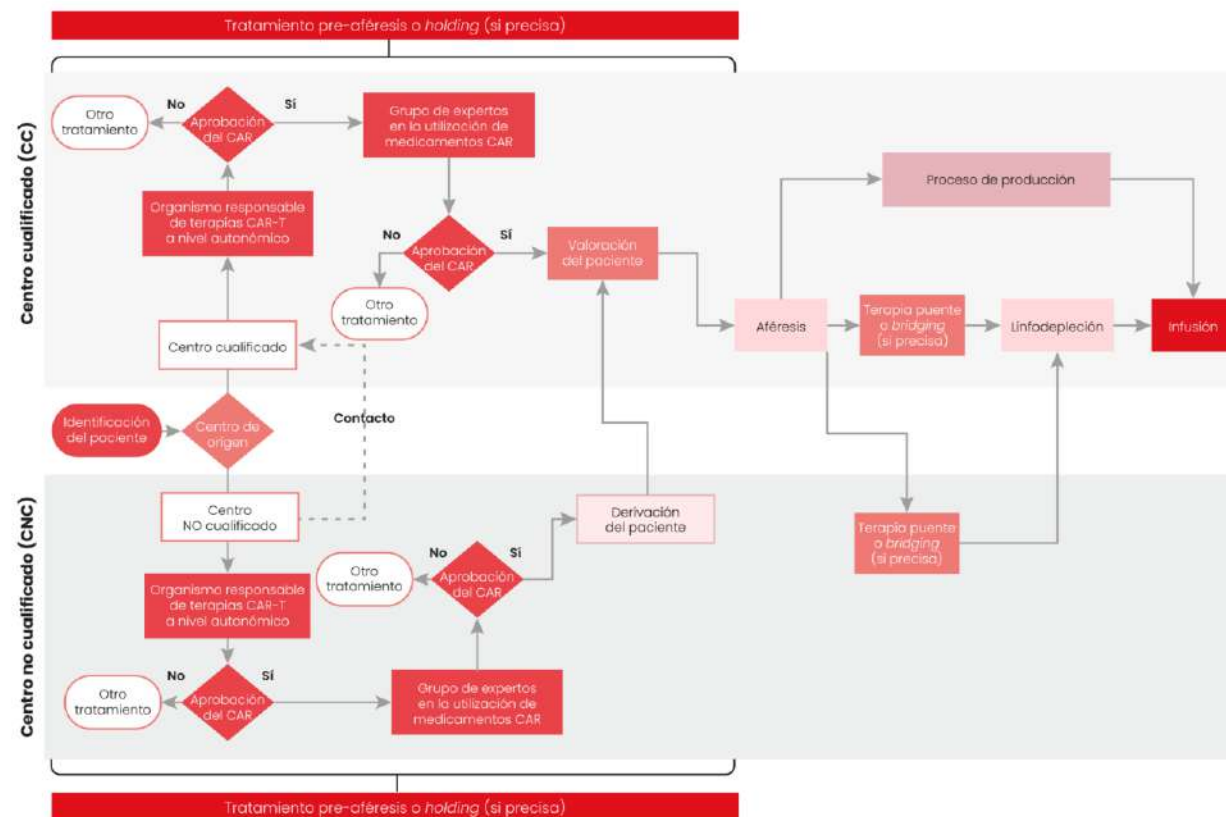
(Continued from previous page)

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 donal 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 donal 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% donal 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=multi-parameter 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 10³ plasma cells. ^{§§}DNA sequencing assay on bone marrow aspirate should use a validated assay such as LymphoSIGHT (Sequentia). ^{¶¶}Criteria used by Zamagni and colleagues,¹⁶ and expert panel (IMPetUs; Italian Myeloma criteria for PET Use).^{32,33} 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.¹⁸ Minor response definition and clarifications derived from Rajkumar and colleagues.¹⁴ 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 donal cells on immunohistochemistry is based upon the κ/λ 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 11: Figura 1 de 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



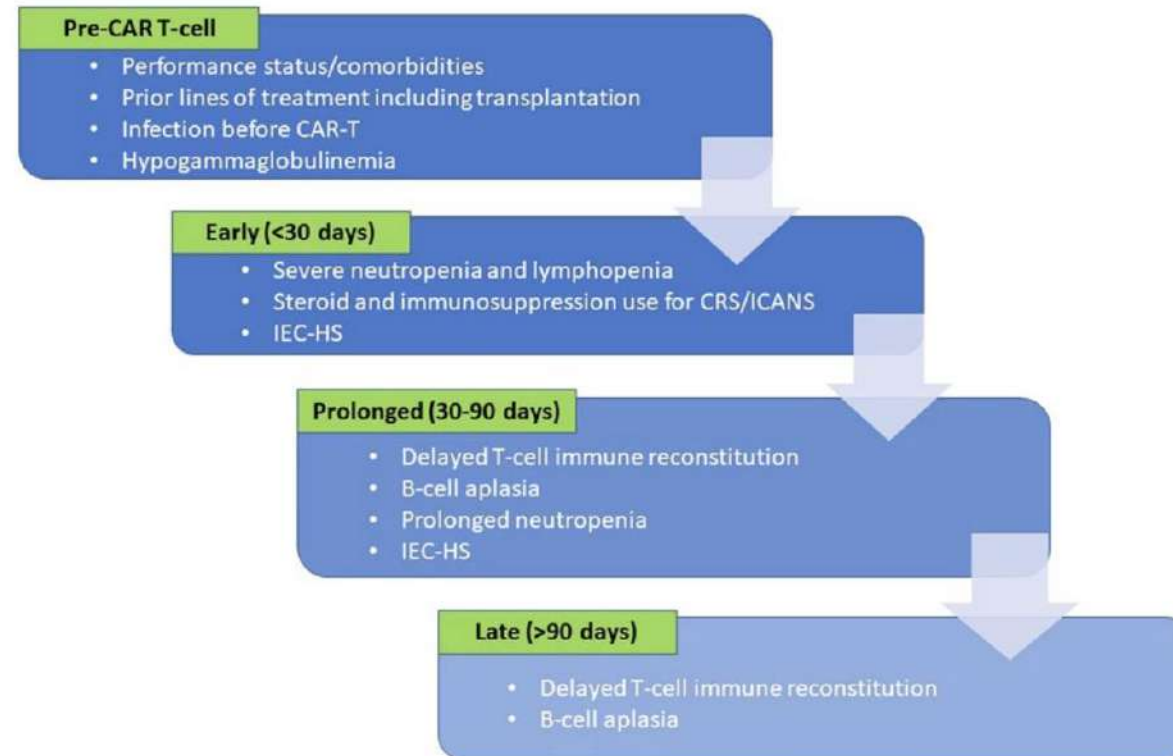


Figure 1. Risk factors for infections in the various time frames following CAR T-cell infusion.

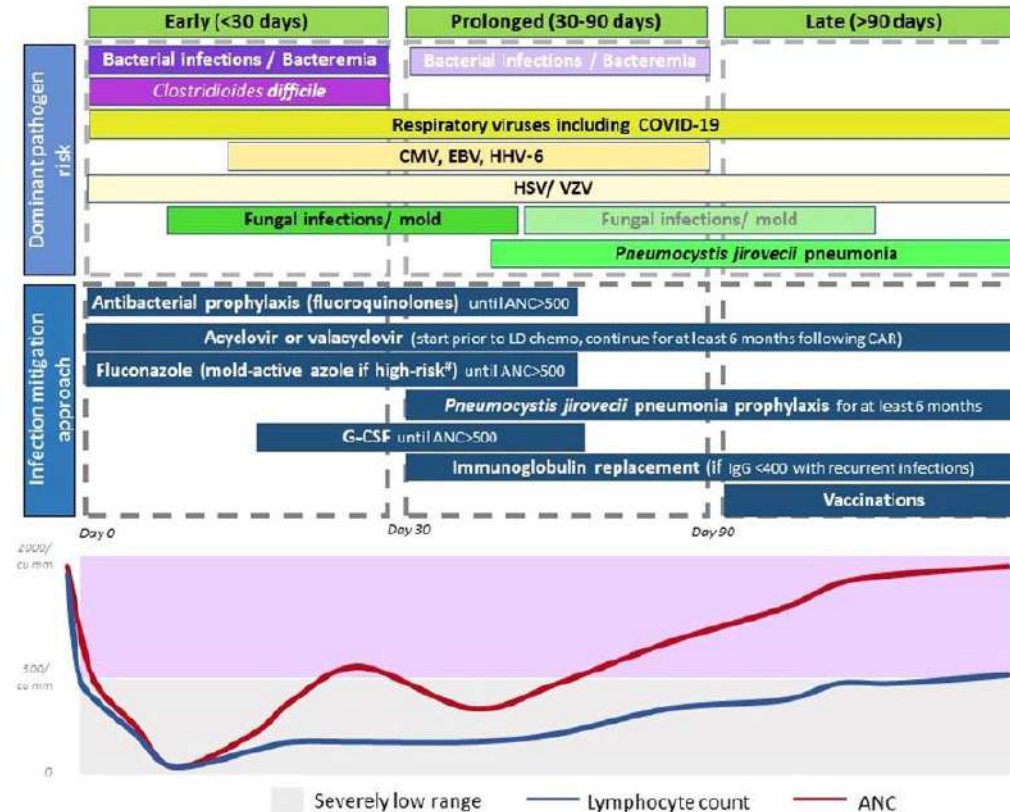


Figure 3. Dominant pathogen risk over the post-CAR-T timeline. *Fading boxes for the same pathogen over time suggest a lower risk of the pathogen in that time frame. **If a pathogen is not included in a time frame, it suggests that the risk is lower (not absent). Clinical consideration should be made 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 14: Tabla 4 de Tabbara N, *et al*. Hematology. 2024. DOI 10.1182/hematology.2024000535

Table 4. Recommendations and considerations for assessments and interventions during the course of CAR-T

30 days prior to CAR-T	Early post-CAR-T (≤30 days)	Prolonged post-CAR-T (30–90 days)	Late post-CAR-T (≥90 days)
HBV	Bacterial prophylaxis	<i>Pneumocystis jirovecii</i> prophylaxis	Vaccinations
Check HBsAg, HBcAb, or HBV DNA. If positive, 0.5 mg entecavir daily prior to LD, and continue for 12 months. Tenofovir is an acceptable alternative.	Levofloxacin 500 mg daily or equivalent with ANC <500/μL, until recovery (ANC >500/μL).	Start TMP-SMX daily, or equivalent, on day 30 for 6–12 months. Alternatives can include atovaquone, dapsone, or pentamidine.	Start COVID-19 and influenza vaccines at 3 months, other inactivated vaccines at 6 months, and live vaccines >1 year from CAR-T.
HCV/HIV	Fungal prophylaxis	IVIg	
Check HCV serology with reflex RNA and HIV fourth-generation antigen/antibody combination immunoassay. If positive consult with infectious disease for antiviral regimens.	Fluconazole 200 mg daily with ANC <500/μL until recovery (ANC >500/μL). If the patient has history of prior BMT, requires steroids for >3 days, or has prolonged neutropenia beyond 28 days, start a mold-active azole ^a with ANC <500/μL until recovery (ANC >500/μL).	If asymptomatic, assess IgG levels at day 30 and then every 3–6 months until consistently >400 mg/dL. If patient has recurrent sinopulmonary infections and IgG <400 mg/dL, give IVIg, 0.5 g/kg body weight, and reassess monthly for continued replacement need.	
HSV/VZV prophylaxis	Prolonged neutropenia		
Start 800 mg acyclovir twice daily or 500 mg valacyclovir twice daily prior to LD, and continue for ≥6 months, or 6 months beyond last episode of HSV or VZV.	Consider G-CSF if ANC <500/μL beyond day 14.		
COVID/flu	Prolonged neutropenia		
Influenza and COVID-19 vaccination prior to apheresis.			
CMV monitoring			
Pursued in patients with prior BMT or BCMA-targeted CAR-T or those who receive steroids >3 days for 1 month post-cessation of immunosuppression.			

^aMold-active azoles include voriconazole, posaconazole, or isavuconazole.

Anexo 15: Figura 2 de Lin Y, et al. EHA 2025

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

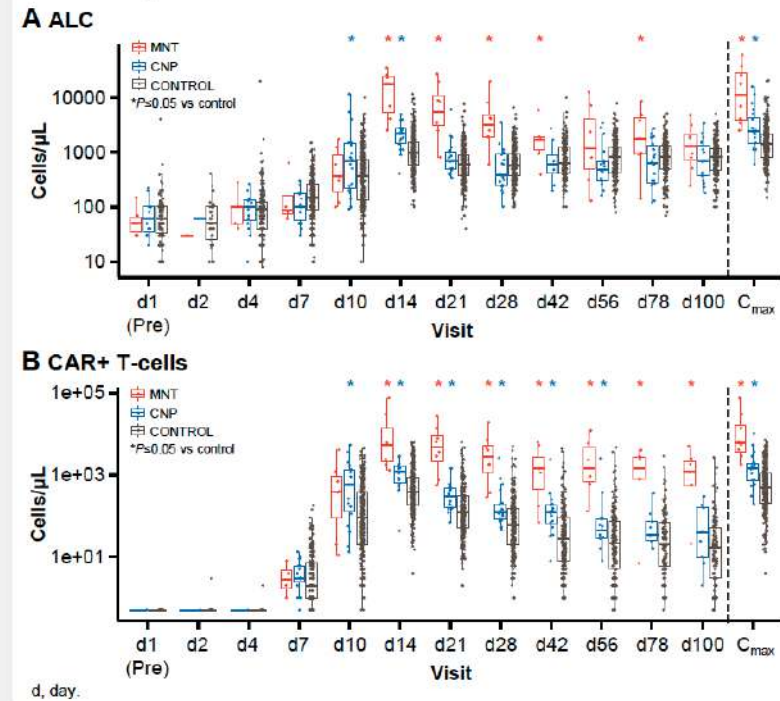


Figure 2: (A) ALC and (B) CAR+ T-cell counts pre (d1) and post cilta-cel infusion in patients with MNTs or CNP vs controls

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

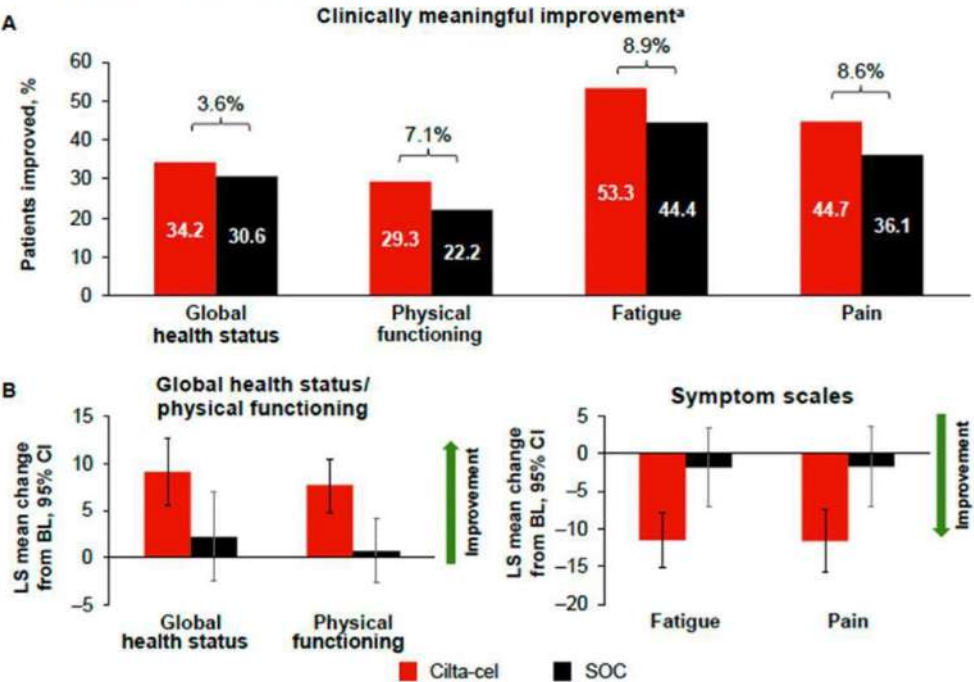
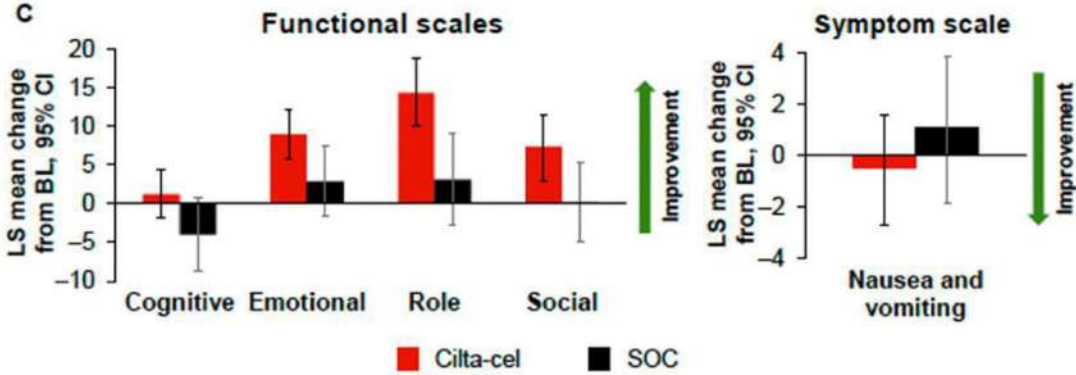
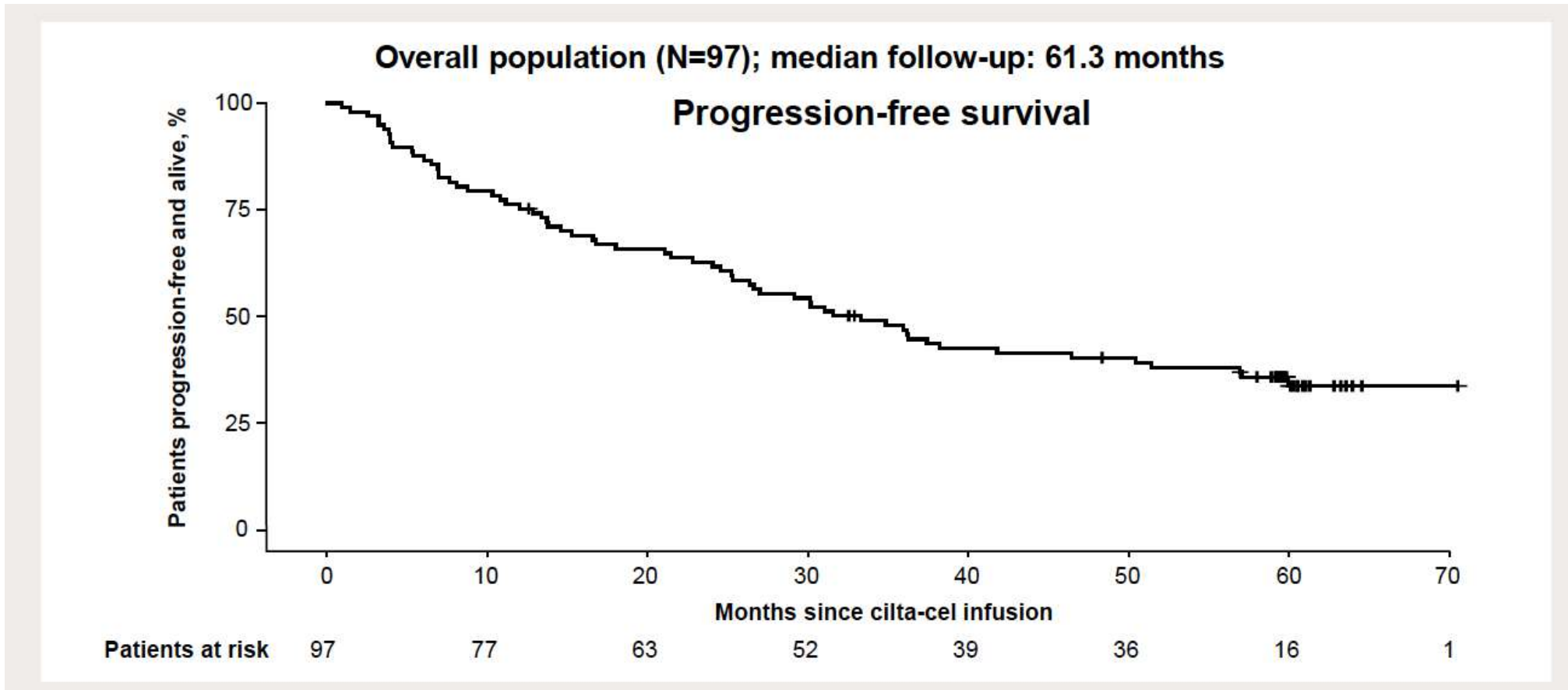


Figure 5 (continued): (C) LS mean change from BL on EORTC QLQ-C30 scales at month 30

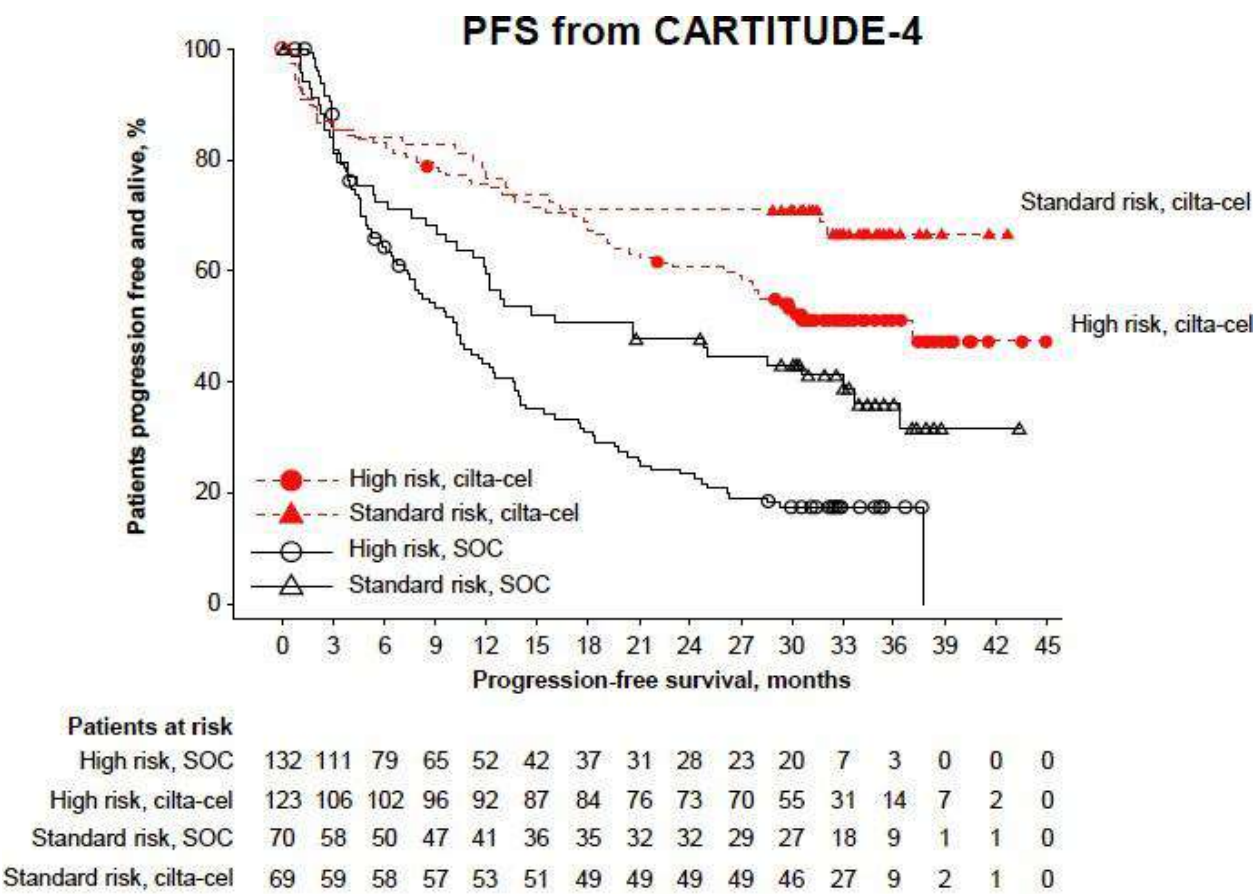


ANEXO 18: Figura de Voorhees P, et al. Póster presentado en American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; May 30–June 3, 2025; Chicago, IL, USA



Voorhees P, et al. Long-Term (≥5 Year) Remission and Survival After Treatment With CiltacabtageneAutoleucelin CARTITUDE-1 Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. Póster presentado en American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; May 30–June 3, 2025; Chicago, IL, USA

ANEXO 19: Figura de Voorhees P, et al. Póster presentado en American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; May 30–June 3, 2025; Chicago, IL, USA



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 crioprotector.

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 ≥ 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 linfohistiocitosis 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°	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° 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° 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.	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 $\geq 38^{\circ}\text{C}^{\circ}$ con:	Si no se observa mejoría durante 24 horas, considerar la administración de metilprednisolona
Hipotensión que requiere varios vasopresores (excluyendo vasopresina), y/o,	(1-2 g IV, repetir cada 24 horas si es necesario; reducir progresivamente la dosis como esté clínicamente indicado) u otros inmunosupresores (p. ej.,
Hipoxia que requiere presión positiva (p. ej., CPAP, BiPAP, intubación y ventilación mecánica),	otros tratamientos anti-linfocitos T).
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.

Toxicidades neurológicas

Con frecuencia se producen toxicidades neurológicas después del tratamiento con CARVYKTI que pueden ser mortales o potencialmente mortales (ver sección 4.8). Las toxicidades neurológicas incluyeron ICANS, toxicidad motora y neurocognitiva (TMN) con signos y síntomas de parkinsonismo, 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 enlentecida, 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 CARVYKT

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
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^c: • 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.

Tabla 3: Evaluación de la encefalopatía asociada a células inmunoefectoras (ICE)	
Herramienta de la encefalopatía asociada a células inmunoefectoras (ICE) ^a	
	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
---	---

- ^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
- Puntuación 0: el paciente no se puede despertar y no se le puede realizar una evaluación ICE: ICANS de grado 4

Toxicidad motora y neurocognitiva con signos y síntomas de parkinsonismo

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 plasmaféresis.

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 7º, 3º, 5º y 6º, 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 %), linfohistiocitosis 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 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
		Infección fúngica [*]	3	< 1
Neoplasias benignas, malignas y no	Frecuentes	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
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	Linfohistiocitosis 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 craneales ¹³	7	1
		Paresia ¹⁴	1	< 1
		Ataxia ¹⁵	4	< 1
		Temblor*	5	< 1
		Neurotoxicidad [#]	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

	Frecuentes	Estreñimiento	15	0
		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
	Frecuentes	Proteína C reactiva elevada	7	1
		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, disgrafía, 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 Las 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 ≤ grado 2, ésta se resolvió sin tratamiento notificado en 7 pacientes y después del tratamiento con duloxetine 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 ≤ Grado 2 el Día 30	Grado inicial 3/4 (%) no recuperado ^a a ≤ Grado 2 el Día 60	Incidencia de Grado 3/4 (%) > Día 60 (después de la recuperación inicial ^a del Grado 3/4)
Trombocitopenia	191 (48 %)	132 (33 %)	76 (19 %)	14 (4 %)
Neutropenia	381 (96 %)	111 (28 %)	44 (11 %)	81 (21 %)
Linfopenia	394 (99 %)	97 (25 %)	45 (11 %)	91 (23 %)
Anemia	184 (47 %)	10 (3 %)	10 (3 %)	26 (7 %)

El resultado analítico con el peor grado de toxicidad se utiliza para un día natural. Definición de recuperación: debe haber 2 resultados consecutivos de grado ≤ 2 en días diferentes si el periodo de recuperación es de ≤ 10 días.

Notas: En el análisis se incluyen los resultados analíticos evaluados después del día 1 hasta el día 100 para MMY2001 y MMY2003, o el día 112 para MMY3002, o el inicio del siguiente tratamiento, lo que primero ocurra.
Trombocitopenia: grado 3/4: recuento de plaquetas < 50.000 células/μl. Neutropenia: grado 3/4: recuento de neutrófilos < 1.000 células/μl.
Linfopenia: grado 3/4: recuento de linfocitos < 0,5 × 10⁹ células/l.
Anemia: grado 3: hemoglobina < 8 g/dl. Grado 4 no definido por la cifra de laboratorio según NCI-CTCAE v5. Los porcentajes 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 (≥ 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/μl, 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 × 10⁶ linfocitos T-CAR positivos viables/kg (intervalo: 0,51 a 0,95 × 10⁶ 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			
Indio americano o nativo de Alaska		1 (1)	1 (1)
Asiático		1 (1)	1 (1)
Negro o afroamericano		17 (17,5)	17 (15)

Nativo de Hawai u otra isla del Pacifico	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)	88,44	73,61 (36,2; 177,8)
Mediana (intervalo)	(41,8; 242,9)	
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 (%)		
Si	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)
Tratamiento previo con IP + IMiD + anticuerpos anti- CD38, n (%)	97 (100)	113 (100)
^a Los plasmocitomas no se evaluaron hasta antes de la linfodepleción. TPH autólogo previo, n (%)	87 (90)	99 (88)
TPH alogénico previo, n (%)	8 (8)	8 (7)
Refractario en cualquier momento al tratamiento previo, n (%)	97 (100)	113 (100)
Refractario a IP + IMiD + anticuerpos anti-CD38, n (%)	85 (88)	100 (88,5)
Refractario a la última línea de tratamiento previa, n (%)	96 (99)	112 (99)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ISS = International Staging System (Sistema internacional de estadificación); IP = inhibidor del proteasoma; IMiD = fármaco inmunomodulador; TPH = trasplante de progenitores hematopoyéticos; NA = no procede.

Los resultados de la eficacia se basaron en la tasa global de respuesta, según lo determinado por la evaluación del Comité de Revisión Independiente utilizando los criterios del IMWG (ver tabla 7).

Tabla 7: Resultados de eficacia del estudio MMY2001

Conjunto de análisis	Todos los pacientes tratados (N = 97)	Todos los pacientes sometidos a leucaféresis (N = 113)
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) ^c	0,95 (0,9; 10,7)	-
Tasa de negatividad de EMR, n (%) ^c	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)

IC=Intervalo de confianza; EMR= Enfermedad mínima residual; NE = no estimable
Notas: Basado en una mediana de duración de seguimiento de 28 meses

Todas las respuestas completas fueron RCe estrictas.
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 %; 62,1 %) a 30 meses.
Solo se tienen en cuenta las evaluaciones de la EMR (umbral de prueba de 10 ⁻⁵) durante los 3 meses posteriores de alcanzar la RC/RCe hasta la muerte/progresión/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.

	CARVYKTI (N = 208)	Tratamiento de refer encia (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 <i>p</i> ^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 <i>p</i> ^f		< 0,0001
Tasa de Negatividad de EMR global ^f , % [IC del 95 %]	60,6 [53,6; 67,3]	15,6 [11,0; 21,3]
Valor de <i>p</i> ^g		< 0,0001
Supervivencia Global (SG) ^a		
Número de acontecimientos (%)	50 (24,0 %)	83 (39,3 %)

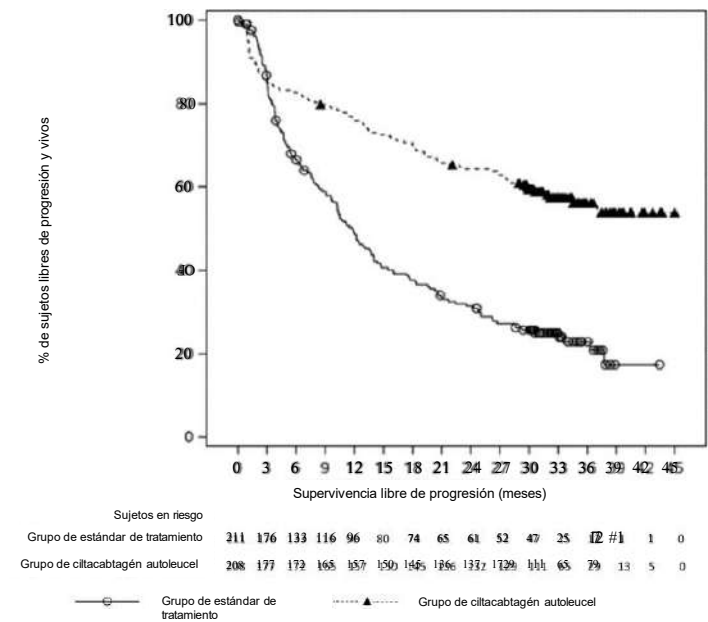
Número de censurados (%)	158 (76,0 %)	128 (60,7 %)
Mediana, meses [IC del 95 %] ^c	NE [NE; NE]	NE [37,75; NE]
Hazard ratio [IC del 95 %] ^h	0,55 [0,39; 0,79]	
Valor de <i>p</i> ⁱ	0,0009	

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.

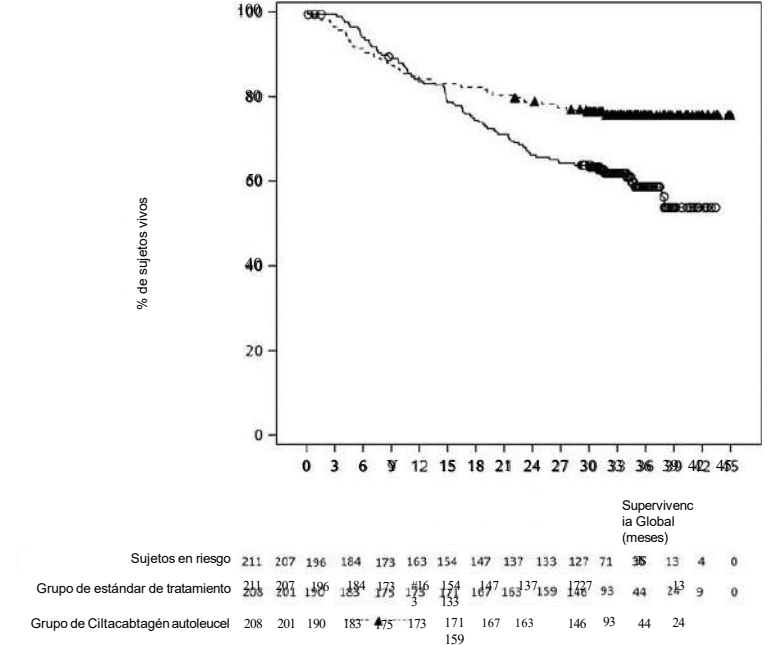
- a. Segundo Análisis Provisional (corte de datos: 01 mayo 2024), con una mediana de duración del seguimiento de 33,6 meses.
- b. Según el consenso del International Myeloma Working Group (IMWG), conforme al cálculo mediante un algoritmo informatizado
- c. Estimación de Kaplan-Meier
- d. Sobre la base 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 logaritmico 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 incluye a todos 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 × 10⁶ linfocitos T-CAR positivos viables/kg (intervalo: 0,51 × 10⁶ a 0,95 × 10⁶ 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/μg de ADN genómico)	Media (DE), n	504.496 (385.380); 97
AUC _{0-última} (copias*día/μg de ADN genómico)	Media (DE), n	1.098.030 (1.387.010); 97
AUC _{0-6m} (copias*día/μg 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
$t_{\text{última}}$ (día)	Mediana (intervalo), n	125,90 (20,04 – 702,12); 97

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.

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] ≤ 60 y < 90 ml/min) o insuficiencia renal moderada (30 ml/min ≤ aclaramiento de creatinina < 60 ml/min) fueron similares a los de los pacientes con función renal normal (ACr ≥ 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 ≤ límite superior de la normalidad (LSN) y aspartato aminotransferasa > LSN) o (LSN < bilirrubina total ≤ 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 $\leq -120^{\circ}\text{C}$, 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 $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 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>.