▼ Carvykti® (ciltacabtagén autoleucel)

Guía de preparación y administración de Carvykti® destinada a los profesionales sanitarios involucrados en esta terapia

Información sobre prevención de riesgos acordada con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) · Enero 2024

Disponible en la página web de la AEMPS ***https://www.aemps.gob.es/***

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

CP-436474 · Febrero 2024 · Versión RMP 2.2

Introducción	5
El proceso de terapia con células CAR-T	6
Preparación para la infusión de ciltacabtagén autoleucel	8
Llegada y recepción de ciltacabtagén autoleucel	10
Almacenamiento de ciltacabtagén autoleucel	12
Manipulación de ciltacabtagén autoleucel	13
Preparación y descongelación de ciltacabtagén autoleucel para infusión	14
Administración de ciltacabtagén autoleucel	16
Precauciones para el transporte y la eliminación del medicamento	18
Notificación de sospechas de reacciones adversas	18
Referencias	19
Notas	20

Introducción

Este material está dirigido a todos los profesionales sanitarios (farmacéuticos, enfermeros, médicos) y cualquier otra persona implicada en el transporte, almacenamiento, descongelación, preparación o manipulación de ciltacabtagén autoleucel.

Es un requisito legal que antes de la infusión, el hospital cualificado debe tener al menos una dosis de tocilizumab para su uso en caso de síndrome de liberación de citoquinas (SLC), con acceso a una dosis adicional en las siguientes 8 horas de cada dosis previa. En el caso excepcional de que el tocilizumab no esté disponible debido a un desabastecimiento que aparezca en el catálogo de desabastecimiento de la Agencia Europea del Medicamento, se deben asegurar medidas alternativas adecuadas para tratar el SLC en vez del tocilizumab antes de su infusión. Debe estar disponible un equipo de reanimación, antes de la infusión y durante el periodo posterior (consulte el apartado Preparación y descongelación de ciltacabtagén autoleucel para infusión)[1].

Si algunos de los procesos descritos en este documento los realizan otros departamentos o personal, comparta este documento en consecuencia.

Terapia con células CAR-T

- Ciltacabtagén autoleucel es una inmunoterapia de células T autólogas modificadas genéticamente dirigida contra el antígeno de maduración de células B (BCMA), que consiste en reprogramar las células T del propio paciente con un transgén que codifica un receptor de antígeno quimérico (CAR), el cual identifica y elimina las células que expresan el BCMA. El BCMA se expresa principalmente en la superficie de células malignas del mieloma múltiple, así como en las células B y las células plasmáticas en estadios más tardíos de maduración. La proteína del CAR de ciltacabtagén autoleucel presenta dos anticuerpos de dominio único dirigidos al BCMA y diseñados para conferir una alta avidez contra el BCMA humano, un dominio coestimulador 4-1BB y un dominio de señalización citoplásmico CD3_zeta (CD3ζ). Al unirse a las células que expresan el BCMA, el CAR promueve la activación de las células T, la expansión y la eliminación de las células diana[1].

El proceso de la terapia con células CAR-T

La terapia con células CAR-T consta de cinco etapas:

INICIO

Evaluación de la idoneidad del paciente

PASO 1

Leucaféresis

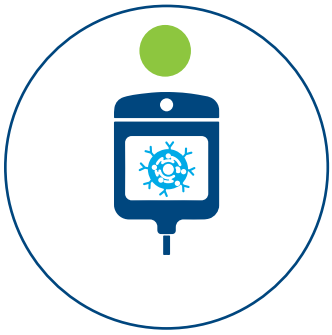
PASO 2

Terapia puente

*En el estudio MMY2001, la mediana de tiempo desde el día siguiente a la recepción del material de leucaféresis en las instalaciones de fabricación hasta la liberación del producto medicinal para su infusión fue de **29 días (intervalo de 23-64 días)** y la mediana de tiempo desde la leucaféresis inicial hasta la infusión de ciltacabtagén autoleucel fue de **47 días (intervalo de 41-167 días)**[1].

PASO 3

Pretratamiento (quimioterapia de linfodepleción)



PASO 4

Infusión de células CAR-T

PASO 5

Monitorización y seguimiento a corto y largo plazo

Envío al centro CAR-T

Preparación para la infusión de ciltacabtagén autoleucel

Leucaféresis

- La leucaféresis consiste en la colecta de los glóbulos blancos del paciente, tras lo cual se empaquetan y se envían a las instalaciones de fabricación de células CAR-T. Este proceso puede durar de 3 a 6 horas y puede ser necesario repetirlo[1].
- Hay que tener en cuenta que los pacientes deben someterse a un periodo de lavado de ciertos medicamentos antes de someterse a la leucaféresis. Por ejemplo, las recomendaciones de EBMT-JACIE aconsejan suspender los corticosteroides durante un mínimo de 3 días, pero idealmente 7 días antes de la leucaféresis. Para obtener más información, consulte Hayden et al.[3] o las guías locales.

Terapia puente

- Los pacientes a menudo reciben terapia puente durante la fabricación de las células CAR-T a fin de controlar su mieloma. La terapia puente puede llevarse a cabo en el hospital local del paciente, en cuyo caso es necesaria una comunicación adecuada entre el centro CAR-T y el equipo médico local del paciente.

Pretratamiento (quimioterapia de linfodepleción)

- La disponibilidad de ciltacabtagén autoleucel debe confirmarse antes de iniciar la quimioterapia de linfodepleción[4].
- La quimioterapia de linfodepleción debe retrasarse si un paciente tiene reacciones adversas graves al tratamiento puente previo (incluyendo infección activa clínicamente significativa, toxicidad cardíaca y toxicidad pulmonar)[4].

- Deberá administrarse diariamente durante 3 días una quimioterapia de linfodepleción con ciclofosfamida intravenosa 300 mg/m^2 y fludarabina intravenosa 30 mg/m^2. La infusión de ciltacabtagén autoleucel deberá administrarse de 5 a 7 días tras el inicio de la quimioterapia de linfodepleción[2]. Debe haber una confirmación del clínico responsable del paciente de que el paciente es candidato a recibir ciltacabtagén autoleucel antes de la infusión. Esto es específico de ciltacabtagén autoleucel; las pautas pueden variar entre diferentes terapias con células CAR-T (en términos de dosis y frecuencia de administración).
- Los acontecimientos adversos más comunes pueden ser citopenias e infección[4,5]. Si la resolución de las toxicidades debidas a la quimioterapia de linfodepleción hasta grado inferior o igual a 1, requiere más de 14 días y provoca retrasos en la administración de ciltacabtagén autoleucel, la quimioterapia de linfodepleción deberá volver a administrarse después de un mínimo de 21 días después de la primera dosis de la primera quimioterapia de linfodepleción.

Premedicación[1]

- Debe administrarse la siguiente medicación de preinfusión a todos los pacientes (de 30 a 60 minutos) antes de la infusión de ciltacabtagén autoleucel:
  - 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 de corticosteroides sistémicos profilácticos, ya que pueden interferir con la actividad de ciltacabtagén autoleucel.

Llegada y recepción de ciltacabtagén autoleucel

- Ciltacabtagén autoleucel se suministra como una dispersión celular, en una bolsa de infusión, etiquetada para el paciente específico[1], por lo que:

1. Confirme la etiqueta del contenedor y bolsa del kit del destinatario. Se pueden tomar fotografías para confirmar la recepción, o documentar el estado del producto a la llegada.
2. Retire y confirme la etiqueta del remitente con el registro de cadena de identidad (COI) en el portal web; confirme que el número de identificación de EVO-IS (últimos 4 dígitos) en el documento de transporte aéreo (AWB) coincide con el número de identificación de EVO-IS en la tapa del contenedor de nitrógeno líquido (LN2).
3. Compruebe la temperatura y confirme si hay alguna desviación sobre el intervalo definido o alguna alarma durante el transporte.
   - En caso de que se haya producido un acontecimiento de temperatura fuera de rango (TFR), ponga el producto inmediatamente en cuarentena de acuerdo con los requerimientos de fabricación (p. ej., LN2) y comuníquese con el representante local de Janssen (contacto@its.jnj.com) para analizar el impacto potencial.
   - Se debe rellenar un formulario de informe de TFR y enviarlo electrónicamente al equipo de TFR.
   - Janssen rellenará la parte inferior del informe de TFR en un plazo de un día hábil e indicará si el producto es aceptable o no para su uso.
   - El informe de TFR relleno debe archivarse en los registros correspondientes de su centro.
4. Desempaquete el producto (este proceso debe ejecutarse tan rápido como sea posible):
   a. Corte la brida y el sello de seguridad para quitar la tapa del contenedor y levante la rejilla del casete.
   b. Escanee la etiqueta del contenedor para indicar la hora de inicio del desembalaje.
   c. Corte el precinto de seguridad y retire la bolsa de Tyvek® que contiene el producto de la rejilla del casete.
   d. Corte la bolsa de Tyvek® y retire el casete.

e. Confirme la cadena de identidad (nombre del paciente, fecha de nacimiento y secuencia de identificación del código europeo único de donación [SEC-DIS]).

f. Coloque el casete en el almacenamiento de LN2 (fase vapor).

g. Introduzca las verificaciones en el portal web y escanee la etiqueta para indicar la hora de finalización del desembalaje.

h. Confirme que el conector del sensor de temperatura esté bien fijado y rellene la lista de verificación de recepción del producto farmacéutico para el centro.

Almacenamiento de ciltacabtagén autoleucel

- Ciltacabtagén autoleucel se debe almacenar y transportar en LN2 en fase vapor (≤ –120ºC) y debe permanecer congelado hasta que el paciente esté listo para recibir el tratamiento, para asegurar la viabilidad celular. No vuelva a congelar ni a refrigerar el producto tras la descongelación y evite agitarlo[1].
- La manipulación del producto fuera del almacenamiento criogénico (–120 °C) provocará un aumento muy rápido de la temperatura, por lo que se debe minimizar/evitar[1].
- La vida útil de ciltacabtagén autoleucel es de 9 meses[1].
- Conserve la bolsa de infusión en el casete criogénico de aluminio[1].
- Se debe monitorizar y registrar la temperatura durante el almacenamiento *in situ* de ciltacabtagén autoleucel.
- El valor indicado por el dispositivo de vigilancia de temperatura debe verificarse y apuntarse en un registro de temperatura o de alarmas de temperatura a diario, durante los días hábiles del centro.
- Si se produce un acontecimiento de TFR en cualquier momento durante el almacenamiento, ponga el producto inmediatamente en cuarentena de acuerdo con los requisitos de fabricación (p. ej., LN2), comuníquese con el representante local de Janssen (contacto@its.jnj.com) y siga las acciones de TFR indicadas en la página anterior.

Manipulación de ciltacabtagén autoleucel

- Este producto contiene células sanguíneas humanas. Los profesionales sanitarios que manipulen ciltacabtagén autoleucel deben tomar precauciones adecuadas (usar guantes, ropa de protección y protección ocular) para evitar la posible transmisión de enfermedades infecciosas[1].

Preparación y descongelación de ciltacabtagén autoleucel para infusión

- Es necesario coordinar el momento de la descongelación de ciltacabtagén autoleucel y el de la infusión; la hora de la infusión debe confirmarse con antelación y la hora de inicio de la descongelación debe ajustarse para que ciltacabtagén autoleucel esté disponible para la infusión cuando el paciente esté preparado[1].
- Antes de preparar ciltacabtagén autoleucel, es necesario confirmar la identidad del paciente; para ello, la identidad del paciente debe coincidir con los identificadores del casete criogénico de ciltacabtagén autoleucel y la hoja de información del lote. La bolsa de infusión de ciltacabtagén autoleucel no se debe sacar del casete criogénico si la información en la etiqueta específica del paciente no coincide con el paciente previsto[1].
- Una vez confirmada la identificación del paciente, la bolsa de infusión de ciltacabtagén autoleucel se puede extraer del casete criogénico[1].
- Inspeccione la bolsa de infusión del producto antes de descongelarlo para detectar cualquier problema en la integridad de la misma, como roturas o grietas. No lo administre si la bolsa está deteriorada y póngase en contacto con Janssen-Cilag International NV[1]. No manipule de ninguna manera la bolsa ni el contenido de la bolsa original antes de descongelarlo o administrarlo[6].
- La bolsa de infusión debe colocarse dentro de una bolsa de plástico sellable antes de descongelar[1]. Esto evitará la contaminación en caso de que la bolsa de infusión se rompa durante la descongelación[6].
- Ciltacabtagén autoleucel debe descongelarse a 37 °C ± 2 °C usando un baño de agua o un dispositivo de descongelación en seco hasta que no se vea hielo en la bolsa de infusión. El tiempo total desde el inicio hasta el fin de la descongelación no debe ser superior a 15 minutos[1]. Es una buena práctica mantener la bolsa completamente sumergida durante la descongelación, con el extremo abierto de la bolsa de plástico fuera del agua[6].
- El proceso de descongelación es rápido y una supervisión continua representa una buena práctica[1].
- La bolsa de infusión se debe sacar de la bolsa de plástico sellable y secarse con un paño. El contenido de la bolsa de infusión debe mezclarse suavemente para dispersar los grumos de material celular. Si quedan grumos visibles, el contenido de la bolsa se debe seguir

mezclando con suavidad. Los pequeños grumos de material celular deben dispersarse mediante una mezcla manual suave. Ciltacabtagén autoleucel no se debe prefiltrar en un recipiente diferente; tampoco se debe lavar, centrifugar ni resuspender en un medio nuevo antes de la infusión[1].

- Inspeccione la bolsa para detectar cualquier signo de daño después de la descongelación. Como ciltacabtagén autoleucel es un producto modificado genéticamente, los daños en la bolsa se deben comunicar a Janssen-Cilag International NV y se deben seguir los procedimientos locales para descontaminar el área circundante en caso necesario. Este también es el caso si se han producido daños como resultado de una manipulación incorrecta (p. ej., si no se ha almacenado o descongelado correctamente). Consulte el acuerdo del proveedor para obtener información detallada sobre las medidas que se deben tomar si la bolsa está dañada.
- Una vez descongelado Carvykti®:
  - Se debe administrar inmediatamente después, completando la administración en las 2,5 horas siguientes[1].
  - Puede estar a temperatura ambiente (20-25 ºC) un máximo de 2,5 horas[1].
  - No volver a congelar ni refrigerar[1].
  - Almacenar de manera correcta, ya que si no, puede tener una disminución de la viabilidad celular, y evite agitar el producto[1].
- Ciltacabtagén autoleucel no debe irradiarse, ya que el producto medicinal podría quedar inactivo[1].
- Antes de la infusión, el centro cualificado debe tener al menos una dosis de tocilizumab disponible para su uso en caso de SLC, con acceso a una dosis adicional en las 8 horas siguientes a cada dosis previa. En el caso excepcional de que tocilizumab no esté disponible debido a una escasez que figure en el catálogo de escasez de la Agencia Europea de Medicamentos, deben estar disponibles medidas alternativas adecuadas para tratar el SLC en lugar de tocilizumab antes de la infusión.
- Antes de la infusión y durante el periodo de recuperación debe haber disponible un equipo de reanimación[1].

Administración de ciltacabtagén autoleucel

- Carvykti®:
  - Está destinado solo para uso autólogo y no debe, bajo ninguna circunstancia, administrarse a otros pacientes[1].
  - Es únicamente para uso intravenoso[1].
  - Se debe administrar en un centro cualificado[1].
- El tratamiento debe administrarse bajo la dirección y supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de neoplasias hematológicas malignas y formado en la administración y tratamiento de pacientes tratados con ciltacabtagén autoleucel[1].
- Antes de la infusión y durante el periodo de recuperación posterior, se debe garantizar la disponibilidad de tocilizumab y de un equipo de reanimación[1]. En el caso excepcional de que no haya disponible tocilizumab debido a un desabastecimiento que figure en el catálogo de desabastecimientos de la Agencia Europea del Medicamento, deben estar disponibles medidas alternativas adecuadas para tratar el SLC en lugar de tocilizumab antes de la perfusión.
  Puede consultar el catálogo de desabastecimientos de la EMA en el siguiente enlace: Shortages catalogue | European Medicines Agency (europa.eu) (https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/availability-medicines/public-information-medicine-shortages). Adicionalmente, puede encontrar información sobre los desabastecimientos a nivel nacional en el Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA a través del siguiente enlace: Listado de medicamentos que tienen actualmente problemas de suministro: https://cima.aemps.es/cima/publico/listadesabastecimiento.html.
- Confirme la identidad del paciente con los identificadores del paciente presentes en la bolsa de infusión de ciltacabtagén autoleucel y en la hoja de información del lote. No infunda ciltacabtagén autoleucel si la información de la etiqueta específica del paciente no coincide con el paciente previsto[1].
- Una vez descongelada, debe administrarse todo el contenido de la bolsa de ciltacabtagén autoleucel en infusión intravenosa en 2,5 horas a temperatura ambiente (20 a 25ºC) utilizando equipos de infusión con un filtro[1]. La infusión suele durar menos de 60 minutos[1]. La administración puede realizarse a través de catéteres centrales o vías periféricas. Se puede usar una bomba de infusión o administrarse por gravedad[6].

- **NO** utilice un filtro de leucodepleción[1].
  - Los filtros que no son de leucodepleción se denominan comúnmente filtros sanguíneos. Todos los productos sanguíneos y celulares deben administrarse a través de un filtro para eliminar agregados celulares y coágulos. Los filtros de sangre estándar, con un tamaño de poro de 170-260 µm, atrapan grandes agregados y coágulos[7].
  - Ciltacabtagén autoleucel es un producto obtenido a partir de células T modificadas, derivado de la sangre de un paciente y, por lo tanto, se ha desarrollado para seguir prácticas estándar de administración como producto sanguíneo y celular. Para garantizar que las células T modificadas no se filtren durante la infusión, al tiempo que se evita la infusión de posibles agregados y coágulos de material, se debe utilizar un filtro que no sea de leucodepleción. Si entran agregados/trombos en el torrente sanguíneo, es posible que se formen coágulos, lo que puede provocar un embolismo pulmonar.
  - Los filtros sanguíneos también están disponibles como filtros de micropartículas, con un intervalo de tamaño de poro de 10 a 40 µm[8]. No se ha evaluado la administración de ciltacabtagén autoleucel con filtros de micropartículas y, por lo tanto, **NO** se deben utilizar para la infusión.
- Mezcle suavemente el contenido de la bolsa durante la infusión de ciltacabtagén autoleucel para dispersar los agregados celulares[1].
- Después de infundir todo el contenido de la bolsa del producto, lave la vía de administración, incluido el filtro, con una solución salina de cloruro sódico de 9 mg/ml (al 0,9%) para garantizar la infusión de todo el producto medicinal[1].
- Únicamente se debe utilizar solución salina para el lavado. El lavado se puede llevar a cabo según las prácticas habituales con un volumen adecuado para efectuarlo[6].

Precauciones para el transporte y la eliminación del medicamento

- Ciltacabtagén autoleucel debe transportarse dentro de la instalación en recipientes cerrados a prueba de roturas y fugas[1].
- El producto medicinal no utilizado y todo el material que haya estado en contacto con ciltacabtagén autoleucel (desechos sólidos y líquidos) debe manipularse y desecharse como desechos potencialmente infecciosos de acuerdo con las guías locales sobre la manipulación de material de origen humano[1].
- En caso de exposición accidental deben seguirse las guías locales sobre la manipulación de material de origen humano.
- Las superficies de trabajo y los materiales que hayan estado potencialmente en contacto con ciltacabtagén autoleucel se deben descontaminar con un desinfectante adecuado.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

- **Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente o del formulario electrónico disponible en https://www.notificaRAM.es.**
- Para mejorar la trazabilidad de ciltacabtagen autoleucel, deben registrarse claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado al notificar un acontecimiento adverso.
- Al informar de una sospecha de reacción adversa, proporcione toda la información posible, incluyendo información sobre el historial médico, cualquier medicación concomitante, fecha de aparición y tratamiento.

Para obtener más información, consulte los manuales de cualificación del centro de ciltacabtagén autoleucel, que deben estar disponibles en su departamento.

Referencias

1. Carvykti® 3,2 x 10^6-1,0 x 10^8 células en dispersión para infusión. Ficha técnica EMA, enero 2023. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/carvykti-epar-product-information_en.pdf.
2. Moreno-Martínez ME, et al. Farm Hosp. 2020;44(1):26-31.
3. Hayden PJ et al. Ann Oncol. 2022;33(3):259–275.
4. Ciclofosfamida 500 mg. Prospecto 2019.
5. Fludarabina 50 mg. Prospecto 2019.
6. Datos en archivo: RF-167500. 19 abril 2021
7. Singh and Kumar Biotechnol J. 2009; 4:1140-51.
8. Mizuno J. J Anesth. 2013; 27:645-6.
9. Neelapu SS et al. Nat Rev Clin Oncol. 2018;15(1)47-62.
10. Lee DW et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25(4):625-38.

Notas

Notas

Notas