

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

Yescarta 0,4 – 2×10^8 células dispersión para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

2.1 Descripción general

Yescarta (axicabtagén ciloleucel) es un producto basado en células autólogas modificadas genéticamente que contiene células T transducidas *ex vivo* utilizando un vector retroviral que expresa un receptor quimérico para el antígeno anti-CD19 (CAR, por sus siglas en inglés) que comprende un fragmento variable de cadena única (ScFv) anti-CD19 murino unido al dominio coestimulador CD28 y al dominio de señalización CD3-zeta.

2.2 Composición cualitativa y cuantitativa

Cada bolsa para perfusión específica de cada paciente de Yescarta contiene axicabtagén ciloleucel a una concentración dependiente del lote de células T autólogas modificadas genéticamente para expresar un receptor quimérico para el antígeno anti-CD19 (células T CAR positivas viables). El medicamento se acondiciona en una bolsa para perfusión que contiene una dispersión celular para perfusión con una dosis objetivo de 2×10^6 células T CAR positivas anti-CD19 viables por kg de peso corporal (intervalo: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ células/kg), con un máximo de 2×10^8 células T CAR positivas anti-CD19 viables suspendidas en una solución crioconservante.

Cada bolsa para perfusión contiene aproximadamente 68 ml de dispersión para perfusión.

Excipientes con efecto conocido

Cada bolsa para perfusión de Yescarta contiene 300 mg de sodio y 3,4 ml de dimetilsulfóxido (DMSO). Yescarta puede contener cantidades residuales de gentamicina.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Dispersión para perfusión.

Dispersión de transparente a opaca, de color blanca a roja.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Yescarta está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) y linfoma B de alto grado (LBAG) refractario o en recaída en los 12 meses después de haber completado inmunoterapia de primera línea.

Yescarta está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LBDCG refractario o en recaída (R/R) y linfoma B primario mediastínico de células grandes (LBPM), después de dos o más líneas de tratamiento sistémico.

Yescarta está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma folicular (LF) R/R después de tres o más líneas de tratamiento sistémico.

4.2 Posología y forma de administración

Yescarta se debe administrar en un centro de tratamiento cualificado, por un médico con experiencia en el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas y que haya recibido formación para la administración y el control de pacientes tratados con el medicamento.

En caso de síndrome de liberación de citocinas (SLC) antes de la perfusión debe estar disponible al menos 1 dosis de tocilizumab y un equipo de asistencia urgente. El centro de tratamiento cualificado debe tener acceso a una dosis adicional de tocilizumab en un plazo de 8 horas después de cada dosis previa. En el caso excepcional de que tocilizumab no esté disponible debido a un desabastecimiento que figure en el catálogo de desabastecimientos de la Agencia Europea de Medicamentos, deben estar disponibles medidas alternativas adecuadas para tratar el SLC en lugar de tocilizumab antes de la perfusión.

Posología

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

El tratamiento consiste en una dosis única para perfusión que contiene una dispersión para perfusión de células T CAR positivas viables en una bolsa para perfusión. La dosis prevista es de 2×10^6 células T CAR positivas viables por kg de peso corporal (dentro de un intervalo de 1×10^6 a 2×10^6 células/kg), con un máximo de 2×10^8 células T CAR positivas viables para pacientes que pesen 100 kg o más.

Se debe confirmar la disponibilidad de Yescarta antes de comenzar el tratamiento de linfodepleción.

Pretratamiento (quimioterapia reductora del número de linfocitos)

- Se debe administrar un tratamiento quimioterápico de linfodepleción que consiste en 500 mg/m² de ciclofosfamida por vía intravenosa y 30 mg/m² de fludarabina por vía intravenosa antes de la perfusión de Yescarta. Los días recomendados son el quinto, cuarto y tercer día previo a la perfusión de Yescarta.

Premedicación

- Se recomienda administrar premedicación con 500-1 000 mg de paracetamol por vía oral y de 12,5 a 25 mg de difenhidramina por vía intravenosa u oral, o medicamentos equivalentes, aproximadamente 1 hora antes de la perfusión de Yescarta para reducir la posibilidad de una reacción a la perfusión.
- No se recomienda el uso profiláctico de corticoesteroides sistémicos (ver sección 4.5).

Vigilancia

- Se debe monitorizar a los pacientes a diario durante los primeros 7 días después de la perfusión, para detectar signos y síntomas de un posible SLC, de acontecimientos neurológicos y otras toxicidades. Los médicos pueden considerar la hospitalización durante los primeros 7 días o ante los primeros signos o síntomas de SLC y/o acontecimientos neurológicos.
- Tras los primeros 7 días después de la perfusión, se monitorizará al paciente a criterio del médico.

- El paciente debe permanecer en un lugar próximo al centro médico cualificado, al menos durante las 4 semanas posteriores a la perfusión.

Poblaciones especiales

Pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC)

Se dispone de experiencia clínica limitada en pacientes con infección activa por el VIH, VHB o VHC.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes ≥ 65 años de edad.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Yescarta en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Yescarta se debe administrar mediante perfusión intravenosa.

Yescarta no se debe irradiar. No se debe usar un filtro de leucodepleción.

Antes de la administración, se debe confirmar que la identidad del paciente coincide con la información que figura para ese paciente únicamente en la bolsa para perfusión y el contenedor de Yescarta.

Administración

- No se debe usar un filtro de leucodepleción.
- Se debe comprobar que tocilizumab y el equipo para emergencias se encuentran disponibles antes de la perfusión y durante el período de monitorización del paciente. En el caso excepcional de que tocilizumab no esté disponible debido a un desabastecimiento que figure en el catálogo de desabastecimientos de la Agencia Europea de Medicamentos, deben estar disponibles medidas alternativas adecuadas para tratar el SLC en lugar de tocilizumab antes de la perfusión.
- Yescarta está destinado solo para uso autólogo, se debe confirmar que la identidad del paciente coincida con los identificadores de paciente de la bolsa para perfusión de Yescarta.
- Una vez se hayan cebado las vías para la administración, se debe perfundir el contenido total de la bolsa para perfusión de Yescarta en un periodo de 30 minutos, ya sea por gravedad o mediante una bomba peristáltica.

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a la gentamicina (un posible residuo mínimo).

Se deben considerar las contraindicaciones de la quimioterapia de linfodepleción.

4.4 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 producto, así como el nombre del paciente tratado, deben conservarse durante un periodo de 30 años después de la fecha de caducidad del producto.

Uso autólogo

Yescarta está destinado exclusivamente para uso autólogo y no se debe administrar bajo ninguna circunstancia a otros pacientes. Antes de la perfusión, se comprobará que la identidad del paciente coincida con los identificadores de paciente en la bolsa para perfusión y el contenedor de Yescarta. Yescarta no se debe administrar si la información de la etiqueta del contenedor y la bolsa para perfusión específica del paciente no coincide con la identidad del paciente.

General

Deben tenerse en cuenta las advertencias y precauciones de la quimioterapia de linfodepleción.

Motivos para retrasar el tratamiento

Debido a los riesgos asociados al tratamiento con Yescarta, se debe retrasar la perfusión si el paciente presenta alguna de las siguientes afecciones:

- Reacciones adversas graves no resueltas (en especial reacciones pulmonares, reacciones cardíacas o hipotensión), que incluyen las de quimioterapias previas.
- Infección activa no controlada.
- Enfermedad del injerto frente al huésped (EIFH) activa.

En algunos casos, el tratamiento puede retrasarse tras la administración de la pauta de la quimioterapia de linfodepleción. Si la perfusión se retrasa más de 2 semanas después de que el paciente haya recibido la quimioterapia de linfodepleción, esta debe volver a administrarse (ver sección 4.2).

Vigilancia después de la perfusión

Se debe monitorizar a los pacientes a diario durante los primeros 7 días después de la perfusión, para detectar signos y síntomas de un posible SLC, de acontecimientos neurológicos y otras toxicidades. Los médicos pueden considerar la hospitalización durante los primeros 7 días o ante los primeros signos o síntomas de SLC y/o acontecimientos neurológicos. Tras los primeros 7 días después de la perfusión se monitorizará al paciente a criterio del médico.

Los pacientes deben permanecer en un lugar próximo al centro de tratamiento cualificado, al menos durante las 4 semanas posteriores a la perfusión y buscar atención médica de inmediato en caso de que presenten signos o síntomas de SLC o de que se produzcan reacciones adversas neurológicas. Se deben monitorizar las constantes vitales y las funciones orgánicas, en función de la gravedad de la reacción.

Transmisión de un agente infeccioso

Aunque Yescarta se somete a pruebas de esterilidad y detección de micoplasma, existe un riesgo de transmisión de agentes infecciosos. Por lo tanto, los profesionales sanitarios que administren Yescarta deben realizar un seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de infección después del tratamiento y proporcionarles el tratamiento adecuado según sea necesario.

Pruebas serológicas

Se debe realizar una prueba de detección del VHB, VHC y VIH antes de la obtención de células para la fabricación de Yescarta (ver sección 4.2).

Donación de sangre, órganos, tejidos y células

Los pacientes tratados con Yescarta no deben donar sangre, órganos, tejidos ni células para trasplante.

Enfermedades concomitantes

Es probable que los pacientes con un trastorno activo del sistema nervioso central (SNC) o función renal, hepática, pulmonar o cardíaca inadecuada sean más vulnerables a las consecuencias de las reacciones adversas descritas a continuación y necesiten atención especial.

Linfoma primario del SNC

No existe experiencia de uso de Yescarta en pacientes con linfoma primario del SNC. Por lo tanto, no se ha establecido la relación beneficio/riesgo de Yescarta en esta población.

Síndrome de liberación de citocinas (SLC)

Casi todos los pacientes experimentaron un cierto grado de SLC. Con el uso de Yescarta se observó de manera muy frecuente SLC grave, incluidas reacciones potencialmente mortales y mortales, con un tiempo hasta la aparición que osciló entre 1 y 12 días en el ZUMA-1 y el ZUMA-7, y entre 1 y 11 días en el ZUMA-5 (ver sección 4.8). El tratamiento del SLC queda a criterio del médico, en función del cuadro clínico del paciente y según el algoritmo de tratamiento para el SLC que se proporciona en la Tabla 1. Se ha administrado tratamiento basado en un inhibidor del receptor de la interleucina 6 (IL-6) como tocilizumab para el SLC moderado o grave asociado a Yescarta.

Para el diagnóstico de SLC es necesario excluir otras causas alternativas de la respuesta inflamatoria sistémica, incluida la infección.

Manejo del síndrome de liberación de citocinas asociado a Yescarta

Antes de la perfusión de Yescarta debe estar disponible en el centro al menos 1 dosis por paciente de tocilizumab, un inhibidor del receptor de la interleucina 6 (IL 6), para su administración. El centro de tratamiento cualificado debe tener acceso a una dosis adicional de tocilizumab en un plazo de 8 horas después de cada dosis previa. En el caso excepcional de que tocilizumab no esté disponible debido a un desabastecimiento que figure en el catálogo de desabastecimientos de la Agencia Europea de Medicamentos, el centro donde se administra el tratamiento debe tener acceso a medidas alternativas adecuadas para tratar el SLC en lugar de tocilizumab.

Se han desarrollado algoritmos de tratamiento para aliviar algunos de los síntomas del SLC que experimentan los pacientes que reciben tratamiento con Yescarta. Estos incluyen el uso de tocilizumab o tocilizumab y corticoesteroides para el tratamiento del SLC de intensidad moderada, grave o potencialmente mortal, tal y como se resume en la Tabla 1. Se debe monitorizar a los pacientes que experimentan SLC de grado 2 o superior (p. ej., hipotensión, que no responde al tratamiento con fluidoterapia o hipoxia que requiere oxigenación suplementaria) mediante telemetría cardíaca continua y pulsioximetría. Se debe considerar realizar un ecocardiograma para evaluar la función cardíaca a los pacientes que experimentan SLC grave. Se debe considerar tratamiento de soporte, en cuidados intensivos en el caso de SLC grave o potencialmente mortal.

No se debe administrar Yescarta a pacientes con infecciones activas o enfermedad inflamatoria hasta la resolución de estas afecciones.

Se sabe que el SLC está asociado a una disfunción orgánica (p. ej., hepática, renal, cardíaca y pulmonar). Además, también es posible que se observe un agravamiento de patologías orgánicas subyacentes en el marco del SLC. Se tratará a los pacientes con alteración cardíaca clínicamente significativa según las pautas habituales de cuidados intensivos y se considerarán medidas como la ecocardiografía.

Se considerará una evaluación para determinar la presencia de síndrome de activación macrofágica/linfocitosis hemofagocítica (SAM/LHH), en el caso de pacientes con SLC grave o que no responde al tratamiento.

Yescarta sigue expandiéndose y persiste después de la administración de tocilizumab y los corticoesteroides. No se recomienda administrar antagonistas del factor de necrosis tumoral (FNT) para tratar el SLC que se asocia al tratamiento con Yescarta.

Tabla 1: Clasificación y pautas para el tratamiento del SLC

Grado del SLC^a	Tocilizumab	Corticoesteroides
<p>Grado 1 Los síntomas solo requieren tratamiento sintomático (p. ej., fiebre, náuseas, fatiga, cefalea, mialgia, malestar general).</p>	Si no se observa una mejoría en las 24 horas siguientes, se tratará conforme a las pautas para el grado 2.	N/P
<p>Grado 2 Los síntomas requieren y responden a una intervención moderada. Necesidad de oxígeno inferior al 40 % de FiO₂ o hipotensión que responde al tratamiento con fluidoterapia o una dosis baja de un vasopresor, o toxicidad orgánica de grado 2^b</p>	<p>Administrar 8 mg/kg de tocilizumab^c por vía intravenosa durante 1 hora (no exceder dosis de 800 mg).</p> <p>Repetir la administración de tocilizumab cada 8 horas en caso necesario, si no responde a la administración de líquidos por vía intravenosa o a un aumento del oxígeno suplementario. Se debe limitar a un máximo de 3 dosis en un periodo de 24 horas; 4 dosis en total como máximo si no se observa una mejoría clínica de los signos y síntomas de SLC o, si no responde a la segunda dosis o a dosis posteriores de tocilizumab, se debe considerar el uso de medidas alternativas para el tratamiento del SLC.</p>	Si no se observa una mejoría en las 24 horas siguientes al comienzo de la administración de tocilizumab, se tratará conforme a las pautas para el grado 3.
<p>Grado 3 Los síntomas requieren y responden a una intervención agresiva. Necesidad de oxígeno igual o superior al 40 % de FiO₂ o hipotensión que requiere tratamiento con una dosis elevada de un vasopresor o con múltiples vasopresores, o toxicidad orgánica de grado 3 o transaminasas elevadas de grado 4.</p>	Conforme a las pautas para el grado 2	<p>Administrar 1 mg/kg de metilprednisolona por vía intravenosa dos veces al día o el equivalente de dexametasona (p. ej., 10 mg por vía intravenosa cada 6 horas).</p> <p>Continuar con la administración de corticoesteroides hasta que el acontecimiento revierta a grado 1 o inferior y después retirar de forma gradual. Si no se observa una mejoría, se tratará conforme a las pautas para el grado 4 (abajo).</p>
<p>Grado 4 Síntomas potencialmente mortales. Necesidad de soporte respiratorio o hemodiálisis veno-venosa continua o toxicidad orgánica de grado 4 (que excluye las transaminasas elevadas).</p>	Conforme a las pautas para el grado 2	<p>Administrar 1 000 mg de metilprednisolona al día, por vía intravenosa durante 3 días; si se observa una mejoría, se tratará conforme a las pautas anteriores.</p> <p>Si no se observa una mejoría o en caso de agravamiento de la afección, se debe considerar el uso de inmunosupresores diferentes.</p>

N/P = no procede/no disponible

(a) Lee et al 2014

(b) Consulte la Tabla 2 para el tratamiento de reacciones adversas neurológicas

(c) Consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de tocilizumab para obtener información detallada

Reacciones adversas neurológicas

Se han observado muy frecuentemente reacciones adversas neurológicas graves, también conocidas como síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS, por sus siglas en inglés), que pueden ser potencialmente mortales o mortales en pacientes tratados con Yescarta. La mediana de tiempo hasta el inicio fue de 6 días (intervalo: de 1 a 133 días) en ZUMA-1 y ZUMA-7, y de 7 días (intervalo: de 1 a 177 días) en ZUMA-5 tras la perfusión de Yescarta (ver sección 4.8). Es posible que los pacientes con antecedentes de trastornos del SNC, como crisis convulsivas o isquemia cerebrovascular, estén expuestos a un riesgo más elevado. Se han notificado casos de edema cerebral graves o mortales en pacientes tratados con Yescarta.

Se debe monitorizar a los pacientes que experimentan toxicidades neurológicas de grado 2 o superior/ICANS mediante telemetría cardíaca continua y pulsioximetría. Se debe proporcionar tratamiento de soporte en cuidados intensivos en el caso de toxicidad neurológica grave o potencialmente mortal/ICANS. Se considerará la administración de fármacos anticonvulsivos sin efectos sedantes de acuerdo con las indicaciones clínicas, en el caso de reacciones adversas de grado 2 o superior. Se han desarrollado algoritmos de tratamiento para aliviar las reacciones adversas neurológicas que experimentan los pacientes que reciben tratamiento con Yescarta. Estos incluyen el uso de tocilizumab (en caso de SLC concurrente) y/o corticoesteroides para el tratamiento de reacciones adversas neurológicas de intensidad moderada, grave o potencialmente mortales, tal y como se resume en la Tabla 2.

Tabla 2: Clasificación y pautas para el tratamiento de reacciones adversas neurológicas/ICANS

Evaluación de la clasificación	SLC concurrente	SLC no concurrente
Grado 2	Administrar tocilizumab según lo establecido en la Tabla 1 para el tratamiento del SLC de grado 2. Si no se observa una mejoría en las 24 horas siguientes al comienzo de la administración de tocilizumab, administrar 10 mg de dexametasona por vía intravenosa cada 6 horas si el paciente no está tomando otros corticoesteroides. Continuar con la administración de dexametasona hasta que el acontecimiento revierta a grado 1 o inferior y después retirar de forma gradual.	Administrar 10 mg de dexametasona por vía intravenosa cada 6 horas. Continuar con la administración de dexametasona hasta que el acontecimiento revierta a grado 1 o inferior y después retirar de forma gradual.
	Considerar la administración de fármacos anticonvulsivos sin efectos sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las crisis convulsivas.	
Grado 3	Administrar tocilizumab según lo establecido en la Tabla 1 para el tratamiento del SLC de grado 2. Además, administrar 10 mg de dexametasona por vía intravenosa con la primera dosis de tocilizumab y repetir la administración cada 6 horas. Continuar con la administración de dexametasona hasta que el acontecimiento revierta a grado 1 o inferior y después retirar de forma gradual.	Administrar 10 mg de dexametasona por vía intravenosa cada 6 horas. Continuar con la administración de dexametasona hasta que el acontecimiento revierta a grado 1 o inferior y después retirar de forma gradual.
	Considerar la administración de fármacos anticonvulsivos sin efectos sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las crisis convulsivas.	

Evaluación de la clasificación	SLC concurrente	SLC no concurrente
Grado 4	Administrar tocilizumab según lo establecido en la Tabla 1 para el tratamiento del SLC de grado 2.	Administrar 1 000 mg de metilprednisolona al día, por vía intravenosa, durante 3 días; si se observa una mejoría, se tratará conforme a las pautas anteriores.
	Administrar 1 000 mg de metilprednisolona al día, por vía intravenosa, con la primera dosis de tocilizumab y continuar con la administración de 1 000 mg de metilprednisolona al día por vía intravenosa durante 2 días más; si se observa una mejoría, se tratará conforme a las pautas anteriores.	Si no se observa una mejoría, se debe considerar el uso de 1 000 mg de metilprednisolona por vía intravenosa 3 veces al día o un tratamiento alternativo. ^a
	Si no se observa una mejoría, se debe considerar el uso de 1 000 mg de metilprednisolona por vía intravenosa 3 veces al día o un tratamiento alternativo ^a	
	Considerar la administración de fármacos anticonvulsivos sin efectos sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las crisis convulsivas.	

a. El tratamiento alternativo incluye (entre otros): anakinra, siltuximab, ruxolitinib, ciclofosfamida, IgIV y GAT

Infecciones y neutropenia febril

Se han observado de manera muy frecuente infecciones graves con el uso de Yescarta (ver sección 4.8). En pacientes inmunodeprimidos se han notificado infecciones oportunistas potencialmente mortales y mortales, incluidas infecciones por hongos diseminadas.

Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección antes, durante y después de la perfusión de Yescarta, y se les proporcionará el tratamiento adecuado. Se administrarán antimicrobianos para un tratamiento profiláctico, conforme a las directrices del centro.

Se ha observado neutropenia febril en pacientes después de la perfusión de Yescarta (ver sección 4.8) y puede ser concurrente con SLC. En caso de neutropenia febril, se debe considerar la presencia de infección y tratar con antibióticos de amplio espectro, líquidos y otro tratamiento de soporte de acuerdo con las indicaciones médicas.

Reactivación viral

Los pacientes tratados con fármacos dirigidos contra las células B podrían experimentar una reactivación del VHB que provoca, en ciertos casos, una hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y la muerte.

Se ha notificado la reactivación del virus de John Cunningham (JC), causante de la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), en pacientes tratados con Yescarta que también han recibido tratamiento previo con otros medicamentos inmunosupresores. Se han notificado casos con desenlace mortal. Se debe considerar la posibilidad de LMP en pacientes inmunodeprimidos con nueva aparición o empeoramiento de síntomas neurológicos, y deben realizarse las evaluaciones diagnósticas adecuadas.

Se han notificado otros casos potencialmente mortales y mortales de reactivación vírica con el VHH-6.

Citopenias prolongadas

Es posible que los pacientes presenten citopenias durante varias semanas después de la quimioterapia de linfodepleción y de la perfusión de Yescarta, que deben tratarse según las directrices del centro. Se han notificado de forma muy frecuente citopenias prolongadas de grado 3 o superior después de la perfusión de Yescarta, incluidas trombocitopenia, neutropenia y anemia. Se deben monitorizar los hemogramas completos del paciente después de la perfusión de Yescarta.

Hipogammaglobulinemia

Los pacientes que reciben tratamiento con Yescarta pueden presentar aplasia de células B provocando una hipogammaglobulinemia. Se ha observado de manera muy frecuente hipogammaglobulinemia en pacientes que recibieron tratamiento con Yescarta (ver sección 4.8). La hipogammaglobulinemia predispone a los pacientes a tener infecciones. Se deben monitorizar los niveles de inmunoglobulinas después del tratamiento con Yescarta y se implementarán medidas preventivas para minimizar el riesgo de infección, profilaxis antibiótica y tratamiento reconstitutivo de inmunoglobulinas en caso de infecciones recurrentes, que deben tomarse según las directrices del centro.

Reacciones de hipersensibilidad

Pueden ocurrir reacciones alérgicas con la perfusión de Yescarta. Las reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia, se pueden deber al DMSO o a la gentamicina residual en Yescarta.

Neoplasias malignas secundarias

Los pacientes tratados con Yescarta pueden desarrollar neoplasias malignas secundarias. Se debe monitorizar a los pacientes para la detección de neoplasias malignas secundarias a lo largo de toda su vida. En caso de que se presente una neoplasia maligna secundaria de células T, se debe contactar con el laboratorio farmacéutico para obtener instrucciones sobre la obtención de muestras del paciente para las pruebas.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Se ha observado de forma ocasional SLT, que puede ser grave. Para minimizar el riesgo de SLT, los pacientes con ácido úrico elevado o una carga tumoral elevada deben recibir alopurinol o profilaxis alternativa antes de la perfusión de Yescarta. Se deben monitorizar los signos y síntomas de SLT y tratar los acontecimientos conforme a las directrices del centro.

Enfermedad negativa para CD19

Se dispone de experiencia limitada con Yescarta en pacientes expuestos previamente a terapia dirigida contra CD19. No se recomienda Yescarta si el paciente ha sufrido una recaída con enfermedad negativa para CD19 después del tratamiento previo con terapia anti-CD19.

Se dispone de datos limitados sobre pacientes negativos para CD19 tratados con Yescarta, y es posible que estos pacientes se beneficien menos del tratamiento en comparación con los pacientes positivos para CD19. Los pacientes con estado negativo para CD19 según la inmunohistoquímica todavía pueden expresar CD19 y se ha demostrado que obtienen beneficio del tratamiento con Yescarta. Se deben considerar los posibles riesgos y beneficios asociados al tratamiento con Yescarta de pacientes negativos para CD19.

Seguimiento a largo plazo

Está previsto inscribir a los pacientes en un registro para comprender mejor la seguridad y la eficacia a largo plazo de Yescarta.

Excipientes (sodio)

Este medicamento contiene 300 mg de sodio por bolsa para perfusión, equivalente al 15 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones con Yescarta.

El uso profiláctico de corticoesteroides sistémicos puede interferir en la actividad de Yescarta. Por tanto, no se recomienda el uso profiláctico de corticoesteroides sistémicos antes de la perfusión (ver sección 4.2).

La administración de corticoesteroides según las directrices para el tratamiento de la toxicidad no afecta a la expansión y la persistencia de las células T CAR.

Vacunas vivas

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Es necesario comprobar la presencia o ausencia de embarazo en las mujeres en edad fértil antes de comenzar el tratamiento con Yescarta.

Para más información respecto a la necesidad del uso de anticonceptivos eficaces en pacientes que reciben una quimioterapia de linfodepleción, ver la ficha técnica o resumen de las características del producto de la quimioterapia de linfodepleción.

No hay datos suficientes sobre la exposición para poder proporcionar una recomendación respecto a la duración del uso de métodos anticonceptivos después del tratamiento con Yescarta.

Embarazo

No hay datos disponibles del uso de Yescarta en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios en animales sobre toxicidad para la reproducción y el desarrollo con Yescarta para evaluar su potencial de causar daños al feto cuando se administra a mujeres embarazadas (ver sección 5.3).

Se desconoce si Yescarta tiene la posibilidad de pasar al feto. Teniendo en cuenta el mecanismo de acción, si las células transducidas atraviesan la barrera placentaria podrían causar toxicidad fetal, incluida linfopenia B. Por lo tanto, no se recomienda la administración de Yescarta a mujeres embarazadas, o en edad fértil que no utilicen anticonceptivos. Se debe informar a las mujeres embarazadas sobre los posibles riesgos para el feto. Se debe consultar al médico sobre la posibilidad de embarazo después del tratamiento con Yescarta.

Se debe considerar la evaluación de los niveles de inmunoglobulinas y células B en recién nacidos de madres tratadas con Yescarta.

Lactancia

Se desconoce si Yescarta se excreta en la leche materna o si se pasa al lactante. No se puede excluir un riesgo para el lactante. Se debe informar a las mujeres en periodo de lactancia sobre el riesgo potencial para el lactante. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Yescarta tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se dispone de datos clínicos sobre el efecto de Yescarta en la fertilidad. En estudios realizados en animales no se ha estudiado el efecto en la fertilidad de machos y hembras.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Yescarta sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante.

Debido a la posibilidad de presentar acontecimientos neurológicos, como estado mental alterado o convulsiones, los pacientes deben evitar conducir o utilizar máquinas pesadas o potencialmente peligrosas hasta 8 semanas después, como mínimo, o hasta la resolución de las reacciones adversas neurológicas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los datos de seguridad descritos en esta sección proceden de un total de 397 pacientes adultos tratados con Yescarta en tres estudios clínicos pivotaes multicéntricos (ZUMA-1, ZUMA-5 y ZUMA-7) y la experiencia poscomercialización. Las reacciones adversas son acontecimientos adversos observados en estudios clínicos pivotaes y en la experiencia poscomercialización que tras la evaluación médica, se consideraron razonablemente asociados a axicabtagén ciloleucel.

LBDCG, LBPM y LBDCG derivado de linfoma folicular refractario o en recaída después de dos o más líneas de tratamiento sistémico

Los datos de seguridad de ZUMA-1 reflejan la exposición a Yescarta en un estudio de fase 1/2 en el que 108 pacientes recibieron células T CAR positivas según una dosis recomendada en función del peso. Los datos descritos proceden del análisis de seguimiento a 54 meses en el que la mediana de la duración real del seguimiento fue de 23,5 meses (intervalo: de 0,3 a 68,2 meses).

Las reacciones adversas más importantes y notificadas con mayor frecuencia fueron SLC (93 %), encefalopatía (60 %) e infecciones (40 %).

Se notificaron reacciones adversas graves en el 51 % de los pacientes. Las reacciones adversas graves notificadas de forma más frecuente (≥ 5 %) fueron encefalopatía (22 %), infecciones por patógenos inespecíficos (15 %), infección bacteriana (6 %), infección vírica (6 %), neutropenia febril (5 %) y fiebre (5 %).

Las reacciones adversas no hematológicas de grado 3 o superior notificadas de forma más frecuente (≥ 5 %) fueron encefalopatía (31 %), infecciones por patógenos inespecíficos (19 %), SLC (11 %), infección bacteriana (9 %), delirio (6 %), hipertensión (6 %), hipotensión (6 %), transaminasas elevadas (6 %) e infección vírica (6 %). Las reacciones adversas hematológicas de grado 3 o superior notificadas de forma más frecuente fueron linfopenia (99 %), leucopenia (96 %), neutropenia (94 %), anemia (65 %) y trombocitopenia (56 %).

LBDCG y LBAG refractario o en recaída en los 12 meses después de haber completado inmunoterapia de primera línea

Los datos de seguridad de ZUMA-7 reflejan la exposición a Yescarta en un estudio de fase III en el que 170 pacientes recibieron células T CAR positivas según la dosis recomendada en función del peso. Los datos descritos proceden de un análisis en el que la mediana de la duración real del seguimiento fue de 23,2 meses (intervalo: de 1,5 a 41,3 meses).

Las reacciones adversas más importantes y notificadas con mayor frecuencia fueron SLC (92 %), encefalopatía (49 %) e infecciones (45 %).

Se notificaron reacciones adversas graves en el 54 % de los pacientes. Las reacciones adversas graves notificadas de forma más frecuente (≥ 5 %) fueron SLC (17 %), encefalopatía (16 %), infecciones por patógenos inespecíficos (8 %), fiebre (6 %) e infección vírica (5 %).

Las reacciones adversas no hematológicas de grado 3 o superior notificadas de forma más frecuente ($\geq 5\%$) fueron encefalopatía (19%), infecciones por patógenos inespecíficos (8%), SLC (6%) e infección bacteriana (5%).

Las reacciones adversas hematológicas de grado 3 o superior notificadas de forma más frecuente fueron linfopenia (99%), leucopenia (95%), neutropenia (94%), anemia (41%) y trombocitopenia (26%).

Linfoma folicular después de tres o más líneas de tratamiento sistémico

Los datos de seguridad de ZUMA-5 reflejan la exposición a Yescarta en un estudio de fase 2 en el que 119 pacientes con LF en recaída o refractario recibieron células T CAR positivas según una dosis recomendada en función del peso. Los datos descritos proceden del análisis de seguimiento a 24 meses en el que la mediana de la duración real del seguimiento fue de 25,9 meses (intervalo: de 0,3 a 44,3 meses).

Las reacciones adversas más importantes y notificadas con mayor frecuencia fueron SLC (77%), infecciones (59%) y encefalopatía (47%).

Se notificaron reacciones adversas graves en el 45% de los pacientes. Las reacciones adversas graves notificadas de forma más frecuente ($\geq 5\%$) fueron encefalopatía (16%), infecciones por patógenos inespecíficos (12%), SLC (12%) e infección bacteriana (5%).

Las reacciones adversas no hematológicas de grado 3 o superior notificadas de forma más frecuente ($\geq 5\%$) fueron encefalopatía (14%), infecciones por patógenos inespecíficos (11%), SLC (6%) e infección bacteriana (5%). Las reacciones adversas hematológicas de grado 3 o superior notificadas de forma más frecuente fueron linfopenia (99%), leucopenia (94%), neutropenia (92%), trombocitopenia (34%) y anemia (33%).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas descritas en esta sección se identificaron en pacientes expuestos a Yescarta en el ZUMA-1 (n = 108), el ZUMA-5 (n = 119) y el ZUMA-7 (n = 170) y en notificaciones de la experiencia poscomercialización. Estas reacciones se presentan de acuerdo a la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia observada. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 3: Reacciones adversas identificadas con Yescarta*

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones		
	Muy frecuentes	Infecciones por patógenos inespecíficos Infección vírica Infección bacteriana
	Frecuentes	Infección fúngica
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
	Muy frecuentes	Neutropenia febril [#] Neutropenia [#] Linfopenia [#] Leucopenia [#] Anemia [#] Trombocitopenia [#]
	Frecuentes	Coagulopatía ^a

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmunológico		
	Muy frecuentes	Síndrome de liberación de citocinas Inmunoglobulinas disminuidas ^b
	Frecuentes	Hipersensibilidad
	Poco frecuentes	Linfocitosis hemofagocítica**
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
	Muy frecuentes	Hiponatremia [#] Hipofosfatemia [#] Hiperuricemia ^{###} Hiperglucemia [#] Disminución del apetito ^c
	Frecuentes	Hipopotasemia [#] Hipocalcemia [#] Hipoalbuminemia [#] Deshidratación ^d Peso disminuido
Trastornos psiquiátricos		
	Muy frecuentes	Delirio ^e Insomnio
	Frecuentes	Ansiedad Trastorno afectivo ^f
Trastornos del sistema nervioso		
	Muy frecuentes	Encefalopatía ^g Temblores ^h Cefalea ⁱ Mareo ^j
	Frecuentes	Ataxia ^k Crisis convulsivas, incluido estatus epiléptico Hemiparesia Parálisis facial ^l Neuropatía periférica ^m Mioclonos
	Poco frecuentes	Tetraplejía Edema de la médula espinal Mielitis Discalculia
Trastornos oculares		
	Frecuentes	Alteración visual ⁿ
Trastornos cardíacos		
	Muy frecuentes	Taquicardia ^o Arritmia ^p
	Frecuentes	Paro cardíaco Insuficiencia cardíaca ^q
Trastornos vasculares		
	Muy frecuentes	Hipotensión ^r Hipertensión
	Frecuentes	Trombosis ^s

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
	Muy frecuentes	Tos ^t
	Frecuentes	Fallo respiratorio ^u Hipoxia ^v Derrame pleural Edema pulmonar Disnea ^w Inflamación nasal ^x
Trastornos gastrointestinales		
	Muy frecuentes	Vómitos Diarrea ^y Estreñimiento Dolor abdominal ^z Náuseas
	Frecuentes	Disfagia ^{****} Boca seca ^{aa}
Trastornos hepatobiliares		
	Muy frecuentes	Transaminasas elevadas ^{bb}
	Frecuentes	Hiperbilirrubinemia ^{cc}
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
	Muy frecuentes	Erupción ^{dd}
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
	Muy frecuentes	Disfunción motora ^{ee} Dolor musculoesquelético ^{ff}
	Poco frecuentes	Rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios		
	Frecuentes	Insuficiencia renal ^{gg}
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
	Muy frecuentes	Fiebre ^{hh} Edema ⁱⁱ Fatiga ^{jj} Escalofríos
	Frecuentes	Reacción relacionada con la perfusión Dolor
	Poco frecuentes	Síndrome de disfunción multiorgánica

* Las reacciones adversas se identificaron a partir de un análisis agrupado de 397 pacientes adultos tratados con Yescarta en ZUMA-1, ZUMA-5 y ZUMA-7, y la experiencia poscomercialización

** Se ha notificado linfohistiocitosis hemofagocítica en el contexto de SLC

*** Se identificó hiperuricemia a partir de un análisis agrupado de 227 pacientes adultos tratados con Yescarta en ZUMA-1 y ZUMA-5

**** Se ha notificado disfagia en el contexto de toxicidad neurológica y encefalopatía

Frecuencia basada en un parámetro de laboratorio de grado 3 o superior

- Coagulopatía incluye coagulopatía, fibrinógeno en sangre disminuido, fibrinógeno en sangre elevado, coagulación intravascular diseminada, hipofibrinogenemia, Índice Internacional Normalizado aumentado, nivel de protrombina disminuido, tiempo de protrombina prolongado
- Inmunoglobulinas disminuidas incluye inmunoglobulina G en sangre disminuida, hipogammaglobulinemia
- Disminución del apetito incluye disminución del apetito, hipofagia
- Deshidratación incluye deshidratación, hipovolemia
- Delirio incluye delirio, agitación, trastorno delirante, desorientación, alucinación, inquietud
- Trastorno afectivo incluye comportamiento impulsivo, alteración del humor, depresión, ataque de pánico
- Encefalopatía incluye encefalopatía, agrafia, estado de conciencia alterado, amnesia, afasia, afonía, apraxia, trastorno cognitivo, estado confusional, nivel de conciencia disminuido, alteración de la atención, disartria, disgrafía, discinesia, dispraxia, hipersomnia, síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmuno efectoras (ICANS), letargia, leucoencefalopatía, pérdida de conciencia, deterioro de la memoria, deterioro mental, cambios en el estado mental, encefalopatía metabólica, neurotoxicidad, habla lenta, somnolencia, trastorno del habla, estupor, encefalopatía tóxica
- Temblores incluye temblor, temblor cefálico en reposo

- i. Cefalea incluye cefalea, molestia de cabeza, cefalea de tensión
- j. Mareo incluye mareo, mareo postural, presíncope, síncope, vértigo
- k. Ataxia incluye ataxia, trastorno del equilibrio, alteración de la marcha
- l. Parálisis facial incluye parálisis facial, paresis facial
- m. Neuropatía periférica incluye neuropatía periférica, alodinia, radiculopatía cervical, hiperestesia, hipoestesia, radiculopatía lumbar, parestesia, neuropatía sensorial periférica, parálisis del nervio peroneo
- n. Alteración visual incluye alteración visual, hemianopía, visión borrosa, agudeza visual disminuida
- o. Taquicardia incluye taquicardia, síndrome de taquicardia postural ortostática, taquicardia sinusal
- p. Arritmia incluye arritmia, fibrilación auricular, aleteo auricular, bloqueo auriculoventricular, bradicardia, bloqueo de rama derecha, intervalo QT de electrocardiograma prolongado, extrasístoles, frecuencia cardíaca aumentada, frecuencia cardíaca irregular, bradicardia sinusal, extrasístoles supraventriculares, taquicardia supraventricular, arritmia ventricular, extrasístoles ventriculares, taquicardia ventricular
- q. Insuficiencia cardíaca incluye insuficiencia cardíaca, insuficiencia ventricular izquierda aguda, fracción de eyección disminuida, cardiomiopatía por estrés
- r. Hipotensión incluye hipotensión, síndrome de extravasación capilar, hipotensión diastólica, hipoperfusión, hipotensión ortostática
- s. Trombosis incluye trombosis, trombosis en la vena axilar, trombosis en la vena braquiocefálica, trombosis venosa profunda, oclusión del dispositivo médico, embolia, trombosis de la vena yugular, embolia periférica, isquemia periférica, embolia pulmonar, trombosis de la vena esplénica, trombosis en un dispositivo médico
- t. Tos incluye tos, tos productiva, síndrome de tos de las vías respiratorias superiores
- u. Fallo respiratorio incluye fallo respiratorio, insuficiencia respiratoria aguda
- v. Hipoxia incluye hipoxia, saturación de oxígeno disminuida
- w. Disnea incluye disnea, disnea de esfuerzo
- x. Inflamación nasal incluye rinitis alérgica, rinorrea
- y. Diarrea incluye diarrea, colitis, enteritis
- z. Dolor abdominal incluye dolor abdominal, molestia abdominal, dolor en la zona inferior del abdomen, dolor en la zona superior del abdomen, sensibilidad abdominal, dispepsia, malestar epigástrico
- aa. Boca seca incluye boca seca, labio seco
- bb. Transaminasas elevadas incluye transaminasas elevadas, alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, enzima hepática aumentada, hipertransaminasemia
- cc. Hiperbilirrubinemia aumentada incluye hiperbilirrubinemia, bilirrubina en sangre elevada
- dd. Erupción incluye erupción, erupción en la zona de aplicación, dermatitis, dermatitis alérgica, dermatitis ampollar, eritema, prurito, erupción eritematosa, erupción macular, erupción maculopapular, erupción prurítica, erupción pustulosa, urticaria
- ee. Disfunción motora incluye disfunción motora, contracciones musculares involuntarias, rigidez muscular, espasmos musculares, espasticidad muscular, distensión muscular, tirantez muscular, sacudidas musculares, debilidad muscular
- ff. Dolor musculoesquelético incluye dolor musculoesquelético, artralgia, artritis, dolor de espalda, dolor óseo, dolor en flanco, dolor inguinal, dolor torácico musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, osteoartritis, dolor en una extremidad
- gg. Insuficiencia renal incluye lesión renal aguda, creatinina en sangre elevada, fallo renal
- hh. Fiebre incluye hipertermia, pirexia
- ii. Edema incluye edema, edema de cara, edema generalizado, edema localizado, edema genital, edema periférico, inflamación periférica, inflamación
- jj. Fatiga incluye fatiga, astenia, disminución de la actividad, malestar

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Síndrome de liberación de citocinas

En ZUMA-1 y ZUMA-7, se observó SLC en el 92 % de los pacientes. Un ocho por ciento (8 %) de los pacientes presentó SLC de grado 3 o superior (grave, potencialmente mortal y mortal). La mediana del tiempo hasta el inicio de los síntomas fue de 3 días (intervalo: de 1 a 12 días) y la mediana de la duración fue de 7 días (intervalo: de 2 a 58 días). El noventa y nueve por ciento (99 %) de los pacientes se recuperó del SLC. Los pacientes que recibieron el estándar de tratamiento (SOCT, por sus siglas en inglés) en el ZUMA-7 no notificaron SLC.

En el ZUMA-5, se observó SLC en el 77 % de los pacientes. Un seis por ciento (6 %) de los pacientes presentó SLC de grado 3 o superior (grave, potencialmente mortal y mortal). La mediana del tiempo hasta el inicio de los síntomas fue de 4 días (intervalo: de 1 a 11 días) y la mediana de la duración fue de 6 días (intervalo: de 1 a 27 días). El noventa y nueve por ciento (99 %) de los pacientes se recuperó del SLC.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 20 %) que pueden estar asociadas al SLC fueron pirexia (89 %), hipotensión (50 %), taquicardia (47 %), escalofríos (30 %) e hipoxia (24 %). Las reacciones adversas graves que pueden estar asociadas al SLC incluyeron pirexia (12 %), hipotensión (5 %), hipoxia (3 %), arritmia (3 %), insuficiencia cardíaca (2 %), fatiga (2 %), cefalea (2 %), taquicardia

(2 %), parada cardíaca (1 %), disnea (1 %) y taquipnea (1 %). Ver sección 4.4, que incluye pautas para la monitorización y el tratamiento.

Reacciones adversas neurológicas

En el ZUMA-1 y el ZUMA-7, se observaron reacciones adversas neurológicas en el 63 % de los pacientes. El veinticinco por ciento (25 %) de los pacientes presentó reacciones adversas de grado 3 o superior (graves o potencialmente mortales). Se observaron toxicidades neurológicas en los primeros 7 días después de la perfusión en el 75 % de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de los síntomas fue de 6 días (intervalo de 1 a 133 días). La mediana de duración fue de 10 días, con resolución en las 3 semanas siguientes para el 66 % de los pacientes después de la perfusión.

En el ZUMA-5, se observaron reacciones adversas neurológicas en el 57 % de los pacientes. El dieciséis por ciento (16 %) de los pacientes presentó reacciones adversas de grado 3 o superior (graves o potencialmente mortales). Se observaron toxicidades neurológicas en los primeros 7 días después de la perfusión en el 65 % de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de los síntomas fue de 7 días (intervalo: de 1 a 177 días). La mediana de duración fue de 14 días, con resolución en las 3 semanas siguientes para el 60 % de los pacientes después de la perfusión.

Las reacciones adversas neurológicas más frecuentes (≥ 5 %) fueron encefalopatía (51 %), temblores (28 %) y delirio (14 %). Se han comunicado reacciones adversas neurológicas graves en pacientes, incluidas encefalopatía (18 %), temblores (2 %), delirio (2 %), hemiparesia (1 %) y crisis convulsivas (1 %). En el ZUMA-7, se notificó encefalopatía y temblores en el 49 % y el 25 % de los pacientes tratados con Yescarta en comparación con el 8 % y el 1 % de los que recibieron el SOCT, respectivamente.

Se han notificado otras reacciones adversas neurológicas con menos frecuencia en ensayos clínicos e incluyeron disfagia (3 %), mielitis (0,2 %) y tetraplejía (0,1 %).

Ver sección 4.4, que incluye pautas para la monitorización y el tratamiento.

Neutropenia febril e infecciones

Se observó neutropenia febril en el 10 % de los pacientes después de la perfusión de Yescarta. Se notificaron infecciones en el 48 % de los pacientes. En el 19 % de los pacientes, las infecciones fueron de grado 3 o superior (grave, potencialmente mortal o mortal). Se notificaron infecciones por patógenos inespecíficos, bacterianas y víricas de grado 3 o superior en el 12 %, 6 % y 5 % de los pacientes, respectivamente. La localización más frecuente de las infecciones por patógenos inespecíficos fue las vías respiratorias. En el ZUMA-7, se notificaron neutropenia febril e infección vírica en el 2 % y el 16 % de los pacientes tratados con Yescarta en comparación con el 27 % y el 5 % de los pacientes que recibieron el SOCT, respectivamente. Ver sección 4.4, que incluye pautas para la monitorización y el tratamiento.

Citopenias prolongadas

Se notificó neutropenia (incluida neutropenia febril), anemia y trombocitopenia de grado 3 o superior en el 68 %, 31 % y 23 % de los pacientes, respectivamente. Se observó neutropenia, trombocitopenia y anemia de grado 3 o superior prolongada (presentes aún en el día 30, o que comenzaron el día 30 o después), en el 26 %, 12 % y 6 % de los pacientes, respectivamente. En el ZUMA-1 se observó neutropenia, trombocitopenia y anemia de grado 3 o superior después del día 93 en el 11 %, 7 % y 3 % de los pacientes, respectivamente, en el momento del análisis de seguimiento a los 24 meses. En el ZUMA-7, se notificaron neutropenia y trombocitopenia de grado 3 o superior en el 94 % y el 26 % de los pacientes tratados con Yescarta en comparación con el 51 % y el 63 % de los pacientes que recibieron el SOCT, respectivamente. Ver sección 4.4, que incluye pautas para el tratamiento.

Hipogammaglobulinemia

Se notificó hipogammaglobulinemia en el 15 % de los pacientes tratados con Yescarta. Acumulativamente, 36 (33 %) de 108 pacientes en el ZUMA-1 recibieron tratamiento con inmunoglobulinas por vía intravenosa en el momento del análisis a los 54 meses, 28 (16 %) de 170 pacientes en el ZUMA-7 recibieron tratamiento con inmunoglobulinas por vía intravenosa en el

momento del análisis de seguimiento a los 23,2 meses, y 33 (28 %) de 119 sujetos en el ZUMA-5 recibieron tratamiento con inmunoglobulinas por vía intravenosa en el momento del análisis de seguimiento a los 24 meses. En el ZUMA-7, se notificó disminución de inmunoglobulinas en el 11 % de los pacientes tratados con Yescarta en comparación con el 1 % de los pacientes que recibieron el SOCT. Ver sección 4.4, que incluye pautas para el tratamiento.

Inmunogenicidad

Se ha estudiado la inmunogenicidad de Yescarta mediante un ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) para la detección de anticuerpos específicos contra FMC63, el anticuerpo de partida de las células CAR anti-CD19. Once de los 278 pacientes (4 %) dieron positivo para anticuerpos contra FMC63 antes de ser tratados con Yescarta en el ZUMA-1 y el ZUMA-7, y 1 paciente (1 %) en el ZUMA-7 que dio negativo antes del tratamiento, presentó un resultado positivo en el ensayo ELISA después del tratamiento. Los resultados de un ensayo de confirmación basado en células, que se valió de una porción extracelular del CAR con un plegamiento y una expresión adecuados (ScFv, región bisagra y de unión), demostraron que todos los pacientes tratados con Yescarta que presentaron un resultado positivo mediante ELISA en el momento de la selección dieron negativo para anticuerpos en todos los momentos de análisis. No existen evidencias de alteración de la cinética de expansión inicial ni de la persistencia de Yescarta, ni tampoco de la seguridad o la eficacia de Yescarta, en estos pacientes. En el ZUMA-5, 13 de 116 pacientes (11 %) dieron positivo para anticuerpos en el ensayo ELISA antes de ser tratados con Yescarta, y 2 sujetos que presentaron resultados negativos antes del tratamiento presentaron resultados positivos después del tratamiento. Los resultados de un ensayo de confirmación basado en células demostraron que todos los pacientes tratados con Yescarta que presentaron un resultado positivo mediante ELISA dieron negativo para anticuerpos antes, durante y después del tratamiento.

Poblaciones especiales

Se dispone de experiencia limitada con Yescarta en pacientes ≥ 75 años de edad. En general, la seguridad y la eficacia fueron similares entre los pacientes ≥ 65 años y < 65 años de edad tratados con Yescarta. Los resultados fueron consistentes entre pacientes con una puntuación en la escala del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG, por sus siglas en inglés) de 0 y 1 y por sexo.

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 nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

No se dispone de datos de estudios clínicos sobre la sobredosis de Yescarta.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, otros agentes antineoplásicos, terapia génica y celular antineoplásica, código ATC: L01XL03

Mecanismo de acción

Yescarta, una inmunoterapia de células T autólogas modificadas genéticamente, se une a las células cancerosas y células B normales que expresan CD19. Una vez las células T CAR anti-CD19 se unen a las células diana que expresan CD19, los dominios coestimuladores CD28 y CD3-zeta activan

cascadas de señalización, que dan lugar a la activación, proliferación, adquisición de funciones efectoras y secreción de citocinas y quimioquinas inflamatorias de las células T. Esta secuencia de acontecimientos provoca la apoptosis y necrosis de las células diana que expresan CD19.

Efectos farmacodinámicos

Se evaluaron las respuestas farmacodinámicas tras la perfusión de Yescarta, mediante la determinación de elevaciones transitorias de niveles de citocinas, quimioquinas y otras moléculas en la sangre durante un intervalo de tiempo de 4 semanas. Se analizaron los niveles de citocinas y quimioquinas como la IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , IFN- γ y IL2R α . La elevación máxima se observó en los primeros 14 días posteriores a la perfusión, y en general, los niveles volvieron al valor inicial en un periodo de 28 días.

Los análisis realizados con el objetivo de identificar una relación entre los niveles de citocinas y la incidencia de SLC o de acontecimientos neurológicos mostraron que niveles elevados después de la perfusión (concentración máxima y AUC al cabo de 1 mes) de múltiples analitos proinflamatorios e inmunomoduladores se correlacionaban con reacciones adversas neurológicas de grado 3 o superior y con SLC de grado 3 o superior en el ZUMA-1, el ZUMA-7 y el ZUMA-5.

Debido al efecto específico (*on-target*, *off-tumour*) de Yescarta, se prevé un periodo de aplasia de las células B después del tratamiento.

De los 73 pacientes con muestras evaluables al inicio del estudio ZUMA-1, el 40 % tenía células B detectables; la aplasia de células B observada en la mayoría de los pacientes al inicio del estudio se atribuyó a tratamientos previos. Después del tratamiento con Yescarta, la proporción de pacientes con células B detectables disminuyó: el 20 % tenía células B detectables en el mes 3 y el 22 % tenía células B detectables en el mes 6. El inicio de la recuperación de las células B se observó por primera vez en el mes 9, cuando el 56 % de los pacientes tenía células B detectables. Esta tendencia de recuperación de células B continuó a lo largo del tiempo, ya que el 64 % de los pacientes tenía células B detectables en el mes 18 y el 77 % de los pacientes tenía células B detectables en el mes 24. De los 141 pacientes con muestras evaluables al inicio del estudio ZUMA-7, el 57 % tenía células B detectables. Después del tratamiento con Yescarta, la proporción de pacientes con células B detectables disminuyó: el 38 % tenía células B detectables en el mes 3 y el 41 % tenía células B detectables en el mes 6. El inicio de la recuperación de las células B se evidenció por primera vez en el mes 9, cuando el 58 % de los pacientes tenía células B detectables. Esta tendencia de recuperación de células B continuó a lo largo del tiempo, ya que el 64 % de los pacientes tenía células B detectables en el mes 18 y el 84 % de los pacientes tenía células B detectables en el mes 24. De los 113 pacientes con LF con muestras evaluables al inicio del estudio ZUMA-5, el 75 % tenía células B detectables. Después del tratamiento con Yescarta, la proporción de pacientes con células B detectables disminuyó: el 40 % tenía células B detectables en el mes 3. El inicio de la recuperación de las células B se observó a lo largo del tiempo, y el 61 % de los pacientes tenía células B detectables en el mes 24. No se requirió realizar seguimiento de los pacientes después de que progresaran; por lo tanto, la mayoría de los pacientes con muestras evaluables respondieron al tratamiento.

Eficacia clínica y seguridad

LBDCG, LBPM y LBDCG derivado de linfoma folicular refractario o en recaída después de dos o más líneas de tratamiento sistémico (ZUMA-1)

Un total de 108 pacientes fueron tratados con Yescarta en un estudio multicéntrico fase 1/2, abierto y de un solo grupo en pacientes con linfoma no hodgkiniano (LNH) agresivo de células B R/R. La eficacia se basó en 101 pacientes de la fase 2, incluidos los LBDCG confirmados histológicamente (N = 77), los LBPM (N = 8) o los LBDCG derivado de linfoma folicular (N = 16) según la clasificación de la OMS de 2008. El LBDCG en el ZUMA-1 incluyó pacientes con LBDCG sin otra especificación (SOE), otros subtipos de LBDCG y LBAG según la clasificación de la OMS de 2016. Cuarenta y siete pacientes fueron evaluables para el estado de MYC, BCL2 y BCL6. Treinta presentaron LBDCG de doble expresión proteica (sobreexpresión de ambas proteínas MYC y BCL2); cinco presentaban LBAG con reordenamiento del gen MYC, BCL2 o BCL6 (doble y triple hit); y dos

presentaban LBAG sin otra especificación. Sesenta y seis pacientes fueron evaluables para las clasificaciones de las células de origen (células B centrogerminales [GCB, por sus siglas en inglés] o células B activadas [ABC, por sus siglas en inglés]). De estos, 49 pacientes presentaban tipo GCB y 17 pacientes presentaban tipo ABC.

Fueron seleccionados pacientes de ≥ 18 años con enfermedad refractaria, definida como enfermedad en progresión (EP) o enfermedad estable (EE) como mejor respuesta a la última línea de tratamiento, o progresión de la enfermedad en los 12 meses después de un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH). Por lo general, los pacientes que fueron refractarios a la quimioterapia o que sufrieron una recaída después de dos o más líneas de tratamiento sistémico no se consideraron aptos para el trasplante de progenitores hematopoyéticos. Los pacientes tenían que haber recibido al menos un tratamiento previo con anticuerpos anti-CD20 y un tratamiento con antraciclina. Los pacientes con linfoma del SNC, antecedentes de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH) o que habían recibido tratamiento previo con células T CAR anti-CD19 o con otras células T modificadas genéticamente fueron excluidos del estudio. No se consideraron aptos para la participación aquellos pacientes con antecedentes de trastornos del SNC (como crisis convulsivas o isquemia cerebrovascular), pacientes con una fracción de eyección cardíaca inferior a un 50 % o una saturación de oxígeno en aire ambiente inferior a un 92 %, o pacientes con enfermedad autoinmune que requiriesen inmunosupresión sistémica. La mediana de la duración del seguimiento fue de 63,1 meses (actualmente en curso). En la tabla 4 se presenta un resumen de los datos demográficos de los pacientes.

Tabla 4: Resumen de los datos demográficos de la fase 2 del ZUMA-1 (análisis a 12 meses)

Categoría	Todos los pacientes sometidos a leucaféresis (ITT) Cohorte 1 + 2 (N = 111)	Todos los pacientes tratados (mITT) Cohorte 1 + 2 (N = 101)
<i>Edad (años)</i>		
Mediana (mín., máx.)	58 (23, 76)	58 (23, 76)
≥ 65	23 %	24 %
Sexo masculino	69 %	67 %
<i>Raza</i>		
Blanca	85 %	86 %
Asiática	4 %	3 %
Negra	4 %	4 %
<i>Estado ECOG</i>		
ECOG 0	41 %	42 %
ECOG 1	59 %	58 %
Mediana del número de tratamientos previos (mín., máx.)	3 (1, 10)	3 (1, 10)
Pacientes con enfermedad refractaria a dos o más líneas de tratamiento	77 %	76 %
Pacientes que recayeron en el año posterior al TAPH	20 %	21 %
Pacientes con un índice pronóstico internacional de 3/4	46 %	46 %
Pacientes con enfermedad en estadio III/IV	85 %	85 %

TAPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ITT: intención de tratar; mITT: intención de tratar modificada.

Yescarta se administró en forma de perfusión única, con una dosis objetivo de 2×10^6 células T CAR anti-CD19/kg después de la administración de un tratamiento quimioterápico de linfodepleción que consiste en 500 mg/m^2 de ciclofosfamida por vía intravenosa y 30 mg/m^2 de fludarabina por vía intravenosa en el quinto, cuarto y tercer día previo a la perfusión de Yescarta. No se permitió administrar quimioterapia entre la leucaféresis y la quimioterapia de linfodepleción. Todos los pacientes fueron hospitalizados durante un mínimo de 7 días después de la perfusión de Yescarta para observación.

Ciento uno (101) de los 111 pacientes sometidos a leucaféresis recibieron Yescarta. Nueve pacientes no recibieron el tratamiento, debido principalmente a una progresión de la enfermedad o a

acontecimientos adversos graves después de la inclusión y antes de la recepción de las células. Uno de los 111 pacientes no recibió el producto debido a un fallo durante la fabricación. La mediana del tiempo desde la leucaféresis hasta la recepción del producto fue de 17 días (intervalo: de 14 a 51 días), y la mediana del tiempo desde la leucaféresis hasta la perfusión fue de 24 días (intervalo: de 16 a 73 días). La mediana de la dosis fue de $2,0 \times 10^6$ células T CAR anti-CD19/kg. La ITT se definió como todos los pacientes sometidos a leucaféresis y la mITT se definió como todos los pacientes que recibieron Yescarta.

La variable primaria de eficacia fue la tasa de respuesta objetiva (TRO). Como variables secundarias se incluyeron la duración de la respuesta (DR), la supervivencia global (SG) y la gravedad de los acontecimientos adversos. Se preespecificó que la TRO se evaluaría en los primeros 92 pacientes tratados y fue significativamente mayor que la tasa preespecificada del 20 % ($p < 0,0001$).

En el análisis primario, basado en la población mITT (seguimiento mínimo de 6 meses) la TRO fue del 72 % y la tasa de respuesta completa (RC) fue del 51 %, de acuerdo a la evaluación de un comité de revisión independiente. En el análisis de seguimiento a 12 meses (Tabla 5) la TRO fue del 72 % y la RC fue del 51 %. La mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 1,0 meses (intervalo: de 0,8 a 6,3 meses). La DR fue mayor en pacientes que alcanzaron una RC, frente a los pacientes que alcanzaron como mejor respuesta una respuesta parcial (RP). De los 52 pacientes que alcanzaron RC, 7 pacientes tenían EE y 9 presentaban RP en la evaluación tumoral inicial y alcanzaron RC incluso hasta 6,5 meses después. Los resultados correspondientes a la TRO para el LBPM y el LBDCG derivado de linfoma folicular fueron del 88 % en ambos casos. Las tasas de RC fueron del 75 % y del 56 % respectivamente. De los 111 pacientes correspondientes a la población ITT, la TRO fue del 66 % y del 47 % para la RC. Los demás resultados fueron consistentes con los obtenidos en la población mITT.

En el análisis de seguimiento a 24 meses, basado en la población mITT (resultados de la revisión de un comité de revisión independiente), la TRO y la tasa de RC fueron del 74 % y del 54 % respectivamente. La mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 1,0 mes (intervalo: de 0,8 a 12,2 meses). La DR fue mayor en los pacientes que alcanzaron una RC frente a los pacientes que alcanzaron como mejor respuesta una RP (Tabla 5). De los 55 pacientes que alcanzaron una RC, 7 pacientes tenían EE y 10 presentaban RP en la evaluación tumoral inicial y alcanzaron una RC incluso hasta 12 meses después de la perfusión de Yescarta. No se habían alcanzado ni la mediana de la duración de la respuesta ni la mediana de la SG (Tabla 5). En el análisis a 36 meses (mediana del seguimiento del estudio de 39,1 meses), la mediana de la SG fue de 25,8 meses con 47 pacientes (47 %*) aún vivos. En el análisis a 48 meses (mediana del seguimiento del estudio de 51,1 meses), la mediana de la SG fue de 25,8 meses con 43 pacientes (44 %*) aún vivos. En el análisis a 60 meses (mediana del seguimiento del estudio de 63,1 meses), la mediana de la supervivencia global fue de 25,8 meses con 42 pacientes (43 %*) aún vivos.

*Las estimaciones de Kaplan-Meier de las tasas de SG a los 3, 4 y 5 años fueron del 47 %, 44 % y 43 %, respectivamente.

En la fase 1 del ZUMA-1, 7 pacientes fueron tratados. Cinco pacientes alcanzaron una respuesta, incluidas 4 RC. En el análisis de seguimiento a los 12 meses, 3 pacientes continuaban en RC 24 meses después de la perfusión de Yescarta. En el análisis de seguimiento a los 24 meses, estos 3 pacientes continuaban en RC de 30 a 35 meses después de la perfusión de Yescarta.

Tabla 5: Resumen de los resultados de eficacia del ZUMA-1, fase 2

Categoría	Todos los pacientes sometidos a leucaféresis (ITT) Cohorte 1 + 2 (N = 111)		Todos los pacientes tratados (mITT) Cohorte 1 + 2 (N = 101)	
	Análisis a los 12 meses	Análisis a los 24 meses	Análisis a los 12 meses	Análisis a los 24 meses
TRO (%) [IC 95 %]	66 (56-75)	68 (58-76)	72 (62-81)	74 (65-82)
RC (%)	47	50	51	54
DR ^a , mediana (intervalo) en meses	14,0 (0,0-17,3)	NE (0,0-29,5)	14,0 (0,0-17,3)	NE (0,0-29,5)
DR ^a , RC, mediana (intervalo) en meses	NE (0,4-17,3)	NE (0,4-29,5)	NE (0,4-17,3)	NE (0,4-29,5)
SG, mediana (meses) [IC 95 %]	17,4 (11,6-NE)	17,4 (11,6-NE)	NE (12,8-NE)	NE (12,8-NE)
SG a los 6 meses (%) [IC 95 %]	81,1 (72,5-87,2)	81,1 (72,5-87,2)	79,2 (69,9-85,9)	79,2 (69,9-85,9)
SG a los 9 meses (%) [IC 95 %]	69,4 (59,9-77,0)	69,4 (59,9-77,0)	69,3 (59,3-77,3)	69,3 (59,3-77,3)
SG a los 12 meses (%) [IC 95 %]	59,3 (49,6-67,8)	59,5 (49,7-67,9)	60,4 (50,2-69,2)	60,4 (50,2-69,2)
SG a los 24 meses (%) [IC 95 %]	No procede	47,7 (38,2-56,7)	No procede	50,5 (40,4-59,7)

IC: intervalo de confianza; RC: respuesta completa; DR: duración de la respuesta; ITT: intención de tratar; mITT: intención de tratar modificada; NE: no estimable (no alcanzada); TRO: tasa de respuesta objetiva; SG: supervivencia global.

^a La duración de la respuesta se censuró en el momento del TCM para los pacientes que recibieron un TCM durante la respuesta

Nota: El análisis a los 12 meses tuvo una mediana del tiempo de seguimiento de 15,1 meses. El análisis a los 24 meses tuvo una mediana del tiempo de seguimiento de 27,1 meses. La supervivencia global se relaciona con el tiempo desde la fecha en la cual los pacientes se sometieron a leucaféresis (ITT) o fueron tratados con la perfusión de Yescarta (mITT) hasta la muerte por cualquier causa.

SCHOLAR-1

Se realizó un análisis retrospectivo combinado a nivel de paciente de los resultados en LNH agresivo refractario (N = 636) (Crump et al., 2017) para confirmar la tasa de respuesta del control preespecificada del 20 % y el contexto histórico para interpretar los resultados del ZUMA-1. En el análisis se incluyó a pacientes que no alcanzaron una respuesta (EE o EP) a la última línea de tratamiento o que presentaron una recaída en los 12 meses después del TAPH. Se evaluaron la respuesta y la supervivencia después del tratamiento con la terapia estándar disponible. La TRO fue del 26 % [IC del 95 % (21, 31)] y la tasa de RC fue del 7 % [IC del 95 % (3, 15)], con una mediana de la SG de 6,3 meses.

LBDCG y LBAG refractario o en recaída en los 12 meses después de haber completado inmunoterapia de primera línea (ZUMA-7)

Se demostró la eficacia y seguridad de Yescarta en pacientes adultos con linfoma B de células grandes (LBCG) R/R en un estudio multicéntrico de fase III, aleatorizado y abierto (ZUMA-7). A la mayoría de los pacientes incluidos se les había diagnosticado de un subtipo de LBDCG y LBAG según la clasificación de la OMS de 2016, y todos los pacientes habían recibido rituximab y quimioterapia basada en antraciclina como tratamiento de primera línea. En total, 359 pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1 para recibir una perfusión única de Yescarta o el SOCT (definido como 2 o 3 ciclos de inmunoterapia [R-ICE, R-DHAP o R-DHAX, R-ESHAP, o R-GDP] seguidos de un tratamiento con dosis altas [HDT, por sus siglas en inglés] y TAPH en pacientes con respuesta de la enfermedad). La aleatorización se estratificó según la respuesta al tratamiento de primera línea (enfermedad refractaria primaria, recaída ≤ 6 meses después del tratamiento de primera línea y recaída > 6 y ≤ 12 meses después del tratamiento de primera línea) y según el índice pronóstico internacional (IPI) ajustado en función de la edad para el tratamiento de segunda línea (0 o 1 frente a 2 o 3) determinado en el momento de la selección. Se excluyó del estudio a los pacientes que habían recibido

un TAPH anterior, pacientes con células malignas detectables en el líquido cefalorraquídeo o metástasis cerebrales, con una puntuación en la escala del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG, por sus siglas en inglés) de 2 o superior, y con cualquier antecedente de linfoma del sistema nervioso central. Se excluyó a los pacientes con infecciones activas o graves, sin embargo, se permitió incluir pacientes con infección simple del tracto urinario y con faringitis bacteriana no complicada si respondían al tratamiento activo.

Tras la quimioterapia de linfodepleción, Yescarta se administró en forma de perfusión intravenosa única, con una dosis objetivo de 2×10^6 células T CAR anti-CD19/kg (dosis máxima: 2×10^8 células). El tratamiento de linfodepleción consistía en 500 mg/m² de ciclofosfamida por vía intravenosa y 30 mg/m² de fludarabina por vía intravenosa, ambos administrados en el quinto, cuarto y tercer día previo a la perfusión de Yescarta. Se permitió administrar una terapia puente no modificadora de la enfermedad limitada a corticosteroides entre la leucaféresis y la quimioterapia de linfodepleción a los pacientes con una carga alta de la enfermedad en el momento de la selección.

En la población general del estudio, la mediana de la edad fue de 59 años (intervalo: de 21 a 81 años); el 66 % eran hombres y el 83% eran de raza blanca. El setenta y cuatro por ciento de los pacientes tenía LBCG primario refractario y el 26 % de los pacientes habían recaído en los 12 meses después del tratamiento de primera línea. Los pacientes tenían una puntuación del IPI ajustado en función de la edad para el tratamiento de segunda línea de 0-1 (55 %) o 2-3 (45 %) y una puntuación en la escala del ECOG de 0 (54 %) o 1 (46 %).

Los pacientes en los grupos de tratamiento con Yescarta y con el SOCT fueron categorizados como LBDCG sin otra especificación/sin posibilidad de clasificación adicional (126 pacientes y 120 pacientes, respectivamente); LBDCG derivado de linfoma folicular (19 pacientes y 27 pacientes, respectivamente); LBAG con reordenamiento del gen *MYC*, *BCL2* o *BCL6* (doble y triple hit) (31 pacientes y 25 pacientes, respectivamente) o LBAG sin otra especificación (1 paciente en el grupo de SOCT); los demás pacientes fueron categorizados como sin confirmar, sin dato u otros.

De los 180 pacientes aleatorizados a recibir Yescarta, 178 pacientes se sometieron a leucaféresis y 170 recibieron tratamiento con Yescarta. De los pacientes tratados, 60 (33 %) recibieron terapia puente con corticosteroides. No hubo fallos de fabricación. Ocho pacientes (4 %) no recibieron el tratamiento después de la leucaféresis debido principalmente a progresión de la enfermedad, a acontecimientos adversos graves o muerte. La mediana del tiempo desde la leucaféresis hasta la liberación del producto fue de 13 días (intervalo: de 10 a 24 días), y desde la leucaféresis hasta la perfusión de Yescarta fue de 26 días (intervalo: de 16 a 52 días). La mediana de la dosis fue de $2,0 \times 10^6$ células T CAR anti-CD19/kg. Todos los 170 pacientes que recibieron Yescarta fueron monitorizados en un centro médico durante un mínimo de 7 días. De los 179 pacientes aleatorizados a recibir el SOCT, 64 pacientes (36 %) recibieron HDT-TAPH.

La variable primaria fue la supervivencia libre de eventos (SLE) determinada por un grupo de revisión centralizado que no conocía la asignación al tratamiento. Las variables secundarias principales fueron la TRO y la SG. En la tabla 6 se presenta un resumen de los resultados de eficacia de la población general, y en la Figura 1 y la Figura 2 se muestran las curvas de Kaplan-Meier para la SLE y la SG, respectivamente. La SLE a los 24 meses fue del 40,5 % [IC del 95 %: 33,2 - 47,7] en el grupo de Yescarta y del 16,3 % [IC del 95 %: 11,1 - 22,2] en el grupo del SOCT. En el momento del análisis principal de la SLE, la mediana de la supervivencia libre de progresión (SLP) por evaluación central fue de 14,7 meses (IC del 95 %: 5,4 – N/E) en el grupo de Yescarta en comparación con 3,7 meses (IC del 95 %: 2,9 – 5,3) en el grupo del SOCT (HR: 0,490 [IC del 95 %: 0,368 – 0,652]). La mediana de la duración del estudio fue de 24,9 meses en el momento del análisis principal de la SLE y de 47,2 meses en el momento del análisis principal de la SG. El análisis principal de la SG se realizó en el momento especificado en el protocolo, 5 años después de la inclusión del primer paciente. Se demostró una mejoría estadísticamente significativa en la SG a favor de Yescarta (consulte la Tabla 6). Las tasas estimadas de SG a los 48 meses fueron del 54,6 % en el grupo de Yescarta y del 46,0 % en el grupo del SOCT. El 57 % de los pacientes recibieron inmunoterapia celular tras la ausencia de respuesta o una recaída tras la aleatorización al SOCT.

En general, se observó una eficacia consistente a favor de Yescarta entre los subgrupos seleccionados, incluyendo los subgrupos de respuesta al tratamiento de primera línea, la puntuación IPI ajustada en función de la edad para el tratamiento de segunda línea, ECOG, la edad, el estatus de linfoma doble expresor y el subtipo de LBAG (ver Figura 3). Entre los pacientes con LBAG determinado por el laboratorio central, Yescarta demostró una mejoría de la SLE en comparación con el SOCT (HR: 0,285 [IC del 95 %: 0,137 – 0,594]). La TRO fue del 81 % (IC del 95 %: 62,5 %, 92,5 %) y la tasa de RC del 68 % (IC del 95 %: 48,6 %, 83,3 %) en los pacientes tratados con Yescarta en comparación con unas tasas del 42 % (IC del 95 %: 23,4 %, 63,1 %) y del 23 % (IC del 95 %: 9,0 %, 43,6 %), respectivamente, en el grupo del SOCT. La HR de la SG para Yescarta en comparación con el SOCT fue de 0,735 [IC del 95 %: 0,338 – 1,600]) para los pacientes con LBAG determinado por el laboratorio central.

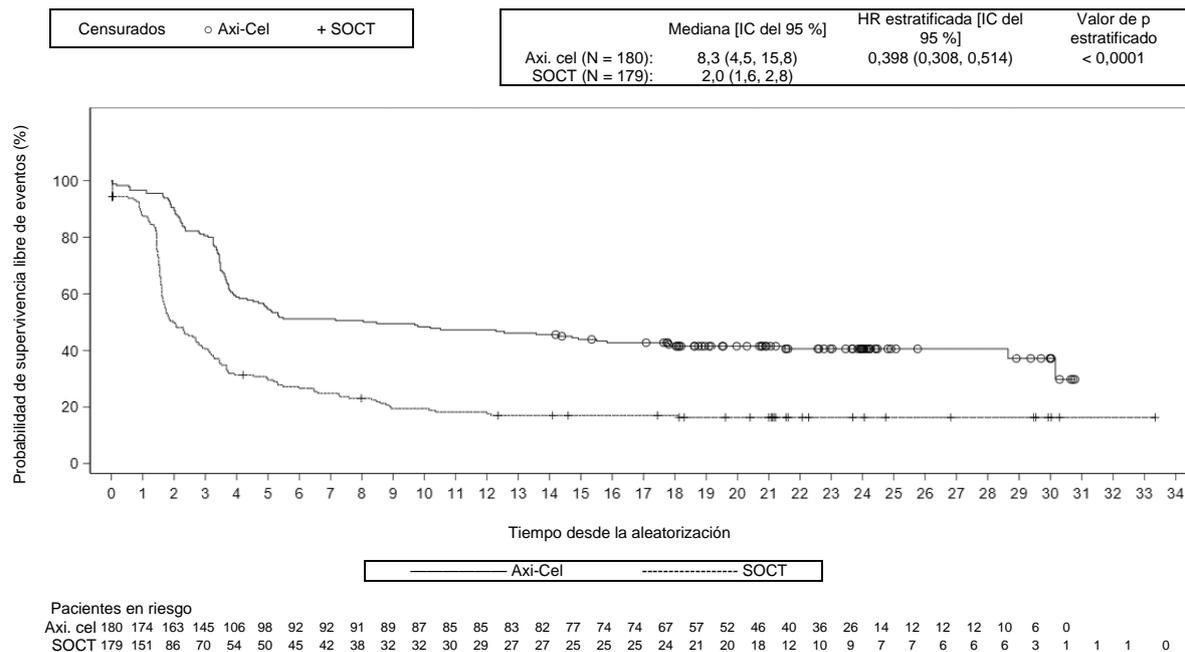
Tabla 6. Resumen de los resultados de eficacia del ZUMA-7

	Yescarta N = 180	SOCT N = 179
SLE^a		
Número de eventos (%)	108 (60)	144 (80)
Mediana, meses [IC del 95 %] ^b	8,3 [4,5 - 15,8]	2,0 [1,6 - 2,8]
Hazard ratio estratificado [IC del 95 %]	0,398 [0,308 - 0,514]	
Valor de <i>p</i> de la prueba de log-rank estratificada ^c	< 0,0001	
TRO (%) [IC del 95 %]^a	83 [77,1 - 88,5]	50 [42,7 - 57,8]
Odds ratio [IC del 95 %]	5,31 [3,08 - 8,90]	
Valor de <i>p</i> de la prueba de CMH estratificada ^c	< 0,0001	
Tasa de respuesta completa (%)	65 [57,6 - 71,9]	32 [25,6 - 39,8]
Tasa de respuesta parcial (%)	18 [13,0 - 24,8]	18 [12,6 - 24,3]
SG^d		
Número de eventos (%)	82 (46)	95 (53)
Mediana de la SG, meses [IC del 95 %] ^b	N/A (28,6, N/E)	31,1 (17,1, N/E)
Hazard ratio estratificado [IC del 95 %]	0,726 (0,540 - 0,977)	
Valor de <i>p</i> de la prueba de log-rank estratificada ^{c,e}	0,0335	

IC, intervalo de confianza; CMH, Cochran-Mantel-Haenszel; SLE, supervivencia libre de eventos; N/E, no estimable; N/A, no se alcanzó; TRO, tasa de respuesta objetiva; SG, supervivencia global.

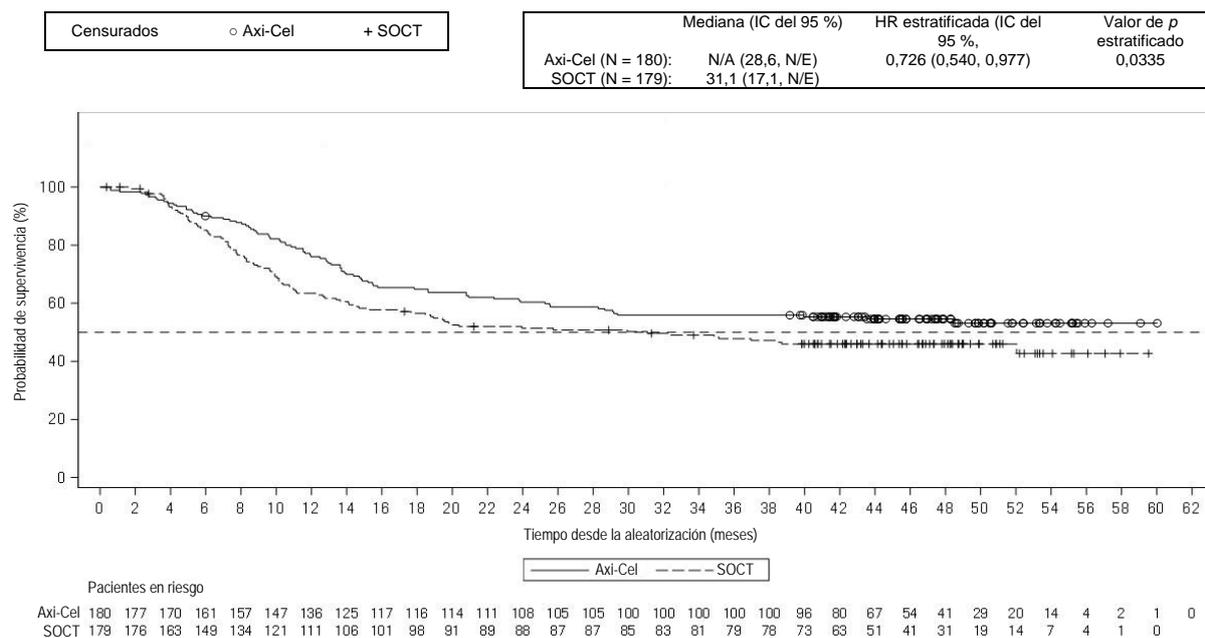
- Según la evaluación central realizada en el momento del análisis principal de la SLE
- Método de Kaplan-Meier
- Los valores de *p* son bilaterales. Prueba de log-rank estratificada o prueba de CMH estratificada con ajuste según la respuesta al tratamiento de primera línea (enfermedad refractaria primaria frente a recaída ≤6 meses después del tratamiento de primera línea frente a recaída >6 y ≤12 meses después del tratamiento de primera línea) y según el índice pronóstico internacional ajustado en función de la edad para el tratamiento de segunda línea (0 o 1 frente a 2 o 3)
- Según la evaluación realizada en el momento del análisis principal de la SG (cinco años después de la inclusión del primer paciente)
- Para el análisis principal de la SG el valor de *p* se compara con 0,0482, el límite de eficacia bilateral (nivel de significancia)

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de eventos en ZUMA-7



IC: intervalo de confianza; HR: hazard ratio; SOCT: estándar de tratamiento.

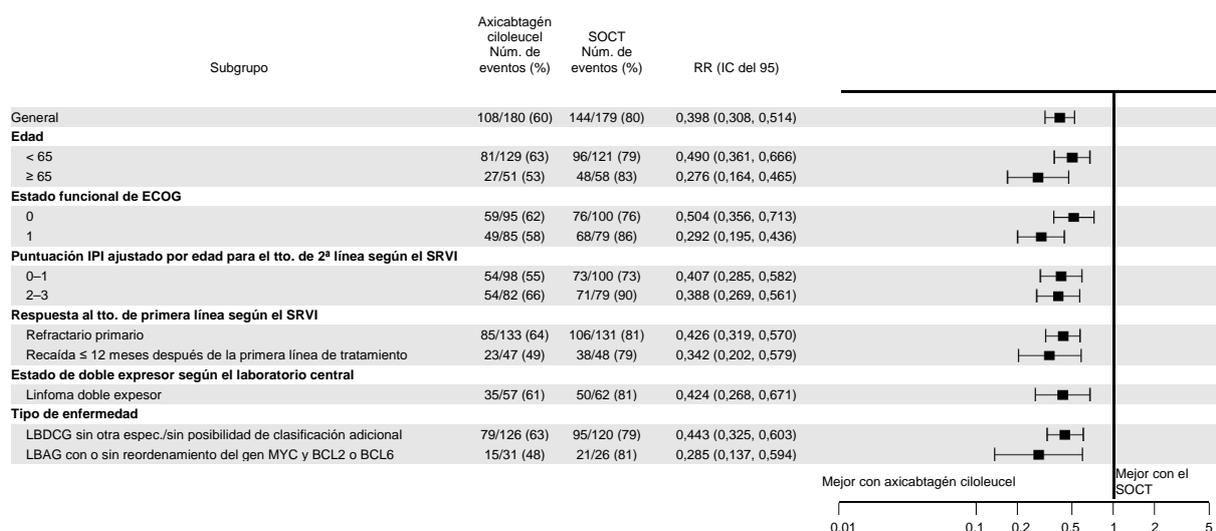
Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global en ZUMA-7



IC: intervalo de confianza; HR: hazard ratio; NE: no estimable; SOCT: estándar de tratamiento.

Nota: Los pacientes que no respondieron al SOCT podían recibir tratamiento posterior para el linfoma, incluido el tratamiento con células T CAR anti-CD19 ajeno al protocolo.

Figura 3. Forest Plot de supervivencia libre de eventos en subgrupos seleccionados en ZUMA-7



IC, intervalo de confianza; HR, Hazard ratio; SRVI, sistema de respuesta de voz/web interactivo; SOCT, estándar de tratamiento.

Nota: En el momento del análisis primario de SLE, se confirmó el tipo de enfermedad según el laboratorio central en 303 de los 359 pacientes y los demás pacientes fueron categorizados por el laboratorio central como sin confirmar, sin datos u otros.

El beneficio para la SG con Yescarta es uniforme en todos los subgrupos clínicamente relevantes.

LF refractario o en recaída después de tres o más líneas de tratamiento sistémico (ZUMA-5)

Se evaluó la eficacia y la seguridad de Yescarta en pacientes adultos con LF en un estudio multicéntrico de fase 2, abierto y de un solo grupo en pacientes con LF R/R según la clasificación de la OMS de 2016.

Fueron seleccionados pacientes de ≥ 18 años con enfermedad refractaria después de 2 o más líneas de tratamiento previo. El tratamiento previo debía haber incluido un anticuerpo monoclonal anti-CD20 combinado con un agente alquilante (el anticuerpo anti-CD20 en monoterapia no contó como línea de tratamiento para la selección de los pacientes). Los pacientes con EE (sin recaída) > 1 año después de la finalización del último tratamiento no se consideraron aptos para participar. Los pacientes con linfoma del SNC, antecedentes de TPH alogénico o que habían recibido tratamiento previo con células T CAR anti-CD19 o con otras células T modificadas genéticamente fueron excluidos del estudio. No se consideraron aptos para la participación aquellos pacientes con antecedentes de trastornos del SNC (como crisis convulsivas o isquemia cerebrovascular), pacientes con una fracción de eyección ventricular izquierda inferior a un 50 % o una saturación de oxígeno en aire ambiente inferior a un 92 %, o pacientes con enfermedad autoinmune que requiriesen inmunosupresión sistémica. El estudio excluyó a pacientes con infecciones activas o graves y pacientes con LF de grado 3b. La duración real del seguimiento fue de 25,9 meses (intervalo: de 0,3 a 44,3 meses, actualmente en curso). En la tabla 7 se presenta un resumen de los datos demográficos de los pacientes.

En el momento del análisis principal, se había reclutado a un total de 122 pacientes con LF (es decir, *sometidos a leucaféresis*), incluidos 75 pacientes que habían recibido 3 o más líneas de tratamiento previo. En el período entre la fecha de corte de los datos del análisis principal y la fecha de corte de los datos del análisis de seguimiento a los 24 meses, no se reclutó ni se trató con Yescarta a ningún paciente adicional con LF.

Tabla 7: Resumen de los datos demográficos de los pacientes con LF del ZUMA-5 (análisis a 24 meses)

Categoría	Todos los pacientes sometidos a leucaféresis (N = 122)	Todos los pacientes sometidos a leucaféresis con ≥ 3 líneas de tratamiento (N = 75*)
<i>Edad (años)</i>		
Mediana (mín., máx.)	60 (34, 79)	60 (34, 79)
≥ 65	30 %	31 %
Sexo masculino	60 %	63 %
<i>Raza</i>		
Blanca	93 %	93 %
Asiática	2 %	4 %
Negra	2 %	1 %
<i>Estado ECOG</i>		
0	63 %	59 %
1	37 %	41 %
Carga tumoral alta según lo definido por los criterios del GELF	52 %	57 %
Mediana del número de tratamientos previos (mín., máx.)	3 (1, 10)	4 (3, 10)
Pacientes con enfermedad refractaria a dos o más líneas de tratamiento	30 %	24 %
Pacientes con enfermedad en estadio III/IV	86 %	86 %
Pacientes con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos	25 %	29 %
Inhibidor previo de PI3K	26 %	40 %
Tiempo hasta la recaída < 24 meses desde el primer tratamiento de combinación de quimioterapia anti-CD20	54 %	51 %

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group (Grupo de Oncología Cooperativo de la Costa Este); GELF: Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires.

* Todos los pacientes con diagnóstico confirmado localmente, incluidos 60 pacientes con diagnóstico confirmado centralizado. Número de pacientes sometidos a leucaféresis (n = 75) y tratados (n = 73).

Yescarta se administró en forma de perfusión intravenosa única, con una dosis objetivo de 2×10^6 células T CAR anti-CD19/kg después de la administración de un tratamiento quimioterápico de linfodepleción que consiste en 500 mg/m² de ciclofosfamida por vía intravenosa y 30 mg/m² de fludarabina por vía intravenosa, ambas administradas en el quinto, cuarto y tercer día previo a la perfusión de Yescarta. Todos los pacientes fueron hospitalizados durante un mínimo de 7 días después de la perfusión de Yescarta para observación. La administración y el control de Yescarta es coherente entre el ZUMA-5 y el ZUMA-1.

El análisis principal se realizó cuando al menos 80 pacientes con LF reclutados consecutivamente tuvieron un seguimiento mínimo de 12 meses, desde la primera evaluación de la respuesta. La variable primaria fue la TRO. Las variables secundarias incluyeron la tasa de RC, TRO y RC en pacientes que recibieron 3 o más líneas de tratamiento previo, la DR, SG y SLP e incidencia de acontecimientos adversos. Tres de los 122 pacientes con LF reclutados en el momento del análisis principal no recibieron tratamiento, principalmente debido a inelegibilidad, porque experimentaron RC o debido a muerte antes del tratamiento.

Se realizó un análisis del seguimiento a los 24 meses cuando al menos 80 pacientes con FL tuvieron un seguimiento mínimo de 24 meses, después de la perfusión.

A partir del análisis de seguimiento a los 24 meses, ningún paciente adicional se sometió a leucaféresis ni fue tratado con Yescarta. No se produjeron fallos de fabricación. La mediana del tiempo desde la leucaféresis hasta la liberación del producto fue de 12 días (intervalo: de 10 a 37 días), la mediana del tiempo desde la leucaféresis hasta la recepción del producto fue de 17 días (intervalo: de 13 a 72 días), y la mediana del tiempo desde la leucaféresis hasta la perfusión de Yescarta fue de 27 días (intervalo: de 19 a 330 días). La mediana de la dosis fue de $2,0 \times 10^6$ células T CAR anti-CD19/kg.

En el momento del corte de datos del análisis principal, se había reclutado a 122 pacientes con LF. Entre los 75 pacientes con LF reclutados que habían recibido 3 o más líneas de tratamiento previo, la TRO fue del 91 % y la tasa de RC fue del 77 %.

El análisis de seguimiento a los 24 meses se realizó en los 122 pacientes con LF reclutados, y 119 de estos pacientes fueron tratados con Yescarta. Entre los 122 pacientes con LF reclutados, 75 habían recibido 3 o más líneas de tratamiento previo, lo que resultó en una TRO del 91 % y una tasa de RC del 77 %. La mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 1 mes (intervalo: de 0,8 a 3,1 meses), la mediana de la DR fue de 38,6 meses y la proporción de pacientes que respondieron al tratamiento y continuaron respondiendo en el mes 24 fue del 62 %. Veintinueve de los 75 pacientes con LF que habían recibido 3 o más líneas de tratamiento previo alcanzaron inicialmente una RP, 19 de los cuales lograron después una RC. El análisis de subgrupos incluyó la TRO en pacientes que fueron refractarios (88 %), puntuación FLIPI ≥ 3 (94 %), carga tumoral alta (91 %), progresión de la enfermedad en los 24 meses siguientes a la primera inmunoterapia (89 %) y tratamiento previo con inhibidor PI3K (90 %). Los principales resultados de eficacia para pacientes con LF con 3 o más líneas de tratamiento previo se resumen en la Tabla 8.

Tabla 8: Resumen de los resultados de eficacia para todos los pacientes con LF reclutados en el ZUMA-5 con 3 o más líneas de tratamiento previo (análisis a 24 meses)

Categoría	Todos los pacientes sometidos a leucaféresis (ITT) N = 75*
TRO ^a (%) [IC 95 %]	91 % (82, 96)
RC (%)	77 %
RP (%)	13 %
DR ^b , mediana en meses [IC 95 %] (intervalo)	38,6 (24,7, NE) (0,0, 38,6)
Respuesta en curso (n)	42
Tasa de remisión continua ^b % [IC 95 %]	
12 meses	79,5 (67,2, 87,6)
18 meses	75,5 (62,5, 84,6)
24 meses	67,6 (52,7, 78,7)

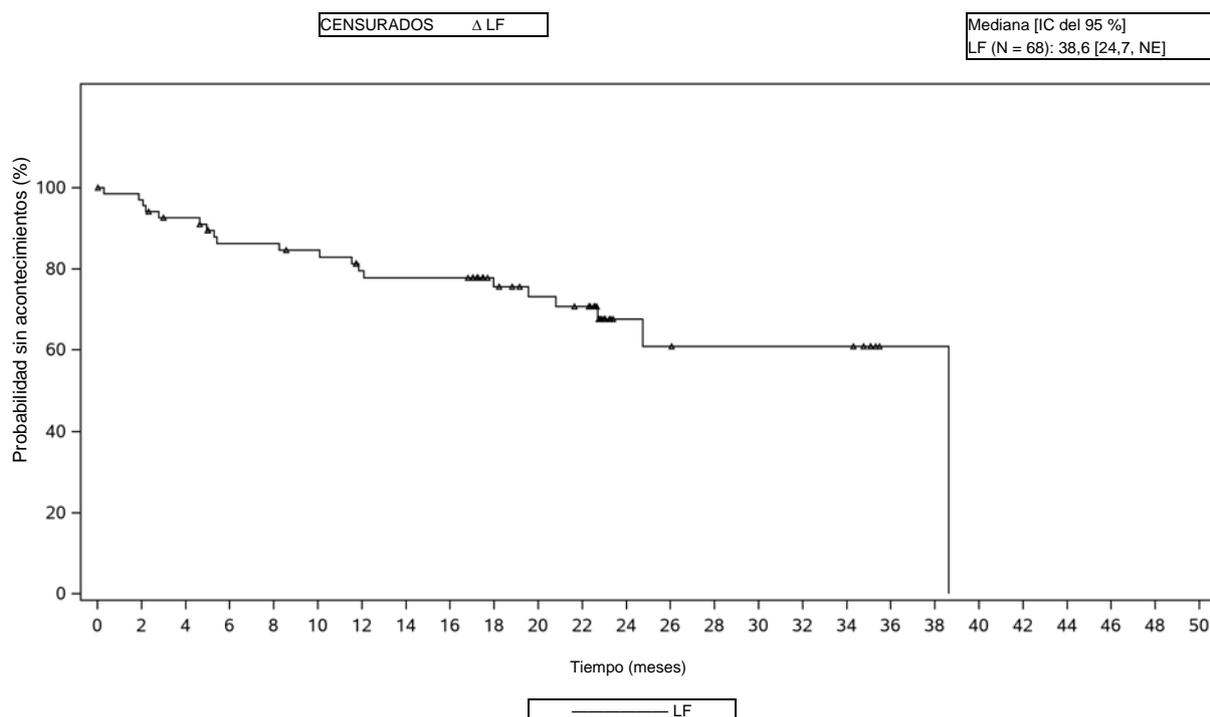
IC: intervalo de confianza; RC: respuesta completa; DR: duración de la respuesta; ITT: intención de tratar; NE: no estimable; TRO: respuesta objetiva; RP: respuesta parcial

a. Según la Clasificación de Lugano del Grupo de Trabajo Internacional (Cheson 2014), según la evaluación del Comité Independiente de Revisión de Radiología

b. Medida desde la fecha de la primera respuesta objetiva hasta la fecha de progresión o muerte

* Todos los pacientes con diagnóstico confirmado localmente, incluidos 60 pacientes con diagnóstico confirmado centralizado. Número de pacientes sometidos a leucaféresis (n = 75) y tratados (n = 73).

Figura 4 Kaplan Meier de DR en el conjunto de todos los pacientes sometidos a leucaféresis con respuesta objetiva (pacientes con LF con 3 o más líneas de tratamiento previo, análisis a 24 meses, comité de revisión independiente)



Sujetos en riesgo

LF 68 66 65 60 60 56 53 53 53 51 51 50 46 45 45 45 45 44 34 32 30 29 28 17 10 9 9 8 8 8 8 8 8 8 8 6 1 1 1 0

IC: intervalo de confianza; NE: no estimable.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Yescarta en todos los subgrupos de la población pediátrica en el tratamiento de neoplasias de células B maduras (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Yescarta se compone de células T autólogas humanas. Los productos residuales que se espera obtener son productos de degradación celular típicos resultantes de mecanismos normales de eliminación celular. Por lo tanto, se prevé que las células T CAR perfundidas se eliminen con el tiempo.

Cinética celular

Tras la perfusión de Yescarta, se observó una expansión rápida inicial de las células T CAR anti-CD19 seguida de una reducción hasta alcanzar casi los niveles iniciales al cabo de 3 meses. Las concentraciones máximas de células T CAR anti-CD19 se alcanzaron entre los primeros 7 y 14 días después del día de la perfusión de Yescarta. La edad (intervalo: de 21 a 80 años) y el sexo no tuvieron ningún efecto significativo en el AUC y la concentración máxima de Yescarta.

Entre los pacientes en el ZUMA-1, la mediana de la concentración plasmática máxima de células T CAR anti-CD19 fue de 38,3 células/ μ l (intervalo: de 0,8 a 1513,7 células/ μ l), que descendió hasta una mediana de 2,1 células/ μ l al cabo de 1 mes (intervalo: de 0 a 167,4 células/ μ l) y hasta una mediana de 0,4 células/ μ l (intervalo: de 0 a 28,4 células/ μ l) 3 meses después de la perfusión de Yescarta. Entre los pacientes en el ZUMA-7, la mediana de la concentración plasmática máxima de células T CAR anti-CD19 fue de 25,84 células/ μ l (intervalo: de 0,04 a 1173,25 células/ μ l), que en los pacientes evaluables descendió hasta aproximarse al valor inicial al cabo de 3 meses (0,35 células/ μ l; intervalo: de 0,00 a

28,44 células/ μ l), pero continuaron siendo detectables en 12 de 30 pacientes evaluables hasta 24 meses después del tratamiento.

Entre los pacientes con LF en el ZUMA-5, la mediana de la concentración plasmática máxima de células T CAR anti-CD19 fue de 37,6 células/ μ l (intervalo: de 0,5 a 1415,4 células/ μ l). La mediana del tiempo hasta la concentración plasmática máxima de células T CAR anti-CD19 fue de 8 días después de la perfusión (intervalo: de 8 a 371 días). A los 3 meses, las concentraciones de células T CAR anti-CD19 descendieron casi a las concentraciones iniciales hasta una mediana de 0,3 células/ μ l (intervalo: de 0 a 15,8 células/ μ l).

Entre los pacientes en el ZUMA-1, se ha establecido una asociación positiva entre la cantidad de células T CAR anti-CD19 en la sangre y la respuesta objetiva (RC o RP). La mediana de las concentraciones máximas de células T CAR anti-CD19 en pacientes que alcanzaron respuesta (n = 71) fue un 216 % más elevada que los valores correspondientes de los pacientes que no alcanzaron respuesta (n = 25) (43,6 células/ μ l frente a 20,2 células/ μ l). La mediana del AUC_{0-28} en pacientes que alcanzaron respuesta (n = 71) fue un 253 % más elevada que los valores correspondientes en pacientes que no alcanzaron respuesta (n = 25) (562 días \times células/ μ l frente a 222 días \times células/ μ l).

Entre los pacientes en el ZUMA-7, se ha establecido una asociación positiva entre la cantidad de células T CAR anti-CD19 en la sangre y la respuesta objetiva (RC o RP). La mediana de las concentraciones máximas de células T CAR anti-CD19 en pacientes que alcanzaron respuesta (n = 142) fue un 275 % más elevada que los valores correspondientes de los pacientes que no alcanzaron respuesta (n = 20) (28,9 células/ μ l frente a 10,5 células/ μ l). La mediana del AUC_{0-28} en pacientes que alcanzaron respuesta (n = 142) fue aproximadamente un 417 % más elevada que los valores correspondientes en pacientes que no alcanzaron respuesta (n = 20) (292,9 días \times células/ μ l frente a 70,1 días \times células/ μ l).

Entre los pacientes en el ZUMA-5, la mediana de la concentración plasmática máxima de células T CAR anti-CD19 en los pacientes que respondieron al tratamiento (n = 112) frente a los que no respondieron (n = 5) fue de 38,0 células/ μ l y de 31,3 células/ μ l, respectivamente. La mediana de AUC_{0-28} en los pacientes que respondieron al tratamiento frente a los que no respondieron fue de 454,8 células/ μ l \cdot días y 247,1 células/ μ l \cdot días, respectivamente.

No se realizaron estudios en pacientes con insuficiencia renal y hepática con Yescarta.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Yescarta contiene células T humanas modificadas genéticamente; por lo tanto, no se dispone de ensayos representativos *in vitro* ni de modelos *ex vivo* o *in vivo* que reflejen con exactitud las propiedades toxicológicas del producto de origen humano. Por consiguiente, no se han realizado estudios de toxicidad tradicionales para el desarrollo de fármacos.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad o de genotoxicidad con Yescarta.

No se han realizado estudios para evaluar los efectos de Yescarta sobre la fertilidad, la reproducción y el desarrollo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cryostor CS10 (contiene DMSO)
Cloruro de sodio
Albúmina humana

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

1 año

Yescarta, una vez descongelado por completo, tiene una estabilidad de hasta 3 horas a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C). Sin embargo, se debe comenzar la perfusión de Yescarta en los 30 minutos siguientes a la descongelación total, y el tiempo total para la perfusión no debe superar los 30 minutos.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Yescarta se debe conservar en la fase de vapor del nitrógeno líquido (≤ -150 °C) y debe permanecer congelado hasta que el paciente esté listo para el tratamiento, a fin de garantizar la disponibilidad de células autólogas vivas y viables para administrarlas al paciente. El medicamento descongelado no se debe volver a congelar.

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Bolsa de etilvinilacetato (EVA) para criomacemamiento con un tubo de extensión sellado y dos puertos perforables, que contiene 68 ml de dispersión celular, aproximadamente.

Cada bolsa para criomacemamiento se envasa de forma individual en un contenedor de transporte.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La irradiación podría provocar la inactivación del producto.

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

En el centro de administración, Yescarta se debe transportar en recipientes cerrados, a prueba de rotura y fugas.

Este medicamento contiene células sanguíneas humanas. Los profesionales sanitarios que manipulen Yescarta deben tomar las precauciones adecuadas (usar guantes y protección ocular) para evitar la posible transmisión de enfermedades infecciosas.

Preparación previa a la administración

- Compruebe que la identificación (ID) del paciente coincide con los identificadores del paciente del contenedor de Yescarta.
- No se debe sacar la bolsa para perfusión de Yescarta del contenedor metálico si la información de la etiqueta específica del paciente no corresponde al paciente que se va a tratar.
- Una vez confirmada la ID del paciente, saque la bolsa para perfusión de Yescarta del contenedor metálico.
- Compruebe que la información del paciente en la etiqueta del contenedor metálico coincide con la de la etiqueta de la bolsa para perfusión.
- Inspeccione la bolsa para perfusión para comprobar la integridad del envase antes de su descongelación. Si la bolsa para perfusión está dañada, siga las directrices locales para el tratamiento de residuos de material de origen humano (o contacte con Kite de forma inmediata).

Descongelación

- Introduzca la bolsa para perfusión en una segunda bolsa.
- Descongele Yescarta a una temperatura aproximada de 37 °C, calentándola al baño maría o mediante descongelado en seco, hasta que no haya hielo visible en la bolsa para perfusión. Mezcle suavemente el contenido de la bolsa para perfusión para eliminar los agregados celulares. En el caso de que continúe habiendo agregados celulares visibles, siga mezclando suavemente el contenido de la bolsa para perfusión. Los agregados celulares pequeños se deben eliminar con un suave mezclado manual. Yescarta no se debe lavar, centrifugar ni volver a suspender en un medio nuevo antes de la perfusión. La descongelación tarda entre 3 y 5 minutos aproximadamente.
- Una vez descongelado, Yescarta es estable a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C) hasta 3 horas. Sin embargo, se debe comenzar la perfusión de Yescarta en los 30 minutos siguientes a la descongelación total.

Administración

- No se debe usar un filtro de leucodepleción.
- Se debe comprobar que tocilizumab y el equipo para emergencias se encuentran disponibles antes de la perfusión y durante el período de monitorización del paciente. En el caso excepcional de que tocilizumab no esté disponible debido a un desabastecimiento que figure en el catálogo de desabastecimientos de la Agencia Europea de Medicamentos, asegúrese de que están disponibles otras medidas alternativas adecuadas para tratar el SLC en lugar de tocilizumab antes de la perfusión.
- Yescarta es solo para uso autólogo.
- La identidad del paciente debe coincidir con los identificadores de paciente de la bolsa para perfusión de Yescarta.
- Para la administración de Yescarta se recomienda un acceso venoso central.
- Antes de la perfusión se deben cebar las vías para la administración con solución inyectable estéril de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) (0,154 mmol de sodio por ml).
- Se debe perfundir el contenido total de la bolsa para perfusión de Yescarta en un periodo de 30 minutos, ya sea por gravedad o mediante una bomba peristáltica.
- Durante la perfusión de Yescarta agite suavemente la bolsa para perfusión para prevenir los agregados celulares.
- Tras la perfusión de todo el contenido de la bolsa para perfusión, se debe aclarar la bolsa para perfusión y la vía de administración con 10 a 30 ml de solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) a la misma velocidad que la perfusión cebando hacia atrás, para asegurarse de que se ha administrado todo el contenido de la bolsa de Yescarta.

Medidas que deben adoptarse en caso de exposición accidental

En caso de exposición accidental, se deben seguir las directrices locales sobre la manipulación de material de origen humano. Se deben descontaminar con un desinfectante adecuado las superficies de trabajo y los materiales que hayan podido estar en contacto con Yescarta.

Precauciones que se deben tomar en la eliminación del medicamento

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Kite Pharma EU B.V.
Tufsteen 1
2132 NT Hoofddorp
Países Bajos

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1299/001

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

Fecha de la primera autorización: 23/agosto/2018
Fecha de la última renovación: 24/julio/2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes del principio activo biológico

Kite Pharma, Inc.
2355 Utah Avenue
El Segundo
California
CA 90245
Estados Unidos

Kite Pharma EU B.V.
Tufsteen 1
2132 NT Hoofddorp
Países Bajos

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Kite Pharma EU B.V.
Tufsteen 1
2132 NT Hoofddorp
Países Bajos

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107 quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o

como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Puntos clave:

Disponibilidad de tocilizumab y cualificación del centro

El TAC garantizará que los hospitales y los centros asociados que dispensan Yescarta estén cualificados conforme al programa de distribución de control acordado:

- garantizando el acceso in situ inmediato a una dosis de tocilizumab para cada paciente antes de la perfusión de Yescarta. El centro donde se administra el tratamiento debe tener acceso a una dosis adicional de tocilizumab en un plazo de 8 horas después de cada dosis previa. En el caso excepcional de que tocilizumab no esté disponible debido a un desabastecimiento que figure en el catálogo de desabastecimientos de la Agencia Europea de Medicamentos, garantizando que estén disponibles en el centro otras medidas alternativas adecuadas para tratar el SLC en lugar de tocilizumab.
- garantizando que los profesionales sanitarios implicados en el tratamiento del paciente hayan completado el programa informativo.
- Como parte de la formación de cualificación del centro, garantizando que los profesionales sanitarios sean conscientes de la necesidad de ponerse en contacto con el TAC para obtener recomendaciones para la recogida de muestras tumorales y la realización de pruebas tras el desarrollo de una neoplasia maligna secundaria de células T.

Programa informativo -Previo al lanzamiento de Yescarta en cada Estado Miembro, el TAC debe acordar el contenido y el formato de los materiales informativos con la autoridad nacional competente.

Programa informativo para profesionales sanitarios

El TAC se asegurará de que en cada estado miembro donde se comercializa Yescarta, a todos los profesionales sanitarios implicados en la prescripción, dispensación y administración de Yescarta se les proporcione un documento de guía para:

- facilitar la identificación del SLC y las reacciones adversas neurológicas graves;
- facilitar el manejo del SLC y las reacciones adversas neurológicas graves;
- asegurar una monitorización adecuada del SLC y de las reacciones adversas neurológicas graves;
- facilitar la comunicación de toda la información pertinente a los pacientes;
- asegurar que las reacciones adversas se notifiquen de forma apropiada y adecuada;
- asegurar que está disponible en el centro al menos 1 dosis de tocilizumab para cada paciente, antes de tratar al paciente; en el caso excepcional de que tocilizumab no esté disponible debido a un desabastecimiento que figure en el catálogo de desabastecimientos de la Agencia Europea de Medicamentos, asegurar que están disponibles en el centro otras medidas alternativas adecuadas para tratar el SLC.

Programa informativo para pacientes

Para informar y explicar a los pacientes:

- los riesgos del SLC y de las reacciones adversas neurológicas graves, asociadas al tratamiento con Yescarta;
- la necesidad de notificar los síntomas de inmediato al médico que le trata;
- la necesidad de permanecer en un lugar próximo a un centro médico cualificado donde se administró Yescarta al menos durante las 4 semanas posteriores a la perfusión de Yescarta;
- la necesidad de llevar la tarjeta de información para el paciente en todo momento

- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Estudio posautorización de seguridad (EPAS) no intervencionista: Con el fin de evaluar el perfil de seguridad, incluida la seguridad a largo plazo en pacientes con neoplasias malignas de linfocitos B tratados con axicabtagén ciloleucel en el entorno de poscomercialización, el solicitante debe realizar y presentar un estudio basado en un registro.	<ul style="list-style-type: none"> •Actualizar los informes: Informes de seguridad anuales e informes intermedios de 5 años •Informe final de los resultados del estudio: junio de 2043

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE EXTERNO (CONTENEDOR)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Yescarta 0,4 – 2×10^8 células dispersión para perfusión
axicabtagén ciloleucel (células T CAR + viables)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Células T autólogas transducidas con un vector retroviral que codifica un receptor de antígeno quimérico (CAR) CD28/CD3-zeta anti-CD19 con una dosis objetivo de 2×10^6 células T CAR positivas anti-CD19 viables/kg. Este medicamento contiene células de origen humano.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: Cryostor CS10 (contiene DMSO), albúmina humana, cloruro de sodio. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Dispersión para perfusión.

Una bolsa para perfusión.

Contenido: 68 ml de dispersión celular, aproximadamente.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

No irradiar.

Mezclar suavemente el contenido de la bolsa durante la descongelación.

NO use un filtro de leucodepleción.

ATENCIÓN. Antes de la perfusión, compruebe la ID del paciente.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Solo para vía intravenosa.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Solo para uso autólogo.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar congelado en la fase vaporosa del nitrógeno líquido a ≤ -150 °C.
No volver a congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Este medicamento contiene células sanguíneas humanas. El medicamento que no se utilice o el material de desecho deben eliminarse de conformidad con las directrices locales sobre la manipulación de residuos de materiales de origen humano.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Kite Pharma EU B.V.
Tufsteen 1
2132 NT Hoofddorp
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1299/001

13. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO

Lote:
ID del paciente de Kite:
ID adicional del paciente:
Nombre del paciente:
Fecha de nacimiento del paciente:
SEC:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

No procede

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

No procede

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

BOLSA PARA PERFUSIÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Yescarta 0,4 – 2×10^8 células dispersión para perfusión
axicabtagén ciloleucel (células T CAR + viables)
Vía intravenosa.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO

Lote:
ID del paciente de Kite:
ID adicional del paciente:
Nombre del paciente:
Fecha de nacimiento del paciente:

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

Una bolsa para perfusión.
Contenido: aproximadamente 68 ml de dispersión celular.

6 OTROS

Solo para uso autólogo.
Compruebe la ID del paciente.

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Yescarta 0,4 – 2 × 10⁸ células dispersión para perfusión axicabtagén ciloleucel (células T CAR + viables)

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Su médico le entregará una tarjeta de información para el paciente. Lea la tarjeta atentamente y siga las instrucciones.
- Muestre siempre la tarjeta de información para el paciente al médico o enfermero que le trate o si acude al hospital.
- Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Yescarta y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren Yescarta
3. Cómo se administra Yescarta
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Yescarta
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Yescarta y para qué se utiliza

Yescarta es un medicamento de terapia génica que se utiliza para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) agresivo, linfoma B primario mediastínico de células grandes (LBPM) y linfoma folicular (LF) que afectan al tejido linfático (parte del sistema inmunológico), que a su vez afecta a un tipo de glóbulos blancos denominados células B y a otros órganos del cuerpo. La acumulación excesiva en los tejidos de estos glóbulos blancos anómalos es la causa de los síntomas que pueda tener.

El medicamento se prepara de manera específica para usted, como una administración única de sus propios glóbulos blancos modificados.

Cómo funciona Yescarta

Los glóbulos blancos se extraen de su sangre y se modifican genéticamente, de modo que puedan dirigirse a las células cancerosas en su organismo. Cuando le administren la perfusión de Yescarta en su sangre, los glóbulos blancos modificados destruirán las células cancerosas.

2. Qué necesita saber antes de que le administren Yescarta

No le deben administrar Yescarta:

- si es alérgico a axicabtagén ciloleucel o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si no puede recibir un tratamiento, denominado quimioterapia de linfodepleción, que reduce el número de glóbulos blancos en la sangre (consulte también la sección 3, Cómo se administra Yescarta).

Advertencias y precauciones

Yescarta se prepara a partir de sus propios glóbulos blancos y solo se le debe administrar a usted (uso autólogo).

Antes de que le administren Yescarta debe consultar a su médico si:

- tiene problemas del sistema nervioso (como convulsiones, ictus o pérdida de memoria).
- tiene problemas renales.
- tiene un número bajo de células sanguíneas (recuentos sanguíneos).
- le han realizado un trasplante de progenitores hematopoyéticos en los últimos 4 meses.
- tiene algún problema de pulmón, corazón o tensión arterial (baja o elevada).
- tiene signos o síntomas de enfermedad del injerto contra el huésped. Esto sucede cuando las células trasplantadas atacan su cuerpo, causando síntomas como erupción, náuseas, vómitos, diarrea y heces con sangre.
- observa que los síntomas de su cáncer están empeorando. Si tiene linfoma, pueden incluir fiebre, sensación de debilidad, sudores nocturnos, pérdida de peso repentina.
- tiene una infección. Se tratará la infección antes de administrar la perfusión de Yescarta.
- ha tenido hepatitis B, hepatitis C o infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Si alguno de los anteriores se refiere a usted (o no está seguro), consulte a su médico antes de que le administren Yescarta. Es posible que el médico tenga que proporcionarle atención médica especial durante el tratamiento con Yescarta.

Análisis y comprobaciones

Antes de que le administren Yescarta su médico:

- Examinará sus pulmones, su corazón y sus riñones, y comprobará su presión arterial.
- Buscará signos de infección o inflamación; y decidirá si necesita tratamiento antes de que le administren Yescarta.
- Comprobará si su cáncer está empeorando.
- Buscará signos de enfermedad del injerto contra el huésped que se puedan presentar después de un trasplante. Esta se produce cuando las células trasplantadas atacan a su organismo, lo que causa síntomas como erupción, náuseas, vómitos, diarrea y deposiciones con sangre.
- Comprobará el ácido úrico y la cantidad de células cancerosas que hay en su sangre. Esto demostrará si es probable que desarrolle una complicación denominada *síndrome de lisis tumoral*. Es posible que se le administren medicamentos para ayudar a prevenir la complicación.
- Comprobará si tiene hepatitis B, hepatitis C o infección por el VIH.
- Comprobará si le vacunaron en las últimas 6 semanas o si está planificando que le administren una vacuna en los próximos meses.
- Comprobará si ha recibido un tratamiento previo que se une a la proteína denominada CD19.

En ocasiones, puede que no sea posible administrar el tratamiento previsto con Yescarta. Si la administración de la perfusión de Yescarta se retrasa más de 2 semanas después de que haya recibido quimioterapia de linfodepleción, puede que usted tenga que recibir quimioterapia de linfodepleción adicional (ver también la sección 3, Cómo se administra Yescarta).

Después de que le administren Yescarta

Si nota cualquiera de los siguientes síntomas, informe a su médico o enfermero o busque ayuda urgente inmediatamente:

- Escalofríos, cansancio extremo, debilidad, mareos, dolor de cabeza, tos, dificultad para respirar o ritmo cardíaco acelerado; estos pueden ser síntomas de una complicación denominada *síndrome de liberación de citocinas*. Tómese la temperatura dos veces al día durante 3 a 4 semanas después del tratamiento con Yescarta. Si su temperatura es alta, consulte a su médico de inmediato.

- Convulsiones, temblores o dificultad para hablar o alteración del habla, pérdida de consciencia o niveles reducidos de consciencia, confusión y desorientación, pérdida del equilibrio o de la coordinación.
- Fiebre (p. ej., temperatura superior a 38 °C), que puede ser síntoma de infección.
- Cansancio extremo, debilidad y dificultad para respirar, que pueden ser síntomas de niveles bajos de glóbulos rojos.
- Hemorragia o aparición de hematomas con facilidad, que pueden ser síntomas de niveles bajos de un tipo de células sanguíneas denominadas plaquetas.
- Visión borrosa, pérdida de la visión o visión doble, dificultad para hablar, debilidad o torpeza de un brazo o una pierna, un cambio en la forma de caminar o problemas de equilibrio, cambios de personalidad, cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación que conduzcan a confusión. Todos ellos pueden ser síntomas de una enfermedad cerebral grave y potencialmente mortal conocida como leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Estos síntomas pueden comenzar varios meses después de terminar el tratamiento y suelen desarrollarse de forma lenta y gradual durante semanas o meses. Es importante que sus familiares o cuidadores también sean conscientes de estos síntomas, ya que podrían detectar síntomas de los que usted no fuera consciente.

Si se encuentra en alguna de estas circunstancias (o si no está seguro), consulte a su médico o enfermero.

Su médico comprobará los recuentos sanguíneos con frecuencia ya que el número de células sanguíneas y de otros componentes de la sangre puede disminuir.

Puede que se le pida que se inscriba en un registro durante al menos 15 años con el fin de entender mejor los efectos a largo plazo de Yescarta.

No done sangre, órganos, tejidos o células para trasplante.

Niños y adolescentes

No se debe administrar Yescarta a niños y adolescentes menores de 18 años ya que Yescarta no se ha estudiado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Yescarta

Informe a su médico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Antes de que le administren Yescarta, informe a su médico o enfermero si está tomando cualquier medicamento que debilite el sistema inmunológico, como los corticoesteroides, ya que estos medicamentos pueden interferir en el efecto de Yescarta.

No le deben administrar determinadas vacunas denominadas vacunas con virus vivos, en particular:

- Durante las 6 semanas previas a que le administren el ciclo corto de quimioterapia (denominada quimioterapia de linfodepleción) para preparar su cuerpo para las células de Yescarta.
- Durante el tratamiento con Yescarta.
- Después del tratamiento mientras se recupera el sistema inmunológico.

Consulte a su médico si necesita alguna vacuna.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de que le administren este medicamento. Esto se debe a que se desconocen los efectos de Yescarta en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, y puede dañar al feto o al lactante.

- Si está embarazada o cree que podría estar embarazada después del tratamiento con Yescarta, consulte a su médico de inmediato.

- Se le realizará una prueba del embarazo antes de que comience el tratamiento. Yescarta solo se puede administrar si los resultados muestran que no está embarazada.

Hable con su médico sobre el embarazo si recibió Yescarta.

Conducción y uso de máquinas

Algunas personas pueden sentirse cansadas, mareadas o experimentar temblores después de la administración de Yescarta. Por tanto, no conduzca ni utilice maquinaria pesada hasta por lo menos 8 semanas después de la perfusión o hasta que su médico confirme que se ha recuperado por completo.

Yescarta contiene sodio, dimetilsulfóxido (DMSO) y gentamicina residual

Este medicamento contiene 300 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada bolsa para perfusión. Esto equivale al 15 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

Este medicamento contiene DMSO y gentamicina residual, que pueden provocar reacciones de tipo alérgico graves.

3. Cómo se administra Yescarta

Yescarta siempre le será administrado por un profesional sanitario. Se administra por goteo (perfusión) en una vena (vía intravenosa).

- Dado que Yescarta se prepara a partir de sus propios glóbulos blancos, se le extraerán sus células a fin de preparar su medicamento. Su médico le extraerá un poco de sangre con un catéter colocado en su vena (procedimiento denominado leucaféresis). Se separan algunos glóbulos blancos de la sangre y el resto de la sangre se devuelve a la vena. Esto puede tardar de 3 a 6 horas y puede ser necesario repetirlo.
- Sus glóbulos blancos se envían para preparar Yescarta. Por lo general, tardará de 3 a 4 semanas en recibir su tratamiento con Yescarta, pero el tiempo puede variar.

Otros medicamentos administrados antes del tratamiento con Yescarta

Durante los 30 a 60 minutos antes de que le administren Yescarta, es posible que le administren otros medicamentos. Esto sirve para ayudar a prevenir reacciones a la perfusión y fiebre. Estos otros medicamentos pueden incluir:

- Paracetamol.
- Un antihistamínico como difenhidramina.

Antes de recibir Yescarta, le administrarán otros medicamentos, como quimioterapia de linfodepleción, para que los glóbulos blancos modificados en Yescarta se puedan multiplicar en su cuerpo una vez le administren el medicamento.

Su médico o enfermero comprobarán con detenimiento que el medicamento que se le va a administrar le pertenece a usted.

Cómo se administra Yescarta

Yescarta siempre le será administrado por un médico en un centro de tratamiento cualificado.

- Yescarta se administra en una dosis única.
- Su médico o enfermero le administrará una perfusión única de Yescarta a través de un catéter colocado en una vena (perfusión intravenosa) durante unos 30 minutos.
- Yescarta es una versión genéticamente modificada de sus glóbulos blancos. El profesional sanitario responsable de su tratamiento tomará, por tanto, las precauciones adecuadas (usar guantes y protección ocular) para evitar una posible transmisión de enfermedades infecciosas y seguirá las directrices locales sobre la manipulación de residuos de material de origen humano para limpiar o eliminar cualquier material que haya estado en contacto con Yescarta.

Solo debe recibir la perfusión de Yescarta en un centro de tratamiento cualificado y recibir el alta en el momento en que su médico considere que usted se encuentra en condiciones para volver a casa. El médico le puede realizar análisis de sangre para detectar posibles efectos adversos.

Después de que se administre Yescarta

- Debe quedarse en un lugar próximo al hospital como le ha comentado su médico al menos durante las 4 semanas posteriores a que le hayan administrado Yescarta. Su médico le recomendará que vuelva al hospital a diario durante al menos 7 días y considerará si necesita quedarse hospitalizado durante los primeros 7 días después de la perfusión. Esto es para que su médico pueda comprobar si su tratamiento está funcionando y ayudarle si presenta algún efecto adverso.

Si falta a una cita

Llame a su médico o al centro de tratamiento cualificado lo antes posible para concertar otra cita.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Yescarta puede provocar efectos adversos relacionados con el sistema inmunológico o el sistema nervioso. Yescarta también puede aumentar el riesgo de contraer una infección. Estos efectos adversos pueden ser graves o potencialmente mortales, e incluso pueden causar la muerte.

Informe inmediatamente a su médico si tiene alguno de los siguientes efectos adversos después de que le administren Yescarta, ya que puede necesitar tratamiento médico urgente:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Fiebre, escalofríos, presión arterial baja que puede dar lugar a síntomas como mareo o vahído, latidos cardíacos rápidos, latidos cardíacos irregulares (arritmia), nivel bajo de oxígeno en la sangre que puede provocar falta de aliento o dificultad para respirar. Estos pueden ser signos de una enfermedad grave denominada síndrome de liberación de citocinas).
- Pérdida de consciencia o disminución del nivel de consciencia, confusión o pensamiento desorganizado, pérdida de memoria, dificultad para hablar o habla arrastrada, dificultad para comprender el habla debido a alteraciones de la función cerebral (encefalopatía). Otros signos de temblor involuntaria (temblor), confusión repentina con agitación, desorientación, alucinaciones o irritabilidad (delirio), falta de energía o fuerza, debilidad muscular, dificultad para moverse (disfunción motora).
- Sensación de calor, fiebre, escalofríos o tiritona, que pueden ser signos de infección (incluida infección bacteriana o vírica). Las infecciones se pueden deber a un número anormalmente bajo de leucocitos o a un nivel bajo de anticuerpos llamados "inmunoglobulinas" en la sangre, que ayudan a combatir las infecciones.

Otros efectos secundarios graves que requieren asistencia médica inmediata son:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Ataques (crisis, incluidas crisis que pueden ser prolongadas y potencialmente mortales).
- Parada repentina e inesperada del corazón (parada cardíaca) o fallo cardíaco.
- Coágulos de sangre: los síntomas pueden incluir dolor en el pecho o en la parte superior de la espalda, dificultad para respirar, tos con sangre o dolor tipo cólico, hinchazón en una sola pierna, piel caliente y oscurecida alrededor de la zona dolorida.
- Incapacidad para respirar por sí mismo (insuficiencia respiratoria).
- Insuficiencia renal que hace que su cuerpo retenga líquidos.

- Acumulación de líquidos en los pulmones (edema pulmonar) que puede provocar dificultad para respirar.

Poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas)

- Estado de inflamación sistémica grave cuyos síntomas pueden incluir fiebre, erupción, aumento del tamaño del hígado, el bazo y los ganglios linfáticos.
- Funcionamiento inadecuado de al menos 2 órganos (p. ej., hígado, pulmones y riñones) que requiere tratamiento y/o procedimientos médicos para restablecer el funcionamiento normal de los órganos.

Otros posibles efectos adversos

Se han notificado los siguientes efectos adversos adicionales con Yescarta:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Disminución del número de glóbulos rojos (células que transportan oxígeno): los síntomas pueden incluir cansancio extremo con pérdida de energía.
- Número bajo de células que ayudan a coagular la sangre (trombocitopenia): los síntomas pueden incluir sangrado o hematomas excesivos o prolongados.
- Niveles bajos de sodio o fosfato observados en los análisis de sangre.
- Niveles elevados de ácido úrico o azúcar (glucosa) observados en los análisis de sangre.
- Apetito disminuido.
- Dificultad para dormir.
- Cefalea.
- Mareo.
- Latidos cardíacos rápidos.
- Latido irregular del corazón (arritmia).
- Tensión arterial baja.
- Tensión arterial elevada.
- Tos.
- Náusea, estreñimiento, diarrea, dolor abdominal, vómitos.
- Aumento de las enzimas hepáticas observado en los análisis de sangre.
- Erupción cutánea o problemas cutáneos.
- Dolores musculares y articulares, dolor de espalda.
- Acumulación de líquidos en los tejidos (edema) que puede provocar hinchazón, aumento de peso y disminución de la producción de orina.
- Cansancio extremo.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Infección fúngica.
- Alteración de la capacidad de la sangre para formar coágulos (coagulopatía): los síntomas pueden incluir sangrado o hematomas excesivos o prolongados.
- Hipersensibilidad: síntomas como erupción, habón urticarial, picazón, hinchazón y anafilaxia.
- Niveles bajos de albúmina, potasio o calcio observados en los análisis de sangre.
- Deshidratación.
- Pérdida de peso.
- Ansiedad.
- Trastornos del estado de ánimo.
- Pérdida del control de los movimientos corporales.
- Debilidad o incapacidad para mover un lado del cuerpo, lo que dificulta realizar actividades cotidianas como comer o vestirse.
- Pérdida del movimiento de los músculos de la cara.
- Dolor en las manos o los pies.
- Espasmo muscular.
- Cambios en la visión que dificultan ver las cosas (alteración visual).
- Nivel bajo de oxígeno en sangre.
- Líquido alrededor de los pulmones (derrame pleural).
- Falta de aliento, dificultad para respirar.

- Inflamación nasal.
- Boca seca, dificultad para tragar.
- Niveles altos de bilirrubina observados en los análisis de sangre.
- Reacciones relacionadas con la perfusión: síntomas como mareos o desmayos, enrojecimiento, erupción cutánea, picor, fiebre, dificultad para respirar o vómitos, dolor abdominal y diarrea.
- Dolor.

Poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas)

- Parálisis de las cuatro extremidades.
- Inflamación de la médula espinal que puede causar parálisis parcial o total de las extremidades y el tronco.
- Dificultad para entender los números.
- Debilidad en las piernas o los brazos.
- Degradación del tejido muscular que provoca la liberación de fibras musculares en la sangre.

Si nota cualquiera de los efectos adversos arriba mencionados, informe a su médico inmediatamente. No intente tratar sus síntomas con otros medicamentos sin consultar con su médico.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Yescarta

Esta información está destinada únicamente a médicos.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del contenedor y la bolsa para perfusión después de «CAD».

Se debe conservar congelado en la fase vaporosa del nitrógeno líquido ≤ -150 °C hasta el momento de la descongelación para su uso.

No vuelva a congelar.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Yescarta

- El principio activo es axicabtagén ciloleucel. Cada bolsa para perfusión individual específica de cada paciente contiene una dispersión de células T CAR anti-CD19 en 68 ml, aproximadamente, para una dosis objetivo de 2×10^6 células T CAR positivas anti-CD19 viables/kg.
- Los demás componentes (excipientes) son: Cryostor CS10 (contiene DMSO), cloruro de sodio, albúmina humana. Ver sección 2 “Yescarta contiene sodio, dimetilsulfóxido (DMSO) y gentamicina residual”.

Este medicamento contiene células sanguíneas humanas modificadas genéticamente.

Aspecto del producto y contenido del envase

Yescarta es una dispersión para perfusión de transparente a opaca, de color blanca a roja, que se suministra en una bolsa para perfusión envasada de forma individual en un contenedor metálico. Una bolsa para una perfusión contiene 68 ml de dispersión celular, aproximadamente.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Kite Pharma EU B.V.
Tufsteen 1
2132 NT Hoofddorp
Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113700

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y tratamientos.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Es importante que lea todo el contenido relativo a este procedimiento antes de administrar Yescarta.

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

En el centro de administración, Yescarta se debe transportar en recipientes cerrados, a prueba de rotura y fugas.

Este medicamento contiene células sanguíneas humanas. Los profesionales sanitarios que manipulen Yescarta deben tomar las precauciones adecuadas (llevar guantes y protección ocular) para evitar una posible transmisión de enfermedades infecciosas.

Se deben descontaminar con un desinfectante adecuado las superficies de trabajo y los materiales que hayan podido estar en contacto con Yescarta.

Preparación previa a la administración

- Compruebe que la identificación (ID) del paciente coincide con los identificadores del paciente del contenedor de Yescarta.
- No se debe sacar la bolsa para perfusión de Yescarta del contenedor metálico si la información de la etiqueta específica del paciente no corresponde al paciente que se va a tratar.
- Una vez confirmada la ID del paciente, saque la bolsa para perfusión de Yescarta del contenedor metálico.
- Compruebe que la información del paciente en la etiqueta del contenedor metálico coincide con la de la etiqueta de la bolsa para perfusión.
- Inspeccione la bolsa para perfusión para comprobar la integridad del envase antes de su descongelación. Si la bolsa para perfusión está dañada, siga las directrices locales para el tratamiento de residuos de material de origen humano (o contacte con Kite de forma inmediata).

Descongelación

- Introduzca la bolsa para perfusión en una segunda bolsa.
- Descongele Yescarta a una temperatura aproximada de 37 °C, calentándola al baño maría o mediante descongelado en seco, hasta que no haya hielo visible en la bolsa para perfusión. Mezcle suavemente el contenido de la bolsa para perfusión para eliminar los agregados celulares. En el caso de que continúe habiendo agregados celulares visibles, siga mezclando suavemente el contenido de la bolsa para perfusión. Los agregados celulares pequeños se deben eliminar con un suave mezclado manual. Yescarta no se debe lavar, centrifugar y/o volver a suspender en un medio nuevo antes de la perfusión. La descongelación tarda entre 3 y 5 minutos, aproximadamente.
- Una vez descongelado, Yescarta es estable a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C) hasta 3 horas. Sin embargo, se debe comenzar la perfusión de Yescarta en los 30 minutos siguientes a la descongelación total.

Administración

- NO use un filtro de leucodepleción.
- El medicamento se debe administrar en un centro de tratamiento cualificado, por uno o varios médicos con experiencia en el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas y que haya recibido formación sobre la administración y el tratamiento de pacientes tratados con Yescarta.
- Asegúrese de que al menos 1 dosis de tocilizumab por paciente y un equipo para emergencias estén disponibles antes de la perfusión y durante el periodo de recuperación. Los hospitales deben tener acceso a una dosis adicional de tocilizumab en un plazo de 8 horas después de cada dosis previa. En el caso excepcional de que tocilizumab no esté disponible debido a un desabastecimiento que figure en el catálogo de desabastecimientos de la Agencia Europea de Medicamentos, asegúrese de que están disponibles en el centro otras medidas alternativas adecuadas para tratar el SLC en lugar de tocilizumab.

- Compruebe que la identidad del paciente coincida con los identificadores de paciente de la bolsa para perfusión.
- Yescarta está destinado solo para uso autólogo.
- Yescarta se debe administrar como una perfusión intravenosa utilizando vías intravenosas sin látex y sin un filtro de leucodepleción en un periodo de 30 minutos, ya sea por gravedad o mediante una bomba peristáltica.
- Durante la perfusión de Yescarta agite suavemente la bolsa para perfusión para prevenir los agregados celulares. Se debe administrar todo el contenido de la bolsa para perfusión.
- Antes de la perfusión se debe utilizar una solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) (0,154 mmol de sodio por ml) para cebar las vías, así como para aclararlas tras la perfusión.
- Una vez que se haya perfundido el volumen total de Yescarta, se debe aclarar la bolsa para perfusión con entre 10 y 30 ml de una solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) para inyección mediante cebado inverso con el fin de garantizar la perfusión del mayor número de células posible al paciente.

Medidas que deben adoptarse en caso de exposición accidental

En caso de exposición accidental, se deben seguir las directrices locales sobre la manipulación de material de origen humano que pueden incluir el lavado de la piel contaminada y quitarse la ropa contaminada. Se deben descontaminar con un desinfectante adecuado las superficies de trabajo y los materiales que hayan podido estar en contacto con Yescarta.

Precauciones que se deben tomar en la eliminación del medicamento

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