

**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

Tecartus 0,4 –  $2 \times 10^8$  células dispersión para perfusión

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

### 2.1 Descripción general

Tecartus (brexucabtagén autoleucel) es un producto basado en células autólogas modificadas genéticamente que contiene células T transducidas *ex vivo* utilizando un vector retroviral que expresa un receptor de antígeno quimérico 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

#### Linfoma de células del manto

Cada bolsa para perfusión específica de cada paciente de Tecartus contiene brexucabtagén autoleucel en una concentración dependiente del lote de células T autólogas modificadas genéticamente para expresar el receptor de antígeno quimérico anti-CD19 (células T CAR positivas viables). El medicamento se envasa en una bolsa para perfusión que contiene una dispersión celular para perfusión para una dosis objetivo de  $2 \times 10^6$  células T CAR positivas anti-CD19 viables/kg de peso corporal (intervalo:  $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$  células/kg), con un máximo de  $2 \times 10^8$  células T CAR positivas anti-CD19 viables suspendidas en una solución de Cryostor CS10.

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

#### Leucemia linfoblástica aguda

Cada bolsa para perfusión específica de cada paciente de Tecartus contiene brexucabtagén autoleucel en una concentración dependiente del lote de células T autólogas modificadas genéticamente para expresar el receptor de antígeno quimérico anti-CD19 (células T CAR positivas viables). El medicamento se envasa en una bolsa para perfusión que contiene una dispersión celular para perfusión para una dosis objetivo de  $1 \times 10^6$  células T CAR positivas anti-CD19 viables/kg de peso corporal, con un máximo de  $1 \times 10^8$  células T CAR positivas anti-CD19 viables suspendidas en una solución de Cryostor CS10.

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

#### Excipiente(s) con efecto conocido

Este medicamento contiene 300 mg de sodio.

Cada dosis contiene de 0,05 ml de dimetilsulfóxido (DMSO) por ml de Tecartus.

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

#### Linfoma de células del manto

Tecartus está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) refractario o en recaída después de dos o más líneas de tratamiento sistémico, incluido un inhibidor de la tirosina-quinasa de Bruton (BTK, por sus siglas en inglés).

#### Leucemia linfoblástica aguda

Tecartus está indicado para el tratamiento de pacientes adultos de 26 años de edad y mayores con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B refractaria o en recaída.

### 4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Tecartus se debe administrar en un centro médico cualificado por un médico con experiencia en el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas y que haya recibido formación sobre la administración y el manejo de pacientes tratados con Tecartus. Antes de la perfusión debe estar disponible al menos 1 dosis de tocilizumab para su uso en caso de síndrome de liberación de citoquinas (SLC) y un equipo para emergencias. El centro médico 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

Tecartus está destinado solo para uso autólogo (ver sección 4.4).

#### *Linfoma de células del manto*

El tratamiento consiste en una dosis única para perfusión que contiene una dispersión para perfusión de células T CAR positivas viables en un envase. La dosis objetivo es de  $2 \times 10^6$  células T CAR positivas viables por kg de peso corporal (intervalo:  $1 \times 10^6$ – $2 \times 10^6$  células/kg), con un máximo de  $2 \times 10^8$  células T CAR positivas viables para pacientes que pesen 100 kg o más.

Se recomienda administrar Tecartus de 3 a 14 días después de haber completado la quimioterapia de linfodepleción en los pacientes con LCM. Se debe confirmar la disponibilidad del tratamiento antes de comenzar el tratamiento de linfodepleción.

#### *Tratamiento previo (quimioterapia de linfodepleción) para pacientes con LCM*

- Se debe administrar un tratamiento quimioterápico de linfodepleción que consiste en 500 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida y 30 mg/m<sup>2</sup> de fludarabina antes de administrar la perfusión de Tecartus. Los días recomendados son el quinto, cuarto y tercer día previo a la perfusión de Tecartus.

#### *Leucemia linfoblástica aguda*

El tratamiento consiste en una dosis única para perfusión que contiene una dispersión para perfusión de células T CAR positivas viables en un envase. La dosis objetivo es de  $1 \times 10^6$  células T CAR positivas viables por kg de peso corporal, con un máximo de  $1 \times 10^8$  células T CAR positivas viables para pacientes que pesen 100 kg o más.

Se recomienda administrar Tecartus de 2 a 14 días después de haber completado la quimioterapia de linfodepleción en los pacientes con LLA. Se debe confirmar la disponibilidad del tratamiento antes de comenzar el tratamiento de linfodepleción.

#### *Tratamiento previo (quimioterapia de linfodepleción) para pacientes con LLA*

Se debe administrar un tratamiento quimioterápico de linfodepleción que consiste en 900 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida durante 60 minutos antes de administrar la perfusión de Tecartus. Se recomienda realizarlo el segundo día antes de la perfusión de Tecartus. Se debe administrar 25 mg/m<sup>2</sup> de fludarabina durante 30 minutos antes de administrar la perfusión de Tecartus. Los días recomendados son el cuarto, tercer y segundo día previo a la perfusión de Tecartus.

#### *Linfoma de células del manto y leucemia linfoblástica aguda*

##### *Medicación previa*

- Para minimizar las potenciales reacciones agudas a la perfusión, se recomienda administrar a los pacientes entre 500 y 1.000 mg de paracetamol por vía oral y de 12,5 a 25 mg de difenhidramina por vía intravenosa u oral (o equivalente), aproximadamente 1 hora antes de la perfusión.
- No se recomienda el uso profiláctico de corticoesteroides sistémicos (ver sección 4.5).

##### *Monitorización antes de la perfusión*

- En algunos grupos de pacientes de riesgo, puede estar indicado retrasar la perfusión de Tecartus (ver sección 4.4 Motivos para retrasar el tratamiento).

##### *Monitorización después de la perfusión*

- Se debe monitorizar a los pacientes a diario durante los primeros 10 días después de la perfusión para detectar signos y síntomas de un posible SLC, de acontecimientos neurológicos y otras toxicidades. Los médicos deben considerar la hospitalización durante los primeros 10 días después de la perfusión o ante los primeros signos o síntomas de SLC y/o acontecimientos neurológicos.
- Tras los primeros 10 días después de la perfusión, se monitorizará al paciente a criterio del médico.
- Se debe pedir al paciente que permanezca en un lugar próximo (a no más de 2 horas de viaje) al centro médico cualificado al menos durante las 4 semanas posteriores a la perfusión.

#### Poblaciones especiales

##### *Pacientes de edad avanzada*

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes  $\geq 65$  años de edad.

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

No hay experiencia en la fabricación de Tecartus en pacientes con resultado positivo para VIH, infección activa de VHB o de VHC. Por lo tanto, no se ha establecido todavía la relación beneficio/riesgo en esta población.

##### *Población pediátrica*

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

#### Forma de administración

Tecartus está destinado solo para uso intravenoso.

Tecartus no se debe irradiar. NO use un filtro de leucodepleción.

Antes de la administración, se debe confirmar que la identificación del paciente coincide con la información única del paciente en la bolsa para perfusión y el contenedor de Tecartus.

### *Administración*

- No se debe utilizar un filtro de leucodepleción.
- Es necesario comprobar que tocilizumab y el equipo para emergencias se encuentran disponibles antes de la perfusión y durante el periodo 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.
- Solo para uso autólogo, compruebe que la ID del paciente coincida con los identificadores de paciente de la bolsa de Tecartus.
- Una vez que haya cebado las vías, perfunda todo el contenido de la bolsa de Tecartus en 30 minutos, ya sea por gravedad o mediante una bomba peristáltica.

Para consultar las instrucciones detalladas para la preparación, la administración, la exposición accidental y la eliminación de Tecartus, ver sección 6.6.

### **4.3 Contraindicaciones**

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

Se deben considerar las contraindicaciones de la quimioterapia de linfodepleción.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Trazabilidad

Se deben implementar los requisitos de trazabilidad que apliquen para los medicamentos de terapia avanzada basados en células. Para garantizar la trazabilidad, se debe conservar el nombre del producto, el número de lote y el nombre del paciente tratado durante un periodo de 30 años.

#### Uso autólogo

Tecartus está destinado únicamente para uso autólogo y, bajo ninguna circunstancia se debe administrar a otros pacientes. Antes de la perfusión, la identidad del paciente debe coincidir con los identificadores del paciente en la bolsa para perfusión y el contenedor de Tecartus. No perfunda Tecartus si la información de la etiqueta del contenedor específica del paciente no coincide con la identidad del paciente que se va a tratar.

#### Generales

Se deben considerar las advertencias y precauciones de la quimioterapia de linfodepleción.

#### Monitorización después de la perfusión

Se debe monitorizar a los pacientes a diario durante los primeros 10 días después de la perfusión para detectar signos y síntomas de un posible SLC, de acontecimientos neurológicos y otras toxicidades. Los médicos deben considerar la hospitalización durante los primeros 10 días después de la perfusión o ante los primeros signos o síntomas de SLC y/o acontecimientos neurológicos. Tras los primeros 10 días después de la perfusión, se monitorizará al paciente a criterio del médico.

Se ha de informar a los pacientes que permanezcan en un lugar próximo al centro médico cualificado al menos durante las 4 semanas posteriores a la perfusión y que busquen atención médica de inmediato en caso de que presenten signos o síntomas de SLC o de que se produzcan reacciones adversas neurológicas. Se considerará la necesidad de monitorizar las constantes vitales y las funciones orgánicas, en función de la gravedad de la reacción.

### Motivos para retrasar el tratamiento

Debido a los riesgos asociados al tratamiento con Tecartus, se debe retrasar la perfusión si un 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 o enfermedad inflamatoria.
- Enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) activa.

En algunos casos, puede que se deba retrasar el tratamiento tras la administración de la pauta de quimioterapia de linfodepleción. Si la administración de la perfusión se retrasa más de 2 semanas después de que el paciente haya recibido la quimioterapia de linfodepleción, será necesario administrar de nuevo una pauta de quimioterapia de linfodepleción (ver sección 4.2).

### Pruebas de serología

Se deben realizar pruebas de detección del VHB, VHC y VIH antes de la obtención de células para la elaboración de Tecartus (ver sección 4.2).

### Donación de sangre, órganos, tejidos y células

Los pacientes tratados con Tecartus no donarán sangre, órganos, tejidos ni células para trasplante.

### Linfoma activo del sistema nervioso central (SNC)

No existe experiencia de uso de este medicamento en pacientes con linfoma activo del SNC, definido como metástasis cerebrales confirmadas mediante pruebas de imagen. En el caso de la LLA, se trató con Tecartus a pacientes con afectación del sistema nervioso central asintomática de nivel máximo SNC-2 (definido como leucocitos  $< 5/\mu\text{l}$  en líquido cefalorraquídeo con presencia de linfoblastos) sin cambios neurológicos clínicamente evidentes; sin embargo, los datos son limitados en esta población. Por lo tanto, no se ha establecido la relación beneficio/riesgo de Tecartus en estas poblaciones.

### Enfermedades concomitantes

Los pacientes con un trastorno activo o antecedentes de un trastorno del SNC o con función renal, hepática, pulmonar o cardíaca inadecuada fueron excluidos de los estudios. Es probable que estos pacientes sean más vulnerables a las consecuencias de las reacciones adversas descritas a continuación y necesiten atención especial.

### Síndrome de liberación de citoquinas (SLC)

Casi todos los pacientes experimentaron un cierto grado de SLC. Con el uso de Tecartus se observó SLC grave, que puede ser mortal, con una mediana del tiempo hasta la aparición de 3 días (intervalo: de 1 a 13 días). Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de estos acontecimientos, como fiebre alta, hipotensión, hipoxia, escalofríos, taquicardia y cefalea (ver sección 4.8). El tratamiento del SLC quedará 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.

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

### *Tratamiento del síndrome de liberación de citoquinas asociado a Tecartus*

Antes de la perfusión de Tecartus debe estar disponible en el centro al menos 1 dosis de tocilizumab por paciente para su administración, un inhibidor del receptor de la interleucina 6 (IL-6). El centro médico cualificado 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, 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 Tecartus. Estos incluyen el uso de tocilizumab o tocilizumab y corticoesteroides, 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.

Se sabe que el SLC está asociado a una disfunción orgánica (p. ej., hepática, renal, cardíaca y pulmonar). Además, es posible que se observe un agravamiento de patologías orgánicas subyacentes en el marco del SLC. Se debe tratar a los pacientes con alteración cardíaca clínicamente significativa según las pautas habituales de cuidados intensivos y se considerarán medidas como la ecocardiografía. En algunos casos, es posible que el paciente desarrolle síndrome de activación macrofágica (SAM) y linfocitosis hemofagocítica (LHH) en el marco del SLC.

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.

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

**Tabla 1 Clasificación y pautas para el tratamiento del SLC**

<b>Grado del SLC (a)</b>	<b>Tocilizumab</b>	<b>Corticoesteroides</b>
<b>Grado 1</b> Los síntomas solo requieren tratamiento sintomático (p. ej., fiebre, náuseas, fatiga, cefalea, mialgia, malestar general).	Si no se observa una mejoría tras 24 horas, administrar 8 mg/kg de tocilizumab por vía intravenosa durante 1 hora (no exceder los 800 mg).	N/P
<b>Grado 2</b> Los síntomas requieren y responden a una intervención moderada. Necesidad de oxígeno inferior al 40 % de FiO <sub>2</sub> o hipotensión que responde al tratamiento con fluidoterapia o una dosis baja de un vasopresor, o toxicidad orgánica de grado 2 (b).	Administrar 8 mg/kg de tocilizumab (c) por vía intravenosa durante 1 hora (no exceder dosis de 800 mg). 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 los 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. Si se observa una mejoría, interrumpir el tratamiento con tocilizumab.	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. Si se observa una mejoría, retirar los corticoesteroides de forma gradual y se tratará conforme a las pautas para el grado 1.

<b>Grado del SLC (a)</b>	<b>Tocilizumab</b>	<b>Corticoesteroides</b>
<b>Grado 3</b> Los síntomas requieren y responden a una intervención agresiva. Necesidad de oxígeno igual o superior al 40 % de FiO <sub>2</sub> 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.	Conforme a las pautas para el grado 2	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) hasta que el acontecimiento revierta a grado 1 y, después retirar los corticoesteroides de forma gradual. Si se observa una mejoría, se tratará conforme a las pautas para el grado 2. Si no se observa una mejoría, se tratará conforme a las pautas para el grado 4.
<b>Grado 4</b> Síntomas potencialmente mortales. Necesidad de soporte respiratorio o hemodiálisis veno-venosa continua o toxicidad orgánica de grado 4 (que excluye las transaminasas elevadas).	Conforme a las pautas para el grado 2	Administrar 1.000 mg de metilprednisolona al día por vía intravenosa durante 3 días. Si se observa una mejoría, se retirarán los corticoesteroides de forma gradual y se tratará conforme a las pautas para el grado 3. Si no se observa una mejoría, se debe considerar el uso de inmunosupresores diferentes.

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 inmuno efectoras (ICANS, por sus siglas en inglés), que pueden ser potencialmente mortales o mortales en pacientes tratados con Tecartus. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 7 días (intervalo: de 1 a 262 días) tras la perfusión de Tecartus (ver sección 4.8).

Se debe monitorizar a los pacientes que experimentan toxicidad neurológica 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/ICANS o potencialmente mortal. 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 Tecartus. 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	<p>Administrar tocilizumab según lo establecido en la Tabla 1 para el tratamiento del SLC de grado 2.</p> <p>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 hasta que el acontecimiento revierta a grado 1 o inferior y, después retirar los corticoesteroides de forma gradual.</p> <p>Si se observa una mejoría, se interrumpirá el tratamiento con tocilizumab.</p> <p>Si todavía no se observa una mejoría, se tratará conforme a las pautas para el grado 3.</p>	<p>Administrar 10 mg de dexametasona por vía intravenosa cada 6 horas hasta que el acontecimiento revierta a grado 1 o inferior.</p> <p>Si se observa una mejoría, retirar los corticoesteroides de forma gradual.</p>
Considerar la administración de fármacos anticonvulsivos sin efectos sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de crisis convulsivas.		
Grado 3	<p>Administrar tocilizumab según lo establecido en la Tabla 1 para el tratamiento del SLC de grado 2.</p> <p>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 los corticoesteroides.</p> <p>Si se observa una mejoría, se interrumpirá el tratamiento con tocilizumab y se tratará conforme a las pautas para el grado 2.</p> <p>Si todavía no se observa una mejoría, se tratará conforme a las pautas para el grado 4.</p>	<p>Administrar 10 mg de dexametasona por vía intravenosa cada 6 horas.</p> <p>Continuar con la administración de dexametasona hasta que el acontecimiento revierta a grado 1 o inferior y después retirar los corticoesteroides de forma gradual.</p> <p>Si no se observa una mejoría, se tratará conforme a las pautas para el grado 4.</p>
Considerar la administración de fármacos anticonvulsivos sin efectos sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las crisis convulsivas.		
Grado 4	<p>Administrar tocilizumab según lo establecido en la Tabla 1 para el tratamiento del SLC de grado 2.</p> <p>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.</p> <p>Si se observa una mejoría, se tratará conforme a las pautas para el grado 3.</p> <p>Si no se observa una mejoría, se debe considerar el uso de inmunosupresores diferentes.</p>	<p>Administrar 1.000 mg de metilprednisolona al día por vía intravenosa durante 3 días.</p> <p>Si se observa una mejoría, se tratará conforme a las pautas para el grado 3.</p> <p>Si no se observa una mejoría, se debe considerar el uso de inmunosupresores diferentes.</p>
Considerar la administración de fármacos anticonvulsivos sin efectos sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las crisis convulsivas.		

### Infecciones y neutropenia febril

Se han observado de manera muy frecuente infecciones graves, que pueden ser potencialmente mortales, con el uso de Tecartus (ver sección 4.8).

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

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

En pacientes inmunosuprimidos, se han comunicado infecciones oportunistas potencialmente mortales y mortales, incluidas infecciones fúngicas diseminadas y reactivación vírica (p. ej., HHV-6 y leucoencefalopatía multifocal progresiva). Se debe considerar la posibilidad de estas infecciones en pacientes con acontecimientos neurológicos y llevar a cabo evaluaciones de diagnóstico adecuadas.

#### Reactivación vírica

Los pacientes tratados con medicamentos dirigidos contra las células B podrían experimentar una reactivación vírica, p. ej., una reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), que puede provocar hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y la muerte.

#### Citopenias prolongadas

Es posible que los pacientes presenten citopenias durante varias semanas después de la quimioterapia de linfodepleción y de la perfusión de Tecartus y deben ser tratados conforme a las guías del centro. Se han notificado de forma muy frecuente citopenias prolongadas de grado 3 o superior después de la perfusión de Tecartus, incluidas trombocitopenia, neutropenia y anemia (ver sección 4.8). Se debe realizar un hemograma completo después de la perfusión de Tecartus.

#### Hipogammaglobulinemia

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

#### Reacciones de hipersensibilidad

Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia, debido al DMSO o a la gentamicina residual en Tecartus.

#### Neoplasias malignas secundarias

Los pacientes tratados con Tecartus 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, se contactará 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 Tecartus. Se deben monitorizar los signos y síntomas de SLT y tratar los acontecimientos conforme a las guías del centro.

### Trasplante previo de progenitores hematopoyéticos (EICH)

No se recomienda el tratamiento de pacientes que se han sometido a un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos y que padecen EICH crónica o aguda activa debido al riesgo potencial de Tecartus en el empeoramiento de la EICH.

### Tratamiento previo con terapia anti-CD19

No se recomienda Tecartus si el paciente ha sufrido una recaída con enfermedad negativa para CD19 después del tratamiento previo con terapia anti-CD19.

### Contenido de sodio

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

### *Seguimiento a largo plazo*

Está previsto inscribir a los pacientes en un registro y se les hará un seguimiento en el registro con el fin de entender mejor la seguridad y la eficacia a largo plazo de Tecartus.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones.

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

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

### Vacunas con virus vivos

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas con virus vivos durante o después del tratamiento con Tecartus. Como medida de precaución, no se recomienda la administración de vacunas con virus vivos durante por lo menos las 6 semanas previas al comienzo de la quimioterapia de linfodepleción, durante el tratamiento con Tecartus y hasta la recuperación del sistema inmunitario después del tratamiento.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en mujeres y hombres

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

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 Tecartus.

## Embarazo

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

Se desconoce si Tecartus 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 linfocitopenia de células B. Por lo tanto, no se recomienda utilizar Tecartus durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos 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 Tecartus.

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

## Lactancia

Se desconoce si Tecartus se excreta en la leche materna o si se pasa al lactante. Se debe informar a las mujeres en periodo de lactancia sobre el riesgo potencial para el lactante.

## Fertilidad

No se dispone de datos clínicos sobre el efecto de Tecartus 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 Tecartus 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 de la perfusión, como mínimo, o hasta la resolución de las reacciones adversas neurológicas.

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

##### *Linfoma de células del manto*

Los datos de seguridad descritos en esta sección reflejan la exposición a Tecartus en ZUMA-2, un estudio en fase II en el que un total de 82 pacientes con LCM refractario o en recaída recibieron una dosis única de células T CAR positivas viables ( $2 \times 10^6$  o  $0,5 \times 10^6$  células T CAR anti-CD19/kg) según una dosis recomendada en función del peso.

Las reacciones adversas más importantes y notificadas con mayor frecuencia fueron SLC (91 %), infecciones (55 %) y encefalopatía (51 %).

Se notificaron reacciones adversas graves en el 56 % de los pacientes. Las reacciones adversas graves notificadas de forma más frecuente fueron encefalopatía (26 %), infecciones (28 %) y síndrome de liberación de citoquinas (15 %).

Se notificaron reacciones adversas de grado 3 o superior en el 67 % de los pacientes. Las reacciones adversas no hematológicas de grado 3 o superior notificadas de forma más frecuente fueron infecciones (34 %) y encefalopatía (24 %). Las reacciones adversas hematológicas de grado 3 o superior notificadas de forma más frecuente incluyeron neutropenia (99 %), leucopenia (98 %), linfopenia (96 %), trombocitopenia (65 %) y anemia (56 %).

### *Leucemia linfoblástica aguda*

Los datos de seguridad descritos en esta sección reflejan la exposición a Tecartus en ZUMA-3, un estudio en fase I/II en el que un total de 100 pacientes con LLA de precursores de células B refractaria o en recaída recibieron una dosis única de células T CAR positivas viables ( $0,5 \times 10^6$ ,  $1 \times 10^6$  o  $2 \times 10^6$  células T CAR anti-CD19/kg) según una dosis recomendada en función del peso.

Las reacciones adversas más importantes y notificadas con mayor frecuencia fueron SLC (91 %), encefalopatía (57 %) e infecciones (41 %).

Se notificaron reacciones adversas graves en el 70 % de los pacientes. Las reacciones adversas graves notificadas de forma más frecuente fueron SLC (25 %), infecciones (22 %) y encefalopatía (21 %).

Se notificaron reacciones adversas de grado 3 o superior en el 76 % de los pacientes. Las reacciones adversas no hematológicas de grado 3 o superior notificadas de forma más frecuente fueron infecciones (27 %), SLC (25 %) y encefalopatía (22 %).

### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se describen en esta sección se identificaron en un total de 182 pacientes expuestos a Tecartus en dos estudios clínicos pivotaes multicéntricos, en el estudio ZUMA-2 (n = 82) y el estudio ZUMA-3 (n = 100). Estas reacciones se presentan de acuerdo a la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia observada. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ) y frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

**Tabla 3 Reacciones adversas identificadas con Tecartus**

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones		
	Muy frecuentes	Infecciones por patógenos inespecíficos Infecciones bacterianas Infecciones fúngicas Infecciones víricas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
	Muy frecuentes	Leucopenia <sup>a</sup> Neutropenia <sup>a</sup> Linfopenia <sup>a</sup> Trombocitopenia <sup>a</sup> Anemia <sup>a</sup> Neutropenia febril
	Frecuentes	Coagulopatía
Trastornos del sistema inmunológico		
	Muy frecuentes	Síndrome de liberación de citoquinas <sup>b</sup> Hipogammaglobulinemia
	Frecuentes	Hipersensibilidad Linfocitosis hemofagocítica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
	Muy frecuentes	Hipofosfatemia <sup>a</sup> Disminución del apetito Hipomagnesemia Hiperglucemia <sup>a</sup>
	Frecuentes	Hipoalbuminemia <sup>a</sup> Deshidratación

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacciones adversas</b>
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
	Muy frecuentes	Delirio Ansiedad Insomnio
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
	Muy frecuentes	Encefalopatía Temblores Cefalea Afasia Marcos Neuropatía
	Frecuentes	Crisis convulsivas Ataxia Presión intracraneal elevada
<b>Trastornos cardíacos</b>		
	Muy frecuentes	Taquicardia Bradicardias
	Frecuentes	Arritmias no ventriculares
<b>Trastornos vasculares</b>		
	Muy frecuentes	Hipotensión Hipertensión Hemorragia
	Frecuentes	Trombosis
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		
	Muy frecuentes	Tos Disnea Derrame pleural Hipoxia
	Frecuentes	Insuficiencia respiratoria Edema pulmonar
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
	Muy frecuentes	Náuseas Diarrea Estreñimiento Dolor abdominal Vómitos Dolor oral
	Frecuentes	Boca seca Disfagia
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
	Muy frecuentes	Erupción Trastorno de la piel
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético Disfunción motora
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		
	Muy frecuentes	Insuficiencia renal
	Frecuentes	Micción disminuida
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		
	Muy frecuentes	Edema Fatiga Pirexia Dolor Escalofrío
<b>Trastornos oculares</b>		
	Frecuentes	Alteración visual

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Exploraciones complementarias		
	Muy frecuentes	Alanina aminotransferasa elevada <sup>a</sup> Ácido úrico elevado en sangre <sup>a</sup> Aspartato aminotransferasa elevada <sup>a</sup> Hipocalcemia <sup>a</sup> Hiponatremia <sup>a</sup> Bilirrubina directa elevada <sup>a</sup> Hipopotasemia <sup>a</sup>
	Frecuentes	Bilirrubina elevada <sup>a</sup>
<p>En la Tabla 3 solo se incluyen las citopenias que dieron lugar a (i) secuelas clínicas nuevas o que empeoraron o (ii) que requirieron tratamiento o (iii) ajustes del tratamiento actual.</p> <p>a La frecuencia se basa en el parámetro analítico de grado 3 o superior.</p> <p>b Ver sección «Descripción de reacciones adversas seleccionadas».</p> <p>Fecha de cierre de la base de datos de ZUMA-2: 24 de julio de 2021; Fecha de cierre de la base de datos de ZUMA-3: 23 de julio de 2021</p>		

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas de ZUMA-2 y ZUMA-3 (n = 182)

#### *Síndrome de liberación de citoquinas*

Se observó SLC en el 91 % de los pacientes. Un veinte por ciento (20 %) de los pacientes presentaron SLC de grado 3 o superior (grave o potencialmente mortal). La mediana del tiempo hasta el inicio de los síntomas fue de 3 días (intervalo: de 1 a 13 días) y la mediana de la duración fue de 9 días (intervalo: de 1 a 63 días). El noventa y siete por ciento de los pacientes (97 %) se recuperaron del SLC.

Los signos o síntomas más frecuentes asociados al SLC entre los pacientes que experimentaron este síndrome incluyeron pirexia (94 %), hipotensión (64 %), hipoxia (32 %), escalofríos (31 %), taquicardia (27 %), taquicardia sinusal (23 %), cefalea (22 %), fatiga (16 %) y náuseas (13 %). Las reacciones adversas graves que pueden estar asociadas al SLC incluyeron hipotensión (22 %), pirexia (15 %), hipoxia (9 %), taquicardia (3 %), disnea (2 %) y taquicardia sinusal (2 %). Ver sección 4.4, que incluye pautas para la monitorización y el tratamiento.

#### *Reacciones adversas y acontecimientos neurológicos*

Se notificaron reacciones adversas neurológicas en el 69 % de los pacientes. Un treinta y dos por ciento (32 %) de los pacientes presentaron reacciones adversas de grado 3 o superior (graves o potencialmente mortales). La mediana del tiempo hasta el inicio de los síntomas fue de 7 días (intervalo: de 1 a 262 días). Los acontecimientos neurológicos se resolvieron en 113 de 125 pacientes (90,4 %), con una mediana de la duración de 12 días (intervalo: de 1 a 708 días). Tres pacientes presentaban acontecimientos neurológicos en curso en el momento de la muerte, incluido un paciente para el que se notificó el acontecimiento de encefalopatía grave y otro paciente para el que se notificó el acontecimiento de estado de confusión grave. El resto de los acontecimientos neurológicos no resueltos fueron de grado 2. El noventa y tres por ciento de todos los pacientes tratados experimentaron el primer acontecimiento de SLC o neurológico en los 7 primeros días siguientes a la perfusión de Tecartus.

Las reacciones adversas neurológicas notificadas más frecuentemente incluyeron temblor (32 %), estado confusional (27 %), encefalopatía (27 %), afasia (21 %) y agitación (11 %). Se han notificado reacciones adversas graves en pacientes tratados con Tecartus, incluidas encefalopatía (15 %), afasia (6 %) y estado confusional (5 %). Se notificó ICANS como una reacción adversa neurológica grave con una frecuencia baja (2 %) en los ensayos clínicos. El ICANS observado durante los estudios clínicos se representa bajo la reacción adversa de encefalopatía. Se han observado casos graves de edema cerebral, que puede llegar a ser mortal, en pacientes tratados con Tecartus. Ver sección 4.4, que incluye pautas para la monitorización y el tratamiento.

Se notificó ICANS en el contexto de toxicidad neurológica durante la experiencia poscomercialización.

### *Neutropenia febril e infecciones*

Se observó neutropenia febril en el 12 % de los pacientes después de la perfusión de Tecartus. En los estudios ZUMA-2 y ZUMA-3 se notificaron infecciones en el 87 % de los 182 pacientes tratados con Tecartus. En el 30 % de los pacientes, las infecciones fueron de grado 3 o superior (grave, potencialmente mortal o mortal), incluidas infecciones por patógenos inespecíficos, bacterianas, fúngicas y víricas en el 23 %, 8 %, 2 % y 4 % de los pacientes, respectivamente. Ver sección 4.4, que incluye pautas para la monitorización y el tratamiento.

### *Citopenias prolongadas*

Las citopenias son muy frecuentes tras la administración de la quimioterapia de linfodepleción previa y del tratamiento con Tecartus.

Se observaron citopenias prolongadas (presentes en el día 30 o después, o que comenzaron el día 30 o después) de grado 3 o superior en el 48 % de los pacientes, que incluyeron neutropenia (34 %), trombocitopenia (27 %) y anemia (15 %). Ver sección 4.4, que incluye pautas para el tratamiento.

### *Hipogammaglobulinemia*

Se notificó hipogammaglobulinemia en el 12 % de los pacientes. Se notificó hipogammaglobulinemia de grado 3 o superior en el 1 % de los pacientes. Ver sección 4.4, que incluye pautas para el tratamiento.

### Inmunogenicidad

Se ha estudiado la inmunogenicidad de Tecartus 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. No se ha observado inmunogenicidad de anticuerpos contra las células T CAR anti-CD19 en pacientes con LCM, hasta la fecha. Basándose en un estudio de cribado inicial, 17 pacientes en el estudio ZUMA-2 fueron positivos para anticuerpos en cualquier momento de prueba; sin embargo, un estudio ortogonal confirmatorio basado en células demostró que los 17 pacientes del estudio ZUMA-2 fueron negativos para anticuerpos en todos los momentos de prueba. Basándose en un estudio de cribado inicial, 16 pacientes del estudio ZUMA-3 fueron positivos para anticuerpos en cualquier momento de prueba. Entre los pacientes con muestras evaluables para pruebas de confirmación, se confirmó que dos pacientes eran positivos para anticuerpos después del tratamiento. Uno de los dos pacientes tuvo un resultado de anticuerpos positivo confirmado en el mes 6. El segundo paciente tuvo un resultado de anticuerpos positivo confirmado en el día 28 y el mes 3 de retratamiento. No existen evidencias de alteración de la cinética de expansión inicial, de la función de las células T CAR ni de la persistencia de Tecartus, ni tampoco de la seguridad o la eficacia de Tecartus, en estos pacientes.

### 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 en relación con los signos de sobredosis con Tecartus.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros fármacos antineoplásicos, código ATC: L01XL06.

#### Mecanismo de acción

Tecartus, una inmunoterapia de células T autólogas modificadas genéticamente dirigida contra CD19, se une a las células cancerosas y a las células B normales que expresan CD19. Una vez las células T CAR anti-CD19 se unen a las células diana que expresan CD19, el dominio coestimulador CD28 y el dominio de señalización CD3-zeta activan cascadas de señalización que dan lugar a la activación, proliferación, adquisición de funciones efectoras y secreción de citoquinas y quimioquinas inflamatorias de las células T. Esta secuencia de acontecimientos provoca la destrucción de las células que expresan CD19.

#### Efectos farmacodinámicos

Tanto en el estudio ZUMA-2 como en el estudio ZUMA-3, se evaluaron las respuestas farmacodinámicas tras la perfusión de Tecartus durante un intervalo de tiempo de 4 semanas, mediante la determinación de elevaciones transitorias de los niveles de citoquinas, quimioquinas y otras moléculas en la sangre. Se analizaron los niveles de citoquinas y quimioquinas como la IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- $\alpha$ , interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) y receptor alfa de IL-2. Normalmente, la elevación máxima se observó en los primeros 8 días después de la perfusión, y en general, los niveles volvieron al valor inicial en un periodo de 28 días.

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

Los análisis traslacionales realizados con el objetivo de identificar una relación entre los niveles de citoquinas y la incidencia de SLC o de acontecimientos neurológicos demostraron que niveles elevados (concentración máxima y AUC al cabo de 1 mes) de múltiples analitos séricos, incluidos la IL-6, la IL-10 y el TNF- $\alpha$ , estaban asociados a reacciones adversas neurológicas de grado 3 o superior y a SLC de grado 3 o superior.

#### Eficacia clínica y seguridad

##### *LCM refractario o en recaída: ZUMA-2*

La eficacia y seguridad de Tecartus se evaluó en un estudio fase II multicéntrico, abierto y de un solo grupo en pacientes adultos con LCM refractario o en recaída, que habían recibido previamente quimioterapia que contenía antraciclina o bendamustina, un anticuerpo anti-CD20 y un inhibidor de la tirosina-quinasa de Bruton (BTKi, por su sigla en inglés) (ibrutinib o acalabrutinib). Los pacientes candidatos también experimentaron progresión de la enfermedad después de la última pauta de tratamiento o enfermedad refractaria al tratamiento más reciente. No fueron candidatos los pacientes con infecciones activas o graves, antecedentes de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH), células malignas detectables en el líquido cefalorraquídeo o metástasis cerebrales, así como con cualquier antecedente de linfoma del SNC o de trastornos del SNC. En el estudio ZUMA-2, fueron incluidos un total de 74 pacientes (es decir, sometidos a la leucaféresis) y 68 de estos pacientes recibieron tratamiento con Tecartus. Tres pacientes no recibieron Tecartus debido a fallo durante la fabricación. Otros dos pacientes no recibieron tratamiento debido a la progresión de la enfermedad (muerte) después de la leucaféresis. Un paciente no recibió tratamiento con Tecartus después de haber recibido la quimioterapia de linfodepleción debido a fibrilación auricular activa en curso. El conjunto de análisis completo (CAC) se definió como todos los pacientes sometidos a leucaféresis. En la tabla 4 se presenta un resumen de las características basales de los pacientes.

**Tabla 4 Resumen de las características basales para ZUMA-2**

<b>Categoría</b>	<b>Todos los pacientes sometidos a leucaféresis (CAC) (N = 74)</b>
<i>Edad (años)</i>	
Mediana (mín., máx.)	65 (38; 79)
≥ 65	58 %
Sexo masculino	84 %
Mediana del número de tratamientos previos (mín., máx.)	3 (1; 5)
<i>Subgrupo con enfermedad en recaída o refractaria</i>	
Pacientes con recaída tras el TAPH	42 %
Pacientes con enfermedad refractaria después del último tratamiento para el LCM	39 %
Pacientes con recaída después del último tratamiento para el LCM	19 %
Pacientes con enfermedad en estadio IV	86 %
Pacientes con afectación de la médula ósea	51 %
<i>Características morfológicas</i>	
LCM clásico	54 %
LCM blastoide	26 %
Otro	1 %
Desconocido	19 %
<i>Recibieron tratamiento puente</i>	
Sí	38 %
No	62 %
<i>Ki-67 mediante IHQ en el laboratorio central</i>	
N	49
Mediana	65 %
TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; IHQ: inmunohistoquímica; Máx.: máximo/a; LCM: linfoma de células del manto; Mín.: mínimo/a.	

Tecartus se administró a los pacientes en forma de perfusión intravenosa única, con una dosis objetivo de  $2 \times 10^6$  células T CAR anti-CD19/kg (dosis máxima permitida:  $2 \times 10^8$  células) después de la administración de una pauta de tratamiento quimioterápico de linfodepleción que consistía en  $500 \text{ mg/m}^2$  de ciclofosfamida por vía intravenosa y  $30 \text{ mg/m}^2$  de fludarabina por vía intravenosa, ambos administrados en el quinto, cuarto y tercer día previos al tratamiento. Se permitió administrar terapia puente entre la leucaféresis y la quimioterapia de linfodepleción con el fin de controlar la carga de la enfermedad.

En los pacientes tratados con Tecartus, la mediana del tiempo desde la leucaféresis hasta la liberación del producto fue de 13 días (intervalo: de 9 a 20 días), y la mediana del tiempo desde la leucaféresis hasta la perfusión de Tecartus fue de 27 días (intervalo: de 19 a 74 días, a excepción de un caso fuera de este intervalo a los 134 días). La mediana de la dosis fue de  $2,0 \times 10^6$  células T CAR anti-CD19/kg. Todos los pacientes recibieron la perfusión de Tecartus el día 0 y permanecieron hospitalizados hasta el día 7 como mínimo.

La variable primaria de eficacia fue la tasa de respuesta objetiva (TRO) determinada por un comité de revisión independiente de acuerdo con los criterios de Lugano de 2014. Las variables secundarias incluían la duración de la respuesta (DR), la supervivencia global (SG), la supervivencia libre de progresión (SLP) y la gravedad de los acontecimientos adversos.

Para el análisis primario, se definió a priori el conjunto de análisis que se componía de los primeros 60 pacientes tratados con Tecartus, cuya respuesta se evaluó 6 meses después de la evaluación de la enfermedad en la semana 4 después de la perfusión de Tecartus. En este conjunto de análisis de 60 pacientes, la TRO fue del 93 % con una tasa de RC del 67 %. La TRO fue significativamente más alta que la tasa de control histórica preespecificada del 25 % a un nivel de significancia unilateral de 0,025 ( $p < 0,0001$ ).

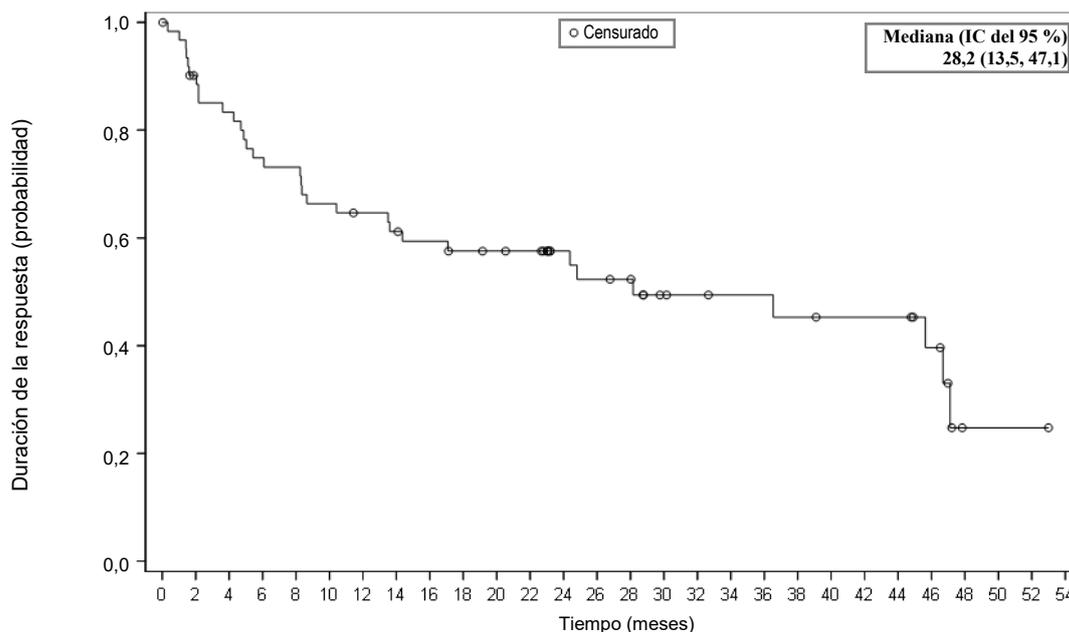
Los análisis de la eficacia actualizados a seguimiento de 24 meses se realizaron utilizando el conjunto de análisis modificado por intención de tratar (mITT), que constaba de los 68 pacientes tratados con Tecartus. En el análisis de seguimiento de 24 meses, la tasa de TRO y RC en los 68 pacientes del conjunto de análisis mITT fueron del 91 % y el 68 %, respectivamente.

Los resultados en el CAC tanto del análisis primario como del análisis de seguimiento de 24 meses se muestran en la Tabla 5.

**Tabla 5 Resumen de los resultados de eficacia para ZUMA-2**

Categoría	Todos los pacientes sometidos a leucaféresis <sup>a</sup> (CAC) (N = 74)	
	Análisis primario	Seguimiento de 24 meses
<b>Tasa de respuesta objetiva (TRO), n (%) [IC del 95 %]</b>	<b>62 (84 %) [73,4, 91,3]</b>	<b>62 (84 %) [73,4, 91,3]</b>
RC n (%) [IC del 95 %]	44 (59 %) [47,4, 70,7]	46 (62 %) [50,1, 73,2]
RP n (%) [IC del 95 %]	18 (24 %) [15,1, 35,7]	16 (22 %) [12,9, 32,7]
<b>Duración de la respuesta (DR)<sup>b</sup></b>		
Mediana en meses [IC del 95 %]	NA [10,4, NE]	28,2 (13,5, 47,1)
Intervalo <sup>c</sup> en meses	0,0+, 35,0+	0,0+, 53,0+
Respuestas en curso, RC+RP, RC, n (%) <sup>d</sup>	32 (43 %), 30 (41 %)	25 (34 %), 25 (34 %)
<b>Supervivencia libre de progresión</b>		
Mediana, meses [IC del 95 %]	16,2 [9,9, NE]	24,0 (10,1, 48,2)
<b>Supervivencia global</b>		
Mediana, meses [IC del 95 %]	NA [24,6, NE]	47,4 (24,6, NE)
SG a los 6 meses (%) [IC del 95 %]	83,6 [72,9, 90,3]	83,6 [72,9, 90,3]
SG a los 12 meses (%) [IC del 95 %]	76,6 [65,1, 84,8]	76,7 [65,3, 84,8]
SG a los 24 meses (%) [IC del 95 %]	66,5 [52,8, 77,1]	63,0 [50,9, 70,3]
SG a los 30 meses (%) [IC del 95 %]	No procede	56,2 (44,1, 66,7)
SG a los 36 meses (%) [IC del 95 %]	No procede	53,9 (41,5, 64,8)
SG a los 54 meses (%) [IC del 95 %]	No procede	38,7 (24,8, 52,4)
Mediana del seguimiento en meses (mín., máx.)	16,8 [7,2, 37,6]	36,6 (27,3, 57,0)
IC: intervalo de confianza; RC: remisión completa; CAC: conjunto de análisis completo ; NE: no estimable; NA: no se alcanzó; SG: supervivencia global; RP: remisión parcial. a Entre los 74 pacientes incluidos (es decir, sometidos a la leucaféresis), 69 pacientes recibieron quimioterapia de linfodepleción y 68 pacientes recibieron tratamiento con Tecartus. b Entre todos los pacientes que responden al tratamiento. La DR se calcula desde la fecha de la primera respuesta objetiva hasta la fecha de la progresión o la muerte. c Un signo + indica un valor censurado. d En la fecha de corte de datos. Los porcentajes se calculan empleando el número total de pacientes en el conjunto de análisis como denominador.		

**Figura 1 DR calculada mediante el método de Kaplan-Meier en el CAC**



### Población pediátrica

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

#### *LLA de precursores de células B refractaria o en recaída: ZUMA-3*

La eficacia y la seguridad de Tecartus se evaluó en un estudio de fase II multicéntrico y abierto en pacientes adultos con LLA de precursores de células B refractaria o en recaída. Refractaria o en recaída se definió como uno de los siguientes: enfermedad primaria refractaria; primera recaída después de una remisión que dura  $\leq 12$  meses; refractaria o en recaída después del tratamiento de segunda línea o posterior; refractaria o en recaída después de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH) siempre que el trasplante tuviera lugar  $\geq 100$  días antes del reclutamiento y que no se tomaran medicamentos inmunosupresores  $\leq 4$  semanas antes del reclutamiento). El estudio excluyó a pacientes con infecciones activas o graves, enfermedad de injerto contra huésped activa y antecedentes de trastornos del SNC. Los pacientes con afectación SNC-2 sin cambios neurológicos clínicamente evidentes fueron aptos para participar. En la fase II del estudio ZUMA-3, se incluyó a un total de 71 pacientes (es decir, sometidos a leucaféresis) y 55 pacientes fueron tratados con Tecartus. Seis pacientes no recibieron Tecartus debido a fallo en la fabricación. Otros ocho pacientes no fueron tratados, principalmente debido a acontecimientos adversos posteriores a la leucaféresis. Dos pacientes que se sometieron a leucaféresis y recibieron quimioterapia de linfodepleción no fueron tratados con Tecartus; un paciente experimentó bacteriemia y fiebre neutropénica y el otro paciente no cumplió con los criterios de elegibilidad después de la quimioterapia de linfodepleción. El CAC incluyó a todos los pacientes que se sometieron a leucaféresis y el conjunto de análisis modificado por intención de tratar (mITT) incluye a todos los pacientes que se sometieron a leucaféresis y fueron tratados con Tecartus en la fase II. En la Tabla 6 se proporciona un resumen de las características basales de los pacientes.

**Tabla 6 Resumen de las características basales para ZUMA-3, fase II**

<b>Categoría</b>	<b>Todos los pacientes sometidos a leucaféresis (CAC) (N = 71)</b>	<b>Todos los pacientes tratados (mITT) (N = 55)</b>
<i>Edad (años)</i>		
Mediana (mín., máx.)	44 (19 a 84)	40 (19 a 84)
Sexo masculino	58 %	60 %
Etnia blanca	72 %	67 %
Enfermedad primaria refractaria	30 %	33 %
Enfermedad refractaria/recaída después de $\geq 2$ líneas de tratamiento	76 %	78 %
Recaída con primera remisión $\leq 12$ meses	28 %	29 %
<i>Número de líneas de tratamiento previo</i>		
Mediana (mín., máx.)	2 (1 a 8)	2 (1 a 8)
$\geq 3$	48 %	47 %
<i>Tratamientos previos</i>		
TPH	39 %	42 %
Blinatumomab	46 %	45 %
Inotuzumab	23 %	22 %
Cromosoma Filadelfia (Ph <sup>+</sup> )	27 %	27 %
TPH, trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos; máx., máximo; mín., mínimo		

Después de la quimioterapia de linfodepleción, se administró Tecartus a los pacientes como una perfusión intravenosa única a una dosis objetivo de  $1 \times 10^6$  células T CAR anti-CD19/kg (dosis máxima permitida:  $1 \times 10^8$  células). La pauta de linfodepleción consistió en 900 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida por vía intravenosa durante 60 minutos el segundo día antes de la perfusión de Tecartus y 25 mg/m<sup>2</sup> de fludarabina por vía intravenosa durante 30 minutos el cuarto, tercer y segundo día previos a la perfusión de Tecartus. De los 55 pacientes que recibieron Tecartus, 51 pacientes recibieron terapia puente entre la leucaféresis y la quimioterapia de linfodepleción con el fin de controlar la carga de la enfermedad.

La mediana del tiempo desde la leucaféresis hasta la liberación del producto fue de 16 días (intervalo: de 11 a 42 días) y la mediana del tiempo desde la leucaféresis hasta la perfusión de Tecartus fue de 29 días (intervalo: de 20 a 60 días). La mediana de la dosis fue de  $1,0 \times 10^6$  células T CAR anti-CD19/kg. Todos los pacientes recibieron la perfusión de Tecartus el día 0 y fueron hospitalizados hasta el día 7 como mínimo.

La variable primaria fue la tasa de remisión completa global (RCG) (remisión completa [RC] + remisión completa con recuperación hematológica incompleta [RCi]) en pacientes tratados con Tecartus determinada por una revisión independiente. En los 55 pacientes tratados con Tecartus (mITT), la RCG fue del 70,9 % con una tasa de RC del 56,4 % (Tabla 7), que fue significativamente mayor que la tasa de control del 40 % preespecificada. Entre los 39 pacientes que alcanzaron una RC o RCi, la mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 1,1 meses (intervalo: de 0,85 a 2,99 meses).

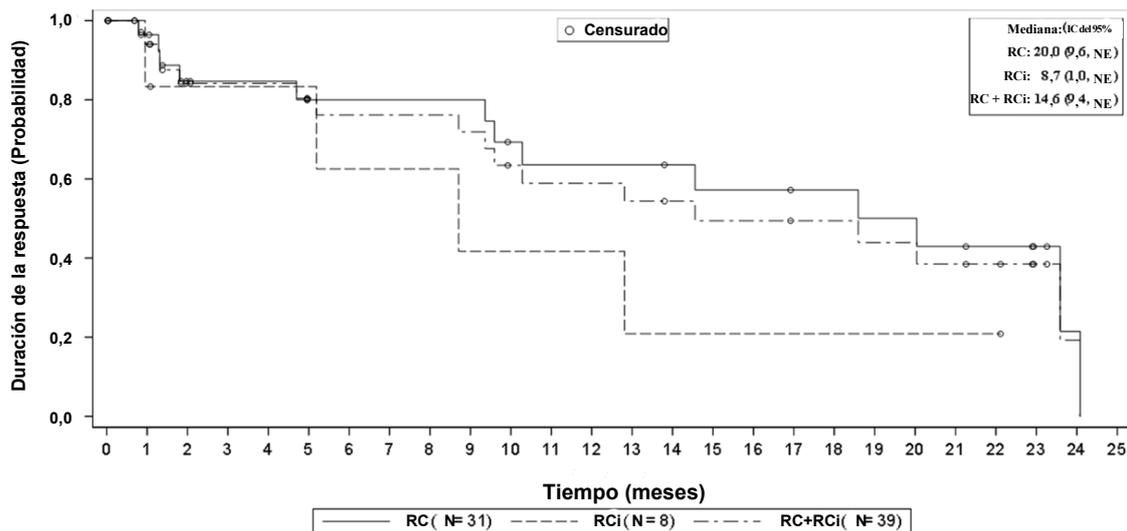
Todos los pacientes tratados se sometieron a un posible seguimiento de  $\geq 18$  meses con una mediana del tiempo de seguimiento de 20,5 meses (IC del 95 %: 0,3, 32,6 meses) y una mediana del tiempo de seguimiento para la SG de 24,0 meses (IC del 95 %: 23,3, 24,6).

**Tabla 7 Resumen de los resultados de eficacia para ZUMA-3, fase II**

	<b>CAC N = 71</b>	<b>mITT<sup>a</sup> N = 55</b>
Tasa de RCG (RC + RCi) n (%) [IC del 95 %]	39 (54,9) [43, 67]	39 (70,9) [57,0, 82,0]

	<b>CAC</b> <b>N = 71</b>	<b>mITT<sup>a</sup></b> <b>N = 55</b>
Tasa de RC, n (%) [IC del 95 %]	31 (43,7) [32, 56]	31 (56,4) [42,0, 70,0]
Tasa de enfermedad mínima residual (EMR) negativa entre los pacientes con RCG (RC o RCi), n (%)	n = 39 38 (97 %)	n = 39 38 (97 %)
Duración de la remisión, mediana en meses [IC del 95 %] <sup>b</sup> Mediana del intervalo en meses	14,6 [9,4, NE] <sup>c</sup> (0,03+, 24,08+)	14,6 [9,4, NE] <sup>c</sup> (0,03+, 24,08+)
<p>IC, intervalo de confianza; RC, remisión completa; NE, no estimable</p> <p>a. De los 71 pacientes que fueron incluidos (y que se sometieron a la leucaféresis), 57 pacientes recibieron quimioterapia de acondicionamiento y 55 pacientes recibieron Tecartus.</p> <p>b. Los sujetos fueron censurados en su última evaluación evaluable de la enfermedad antes del inicio de un nuevo tratamiento contra el cáncer (excluyendo la reanudación de un inhibidor de la tirosina cinasa) o un TPH para excluir cualquier contribución que el nuevo tratamiento pudiera tener sobre la DR que pudiera confundir la contribución de KTE-X19. Los resultados de los análisis que no se censuraron para el TPH posterior o el inicio de un nuevo tratamiento contra el cáncer fueron coherentes con los análisis que censuraron los acontecimientos.</p> <p>c. La duración de la remisión se definió solo para los sujetos que alcanzaron una RCG, por lo tanto, los resultados del análisis en el CAC y el mITT fueron idénticos.</p>		

**Figura 2 DR calculada mediante el método de Kaplan-Meier en el conjunto de análisis mITT<sup>a</sup>**



a. La DR se definió solo para sujetos que alcanzaron una RCG, por lo tanto, los resultados del análisis en el CAC y el mITT fueron idénticos.

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Tecartus en uno o más subgrupos de la población pediátrica con LLA de células B y ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Tecartus para el tratamiento de la LLA en la población pediátrica que pese menos de 6 kg. Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica.

### Aprobación condicional

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional».

Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento tanto en la población de pacientes con LCM como con LLA.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Cinética celular

#### Linfoma de células del manto

Tras la perfusión de  $2 \times 10^6$  células T CAR anti-CD19/kg de Tecartus en el estudio ZUMA-2, se observó una expansión rápida inicial de las células T CAR anti-CD19 seguida de un descenso hasta casi los niveles basales al cabo de 3 meses. Las concentraciones máximas de células T CAR anti-CD19 se alcanzaron entre los primeros 7 y 15 días después de la perfusión.

Entre los pacientes con LCM, se asoció el número de células T CAR anti-CD19 en la sangre con una respuesta objetiva (RC o RP) (Tabla 8).

**Tabla 8 Resumen de la farmacocinética de brexucabtagén autoleucel en ZUMA-2**

Número de células T CAR anti-CD19	Pacientes que responden al tratamiento (RC o RP) (N = 63)	Pacientes que no responden al tratamiento (N = 5)	Valor de la <i>p</i>
Concentración máxima (células/ $\mu$ l) Mediana [mín., máx.], n	97,52 [0,24, 2.589,47], 62	0,39 [0,16, 22,02], 5	0,0020
AUC <sub>0-28</sub> (células/ $\mu$ l·día) Mediana [mín., máx.], n	1.386,28 [entre 3,83 y 2,77 $\times 10^4$ ], 62	5,51 [1,81, 293,86], 5	0,0013

El valor de la *p* se calcula mediante la prueba de Wilcoxon

La mediana de la concentración máxima de células T CAR anti-CD19 fue de 74,08 células/ $\mu$ l en pacientes con LCM  $\geq$  65 años de edad (n = 39) y de 112,45 células/ $\mu$ l en pacientes con LCM < 65 años de edad (n = 28). La mediana de los valores del AUC de células T CAR anti-CD19 fue de 876,48 células/ $\mu$ l en pacientes con LCM  $\geq$  65 años de edad y de 1.640,21 células/ $\mu$ l en pacientes con LCM < 65 años de edad.

#### Leucemia linfoblástica aguda

Tras la perfusión de una dosis objetivo de  $1 \times 10^6$  células T CAR anti-CD19/kg de Tecartus en el estudio ZUMA-3 (fase II), se observó una expansión rápida inicial de las células T CAR anti-CD19 seguida de un descenso hasta casi los niveles iniciales al cabo de 3 meses. Las concentraciones máximas de células T CAR anti-CD19 se alcanzaron en una mediana de tiempo dentro de los primeros 15 días después de la perfusión de Tecartus.

En la Tabla 9 se proporciona un resumen de la farmacocinética de Tecartus a lo largo del tiempo, basada en la evaluación central según la respuesta global.

**Tabla 9 Resumen de la farmacocinética de brexucabtagén autoleucel en el estudio ZUMA-3, fase II**

Número de células T CAR anti-CD19	Pacientes con remisión completa global (RC/RCi) (N = 39)	Pacientes con remisión incompleta <sup>a</sup> (N = 16)	Valor de la <i>p</i>
Concentración máxima (células/ $\mu$ l) Mediana [mín., máx.], n	38,35 [1,31, 1.533,4], 36 <sup>b</sup>	0,49 [0,00, 183,50], 14 <sup>b</sup>	0,0001 <sup>c</sup>
AUC <sub>0-28</sub> (células/ $\mu$ l días) Mediana [mín., máx.], n	424,03 [entre 14,12 y 19.390,42], 36 <sup>b</sup>	4,12 [0,00, 642,25], 14 <sup>b</sup>	0,0001 <sup>c</sup>

- Tres de los 39 sujetos que alcanzaron una RC o RCi y 2 de los 16 sujetos que no alcanzaron una RC/RCi no tenían datos de células T CAR anti-CD19 en ninguna visita posterior a la perfusión.
- La remisión incompleta incluye a todos los sujetos que no alcanzaron una RC/RCi cuya respuesta se clasifica como respuesta de remisión incompleta con recuperación hematológica parcial, médula ósea hipoplásica o aplásica sin blastos (N = 4), respuesta parcial (N = 0), sin respuesta (N = 9) o no evaluable (N = 3).
- El valor de la *p* se calcula mediante la prueba de Wilcoxon.

La mediana de la concentración máxima de células T CAR anti-CD19 fue de 34,8 células/ $\mu$ l en pacientes con LLA  $\geq$  65 años de edad (n = 8) y de 17,4 células/ $\mu$ l en pacientes con LLA < 65 años de edad (n = 47). La mediana de los valores del AUC de células T CAR anti-CD19 fue de 425,0 células/ $\mu$ l en pacientes con LLA  $\geq$  65 años de edad y de 137,7 células/ $\mu$ l en pacientes con LLA < 65 años de edad.

En los pacientes con LCM y LLA, el sexo no tuvo ningún efecto significativo en el AUC<sub>Día 0-28</sub> y la C<sub>máx.</sub> de Tecartus.

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

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Tecartus 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 medicamentos.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad o de genotoxicidad.

No se han realizado estudios para evaluar los efectos de este tratamiento 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**

Tecartus es estable durante 1 año cuando se conserva congelado en la fase vaporosa del nitrógeno líquido ( $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).

Una vez descongelado, Tecartus es estable a temperatura ambiente (entre  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) hasta 3 horas. Sin embargo, se debe comenzar la perfusión de Tecartus 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**

Tecartus se debe conservar en la fase vaporosa del nitrógeno líquido ( $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) y debe permanecer congelado hasta el momento de la administración al paciente a fin de garantizar la disponibilidad de células autólogas vivas y viables para su administración al paciente. No se debe volver a congelar el producto una vez descongelado.

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

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase y de los equipos especiales para su utilización, administración o implantación**

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

Cada bolsa para criolmacenamiento se envasa de forma individual en un contenedor metálico 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, Tecartus se debe transportar en envases cerrados, a prueba de rotura y fugas.

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

### Preparación antes de la administración

- Compruebe que la identificación (ID) del paciente coincide con los identificadores del paciente del contenedor metálico de Tecartus.
- No se debe sacar la bolsa para perfusión de Tecartus 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 del contenedor metálico.
- Compruebe que la información del paciente en la etiqueta del contenedor metálico coincide con la de la etiqueta de la bolsa.
- Inspeccione la bolsa para perfusión para comprobar la integridad del envase antes de su descongelación. Si la bolsa está dañada, siga las guías 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 Tecartus a una temperatura aproximada de 37 °C, calentándolo 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 eliminar los agregados celulares. En el caso de que continúe habiendo agregados celulares visibles, siga mezclando suavemente el contenido de la bolsa. Los agregados celulares pequeños se deben eliminar con un suave mezclado manual. Tecartus no se debe lavar, centrifugar y/o volver a suspender en un medio nuevo antes de la perfusión. La descongelación tardará entre 3 y 5 minutos, aproximadamente.
- Una vez descongelado, Tecartus es estable a temperatura ambiente (entre 20 °C-25 °C) hasta 3 horas. Sin embargo, se debe comenzar la perfusión de Tecartus en los 30 minutos siguientes a la descongelación total.

### Administración

- Solo para uso autólogo de un solo uso.
- Tocilizumab y el equipo para emergencias deben estar disponibles antes de la perfusión y durante el periodo 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.
- No se debe utilizar un filtro de leucodepleción.
- Para la administración de Tecartus se recomienda un acceso venoso central.
- Compruebe que la ID del paciente coincida con los identificadores de paciente de la bolsa de Tecartus.
- Antes de la perfusión cebe las vías para la administración con solución de 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9 %) (0,154 mmol de sodio por ml) para inyección.
- Complete la perfusión del contenido total de la bolsa de Tecartus en un periodo de 30 minutos, ya sea por gravedad o mediante una bomba peristáltica.
- Durante la perfusión agite suavemente la bolsa para prevenir la formación de agregados celulares.
- Tras la perfusión de todo el contenido de la bolsa, aclare la vía de administración con solución de 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9 %) para inyección (0,154 mmol de sodio por ml), a la misma velocidad que la perfusión, para asegurar que se ha administrado todo el tratamiento.

### Precauciones a tomar para eliminar el medicamento

El medicamento no utilizado o todos los materiales que han estado en contacto con Tecartus (residuos sólidos y líquidos) deben ser tratados y eliminados como residuos potencialmente infecciosos según las guías locales para el tratamiento de residuos de material de origen humano.

### Exposición accidental

En caso de exposición accidental a Tecartus se seguirán las guías locales para el tratamiento 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 Tecartus.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/20/1492/001

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

Fecha de la primera autorización: 14/diciembre/2020  
Fecha de la última renovación: 18/noviembre/2021

## **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. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) 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**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

**A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del fabricante 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 (de los) fabricante(s) responsable(s) 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 107quater, 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 Tecartus 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 Tecartus. 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.

**Programa informativo** – Previo al lanzamiento de Tecartus 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 Tecartus, a todos los profesionales sanitarios implicados en la prescripción, dispensación y administración de Tecartus se les proporcione un documento de guía para:

- proporcionar información sobre el estudio de seguimiento de la seguridad y la eficacia a largo plazo y la importancia de contribuir a dicho estudio;
- 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 se proporcionan instrucciones detalladas sobre el procedimiento de descongelación;
- asegurar que está disponible en el centro al menos 1 dosis de tocilizumab para cada paciente, antes de tratar al paciente. El centro médico cualificado debe tener acceso a dosis adicionales de tocilizumab en un plazo de 8 horas; 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 Tecartus;
- la necesidad de notificar los síntomas de inmediato al médico que le trata;
- la necesidad de permanecer en un lugar próximo al centro médico cualificado donde se administró Tecartus al menos durante las 4 semanas posteriores a la perfusión de Tecartus;
- 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:

<b>Descripción</b>	<b>Fecha límite</b>
Con el fin de caracterizar más la eficacia y la seguridad a largo plazo de Tecartus en pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) refractario o en recaída y pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda refractaria o en recaída, el TAC debe realizar y presentar los resultados de un estudio prospectivo basado en los datos de un registro, según el protocolo acordado.	LCM: 30 de junio de 2042  LLA: 31 de diciembre de 2042

**E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

Al ser esta una autorización de comercialización condicional y según lo que establece el Artículo 14-a del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

<b>Descripción</b>	<b>Fecha límite</b>
Con el fin de confirmar la eficacia y la seguridad a largo plazo de Tecartus en pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) refractario o en recaída y el balance beneficio/riesgo en mujeres, pacientes de edad avanzada y pacientes gravemente enfermos, el TAC debe presentar los resultados de un estudio prospectivo investigando la eficacia y la seguridad basadas en los datos del mismo registro utilizado para caracterizar la eficacia y la seguridad a largo plazo de Tecartus, según el protocolo acordado.	30 de septiembre de 2025
Con el fin de confirmar la eficacia y la seguridad a largo plazo de Tecartus en pacientes adultos con LLA refractaria o en recaída, el TAC debe presentar los resultados del seguimiento del estudio clínico ZUMA-3 (Parte 1 y Parte 2).	31 de octubre de 2024
Para confirmar la eficacia y la seguridad a largo plazo de Tecartus en pacientes adultos con LLA refractaria o en recaída, el TAC debe realizar y presentar los resultados de un estudio observacional prospectivo basado en datos de un registro, de conformidad con un protocolo acordado.	31 de diciembre de 2027

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

## **INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

### **CONTENEDOR METÁLICO**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Tecartus 0,4 –  $2 \times 10^8$  células dispersión para perfusión  
brexucabtagén autoleucel (células T CAR+ viables)

#### **2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Células T autólogas humanas transducidas con un vector retroviral que codifica un receptor de antígeno quimérico (CAR) anti-CD19.  
Este medicamento contiene células de origen humano.

Contiene: entre 0,4 y  $2 \times 10^8$  células T CAR+ viables.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: Cryostor CS10 (contiene DMSO), albúmina humana, cloruro de sodio.

#### **4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Dispersión para perfusión.

Una bolsa estéril 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**

#### **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  $\leq -150$  °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 no utilizado o los residuos se deben eliminar según las guías locales para el tratamiento de residuos de material 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/1/20/1492/001

**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**

Tecartus 0,4 –  $2 \times 10^8$  células dispersión para perfusión  
brexucabtagén autoleucel (células T CAR+ viables)  
Solo para 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**

Contenido: 68 ml de dispersión celular, aproximadamente.

**6. OTROS**

Solo para uso autólogo.  
Compruebe la ID del paciente.

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el paciente

### Tecartus 0,4 – 2 × 10<sup>8</sup> células dispersión para perfusión brexucabtagén autoleucel (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.
- Su médico le entregará una tarjeta de información para el paciente. Léala detenidamente 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 tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, 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 Tecartus y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren Tecartus
3. Cómo se administra Tecartus
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Tecartus
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Tecartus y para qué se utiliza

Tecartus es un medicamento de terapia génica que se utiliza para el tratamiento del linfoma de células del manto y la leucemia linfoblástica aguda de células B en adultos. Se utiliza cuando otros medicamentos ya no resultan eficaces para su tratamiento (enfermedad refractaria o en recaída). Este medicamento se prepara de manera específica para usted a partir de sus propios glóbulos blancos modificados y se conoce como brexucabtagén autoleucel.

El linfoma de células del manto y la leucemia linfoblástica aguda de células B son cánceres que afectan a una parte del sistema inmunitario (las defensas del organismo). Afectan a un tipo de glóbulos blancos denominados linfocitos B. Tanto en el linfoma de células del manto como en la leucemia linfoblástica aguda de células B, los linfocitos B crecen de forma descontrolada y se acumulan en el tejido linfático, la médula ósea o la sangre.

#### Cómo funciona Tecartus

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 Tecartus en su sangre, los glóbulos blancos modificados destruirán las células cancerosas.

#### 2. Qué necesita saber antes de que le administren Tecartus

##### No le administrarán Tecartus

- si es alérgico a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Si cree que puede ser alérgico, consulte a su médico para que le aconseje.

- si no puede recibir el medicamento para reducir el número de glóbulos blancos en su sangre (*quimioterapia de linfodepleción*) (ver también sección 3, Cómo se administra Tecartus).

## Advertencias y precauciones

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

## Análisis y comprobaciones

### Antes de que le administren Tecartus su médico:

- Examinará sus pulmones, su corazón y sus riñones y comprobará su presión arterial.
- Buscará signos de infección o inflamación y decidirá si debe recibir tratamiento antes de que le administren Tecartus.
- Comprobará si su cáncer está empeorando.
- Buscará signos de enfermedad del injerto contra el huésped que se pueden presentar después de un trasplante. Esto sucede cuando las células trasplantadas atacan su organismo, causando síntomas como erupción, náuseas, vómitos, diarrea y heces 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 planificado que le administren una vacuna en los próximos meses.
- Comprobará si ha recibido previamente un tratamiento que se une a la proteína llamada CD19.

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

## Después de que le administren Tecartus

### Si nota cualquiera de los siguientes síntomas, informe a su médico o enfermero inmediatamente o busque atención médica urgente de inmediato:

- Escalofríos, cansancio extremo, debilidad, mareos, dolor de cabeza, tos, dificultad para respirar, ritmo cardíaco acelerado o irregular, náuseas, vómitos o diarrea intensos; estos pueden ser síntomas de una complicación denominada *síndrome de liberación de citoquinas*. Tómese la temperatura dos veces al día durante 3 a 4 semanas después del tratamiento con Tecartus. 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 disminución del nivel de consciencia, confusión y desorientación, pérdida del equilibrio o de la coordinación.
- Fiebre (p. ej., temperatura de más de 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.

Si algo de lo anterior es aplicable a usted (o no está seguro), consulte a su médico o enfermero.

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

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

No done sangre, órganos, tejidos ni células para trasplantes.

### **Niños, adolescentes y adultos jóvenes**

No se debe administrar Tecartus a niños y adolescentes menores de 18 años de edad o adultos jóvenes menores de 26 años de edad.

### **Otros medicamentos y Tecartus**

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

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 de linfodepleción para preparar su cuerpo para las células de Tecartus.
- Durante el tratamiento con Tecartus.
- Después del tratamiento mientras se recupera el sistema inmunitario.

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 Tecartus 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 Tecartus, consulte a su médico de inmediato.
- Se le realizará una prueba del embarazo antes de que comience el tratamiento. Tecartus solo puede administrarse si los resultados muestran que no está embarazada.

Hable con su médico sobre el embarazo si recibió Tecartus.

### **Conducción y uso de máquinas**

Tecartus puede causar problemas, como alteración del nivel de consciencia o nivel de consciencia disminuido, confusión y crisis convulsivas (convulsiones) en las 8 semanas después de la administración.

No conduzca, no utilice máquinas ni participe en actividades que requieran concentración pesada durante por lo menos 8 semanas después del tratamiento con Tecartus o hasta que su médico confirme que se ha recuperado por completo.

### **Tecartus contiene sodio, dimetilsulfóxido (DMSO) y gentamicina**

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. También contiene DMSO y gentamicina, que pueden causar reacciones de hipersensibilidad graves.

### 3. Cómo se administra Tecartus

Tecartus siempre le será administrado por un profesional sanitario.

- Dado que Tecartus 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 una 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 a un centro de fabricación para elaborar Tecartus. Por lo general, se tarda de 2 a 3 semanas en elaborar Tecartus, pero el tiempo puede variar.

#### Medicamentos administrados antes del tratamiento con Tecartus

Unos días antes de recibir Tecartus le administrarán la quimioterapia de linfodepleción, lo que permitirá que los glóbulos blancos modificados en Tecartus se puedan multiplicar en su organismo una vez le administren el medicamento.

Durante los 30 a 60 minutos antes de que le administren Tecartus, 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.

#### Cómo le administran Tecartus

Tecartus siempre le será administrado por un médico en un centro médico cualificado.

- Tecartus se administra en una dosis única.
- Su médico o enfermero le administrará una perfusión única de Tecartus a través de un catéter colocado en una vena (*perfusión intravenosa*) durante unos 30 minutos.
- Tecartus es la versión de sus glóbulos blancos modificados genéticamente. El profesional sanitario que manipule el tratamiento tomará, por lo tanto, las precauciones necesarias (usar guantes y gafas) para evitar una posible transmisión de enfermedades infecciosas y seguirá las guías locales para el tratamiento de residuos de material de origen humano para la limpieza y la eliminación de cualquier material que haya estado en contacto con dicho tratamiento.

#### Después de que le administren Tecartus

- Debe permanecer en un lugar próximo al hospital en donde le trataron al menos durante 4 semanas después del tratamiento con Tecartus. Su médico le recomendará que vuelva al hospital a diario durante al menos 10 días o que se quede hospitalizado durante los primeros 10 días después del tratamiento con Tecartus. Esto es para que su médico pueda comprobar si su tratamiento está funcionando y ayudarle si presenta algún efecto adverso.

En caso de que no pueda acudir a alguna cita, póngase en contacto con su médico o con su centro de tratamiento lo antes posible para reprogramar la cita.

### 4. Posibles efectos adversos

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

Tecartus puede provocar efectos adversos que pueden ser graves o potencialmente mortales. **Obtenga atención médica urgente** si experimenta cualquiera de los efectos adversos siguientes tras la perfusión de Tecartus.

### **Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas**

- Fiebre, escalofríos, disminución de la tensión arterial que puede dar lugar a síntomas como mareos, aturdimiento, acumulación de líquido en los pulmones que puede ser grave y mortal (todos ellos son síntomas de una complicación denominada *síndrome de liberación de citoquinas*).
- Pérdida de la consciencia o disminución del nivel de consciencia, confusión o pérdida de la memoria debido a trastornos de la función cerebral, dificultad para hablar o alteración del habla, sacudidas involuntarias (*temblores*), convulsiones (*crisis convulsivas*), confusión repentina con agitación, desorientación, alucinaciones o irritabilidad (*delirio*).
- Fiebre, escalofríos, que pueden ser signos de infección.

### **Otros posibles efectos adversos**

A continuación se enumeran otros efectos adversos. Informe a su médico inmediatamente si estos efectos adversos se vuelven intensos o graves.

### **Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas**

- Un número anormalmente bajo de glóbulos blancos, lo que puede aumentar el riesgo de infección.
- Un número bajo de células que ayudan a coagular la sangre (*trombocitopenia*): los síntomas pueden incluir hemorragia excesiva o prolongada o hematomas.
- Tensión arterial alta.
- Descenso del número de glóbulos rojos (las células que transportan oxígeno): los síntomas pueden incluir cansancio extremo con falta de energía.
- Cansancio extremo.
- Ritmo cardíaco acelerado o lento.
- Descenso del nivel de oxígeno que alcanza los tejidos corporales: los síntomas pueden incluir cambios en el color de la piel, confusión y respiración acelerada.
- Dificultad para respirar, tos.
- Hemorragia excesiva.
- Náuseas, estreñimiento, diarrea, dolor abdominal, vómitos.
- Dolor muscular, dolor articular, dolor de huesos, dolor en las extremidades del cuerpo.
- Falta de energía o fuerza, debilidad muscular, dificultad para moverse, espasmos musculares.
- Dolor de cabeza.
- Problemas de riñón que causan una acumulación de líquidos en su organismo, una acumulación de líquidos en los tejidos (*edema*) que puede provocar aumento de peso, dificultad para respirar.
- Niveles elevados de ácido úrico y azúcar (*glucosa*) en los análisis de sangre.
- Niveles bajos de sodio, magnesio, fosfato, potasio o calcio en los análisis de sangre.
- Diminución del apetito, dolor bucal.
- Dificultad para dormir, ansiedad.
- Hinchazón en las extremidades, acumulación de líquidos alrededor de los pulmones (*derrame pleural*).
- Erupción cutánea o problemas de la piel.
- Niveles bajos de inmunoglobulinas en los análisis de sangre, lo que puede dar lugar a infecciones.
- Aumento de los niveles de enzimas hepáticas en los análisis de sangre.
- Dolor en los nervios.

### **Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas**

- Niveles bajos de albúmina en los análisis de sangre.
- Niveles altos de bilirrubina en los análisis de sangre.

- Ritmo cardíaco irregular (*arritmia*).
- Pérdida del control de los movimientos corporales.
- Boca seca, deshidratación, dificultad para tragar.
- Excreción urinaria disminuida (debido a los problemas de riñón descritos anteriormente).
- Falta de aliento (*insuficiencia respiratoria*).
- Dificultad para respirar que le impide expresarse con frases completas y tos debido a una acumulación de líquido en los pulmones.
- Aumento de la presión intracraneal.
- Coágulos de sangre: los síntomas pueden incluir dolor en el pecho o en la parte superior de la espalda, dificultad para respirar, expectoración de sangre o dolor con calambres, hinchazón solo en una pierna, piel oscura y caliente alrededor de la zona dolorida.
- Alteración de la capacidad de la sangre para formar coágulos (*coagulopatía*): los síntomas pueden incluir hemorragia excesiva o prolongada o hematomas.
- Cambios en la visión que dificultan ver las cosas (*alteración visual*).
- Hipersensibilidad: síntomas como erupción, urticaria, picor, hinchazón y anafilaxia.

### **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 Tecartus**

**Esta información está destinada únicamente a médicos.**

No utilizar 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  $\leq -150$  °C hasta el momento de la descongelación para su uso.

No vuelva a congelar.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Tecartus**

El principio activo es brexucabtagén autoleucel ( $0.4 - 2 \times 10^8$  células dispersión para perfusión). Cada bolsa para perfusión individual específica de cada paciente contiene una dispersión de células T CAR positivas anti-CD19 viables en 68 ml, aproximadamente, para una dosis objetivo de  $2 \times 10^6$  células T CAR positivas anti-CD19 viables/kg para pacientes con linfoma de células del manto y una dosis objetivo de  $1 \times 10^6$  células T CAR positivas anti-CD19 viables/kg para pacientes con leucemia linfoblástica aguda de células B.

Los demás componentes (excipientes) son: Cryostor CS10 (contiene DMSO), cloruro de sodio, albúmina humana. Ver sección 2 “Tecartus contiene sodio, dimetilsulfóxido (DMSO) y gentamicina residual”.

Este medicamento contiene células sanguíneas humanas modificadas genéticamente.

## Aspecto del producto y contenido del envase

Tecartus 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

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

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

#### 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

#### Lietuva

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

#### 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

**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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional».

Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información de este medicamento. La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

**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 medicamentos huérfanos.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

<----->

**Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:**

Es importante leer todo el contenido relativo a este procedimiento antes de administrar Tecartus.

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

Tecartus se debe transportar en envases cerrados, a prueba de rotura y fugas.

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

Las superficies de trabajo y los materiales que hayan podido estar en contacto con Tecartus se deben descontaminar según las guías locales para el tratamiento de residuos de material de origen humano.

### Preparación antes de la administración

- Compruebe que la identificación (ID) del paciente coincide con los identificadores del paciente del contenedor metálico de Tecartus.
- No se debe sacar la bolsa para perfusión de Tecartus 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 del contenedor metálico.
- Compruebe que la información del paciente en la etiqueta del contenedor metálico coincide con la de la etiqueta de la bolsa.
- Inspeccione la bolsa para perfusión para comprobar la integridad del envase antes de su descongelación. Si la bolsa está dañada, siga las guías 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 Tecartus a una temperatura aproximada de 37 °C, calentándolo 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 eliminar los agregados celulares. En el caso de que continúe habiendo agregados celulares visibles, siga mezclando suavemente el contenido de la bolsa. Los agregados celulares pequeños se deben eliminar con un suave mezclado manual. Tecartus no se debe lavar, centrifugar y/o volver a suspender en un medio nuevo antes de la perfusión. La descongelación tardará entre 3 y 5 minutos, aproximadamente.
- Una vez descongelado, Tecartus es estable a temperatura ambiente (entre 20 °C-25 °C) hasta 3 horas. Sin embargo, se debe comenzar la perfusión en los 30 minutos siguientes a la descongelación total.

NO use un filtro de leucodepleción.

### *Administración*

- Este medicamento se debe administrar en un centro médico 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 Tecartus.
- 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 y centros asociados 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.
- Tecartus está destinado solo para uso autólogo.
- Tecartus 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 agite suavemente la bolsa para prevenir la formación de agregados celulares. Se debe administrar todo el contenido de la bolsa para perfusión.
- Antes de la perfusión se debe utilizar una solución estéril de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9 %) (0,154 mmol de sodio por ml) para inyección para cebar las vías, así como para aclararlas tras la perfusión. Una vez que se haya perfundido el volumen total de Tecartus, 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.

#### Precauciones a tomar para eliminar el medicamento

El medicamento no utilizado o todos los residuos que han estado en contacto con Tecartus (residuos sólidos y líquidos) se deben tratar y eliminar como residuos potencialmente infecciosos según las guías locales para el tratamiento de residuos de material de origen humano.

#### *Exposición accidental*

En caso de exposición accidental se seguirán las guías locales para el tratamiento 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 Tecartus.

**ANEXO IV**

**CONCLUSIONES SOBRE LA SOLICITUD DE PROTECCIÓN DE LA  
COMERCIALIZACIÓN DURANTE UN AÑO PRESENTADA POR LA AGENCIA EUROPEA  
DE MEDICAMENTOS**

### **Conclusiones presentadas por la Agencia Europea de Medicamentos sobre:**

- **protección de la comercialización durante un año**

El CHMP ha revisado los datos presentados por el titular de la autorización de comercialización, teniendo en cuenta lo dispuesto en el artículo 14, apartado 11, del Reglamento (CE) nº 726/2004, y considera que la nueva indicación terapéutica aporta un beneficio clínico significativo en comparación con los tratamientos existentes, tal como se explica de forma más completa en el informe público europeo de evaluación.