

▼ 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 – 2×10^8 células dispersión para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

2.1 Descripción general

Tecartus (células CD3+ autólogas transducidas anti-CD19) es un medicamento de terapia génica que contiene células T autólogas modificadas genéticamente *ex vivo* utilizando un vector retroviral que codifica 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

Cada bolsa para perfusión individual específica de cada paciente contiene una dispersión de células T CAR anti-CD19 en 68 ml, aproximadamente, para una dosis objetivo de 2×10^6 células T CAR positivas anti-CD19 viables/kg de peso corporal (rango: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ células/kg), con un máximo de 2×10^8 células T CAR positivas anti-CD19 viables.

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

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).

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.

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.

Posología

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

Una dosis única de Tecartus contiene 2×10^6 células T CAR positivas viables por kg de peso corporal (intervalo: 1×10^6 – 2×10^6 células/kg), o un máximo de 2×10^8 células T CAR positivas viables para pacientes que pesen 100 kg o más, en aproximadamente 68 ml de dispersión en una bolsa para perfusión.

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

Tratamiento previo (quimioterapia de linfodepleción)

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

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 corticosteroides sistémicos (ver sección 4.5).

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 debe monitorizar 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 ≥ 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.

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

Este medicamento contiene células sanguíneas humanas modificadas genéticamente. Los profesionales sanitarios que manipulen Tecartus deben tomar las precauciones necesarias (llevar guantes y gafas) para evitar una posible transmisión de enfermedades infecciosas (ver sección 6.6).

Preparación de la perfusión

- 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).
- 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.
- 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.
- No use un filtro de leucodepleción.
- Para la administración se recomienda un acceso venoso central.

- Compruebe una vez más 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.

Para consultar las instrucciones para la manipulación, la exposición accidental y la eliminación del medicamento, 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.

Generales

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

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 debe monitorizar 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 cardiacas 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 la presencia de células malignas detectables en el líquido cefalorraquídeo o metástasis cerebrales confirmadas mediante pruebas de imagen. Por lo tanto, no se ha establecido la relación beneficio/riesgo de Tecartus en esta población.

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 del estudio. 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 de manera muy frecuente SLC grave, que puede ser potencialmente 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 queda a criterio del médico, en función del cuadro clínico del paciente y según el algoritmo de tratamiento para el SLC que se proporciona en la Tabla 1.

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.

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 deben considerar 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

Grado del SLC (a)	Tocilizumab	Corticoesteroides
Grado 1 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

Grado del SLC (a)	Tocilizumab	Corticoesteroides
<p>Grado 2 Los síntomas requieren y responden a una intervención moderada. Necesidad de oxígeno inferior al 40 % de FiO₂ o hipotensión que responde al tratamiento con fluidoterapia o una dosis baja de un vasopresor, o toxicidad orgánica de grado 2 (b).</p>	<p>Administrar 8 mg/kg de tocilizumab (c) por vía intravenosa durante 1 hora (no exceder dosis de 800 mg). 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.</p>	<p>Si no se observa una mejoría en las 24 horas siguientes al comienzo de la administración de tocilizumab, se tratará conforme a las pautas para el grado 3. Si se observa una mejoría, retirar los corticoesteroides de forma gradual y se tratará conforme a las pautas para el grado 1.</p>
<p>Grado 3 Los síntomas requieren y responden a una intervención agresiva. Necesidad de oxígeno igual o superior al 40 % de FiO₂ o hipotensión que requiere tratamiento con una dosis elevada de un vasopresor o con múltiples vasopresores, o toxicidad orgánica de grado 3 o transaminasas elevadas de grado 4.</p>	<p>Conforme a las pautas para el grado 2</p>	<p>Administrar 1 mg/kg de metilprednisolona por vía intravenosa dos veces al día o el equivalente de dexametasona (p. ej., 10 mg por vía intravenosa cada 6 horas) 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.</p>
<p>Grado 4 Síntomas potencialmente mortales. Necesidad de soporte respiratorio o hemodiálisis veno-venosa continua o toxicidad orgánica de grado 4 (que excluye las transaminasas elevadas).</p>	<p>Conforme a las pautas para el grado 2</p>	<p>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.</p>

N/P = no procede/no disponible.

(a) Lee et al 2014.

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

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

Reacciones adversas neurológicas

Se han observado muy frecuentemente reacciones adversas neurológicas graves (encefalopatía, estado de confusión o delirio, disminución del nivel de consciencia, crisis convulsivas, afasia) que pueden ser potencialmente mortales en pacientes tratados con Tecartus, con una mediana del tiempo hasta la aparición de 8 días (intervalo: de 1 a 262 días) (ver sección 4.8).

Se debe monitorizar a los pacientes que experimentan toxicidad neurológica de grado 2 o superior mediante telemetría cardíaca continua y pulsioximetría. Se debe proporcionar tratamiento de soporte en cuidados intensivos en el caso de toxicidad neurológica grave o potencialmente mortal. 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

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

Evaluación de la clasificación	SLC concurrente	SLC no concurrente
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>
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>
	<p>Considerar la administración de fármacos anticonvulsivos sin efectos sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las crisis convulsivas.</p>	

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 administrarán 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 deberá contactar con el laboratorio farmacéutico para obtener instrucciones sobre la obtención de muestras del paciente para las pruebas.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Se ha observado de forma ocasional SLT, que puede ser grave. Para minimizar el riesgo de SLT, los pacientes con ácido úrico elevado o una carga tumoral elevada deben recibir alopurinol o profilaxis alternativa antes de la perfusión de 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.

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. 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

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

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 (2×10^6 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 síndrome de liberación de citoquinas (91 %), infecciones (56 %) y encefalopatía (51 %).

Se notificaron reacciones adversas graves en el 57 % 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 65 % de los pacientes. Las reacciones adversas no hematológicas de grado 3 o superior notificadas de forma más frecuente fueron infecciones (32 %) 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 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se describen en esta sección se identificaron en pacientes expuestos a Tecartus en el estudio ZUMA-2. Estas reacciones se presentan de acuerdo al sistema de clasificación de órganos 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

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones		
	Muy frecuentes	Infecciones por patógenos inespecíficos Infecciones víricas Infecciones bacterianas Infecciones fúngicas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
	Muy frecuentes	Neutropenia ^a Linfopenia ^a Leucopenia ^a Anemia ^a Trombocitopenia ^a Coagulopatía
Trastornos del sistema inmunológico		
	Muy frecuentes	Síndrome de liberación de citoquinas ^b Hipogammaglobulinemia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
	Muy frecuentes	Hipofosfatemia ^a Disminución del apetito
	Frecuentes	Deshidratación Hipoalbuminemia ^a
Trastornos psiquiátricos		
	Muy frecuentes	Insomnio Delirio Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso		
	Muy frecuentes	Encefalopatía Temblores Cefalea Afasia Mareos Neuropatía
	Frecuentes	Ataxia Crisis convulsivas Presión intracraneal elevada
Trastornos cardíacos		
	Muy frecuentes	Taquicardia Bradicardias
	Frecuentes	Arritmias no ventriculares
Trastornos vasculares		
	Muy frecuentes	Hipotensión Hipertensión

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
		Trombosis
	Frecuentes	Hemorragia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
	Muy frecuentes	Tos Derrame pleural Disnea Hipoxia
	Frecuentes	Insuficiencia respiratoria Edema pulmonar
Trastornos gastrointestinales		
	Muy frecuentes	Estreñimiento Náuseas Diarrea Dolor oral Dolor abdominal Vómitos Disfagia
	Frecuentes	Boca seca
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
	Muy frecuentes	Erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
	Muy frecuentes	Disfunción motora Dolor musculoesquelético
Trastornos renales y urinarios		
	Muy frecuentes	Insuficiencia renal Micción disminuida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
	Muy frecuentes	Fatiga Edema Pirexia Dolor Escalofrío
Exploraciones complementarias		
	Muy frecuentes	Alanina aminotransferasa elevada ^a Aspartato aminotransferasa elevada ^a Hipopotasemia ^a Hiponatremia ^a Hipocalcemia ^a Ácido úrico elevado en sangre ^a
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.		
^a La frecuencia se basa en el parámetro analítico de grado 3 o superior.		
^b Ver sección «Descripción de reacciones adversas seleccionadas».		

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Síndrome de liberación de citoquinas

Se observó SLC en el 91 % de los pacientes. Un quince por ciento (15 %) 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 10 días (intervalo: de 1 a 50 días). Todos los pacientes (100 %) se recuperaron del SLC.

Los signos o síntomas más frecuentes asociados al SLC entre los pacientes que experimentaron este síndrome incluyeron pirexia (99 %), hipotensión (60 %), hipoxia (37 %), escalofríos (33 %), taquicardia (27 %), cefalea (24 %), fatiga (16 %), náuseas (13 %), alanina aminotransferasa elevada (13 %), aspartato aminotransferasa elevada (12 %), diarrea (11 %) y taquicardia sinusal (11 %). Las reacciones adversas graves que pueden estar asociadas al SLC incluyeron hipotensión, pirexia, hipoxia, lesión renal aguda y taquicardia. 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 68 % de los pacientes. Un treinta y tres por ciento (33 %) 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 8 días (intervalo: de 1 a 262 días). Los acontecimientos neurológicos se resolvieron en 47 de 56 pacientes, con una mediana de la duración de 13 días (intervalo: de 1 a 567 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 ochenta y cinco 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 encefalopatía (51 %), temblores (38 %), afasia (20 %) y delirio (18 %). Se han notificado reacciones adversas graves en pacientes tratados con Tecartus, incluidas encefalopatía (26 %), afasia (6 %) y crisis convulsivas (2 %). 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.

Neutropenia febril e infecciones

Se observó neutropenia febril en el 6 % de los pacientes después de la perfusión de Tecartus. En el estudio ZUMA-2 se notificaron infecciones en el 56 % de los pacientes. En el 32 % de los pacientes, las infecciones fueron de grado 3 o superior (grave, potencialmente mortal o mortal), incluidas infecciones por patógenos inespecíficos, bacterianas y víricas en el 26 %, 6 % 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 55 % de los pacientes, que incluyeron trombocitopenia (38 %), neutropenia (37 %) y anemia (17 %). Ver sección 4.4, que incluye pautas para el tratamiento.

Hipogammaglobulinemia

En el estudio ZUMA-2 se notificó hipogammaglobulinemia en el 16 % 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, hasta la fecha. Basándose en un estudio de cribado inicial, 17 pacientes fueron positivos para

anticuerpos; sin embargo, un estudio ortogonal confirmatorio basado en células demostró un resultado negativo para anticuerpos para los 17 pacientes en todos los momentos de prueba. 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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

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: no se ha asignado aún

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

En el estudio ZUMA-2, 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- α , interferón gamma (IFN- γ) y receptor alfa de IL-2. Normalmente, la elevación máxima se observó entre 4 y 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, se prevé 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 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 brazo 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 sistema nervioso central o de trastornos del SNC. En total, fueron incluidos 74 pacientes (es decir, sometidos a la leucaféresis) y 68 pacientes recibieron tratamiento con Tecartus. Tres pacientes no recibieron Tecartus debido a un 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. La ITT 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

Categoría	Todos los pacientes sometidos a leucaféresis (ITT) (N = 74)
<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 %

Categoría	Todos los pacientes sometidos a leucaféresis (ITT) (N = 74)
<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 2×10^6 células T CAR anti-CD19/kg (dosis máxima permitida: 2×10^8 células) después de la administración de una pauta de tratamiento quimioterápico de linfodepleción que consistía en 500 mg/m² de ciclofosfamida por vía intravenosa y 30 mg/m² de fludarabina por vía intravenosa, ambos administrados en el quinto, cuarto y tercer día previos al tratamiento. Se permitió administrar quimioterapia 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 principal 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.

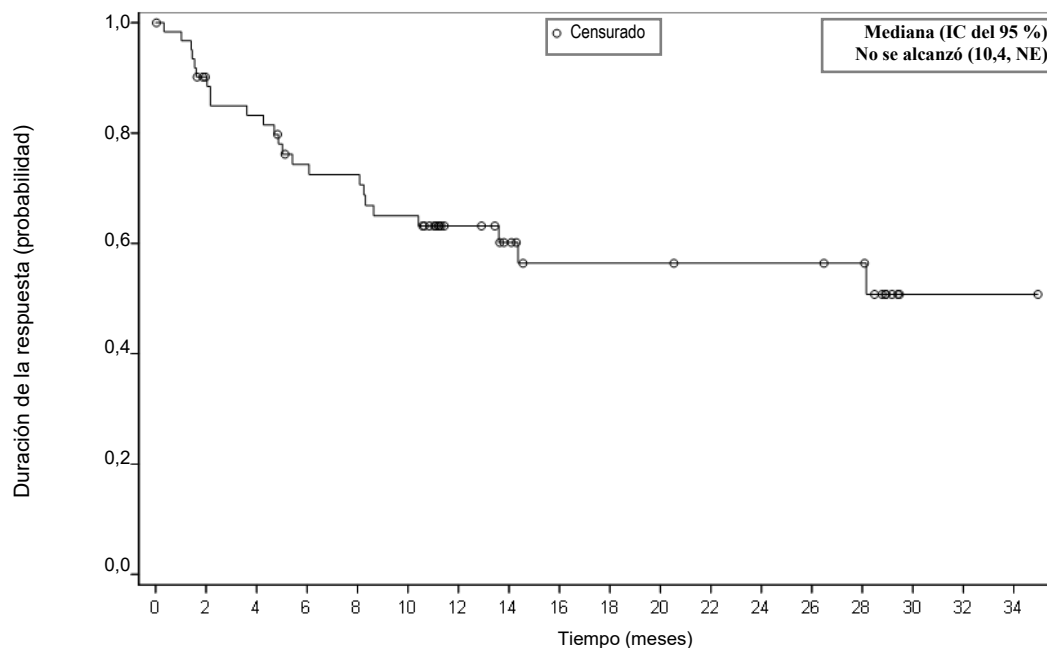
Se definió a priori un conjunto de análisis que se componía de los primeros 60 pacientes tratados con Tecartus, cuya respuesta se evaluó 6 meses después de la evaluación de la enfermedad en la semana 4 después de la perfusión de Tecartus. En este conjunto de análisis de 60 pacientes, la TRO fue del 93 % 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 resultados en el conjunto ITT se muestran en la Tabla 5.

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

Categoría	Todos los pacientes sometidos a leucaféresis ^a (ITT) (N = 74)
Tasa de respuesta objetiva (TRO), n (%) [IC del 95 %]	62 (84 %) [73,4, 91,3]
RC n (%) [IC del 95 %]	44 (59 %) [47,4, 70,7]
RP n (%) [IC del 95 %]	18 (24 %) [15,1, 35,7]
Duración de la respuesta (DR)^b	
Mediana en meses [IC del 95 %]	NA [10,4, NE]
Intervalo ^c en meses	0,0+, 35,0+
Respuestas en curso, RC+RP, RC, n (%) ^d	32 (43 %), 30 (41 %)
Supervivencia libre de progresión	

Categoría	Todos los pacientes sometidos a leucaféresis ^a (ITT) (N = 74)
Mediana, meses [IC del 95 %]	16,2 [9,9, NE]
Supervivencia global	
Mediana, meses [IC del 95 %]	NA [24,6, NE]
SG a los 6 meses (%) [IC del 95 %]	83,6 [72,9, 90,3]
SG a los 12 meses (%) [IC del 95 %]	76,6 [65,1, 84,8]
SG a los 24 meses (%) [IC del 95 %]	66,5 [52,8, 77,1]
Mediana del seguimiento en meses (mín., máx.)	16,8 [7,2, 37,6]
IC: intervalo de confianza; RC: remisión completa; ITT: intención de tratar; 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 conjunto de intención de tratar



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 linfoma de células del manto (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

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

Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento. 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

Tras la perfusión de Tecartus, 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.

Se asoció el número de células T CAR anti-CD19 en la sangre con una respuesta objetiva (RC o RP) (Tabla 6).

Tabla 6 Parámetros cinéticos de las células CD3+ autólogas transducidas anti-CD19 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/μl) Mediana [mín., máx.], n	97,52 [0,24, 2589,47], 62	0,39 [0,16, 22,02], 5	0,0020
AUC ₀₋₂₈ (células/μl·días) Mediana [mín., máx.], n	1.386,28 [entre 3,83 y 2,77 × 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/μl en pacientes ≥ 65 años (n = 39) y de 112,45 células/μl en pacientes < 65 años (n = 28). La mediana de los valores del AUC de células T CAR anti-CD19 fue de 876,48 células/μl en pacientes ≥ 65 años y de 1.640,21 células/μl en pacientes < 65 años.

El sexo no tuvo ningún efecto significativo en el AUC_{Día 0-28} y la C_{máx.} 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
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 ($\leq -150\text{ °C}$).

Una vez descongelado, Tecartus es estable a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °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. No se debe volver a congelar el producto una vez descongelado.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Tecartus se debe conservar en la fase vaporosa del nitrógeno líquido ($\leq -150\text{ °C}$) 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.

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

Cada bolsa para criomacacenamiento 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 a tomar para transportar y eliminar el medicamento

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

Tecartus contiene células sanguíneas humanas modificadas genéticamente. Se deben seguir las guías locales para el tratamiento de residuos de material de origen humano en lo que respecta a los

medicamentos no utilizados o los residuos. Todos los materiales que han estado en contacto con Tecartus (residuos sólidos y líquidos) deben ser tratados y eliminados según las guías locales para el tratamiento de residuos de material de origen humano.

Se debe evitar la exposición accidental a Tecartus. 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.

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12/2020

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