

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Yescarta 0,4 – 2 x 10<sup>8</sup> células dispersión para perfusión

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

### 2.1 Descripción general

Yescarta (axicabtagén ciloleucel) es una inmunoterapia de células T autólogas modificadas genéticamente dirigidas contra CD19. Para preparar Yescarta se extraen las propias células T del paciente y se modifican genéticamente *ex vivo* mediante transducción retroviral para que expresen un receptor de antígeno quimérico (CAR, por sus siglas en inglés) que comprende un fragmento variable de cadena única anti-CD19 murino unido al dominio coestimulador CD28 y al dominio de señalización CD3-zeta. Las células T CAR positivas anti-CD19 viables se expanden y se vuelven a perfundir al paciente, donde pueden reconocer y eliminar las células diana que expresan CD19.

### 2.2 Composición cualitativa y cuantitativa

Cada bolsa para perfusión individual específica del paciente de Yescarta contiene una dispersión de células T CAR anti-CD 19 en 68 ml, aproximadamente, para una dosis objetivo de 2 x 10<sup>6</sup> células T CAR positivas anti-CD19 viables/kg de peso corporal (intervalo: 1 x 10<sup>6</sup> – 2 x 10<sup>6</sup> células/kg), con un máximo de 2 x 10<sup>8</sup> células T CAR anti-CD19.

#### Excipientes con efecto conocido

Cada bolsa de Yescarta contiene 300 mg de sodio.

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Dispersión para perfusión.

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

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

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

### 4.2 Posología y forma de administración

Yescarta 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 Yescarta. 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 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.

### Posología

Yescarta está destinado sólo para uso autólogo (ver sección 4.4).

Una dosis única de Yescarta contiene  $2 \times 10^6$  células T CAR positivas viables por kg de peso corporal (o un máximo de  $2 \times 10^8$  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 debe confirmar la disponibilidad de Yescarta 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/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida y 30 mg/m<sup>2</sup> de fludarabina por vía intravenosa, en el quinto, cuarto y tercer día previo a la perfusión de Yescarta.

#### *Medicación previa*

- Se recomienda la administración de 500-1000 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 de Yescarta.
- No se recomienda el uso profiláctico de corticoesteroides sistémicos debido a que puede interferir en la actividad de Yescarta.

#### *Monitorización del paciente*

- 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 al centro médico cualificado, al menos durante las 4 semanas posteriores a la perfusión.

### Poblaciones especiales

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

No se dispone de experiencia clínica en pacientes con infección activa por el VIH, VHB o VHC.

#### *Población pediátrica*

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

#### *Pacientes de edad avanzada*

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes  $\geq 65$  años de edad. La eficacia fue consistente con la población general de pacientes tratados.

### Forma de administración

Yescarta se debe administrar mediante perfusión intravenosa.

Yescarta 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 Yescarta deben tomar las precauciones necesarias (llevar guantes y gafas) para evitar una posible transmisión de enfermedades infecciosas.

#### *Preparación de la perfusión*

- Compruebe que la identificación (ID) del paciente coincide con los identificadores del paciente del contenedor de Yescarta.
- No se debe sacar la bolsa de Yescarta del contenedor metálico si la información de la etiqueta específica del paciente no corresponde al paciente que se va a tratar.
- Una vez confirmada la ID del paciente, saque la bolsa de Yescarta del contenedor metálico.
- Verifique que la información del paciente en la etiqueta del contenedor metálico coincide con la de la etiqueta de la bolsa.
- Inspeccione la bolsa del producto 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 la perfusión en una segunda bolsa.
- Descongele Yescarta a una temperatura aproximada de 37 °C, calentándola al baño maría o mediante descongelado en seco, hasta que no haya hielo visible en la bolsa de 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. Yescarta 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, Yescarta es estable a temperatura ambiente (entre 20 °C-25 °C) hasta 3 horas. Sin embargo, se debe comenzar la perfusión de Yescarta en los 30 minutos siguientes a la descongelación total.

#### *Administración*

- Solo para uso autólogo.
- Es necesario comprobar que tocilizumab y el equipo para emergencias se encuentran disponibles antes de la perfusión y durante el período de monitorización del paciente.
- No use un filtro de leucodepleción.
- Para la administración de Yescarta 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 Yescarta.
- Antes de la perfusión cebe las vías para la administración con solución de cloruro de sodio 0,9% (0,154 mmol de sodio por ml).
- Complete la perfusión del contenido total de la bolsa de Yescarta en un periodo de 30 minutos, ya sea por gravedad o mediante una bomba peristáltica.
- Durante la perfusión de Yescarta agite suavemente la bolsa para prevenir los agregados celulares.
- Tras la perfusión de todo el contenido de la bolsa, aclare la vía de administración con solución de cloruro de sodio 0,9% (0,154 mmol de sodio por ml), a la misma velocidad que la perfusión, para asegurar que se ha administrado todo el contenido de la bolsa de Yescarta.

Para consultar las instrucciones sobre 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 tras la fecha de caducidad del producto.

### Generales

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

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 del tratamiento con Yescarta, 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.
- Enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) activa.

### Pruebas serológicas

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

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

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

### Enfermedades concomitantes

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

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

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

## Síndrome de liberación de citoquinas (SLC)

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

Antes de la perfusión de Yescarta debe estar disponible en el centro al menos 1 dosis de tocilizumab por paciente para su administración. 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.

Se debe monitorizar a los pacientes a diario para detectar signos y síntomas del SLC, durante por lo menos 10 días después de la perfusión en el centro médico cualificado. La monitorización del paciente después de los primeros 10 días posteriores a la perfusión queda a criterio del médico.

Informe al paciente de que permanezca en un lugar próximo a un centro médico cualificado al menos durante las 4 semanas posteriores a la perfusión y que busque atención médica de inmediato en caso de que presente signos o síntomas de SLC. Se han desarrollado algoritmos de tratamiento para aliviar algunos de los síntomas del SLC que experimentan los pacientes que reciben tratamiento con Yescarta. Estos incluyen el uso de tocilizumab o tocilizumab y corticoesteroides para el tratamiento del SLC de intensidad moderada, grave o potencialmente mortal, tal y como se resume en la Tabla 1. Se debe monitorizar a los pacientes que experimentan SLC de grado 2 o superior (p. ej., hipotensión, que no responde al tratamiento con fluidoterapia o hipoxia que requiere oxigenación suplementaria) mediante telemetría cardíaca continua y pulsioximetría. Se debe considerar realizar un ecocardiograma para evaluar la función cardíaca a los pacientes que experimentan SLC grave. Se debe considerar tratamiento de soporte, en cuidados intensivos en el caso de SLC grave o potencialmente mortal.

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

Se sabe que el SLC está asociado a una disfunción orgánica (p. ej., hepática, renal, cardíaca y pulmonar). Además, también es posible que se observe un agravamiento de patologías orgánicas subyacentes en el marco del SLC. Se 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.

Para el diagnóstico de SLC es necesario excluir otras causas alternativas de la respuesta inflamatoria sistémica, incluida la infección. En caso de neutropenia febril, se llevará a cabo una evaluación para determinar la presencia de infección y se tratará al paciente con antibióticos de amplio espectro, líquidos y tratamiento de soporte adicional de acuerdo con las indicaciones médicas.

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

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

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

<b>Grado del SLC<sup>a</sup></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 en las 24 horas siguientes, se tratará conforme a las pautas para el grado 2.	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 <sup>b</sup>	Administrar 8 mg/kg de tocilizumab <sup>c</sup> 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 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 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.
<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). Continuar con la administración de corticoesteroides hasta que el acontecimiento revierta a grado 1 o inferior y después retirar de forma gradual. Si no se observa una mejoría, se tratará conforme a las pautas para el grado 4 (abajo).
<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 1000 mg de metilprednisolona al día, por vía intravenosa durante 3 días; si se observa una mejoría, se tratará conforme a las pautas anteriores.  Si no se observa una mejoría o en caso de agravamiento de la afección, 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 que pueden ser potencialmente mortales o mortales (ver sección 4.8), con el uso de Yescarta. Es posible que los

pacientes con antecedentes de trastornos del SNC, como crisis convulsivas o isquemia cerebrovascular, estén expuestos a un riesgo más elevado. Se han notificado casos de edema cerebral graves o mortales en pacientes tratados con Yescarta. Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de reacciones adversas neurológicas (Tabla 2). Se debe monitorizar a los pacientes a diario por lo menos durante 10 días en un centro médico cualificado después de la perfusión, para detectar signos y síntomas de toxicidad neurológica. 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 al centro médico cualificado, al menos durante las 4 semanas posteriores a la perfusión y que busque atención médica de inmediato en caso de que presente signos o síntomas de toxicidad neurológica. Se considerará la necesidad de monitorizar las constantes vitales y las funciones orgánicas, en función de la gravedad de la reacción.

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 para la profilaxis de las crisis convulsivas, de acuerdo con las indicaciones clínicas, en el caso de reacciones adversas de grado 2 o superior. Se han desarrollado algoritmos de tratamiento para aliviar las reacciones adversas neurológicas que experimentan los pacientes que reciben tratamiento con Yescarta. Estos incluyen el uso de tocilizumab (en caso de SLC concurrente) y/o corticosteroides 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 si el paciente no está tomando otros corticosteroides. Continuar con la administración de dexametasona hasta que el acontecimiento revierta a grado 1 o inferior y después retirar de forma gradual.	Administrar 10 mg de dexametasona por vía intravenosa cada 6 horas. Continuar con la administración de dexametasona hasta que el acontecimiento revierta a grado 1 o inferior y después retirar de forma gradual.
	Considerar la administración de fármacos anticonvulsivos sin efectos sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las crisis convulsivas.	
Grado 3	Administrar tocilizumab según lo establecido en la Tabla 1 para el tratamiento del SLC de grado 2. Además, administrar 10 mg de dexametasona por vía intravenosa con la primera dosis de tocilizumab y repetir la administración cada 6 horas. Continuar con la administración de dexametasona hasta que el acontecimiento revierta a grado 1 o inferior y después retirar de forma gradual.	Administrar 10 mg de dexametasona por vía intravenosa cada 6 horas. Continuar con la administración de dexametasona hasta que el acontecimiento revierta a grado 1 o inferior y después retirar de forma gradual.
	Considerar la administración de fármacos anticonvulsivos sin efectos sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las crisis convulsivas.	
Grado 4	Administrar tocilizumab según lo establecido en la Tabla 1 para el tratamiento del SLC de grado 2. Administrar 1000 mg de metilprednisolona al día, por vía intravenosa, con la primera dosis de tocilizumab y continuar con la administración de 1000 mg de metilprednisolona al día por vía intravenosa durante 2 días más; si se observa una mejoría, se tratará conforme a las pautas anteriores. Si no se observa una mejoría, se debe considerar el uso de 1 000 mg de metilprednisolona por vía intravenosa 3 veces al día o un tratamiento alternativo. <sup>a</sup>	Administrar 1000 mg de metilprednisolona al día, por vía intravenosa, durante 3 días; si se observa una mejoría, se tratará conforme a las pautas anteriores. Si no se observa una mejoría, se debe considerar el uso de 1000 mg de metilprednisolona por vía intravenosa 3 veces al día o un tratamiento alternativo. <sup>a</sup>



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

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

### Infecciones y neutropenia febril

Se han observado de manera muy frecuente infecciones graves con el uso de Yescarta (ver sección 4.8). Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección antes, durante y después de la perfusión de Yescarta, y se les proporcionará el tratamiento adecuado. Se administrarán antimicrobianos para un tratamiento profiláctico, conforme a las guías del centro.

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

### Reactivación del virus de la hepatitis B

Los pacientes tratados con fármacos dirigidos contra las células B podrían experimentar una reactivación del VHB que provoca, en ciertos casos, una hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y la muerte. Se deben realizar pruebas de detección del VHB, VHC y VIH antes de que se lleve a cabo la obtención de células para la elaboración de Yescarta.

### Citopenias prolongadas

Es posible que los pacientes presenten citopenias durante varias semanas después de la quimioterapia de linfodepleción y de la perfusión de Yescarta. Se han notificado de forma muy frecuente citopenias prolongadas de grado 3 o superior después de la perfusión de Yescarta, incluidas trombocitopenia, neutropenia y anemia. Se debe realizar un hemograma completo después de la perfusión de Yescarta.

### Hipogammaglobulinemia

Los pacientes que reciben tratamiento con Yescarta pueden presentar aplasia de células B provocando una hipogammaglobulinemia. Se ha observado de manera muy frecuente hipogammaglobulinemia en pacientes que recibieron tratamiento con Yescarta. Se deben monitorizar los niveles de inmunoglobulinas después del tratamiento con Yescarta y se implementarán medidas preventivas para minimizar el riesgo de infección, profilaxis antibiótica y tratamiento reconstitutivo de inmunoglobulinas.

### Reacciones de hipersensibilidad

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

### Neoplasias malignas secundarias

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

### Síndrome de lisis tumoral (SLT)

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

#### Tratamiento previo con terapia anti-CD19

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

#### Excipiente

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

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

No se han realizado estudios de interacciones con Yescarta.

#### Vacunas con virus vivos

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas con virus vivos durante o después del tratamiento con Yescarta. 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 Yescarta y hasta la recuperación del sistema inmunológico después del tratamiento con Yescarta.

### **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 Yescarta.

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

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

#### Embarazo

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

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

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

#### Lactancia

Se desconoce si Yescarta se excreta en la leche materna o si se pasa al lactante. 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 Yescarta en la fertilidad. En estudios realizados en animales no se ha estudiado el efecto en la fertilidad de machos y hembras.

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

Los datos de seguridad descritos en esta sección reflejan la exposición a Yescarta en ZUMA-1, un estudio de fase 1/2 en el que 108 pacientes con linfoma no Hodgkin (LNH) de células B en recaída o refractario recibieron células T CAR positivas según una dosis recomendada en función del peso. La mediana de la duración del seguimiento fue de 27,4 meses.

Las reacciones adversas más importantes y notificadas con mayor frecuencia fueron SLC (93 %), encefalopatía (58 %) e infecciones (39 %).

Se notificaron reacciones adversas graves en el 56 % de los pacientes. Las reacciones adversas graves notificadas de forma más frecuente fueron encefalopatía (22 %), infecciones por patógenos inespecíficos (16 %), infecciones bacterianas (6 %), neutropenia febril (6 %), infecciones víricas (5 %) y pirexia (5 %).

Las reacciones adversas de grado 3 o superior notificadas de forma más frecuente fueron encefalopatía (31 %), infecciones por patógenos inespecíficos (19 %), SLC (11 %), infección bacteriana (9 %), afasia (7 %), infección vírica (6 %), delirio (6 %), hipotensión (6 %) e hipertensión (6 %).

#### Tabla de reacciones adversas

A continuación, se enumeran las reacciones adversas notificadas procedentes de los ensayos clínicos y de la experiencia poscomercialización. Estas reacciones se presentan de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y la frecuencia observada. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) o muy raras ( $< 1/10.000$ ). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

**Tabla 3: Reacciones adversas identificadas con Yescarta**

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infecciones por patógenos inespecíficos

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
		Infecciones víricas Infecciones bacterianas
	Frecuentes	Infecciones fúngicas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
	Muy frecuentes	Leucopenia Neutropenia Anemia Trombocitopenia
	Frecuentes	Coagulopatía
Trastornos del sistema inmunológico		
	Muy frecuentes	Síndrome de liberación de citoquinas Hipogammaglobulinemia
	Frecuentes	Hipersensibilidad Histiocitosis hemofagocítica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
	Muy frecuentes	Deshidratación Disminución del apetito Hipofosfatemia Hiponatremia Disminución de peso
	Frecuentes	Hipocalcemia Hipoalbuminemia
Trastornos psiquiátricos		
	Muy frecuentes	Delirio Ansiedad
	Frecuentes	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso		
	Muy frecuentes	Encefalopatía Cefalea Temblores Mareos Afasia
	Frecuentes	Ataxia Neuropatía Crisis convulsivas Discalculia Mioclono
	Poco frecuentes	Edema de la médula espinal Mielitis Tetraplejía
Trastornos cardiacos		
	Muy frecuentes	Taquicardia Arritmia
	Frecuentes	Paro cardiaco Insuficiencia cardiaca
Trastornos vasculares		
	Muy frecuentes	Hipotensión Hipertensión
	Frecuentes	Trombosis Síndrome de extravasación capilar
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
	Muy frecuentes	Tos Disnea Hipoxia Derrame pleural
	Frecuentes	Edema pulmonar
Trastornos gastrointestinales		
	Muy frecuentes	Diarrea Náuseas Vómitos

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
		Estreñimiento Dolor abdominal Boca seca
	Frecuentes	Disfagia*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
	Frecuentes	Erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
	Muy frecuentes	Disfunción motora Dolor en las extremidades Dolor de espalda Artralgia Dolor muscular
Trastornos renales y urinarios		
	Frecuentes	Insuficiencia renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
	Muy frecuentes	Fatiga Pirexia Edema Escalofríos
Exploraciones complementarias		
	Muy frecuentes	Alanina aminotransferasa elevada Aspartato aminotransferasa elevada
	Frecuentes	Bilirrubina elevada

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 en el tratamiento actual.

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

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### *Síndrome de liberación de citoquinas*

Se observó SLC en el 93 % de los pacientes. Un once por ciento (11 %) de los pacientes presentaron SLC de grado 3 o superior (grave, potencialmente mortal y mortal). La mediana del tiempo hasta el inicio de los síntomas fue de 2 días (intervalo: de 1 a 12 días) y la mediana de la duración fue de 7 días (intervalo: de 2 a 29 días). El noventa y ocho por ciento (98 %) de los pacientes se recuperó del SLC.

Los signos o síntomas más frecuentes asociados al SLC fueron pirexia (83 %), hipotensión (44 %), taquicardia (24 %), hipoxia (23 %) y escalofríos (20 %). Las reacciones adversas graves que pueden estar asociadas al SLC incluyeron lesión renal aguda, fibrilación auricular, taquicardia ventricular, paro cardiaco, insuficiencia cardiaca, síndrome de extravasación capilar, hipotensión, hipoxia y SAM/LHH. Ver sección 4.4, que incluye pautas para la monitorización y el tratamiento.

#### *Reacciones adversas neurológicas*

Se observaron reacciones adversas neurológicas en el 67 % de los pacientes. El 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 5 días (intervalo de 1 a 17 días). La mediana de duración fue de 13 días (intervalo: de 1 a 191 días). La mayoría de los pacientes se recuperaron de las reacciones adversas neurológicas a excepción de 4 pacientes que presentaban reacciones adversas neurológicas en curso en el momento de la muerte; las muertes se debieron a otras causas.

Los signos o síntomas más frecuentes asociados a las reacciones adversas neurológicas fueron encefalopatía (58 %), cefalea (40 %), temblores (31 %), mareos (21 %), afasia (18 %) y delirio (17 %). Se han observado reacciones adversas graves en pacientes tratados con Yescarta, incluidos encefalopatía (22 %), afasia (4 %), delirio (4 %), y crisis convulsivas (1 %).

Se han notificado otras reacciones adversas neurológicas con menos frecuencia en ensayos clínicos e incluyeron disfagia (5 %), mielitis (0,2 %) y tetraplejía (0,2 %).

Se ha identificado edema de la médula espinal, en el contexto de la toxicidad neurológica en el entorno de poscomercialización.

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

#### *Neutropenia febril e infecciones*

Se observó neutropenia febril en el 36 % de los pacientes después de la perfusión de Yescarta. En el ZUMA-1 se notificaron infecciones en el 39 % de los pacientes. En el 26 % de los pacientes, las infecciones fueron de grado 3 o superior (grave, potencialmente mortal o mortal). Se notificaron infecciones por patógenos inespecíficos, bacterianas y víricas de grado 3 o superior en el 19 %, 9 % y 6 % de los pacientes, respectivamente. La localización más frecuente de las infecciones fue las vías respiratorias. Ver sección 4.4, que incluye pautas para la monitorización y el tratamiento.

#### *Citopenias prolongadas*

Se notificó neutropenia (incluida la neutropenia febril), anemia y trombocitopenia de grado 3 o superior en el 80 %, 45 % y 40 % de los pacientes, respectivamente. Se observó neutropenia, trombocitopenia y anemia de grado 3 o superior prolongada (presentes aún en el día 30, o que comenzaron el día 30 o después), en el 26 %, 24 % y 10 % de los pacientes, respectivamente. Se observó neutropenia, trombocitopenia y anemia de grado 3 o superior después del día 93 en el 11 %, 7 % y 3 % de los pacientes respectivamente. Ver sección 4.4, que incluye pautas para el tratamiento.

#### *Hipogammaglobulinemia*

En el ZUMA-1, se observó hipogammaglobulinemia en el 16 % de los pacientes. Acumulativamente, 33 (31 %) de 108 sujetos recibieron tratamiento con inmunoglobulinas por vía intravenosa en el momento del análisis a los 24 meses. Ver sección 4.4, que incluye pautas para el tratamiento.

#### Inmunogenicidad

Se ha estudiado la inmunogenicidad de Yescarta mediante un ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) para la detección de anticuerpos específicos contra FMC63, el anticuerpo de partida de las células CAR anti-CD19. Tres pacientes dieron positivo en la detección de anticuerpos específicos contra FMC63 antes de ser tratados con Yescarta. El efecto de estos anticuerpos sobre la eficacia o la seguridad no fue perceptible.

#### Poblaciones especiales

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

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

#### **4.9 Sobredosis**

No se dispone de datos en relación con los signos de sobredosis con Yescarta.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros fármacos antineoplásicos, código ATC: **no se ha asignado aún.**

#### Mecanismo de acción

Yescarta, una inmunoterapia de células T autólogas modificadas genéticamente, se une a las células cancerosas y células B normales que expresan CD19. Una vez las células T CAR anti-CD19 se unen a las células diana que expresan CD19, los dominios coestimuladores CD28 y CD3-zeta activan cascadas de señalización, que dan lugar a la activación, proliferación, adquisición de funciones efectoras y secreción de citoquinas y quimioquinas inflamatorias de las células T. Esta secuencia de acontecimientos provoca la apoptosis y necrosis de las células diana que expresan CD19.

#### Efectos farmacodinámicos

En la fase 2 del ZUMA-1, se evaluaron las respuestas farmacodinámicas tras la perfusión de Yescarta durante un intervalo de tiempo de 4 semanas, mediante la determinación de elevaciones transitorias de 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- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  y IL2R $\alpha$ . La elevación máxima se observó en los primeros 14 días posteriores a la perfusión, y en general, los niveles volvieron al valor inicial en un periodo de 28 días.

Debido al efecto específico (*on-target, off-tumour*) de Yescarta, se prevé un periodo de aplasia de las células B después del tratamiento. De los 73 pacientes con muestras evaluables al inicio del estudio, el 40 % tenía células B detectables; la aplasia de células B observada en la mayoría de los pacientes al inicio del estudio se atribuyó a tratamientos previos. Después del tratamiento con Yescarta, la proporción de pacientes con células B detectables disminuyó: el 20 % tenía células B detectables en el mes 3 y el 22 % tenía células B detectables en el mes 6. El inicio de la recuperación de las células B se observó por primera vez en el mes 9, cuando el 56 % de los pacientes tenía células B detectables. Esta tendencia de recuperación de células B continuó a lo largo del tiempo, ya que el 64 % de los pacientes tenía células B detectables en el mes 18 y el 77 % de los pacientes tenía células B detectables en el mes 24. No se requirió realizar seguimiento de los pacientes después de que progresaran; por lo tanto, la mayoría de los pacientes con muestras evaluables respondieron al tratamiento.

Los análisis 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 IL-15, así como de IL-6, estaban asociados a reacciones adversas neurológicas de grado 3 o superior y a SLC de grado 3 o superior.

#### Eficacia clínica y seguridad

##### *LBDCG, LBPM y LBDCG derivado de linfoma folicular (ZUMA-1)*

Un total de 108 pacientes fueron tratados con Yescarta en un estudio multicéntrico fase 1/2, abierto y de un solo brazo en pacientes con LNH agresivo de células B en recaída o refractario. La eficacia se basó en 101 pacientes de la fase 2, incluidos los LBDCG confirmados histológicamente (N = 77), los LBPM (N = 8) o los LBDCG derivado de linfoma folicular (N = 16) según la clasificación de la OMS de 2008. El LBDCG en el ZUMA-1 incluyó pacientes con LBDCG sin otra especificación, otros subtipos de LBDCG y linfoma B de célula de alto grado (LBAG) según la clasificación de la OMS de 2016. Cuarenta y siete pacientes fueron evaluables para el estado de MYC, BCL2 y BCL6. Treinta presentaron LBDCG de doble expresión proteica (sobreexpresión de ambas proteínas MYC y BCL2); cinco presentaban LBAG con reordenamiento del gen MYC, BCL2 o BCL6 (doble y triple hit); y dos presentaban LBAG sin otra especificación. Sesenta y seis pacientes fueron evaluables para las clasificaciones de las células de origen (células B centrogerminales [GCB, por sus siglas en inglés] o células B activadas [ABC, por sus siglas en inglés]). De estos, 49 pacientes presentaban tipo GCB y 17 pacientes presentaban tipo ABC.

Fueron seleccionados pacientes de  $\geq 18$  años con enfermedad refractaria, definida como enfermedad en progresión (EP) o enfermedad estable (EE) como mejor respuesta a la última línea de tratamiento, o progresión de la enfermedad en los 12 meses después de un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH). Por lo general, los pacientes que fueron refractarios a la quimioterapia o que sufrieron una recaída después de dos o más líneas de tratamiento sistémico no se consideraron aptos para el trasplante de progenitores hematopoyéticos. Los pacientes tenían que haber recibido al menos un tratamiento previo con anticuerpos anti-CD20 y un tratamiento con antraciclina. Los pacientes con linfoma del SNC, antecedentes de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH) o que habían recibido tratamiento previo con células T CAR anti-CD19 o con otras células T modificadas genéticamente fueron excluidos del estudio. No se consideraron aptos para la participación aquellos pacientes con antecedentes de trastornos del SNC (como crisis convulsivas o isquemia cerebrovascular), pacientes con una fracción de eyección cardiaca inferior a un 50 % o una saturación de oxígeno en aire ambiente inferior a un 92 %, o pacientes con enfermedad autoinmune que requiriesen inmunosupresión sistémica. La mediana de la duración del seguimiento fue de 51,1 meses (actualmente en curso). En la tabla 4 se presenta un resumen de los datos demográficos de los pacientes.

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

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

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

Ciento uno (101) de los 111 pacientes sometidos a leucaféresis recibieron Yescarta. Nueve pacientes no recibieron el tratamiento, debido principalmente a una progresión de la enfermedad o a acontecimientos adversos graves después de la inclusión y antes de la recepción de las células. Uno de los 111 pacientes no recibió el producto debido a un fallo durante la fabricación. La mediana del tiempo desde la leucaféresis hasta la recepción del producto fue de 17 días (intervalo: de 14 a 51 días), y la mediana del tiempo desde la leucaféresis hasta la perfusión fue de 24 días (intervalo: de 16 a 73 días). La mediana de la dosis fue de  $2,0 \times 10^6$  células T CAR anti-CD19/kg. La ITT se definió como todos los pacientes sometidos a leucaféresis y la mITT se definió como todos los pacientes que recibieron Yescarta.



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

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

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

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

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

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

Categoría	Todos los pacientes sometidos a leucaféresis (ITT) Cohorte 1 + 2 (N = 111)		Todos los pacientes tratados (mITT) Cohorte 1 + 2 (N = 101)	
	Análisis a los 12 meses	Análisis a los 24 meses	Análisis a los 12 meses	Análisis a los 24 meses
TRO (%) [IC 95 %]	66 (56-75)	68 (58-76)	72 (62-81)	74 (65-82)
RC (%)	47	50	51	54
Duración de la respuesta <sup>a</sup> , mediana (intervalo) en meses	14,0 (0,0-17,3)	NE (0,0-29,5)	14,0 (0,0-17,3)	NE (0,0-29,5)
Duración de la respuesta <sup>a</sup> , RC, mediana (intervalo) en meses	NE (0,4-17,3)	NE (0,4-29,5)	NE (0,4-17,3)	NE (0,4-29,5)
Supervivencia global, mediana (meses) [IC 95 %]	17,4 (11,6-NE)	17,4 (11,6-NE)	NE (12,8-NE)	NE (12,8-NE)
SG a los 6 meses (%) [IC 95 %]	81,1 (72,5-87,2)	81,1 (72,5-87,2)	79,2 (69,9-85,9)	79,2 (69,9-85,9)

Categoría	Todos los pacientes sometidos a leucaféresis (ITT) Cohorte 1 + 2 (N = 111)		Todos los pacientes tratados (mITT) Cohorte 1 + 2 (N = 101)	
	SG a los 9 meses (%) [IC 95 %]	69,4 (59,9-77,0)	69,4 (59,9-77,0)	69,3 (59,3-77,3)
SG a los 12 meses (%) [IC 95 %]	59,3 (49,6-67,8)	59,5 (49,7-67,9)	60,4 (50,2-69,2)	60,4 (50,2-69,2)
SG a los 24 meses (%) [IC 95 %]	No procede	47,7 (38,2-56,7)	No procede	50,5 (40,4-59,7)

NE: no estimable (no alcanzada)

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

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

### SCHOLAR-1

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

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Las concentraciones máximas de células T CAR anti-CD19 se alcanzaron entre los primeros 8 y 15 días después de la perfusión de Yescarta. La mediana de la concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x.}$ ) de células T CAR anti-CD19 fue de 38,3 células/ $\mu$ l (intervalo: de 0,8 a 1513,7 células/ $\mu$ l), que descendió hasta una mediana de 2,1 células/ $\mu$ l al cabo de 1 mes (intervalo: de 0 a 167,4 células/ $\mu$ l) y hasta una mediana de 0,4 células/ $\mu$ l (intervalo: de 0 a 28,4 células/ $\mu$ l) 3 meses después de la perfusión de Yescarta.

La edad (intervalo: de 23 a 76 años) y el sexo no tuvieron ningún efecto significativo en el AUC y la  $C_{m\acute{a}x.}$  de Yescarta.

Se ha establecido una asociación positiva entre la cantidad de células T CAR anti-CD19 en la sangre y la respuesta objetiva (RC o RP). La mediana de los niveles de  $C_{m\acute{a}x.}$  de células T CAR anti-CD19 en pacientes que alcanzaron respuesta (n = 71) fue un 216 % más elevada que los valores correspondientes de los pacientes que no alcanzaron respuesta (n = 25) (43,6 células/ $\mu$ l frente a 20,2 células/ $\mu$ l). La mediana del  $AUC_{D\acute{i}a\ 0-28}$  en pacientes que alcanzaron respuesta (n = 71) fue un 253 % más elevada que los valores correspondientes en pacientes que no alcanzaron respuesta (n = 25) (562,0 días x células/ $\mu$ l frente a 222,0 días x células/ $\mu$ l).

Yescarta se compone de células T autólogas humanas. Los productos metabólicos que se espera obtener son productos de degradación celular típicos resultantes de mecanismos normales de eliminación celular. Por lo tanto, se prevé que las células T CAR perfundidas se eliminen con el tiempo. Los niveles de células T CAR anti-CD19 disminuyeron hacia los niveles iniciales en el mes 3 después de la perfusión.

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

## 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Cryostor CS10  
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**

Yescarta es estable durante 1 año cuando se conserva congelado en la fase vaporosa del nitrógeno líquido ( $\leq -150$  °C).

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

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Las bolsas de Yescarta se deben conservar en la fase vaporosa del nitrógeno líquido ( $\leq -150$  °C) y Yescarta debe permanecer congelado hasta el momento de la administración al paciente, a fin de garantizar la administración de células autólogas vivas y viables al paciente.

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

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

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

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

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La irradiación podría provocar la inactivación del producto.

#### Precauciones a tomar para transportar y eliminar el medicamento.

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

Yescarta 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

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

#### **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/1/18/1299/001

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

Fecha de la primera autorización: 23/agosto/2018

#### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

04/2021

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