# Protocolo clínico del uso de ciltacabtagén autoleucel para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario que han recibido al menos una línea previa de tratamiento en el Sistema Nacional de Salud

Marzo de 2025

*Desarrollado por el grupo de expertos en la utilización de medicamentos CAR del "Plan de abordaje de las terapias avanzadas en el SNS: medicamentos CAR"*
*Remitido a la Comisión Permanente de Farmacia*

## Componentes del grupo de expertos en la utilización de medicamentos CAR del "Plan de abordaje de las terapias avanzadas en el SNS: medicamentos CAR"

(ordenados alfabéticamente):

| | |
|---|---|
| Beatriz Aguado Bueno | Hospital Universitario de La Princesa. Comunidad de Madrid |
| María Del Carmen Albo López | Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Galicia |
| Adrián Alegre Amor | Hospital Universitario de La Princesa. Comunidad de Madrid |
| Rafael Alberto Alonso Fernández | Hospital Universitario 12 de Octubre. Comunidad de Madrid |
| Manuel Alós Almiñana | Hospital Clínic Universitari de València. Comunitat Valenciana |
| José María Arguiñano Pérez | Hospital Universitario de Navarra. Comunidad Foral de Navarra |
| Maria Jesús Blanchard Rodríguez | Hospital Universitario Ramón y Cajal. Comunidad de Madrid |
| Vicente Carrasco Baraja | Hospital Universitario Royo Villanova. Aragón |
| Cristina Encinas Rodríguez | Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Comunidad de Madrid |
| Gemma Garrido Alejos | Institut Català de La Salut. Cataluña |
| Susej Guedes Mesa | Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil. Canarias |
| María Belén Iñigo Rodríguez | Hospital Clínico San Carlos. Comunidad de Madrid |
| Lucía López-Anglada Fernández | Unidad de Terapias Avanzadas. Comunidad de Madrid |
| Maria del Carmen Losada Castillo | Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil. Canarias |
| María Victoria Mateos Manteca | Hospital Universitario de Salamanca. Castilla y León |
| Dunia de Miguel Llorente | Hospital Universitario de Guadalajara. Castilla-La Mancha |
| Enrique María Ocio San Miguel | Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Cantabria |
| María Leonor Oliva Hernández | Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Canarias |
| Aina Oliver Caldés | Hospital Universitari Son Espases. Illes Balears |
| Lucía Ordóñez Fernández | Hospital Universitario Central de Asturias. Principado de Asturias |
| Albert Oriol Rocafiguera | Institut Català d'Oncologia (ICO). Cataluña |
| Juan Luis Reguera Ortega | Hospital Universitario Virgen del Rocío. Andalucía |
| Javier de la Rubia Comos | Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Comunitat Valenciana |
| Ana María Vale López | Complexo Hospitalario Universitario A Coruña. Galicia |

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

Coordinado por la Subdirección General de Farmacia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia. Ministerio de Sanidad.

# Índice

1. Introducción ..... 4
2. Objetivo del tratamiento ..... 5
3. Criterios de selección de pacientes ..... 5
4. Consideraciones generales para el tratamiento con ciltacabtagén autoleucel ..... 6
5. Evaluación y seguimiento ..... 7
6. Seguridad ..... 9
7. Bibliografía ..... 10

# 1. Introducción

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia hematológica de células B que se caracteriza por la proliferación clonal de células plasmáticas principalmente en la médula ósea (o también como masas extramedulares denominadas plasmocitomas). Las células plasmáticas clonales del MM generalmente producen y secretan inmunoglobulinas monoclonales patológicas (componente monoclonal (CM) o proteína M), que se pueden detectar en el suero y/o en la orina. La presentación de la enfermedad se asocia a eventos clínico-biológicos que definen el mieloma y que incluyen la clásica sintomatología CRAB (anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal y lesiones óseas) junto con la presencia de al menos un biomarcador neoplásico de los siguientes: infiltración en médula ósea de al menos 60%, dos o más lesiones focales en la resonancia magnética nuclear o un cociente de cadenas ligeras libres en suero (κ/λ o λ/κ) superior a 100[1].

Representa el 1-1,8 % de todos los cánceres y es la segunda neoplasia hematológica más frecuente (10-18 %), con una incidencia en el año 2020 en España de 5,3-6,9 casos/100.000 habitantes y una mortalidad de 3,9-4,9/100.000 habitantes/año[2,3]. La edad media en el momento del diagnóstico es de 65-70 años y menos del 15 % de los casos se diagnostican en pacientes menores de 50 años[4,5]. En España, la incidencia estimada para 2025 es de 3.731 nuevos casos [6].

El pronóstico del MM depende de muchos factores, incluyendo la edad, el estadio al diagnóstico, el perfil citogenético de las células tumorales, la presencia de comorbilidades y la carga tumoral. Entre los factores pronósticos más importantes se encuentran la ß2-microglobulina sérica y la albúmina, recogidos en el Sistema Internacional de Estratificación (ISS, por sus siglas en inglés*, International Staging System*) y que permiten clasificar a los pacientes en ISS I, II o III [7]. El ISS revisado (R-ISS) incluye además el valor de la lactato-deshidrogenasa (LDH) y las alteraciones citogenéticas [t (4; 14), del (17p13), t (14; 16)], estas últimas, asociadas a un peor pronóstico[8].

A pesar de los avances en el tratamiento y el manejo de la enfermedad, el MM sigue siendo una enfermedad incurable para un alto porcentaje de pacientes. El objetivo principal del tratamiento es frenar la progresión de la enfermedad (PE), reducir los síntomas asociados y, con ello, mejorar la supervivencia. La evaluación de la Enfermedad Residual Medible o Enfermedad Mínima Residual (EMR) (por citometría de flujo o secuenciación molecular de alta sensibilidad)[9,10] junto con la utilización de técnicas de imagen (como la tomografía por emisión de positrones o la tomografía computarizada) permiten predecir los resultados y evaluar la respuesta al tratamiento[11,12,13].

Actualmente, el tratamiento del MM en primera línea se plantea en tres fases: inducción, consolidación y mantenimiento, siendo el punto central el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (auto-TPH). El abordaje del MM de nuevo diagnóstico depende de si el paciente es candidato o no a recibir auto-TPH, lo cual a su vez dependerá de la edad del paciente, comorbilidades o preferencias. Las guías recomiendan como tratamiento de inducción de primera línea un esquema con terapia cuádruple que incluya un inhibidor del proteasoma (IP), un inmunomodulador (IMID), un anticuerpo anti-CD38 y esteroides, seguidos del auto-TPH. Los pacientes que han recibido auto-TPH y obtienen respuesta, se beneficiarán de un tratamiento continuado de mantenimiento post-trasplante con lenalidomida. Por otro lado, en pacientes no candidatos a un auto-TPH existen otros esquemas, actualmente basados también en combinaciones cuádruples o triples[14].

El MM suele reaparecer de manera más agresiva tras cada recaída, con una menor duración de la respuesta y, por tanto, con alta probabilidad de convertirse en una enfermedad refractaria al tratamiento con muy breve tiempo de supervivencia[13]. El término MM en recaída y refractario (MMRR) es el utilizado para los pacientes que han alcanzado una respuesta en un tratamiento anterior, pero que progresan durante el tratamiento o antes de 60 días de una vez finalizado el tratamiento. Si el paciente no alcanza ningún tipo de respuesta, se clasificaría como primariamente refractario[15].

En la actualidad existen múltiples esquemas terapéuticos posibles teniendo en consideración los medicamentos a los que el paciente ha estado expuesto o ha mostrado ser refractario previamente (por lo general, las guías los dividen en bloques en función de los pacientes que son o no refractarios y/o sensibles a lenalidomida y a un IP, así como a los anticuerpos monoclonales anti-CD38)[14-18].

Ciltacabtagén autoleucel (cilta-cel o Carvykti®) es un medicamento de terapia avanzada que contiene linfocitos T autólogos modificados. Los linfocitos son extraídos del paciente y se reprograman genéticamente ex vivo con un vector lentiviral. De esta forma, se introduce un transgén que codifica un receptor antigénico quimérico (CAR), que permite a estos linfocitos T modificados identificar y eliminar las células que expresan el antígeno de maduración de células B (BCMA, por sus siglas en inglés, *B-Cell Maturation Antigen*). Ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con MMRR que han recibido al menos un tratamiento previo, incluidos un agente inmunomodulador y un inhibidor del proteasoma, han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento y son refractarios a lenalidomida[19].

Este medicamento debe administrarse en los centros designados para la administración de CAR-T en el Sistema Nacional de Salud (SNS), mediante Resolución del Secretario de Estado de Sanidad[a].

Con el fin de garantizar la utilización equitativa, segura y eficiente de este medicamento en el SNS, así como realizar el seguimiento de los pacientes y una evaluación a largo plazo del resultado del tratamiento en la práctica real, es necesario establecer un protocolo clínico de su uso y un registro de monitorización terapéutica.

La recogida de información en el registro y el análisis de los resultados permitirán responder a las incertidumbres existentes tras los ensayos clínicos. Ambos se enmarcan en las acciones contempladas en el Plan de abordaje de las terapias avanzadas en el SNS[20].

## 2. Objetivo del tratamiento

El objetivo principal del tratamiento es frenar la progresión de la enfermedad, reducir los síntomas asociados y mejorar la supervivencia.

## 3. Criterios de selección de pacientes[19,21,22]

Se consideran pacientes candidatos a recibir el tratamiento aquéllos que cumplan con todos los siguientes criterios:

- Edad ≥ 18 años;
- Diagnóstico documentado de mieloma múltiple según los criterios diagnósticos del IMWG *(International Myeloma Working Group)*[b]*;*
- Haber recibido al menos una línea previa de tratamiento para el mieloma múltiple;
- Haber recibido como parte de la terapia previa un agente inmunomodulador y un inhibidor del proteasoma;
- Haber presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento[b]
- Ser refractarios a lenalidomida;
- Tener buen estado funcional (ECOG Performance Status de grado 0 – 1);
- Tener función renal, hepática, medular, cardíaca y pulmonar adecuadas.

[a] La red de centros designados para el uso de medicamentos CAR-T en el SNS se encuentra publicada en la página web del Ministerio de Sanidad, accesible a través del siguiente enlace: https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/infoMedicamentos/terapiasAvanzadas/home.htm

[b] Kumar S, et al. International Myeloma Working Group Consensus Criteria for Response and Minimal Residual Disease Assessment in Multiple Myeloma. The Lancet Oncology. 2016; Volume 17, Issue 8, e328-e346.

Paciente refractario a lenalidomida: paciente con enfermedad en progresión documentada durante el tratamiento con lenalidomida o dentro de los 60 días de haberlo completado (medidos desde la fecha de la última dosis recibida).

Los pacientes deben tener adecuada función renal (tasa de filtración glomerular> 40 ml/min/1,73 $m^2$), hepática (ASAT y ALAT ≤ 3 x LSN y bilirrubina ≤ 2 x LSN excepto en hiperbilirrubinemia congénita), pulmonar y cardíaca (fracción de eyección del ventrículo izquierdo > 45%) para poder tolerar el tratamiento. Además, deben tener una reserva adecuada de médula ósea, definida como: Hb ≥ 8 g/dL, recuento de neutrófilos ≥ 1.000 cél/$mm^3$ y recuento de plaquetas ≥ 75.000 $mm^3$, sin tratamiento de soporte.

Quedan excluidos del tratamiento:

- Pacientes con historia previa de infección por VIH, hepatitis B o hepatitis C y carga viral detectable;
- Pacientes previamente tratados con otras terapias dirigidas frente a BCMA;
- Pacientes previamente tratados con terapia CAR-T;
- Pacientes con antecedentes conocidos activos o previos de afectación del sistema nervioso central o signos clínicos de afectación meníngea relacionada con el mieloma múltiple;
- Pacientes con antecedentes de enfermedad de Parkinson u otro trastorno neurodegenerativo;
- Pacientes sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en el plazo de 6 meses antes de la aféresis, tratamiento en curso con inmunosupresores o trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos en el plazo de 12 semanas antes de la aféresis.

No se recomienda utilizar este medicamento durante el embarazo ni en pacientes en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

## 4. Consideraciones generales para el tratamiento con ciltacabtagén autoleucel[19]

Todos los pacientes o sus representantes legales deben ser informados de los beneficios y riesgos y deben firmar un consentimiento informado.

Antes de la perfusión, el centro de tratamiento cualificado debe disponer de al menos una dosis de tocilizumab para usarla en el caso de síndrome de liberación de citocinas (SLC) y poder acceder a otra dosis en las 8 horas posteriores a la dosis anterior.

El tratamiento consiste en una dosis única para perfusión que contiene una dispersión de linfocitos CAR-T positivos viables en una bolsa de perfusión. La dosis prevista es de 0,75 × $10^6$ linfocitos CAR-T positivos viables/kg de peso corporal (sin superar 1 × $10^8$ linfocitos T-CAR positivos viables).

Debe considerarse la administración de un tratamiento puente a elección del/de la facultativo/a antes de la perfusión con ciltacabtagén autoleucel para reducir la carga tumoral o estabilizar la enfermedad.

### Pretratamiento (régimen de linfodepleción)

Se debe administrar un régimen de linfodepleción con ciclofosfamida 300 mg/$m^2$ intravenosa y fludarabina 30 mg/$m^2$ intravenosa, todos los días, durante 3 días.

Es necesario confirmar la disponibilidad de ciltacabtagén autoleucel antes de iniciar el régimen de linfodepleción.

La perfusión de ciltacabtagén autoleucel se debe administrar de 5 a 7 días después de iniciar el régimen de linfodepleción. Si la resolución de las toxicidades a causa del régimen de linfodepleción a grado 1 o inferior requiere más de 14 días, lo que ocasiona retrasos en la administración de ciltacabtagén autoleucel, el régimen de linfodepleción se debe volver a administrar tras un mínimo de 21 días después de la primera dosis del primer régimen de linfodepleción.

### Premedicación

Los siguientes medicamentos previos a la perfusión se deben administrar a todos los pacientes de 30 a 60 minutos antes de iniciar la perfusión de ciltacabtagén autoleucel:

- Antipirético (paracetamol oral o intravenoso de 650 a 1.000 mg).
- Antihistamínico (difenhidramina oral o intravenosa de 25 a 50 mg o equivalente).

Se debe evitar el uso profiláctico de corticoides sistémicos, ya que pueden interferir con la actividad de ciltacabtagén autoleucel.

### Valoración clínica previa a la perfusión: motivos para retrasar el tratamiento

La perfusión de ciltacabtagén autoleucel se debe retrasar si el paciente presenta alguna de las siguientes situaciones:

- Infección activa clínicamente significativa o trastornos inflamatorios,
- toxicidades no hematológicas de grado ≥ 3 a causa del régimen de linfodepleción con ciclofosfamida y fludarabina, excepto náuseas, vómitos, diarrea o estreñimiento de grado 3. La perfusión de ciltacabtagén autoleucel se debe retrasar hasta que estos acontecimientos se resuelvan a grado ≤ 1,
- enfermedad de injerto contra huésped activa.

### Monitorización del paciente

Se debe monitorizar a los pacientes diariamente durante 14 días después de la perfusión de ciltacabtagén autoleucel en un centro cualificado y periódicamente durante otras 2 semanas adicionales después de la perfusión para detectar signos y síntomas de SLC, acontecimientos neurológicos y otras toxicidades.
Se debe advertir a los pacientes que deben permanecer cerca de un centro cualificado durante al menos 4 semanas después de la perfusión.

### Rápida progresión de la enfermedad

A la hora de considerar a los pacientes para el tratamiento con ciltacabtagén autoleucel, los/las médicos/as deben valorar el impacto de la enfermedad de rápida progresión en la capacidad del paciente para recibir la infusión del CAR-T. Algunos pacientes pueden no beneficiarse del tratamiento con este medicamento debido al aumento del riesgo potencial de muerte temprana si la enfermedad progresa rápidamente durante el tratamiento puente.

## 5. Evaluación y seguimiento

El/La médico/a que sea responsable del paciente en cada una de las etapas del proceso deberá registrar la siguiente información en VALTERMED.

Datos generales del paciente (se recogerán en VALTERMED antes de iniciar el tratamiento):

- Código SNS[c]:
- Código CIP/CITE[c]:
- NIF/NIE[c]:
- Nº Tarjeta Sanitaria[c]:
- Código de identificación anonimizado:
- NHC:
- Sexo[d]:
- Fecha de nacimiento[d]:

Caracterización de la enfermedad hematológica al diagnóstico:

- Fecha del diagnóstico:
- Estadio clínico (criterios R-ISS):

Caracterización del paciente y de la enfermedad hematológica en la recaída/progresión:

- Fecha de la recaída:
- MM en recaída o refractario[e]:sí/no
- Número de líneas previas de tratamiento:
- Tratamiento previo con un inmunomodulador y un inhibidor del proteasoma: sí/no
- Refractariedad a lenalidomida: sí/no
- Estado funcional ECOG:
- Función renal: creatinina sérica (mg/dl) y filtrado glomerular (ml/min/1,73m$^2$)

Leucoaféresis, producción del CAR-T:

- Fecha de la leucoaféresis:
- Fecha de envío de material de leucoaféresis:

Previo a la infusión se realizará valoración del paciente y se asegurará que cumple las condiciones clínicas para su administración.

Administración de ciltacabtagén autoleucel:

- Fecha de recepción en el hospital:
- Cumple las especificaciones: sí/no
- Fecha de infusión:
- No se realizó la infusión. Especificar causa:

Seguimiento:

A los 12 meses

- Éxitus: sí/no. En caso de éxitus, indicar la fecha:
- Enfermedad en progresión[f]: sí/no. En caso de progresión de la enfermedad, indicar la fecha:
- Mejor respuesta alcanzada[f]: respuesta completa estricta (RCe), respuesta completa (RC), muy buena respuesta parcial (MBRP), respuesta parcial (RP), enfermedad estable (EE), enfermedad en progresión (EP).
- EMR negativa[g]: sí/no

[c] Es obligatorio rellenar al menos uno de estos campos
[d] Campos obligatorios
[e] Antes de considerar la terapia con Carvykti®, se debe confirmar la presencia de enfermedad valorando el cumplimiento de los criterios diagnósticos
[f] Según los criterios definidos por el IMWG
[g] EMR en médula ósea confirmada mediante citometría de flujo o *Next Generation Sequencing* (NGS)

A los 24 meses

- Éxitus: sí/no. En caso de éxitus, indicar la fecha:
- Enfermedad en progresión[f]: sí/no. En caso de progresión de la enfermedad, indicar la fecha:
- Mejor respuesta alcanzada[f]: RCe, RC, MBRP, RP, EE, EP.
- EMR negativa[g]: sí/no

A los 36 meses

- Éxitus: sí/no. En caso de éxitus, indicar la fecha
- Enfermedad en progresión[f]: sí/no. En caso de progresión de la enfermedad, indicar la fecha:
- Mejor respuesta alcanzada[f]: RCe, RC, MBRP, RP, EE, EP.
- EMR negativa[g]: sí/no

A los 50 meses

- Éxitus: sí/no. En caso de éxitus, indicar la fecha:
- Enfermedad en progresión[f]: sí/no. En caso de progresión de la enfermedad, indicar la fecha:
- Mejor respuesta alcanzada[f]: RCe, RC, MBRP, RP, EE, EP.
- EMR negativa[g]: sí/no

## 6. Seguridad

Ciltacabtagén autoleucel está sujeto a seguimiento adicional. Deben seguirse todas las obligaciones legales en materia de monitorización de la seguridad, incluyendo la notificación de las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV): www.notificaram.es

El registro de reacciones adversas en VALTERMED no exime de la obligación de su notificación a través del SEFV de acuerdo a lo establecido en la legislación vigente.

A los efectos del presente protocolo, los acontecimientos adversos potencialmente relacionados con el tratamiento o con el procedimiento de administración serán registrados siempre que se consideren relevantes. En particular deberán registrarse:

- Ingreso en UCI: sí/no
- Desarrollo de síndrome de liberación de citocinas (SLC) (grado ≥3): sí/no.
- Requiere tocilizumab: sí/no
- Desarrollo de síndrome de activación macrofágica / linfohistiocitosis hemofagocítica: sí/no
- Desarrollo de neurotoxicidad atribuida a CAR-T (grado ≥3): sí/no
- Desarrollo de síndrome de lisis tumoral (SLT): sí/no
- Citopenias (grado ≥3): sí/no
- Desarrollo de hipogammaglobulinemia atribuida a CAR-T: sí/no
- Infecciones graves: sí/no
- Neutropenia febril: sí/no
- Reactivación viral: sí/no
- Reacciones de hipersensibilidad: sí/no
- Muerte relacionada con toxicidad por CAR-T: sí/no
- Aparición de neoplasias malignas secundarias: sí/no (especificar si se trata de neoplasias malignas hematológicas o no).
- Otros eventos adversos potencialmente relacionados con CAR-T (especificar):

# 7. Bibliografía


1. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Bladé J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014;15(12):538-48.

2. European Cancer Information System. ECIS: Estimates of cancer incidence and mortality in 2020. [Internet]. [Consultado el 11/03/2025]. Disponible en: https://ecis.jrc.ec.europa.eu

3. European Medicines Agency. EMA: Orphan Maintenance Assessment Report. Carvykti (ciltacabtagene autoleucel). Treatment of multiple myeloma. EU/3/20/2252. [Internet]. [Consultado el 11/03/2025]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/carvykti-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf

4. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma: diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc. 2016; 91:101-19.

5. Asociación Española contra el Cáncer. Mieloma Múltiple. [Internet]. [Consultado el 11/03/2025]. Disponible en: https://www.contraelcancer.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/mieloma-multiple

6. Sociedad Española de Oncología Médica. SEOM: Las cifras del cáncer en España 2025. [Internet]. [Consultado el 11/03/2025]. Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DMC2025.pdf

7. Greipp PR, Miguel JS, Dune BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol. 2005;23(15):3412–20.

8. Palumbo A, Avet-Loisea H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L. Revised International Stating System for multiple myeloma: a report from International Working Group. J Clin Oncol. 2015;33:2863–9.

9. European Medicines Agency. EMA: Reflection paper on the use of measurable residual disease as a clinical endpoint in multiple myeloma studies. [Internet]. [Consultado el 11/03/2025]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-use-measurable-residual-disease-clinical-endpoint-multiple-myeloma-studies_en.pdf

10. Duarte P. Importancia clínica de la evaluación de la enfermedad mínima residual en mieloma múltiple. Hematología. 2017; 21 (extraordinario):152-157.

11. Russel SJ, Rajkumar SV. Multiple Myeloma and the road to personalised medicine. Lancet Oncol. 2011; 12(7):617-619.

12. Mickhael JR, Dingli D, Roy V, Reeder CB, Buadi FK, Hayman SR et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated mayo stratification of multiple myeloma and risk-adapted therapy consensus guidelines 2013. Mayo Clin Proc. 2013; 88 (4):360-376.

13. Munshi NC, Avet-Loisea H, Anderson KC, Neri P, Paiva B, Samur M et al. A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. Blood Adv.2020; 4 (23): 5988-99.

14. Grupo de Estudio de Gammapatías Monoclonales de Castilla y León. Hematoguía MiELOMA. Sociedad Castellano-Leonesa de Hematología y Hemoterapia. Versión 5.2. 2024. ISBN: 978-84-09-63242-8.

15. Grupo Español de Mieloma. Guía de Mieloma Múltiple. 2021. ISBN: 978-84-18420 91-7.

16. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos M V, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021; 32(3):309–22.

17. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017;28(suppl_4):iv52-iv61.

18. Kumar SK, Callander NS, Adekola K, Anderson LD Jr, Baljevic M, Baz R, et al. Multiple Myeloma, Version 1.2025. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. [Internet]. [Consultado el 12 /03/2025]. Disponible en: https://www.nccn.org.

19. Ficha técnica Carvykti®. International non-proprietary name: ciltacabtagén autoleucel. [Internet]. [Consultado el 12/03/2025]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/carvykti-epar-product-information_es.pdf

20. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Plan de abordaje de las terapias avanzadas en el sistema nacional de salud: medicamentos CAR. Aprobado por el Consejo interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 15 de noviembre de 2018. [Internet]. [Consultado el 12/03/2025]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/infoMedicamentos/terapiasAvanzadas/docs/Plan_Abordaje_Terapias_Avanzadas_SNS_15112018.pdf

21. European Medicines Agency. European Public Assessment Report. Carvykti-H-C-005095-II-0021. EMA/118923/2024. [Internet]. [Consultado el 12/03/2025]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/carvykti-h-c-005095-ii-0021-epar-assessment-report-variation_en.pdf

22. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS: Informe de Posicionamiento Terapéutico de Ciltacabtagén Autoleucel (Carvykti®). IPT-339/V1/29012025. Fecha de publicación: 29 de enero de 2025. [Internet]. [Consultado el 12/03/2025]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2025/IPT-339-Carvykti-ciltacabtagen-autoleucel.pdf