

Guía de Tratamiento para Profesionales Sanitarios

▼ KIMMTRAK® (tebentafusp)

Esta guía contiene información importante sobre seguridad acerca de uno de los principales riesgos asociados al tratamiento con tebentafusp, el síndrome de liberación de citoquinas.

Consulte esta guía junto con la Ficha Técnica del medicamento. Entregue a sus pacientes el prospecto y la Guía para pacientes. Todos los documentos están disponibles en el [Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS \(CIMA\)](#).

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento

Información sobre prevención de riesgos acordada con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Julio-2023

Disponible en la página web de la AEMPS www.aemps.gob.es

Kimtrak (tebentafusp) es un medicamento biológico

Tabla de contenido

Acerca de esta guía	3
Síndrome de liberación de citoquinas (SLC)	3
Manifestaciones clínicas del SLC	3
Seguimiento de pacientes y dosificación	4
Manejo clínico del SLC:	6
Cómo minimizar el riesgo de hipotensión asociado al SLC	7
Pacientes con enfermedad cardíaca y SLC	8
Programa de ECG y requisitos de tratamiento	8
Asesoramiento a los pacientes	8
Notificación de sospechas de reacciones adversas	9

Acerca de esta guía

El objetivo de esta guía es reforzar información importante para la minimización de riesgos en la práctica clínica del síndrome de liberación de citoquinas (SLC) relacionado con tebentafusp. Incluye orientaciones sobre seguimiento de pacientes, dosificación, signos y síntomas del SLC, así como su manejo clínico en función de la gravedad, y en pacientes con factores de riesgo cardíaco.

Síndrome de liberación de citoquinas (SLC)

El SLC puede producirse tras la perfusión de tebentafusp y puede ser grave o potencialmente mortal. Disminuyó en frecuencia y gravedad después de cada perfusión posterior de tebentafusp. Vigile al paciente durante al menos 16 horas después de las primeras tres perfusiones y luego según lo indicado clínicamente.

Manifestaciones clínicas del SLC

En los ensayos clínicos se observó que tebentafusp causa SLC muy frecuentemente (89% de pacientes), siendo los episodios en su mayoría de leve a moderados. Si no se identifica y trata adecuadamente puede convertirse en potencialmente mortal.

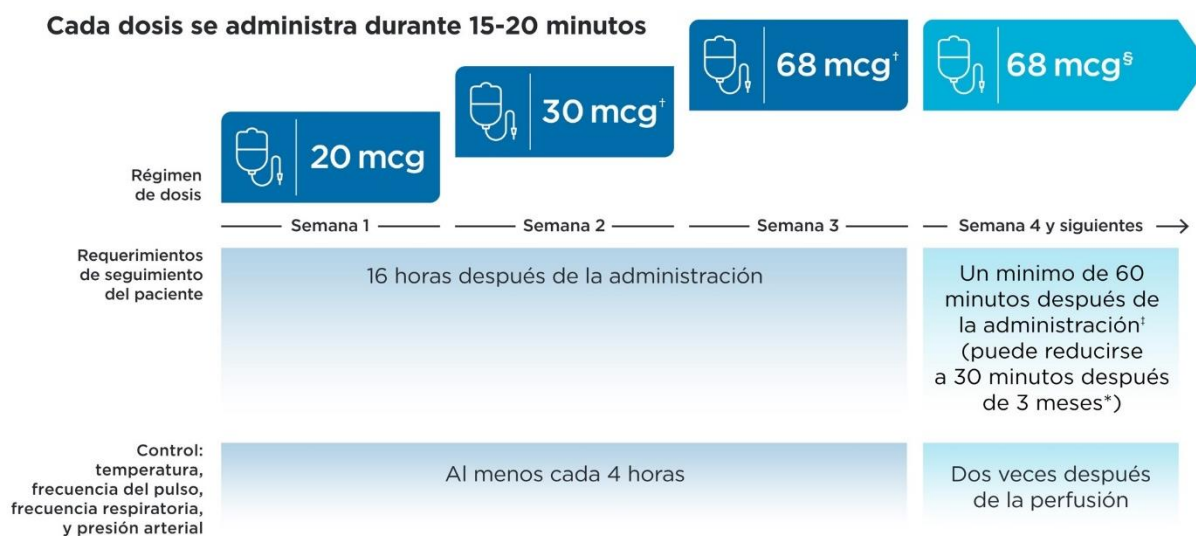
- El SLC se presentó principalmente después de las primeras tres perfusiones con gravedad y frecuencia decrecientes.
- La mayoría de los episodios de SLC comenzaron el día de la perfusión.
- SLC condujo a la interrupción permanente en el 1,2% de los pacientes.
- Todos los síntomas de SLC fueron reversibles y en su mayoría se trataron con líquidos intravenosos, antipiréticos o una dosis única de corticosteroides sistémicos.
- Se observó pirexia en casi todos los casos de SLC. Por lo general, dentro de las primeras 8 horas después de la perfusión de tebentafusp.
- Signos y síntomas del SLC:
 - Pirexia
 - Hipotensión
 - Hipoxia
 - Escalofríos
 - Náuseas
 - Vómitos
 - Fatiga
 - Dolor de cabeza

Seguimiento de pacientes y dosificación

Durante al menos las primeras tres perfusiones, los pacientes deben ser vigilados durante la perfusión y al menos durante 16 horas después de que se complete la perfusión en un entorno hospitalario con vigilancia durante la noche.

- Según los ensayos clínicos, el período de tiempo probable para la presentación de los síntomas del síndrome de liberación de citoquinas (SLC) es 16 horas.
- Es necesario garantizar que tebentafusp se administra en un entorno con acceso inmediato a medicamentos y equipo de reanimación para el manejo del SLC.
- Después de la tercera perfusión, y una vez que el paciente tolere la perfusión más reciente sin hipotensión que requiera intervención médica (p. ej., administración de líquidos por vía intravenosa), las dosis posteriores pueden administrarse en un entorno de atención ambulatoria apropiado.

La dosis inicial recomendada es de 20 mcg para la primera semana (día 1). La dosis aumenta a 30 mcg para la segunda semana (día 8), y a 68 mcg para la tercera semana (día 15). En adelante, la dosis es de 68 mcg una vez a la semana.



[†] No aumente el nivel de dosis si se produjeron reacciones cutáneas o SLC de Grado 3; reanudar la escalada una vez que se tolere la dosis. El tratamiento con tebentafusp debe interrumpirse de forma permanente si se experimentan reacciones cutáneas o SLC de Grado 4 en cualquier momento durante el tratamiento.

[§] Después de que se tolere el nivel de dosis de 68 mcg (es decir, ausencia de hipotensión de grado ≥ 2 que requiera intervención médica), las dosis posteriores se pueden administrar en un entorno de atención ambulatoria adecuado.

[‡] Si los pacientes experimentan hipotensión de grado 3 o 4 durante cualquiera de las primeras tres perfusiones, se debe vigilar a los pacientes cada hora durante al menos 4 horas en un entorno ambulatorio durante las siguientes tres perfusiones. Si la tercera perfusión no fue bien tolerada (hipotensión de grado ≥ 2 que requiere intervención médica), siga la guía de seguimiento como para las primeras 3 perfusiones.

* Para los pacientes que han recibido tratamiento ambulatorio con tebentafusp durante al menos 3 meses y no han experimentado interrupciones de más de 2 semanas, la vigilancia ambulatoria después de la perfusión puede reducirse a un mínimo de 30 minutos para las dosis posteriores.

Seguimiento para las tres primeras perfusiones: durante las perfusiones y durante 16 horas después de la perfusión.

- Antes de administrar la dosis y cada 4 horas (como mínimo), verifique los signos vitales:
 - Temperatura
 - Pulso
 - Frecuencia respiratoria
 - Presión arterial
 - Nivel de oxigenación
- Si está clínicamente indicado, debe realizarse una vigilancia más frecuente o una prolongación de la hospitalización.
- En casos de hipotensión (Grado 3 o 4), considere vigilar los signos vitales cada hora durante al menos 4 horas en un servicio ambulatorio para las siguientes tres perfusiones.

Seguimiento a partir de la cuarta perfusión: durante las perfusiones y durante al menos 60 minutos después de cada perfusión.

- Si la tercera perfusión fue bien tolerada (es decir, ausencia de hipotensión de grado ≥ 2 que requiera intervención médica).
 - Observe al paciente durante un mínimo de 60 minutos después de cada perfusión durante 3 meses.
- Si la tercera perfusión no fue bien tolerada (hipotensión de grado ≥ 2 que requiere intervención médica).
 - Siga las directrices de seguimiento de las primeras 3 perfusiones.
- Si las perfusiones se administraron en un entorno ambulatorio durante al menos 3 meses y el paciente no experimentó interrupciones de más de 2 semanas.
 - La monitorización ambulatoria después de la perfusión puede reducirse a un mínimo de 30 minutos para las dosis posteriores.

Manejo clínico del SLC:

No se recomienda reducir la dosis de este medicamento. Se debe interrumpir o suspender el tratamiento para tratar las reacciones adversas. Si se sospecha de SLC, los síntomas deben identificarse y tratarse rápidamente según las recomendaciones a continuación.

Guía para la clasificación y el tratamiento del SLC

Grado de SLC*	Tratamiento
Grado 1 Temperatura $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ Sin hipotensión ni hipoxia	<ul style="list-style-type: none">Continuar el tratamiento y administrar tratamiento sintomático. Vigilar el aumento de la gravedad del SLC.
Grado 2 Temperatura $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ Hipotensión que responde a la administración de líquidos y no requiere vasopresores. La necesidad de oxígeno incluye oxigenoterapia de bajo flujo con cánula nasal (aporte de oxígeno $\leq 6\text{ l/min}$) o con oxígeno indirecto.	<ul style="list-style-type: none">Continuar el tratamiento y administrar líquidos en bolo intravenoso y oxigenoterapia de bajo flujo con cánula nasal o mediante oxígeno indirecto, según se necesite.Si la hipotensión y la hipoxia no mejoran en 3 horas o el SLC empeora, administrar una dosis alta de corticoesteroide por vía intravenosa (p. ej., 2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente).Para el SLC de grado 2 persistente (de 2 a 3 horas de duración) o recurrente (aparición de SLC de grado ≥ 2 con más de una dosis), administrar medicación previa con corticosteroides (p. ej., 4 mg de dexametasona o equivalente) al menos 30 minutos antes de la siguiente dosis.

Grado de SLC*	Tratamiento
<p>Grado 3 Temperatura ≥ 38 °C</p> <p>Requiere vasopresores con o sin vasopresina.</p> <p>Requiere oxigenoterapia de alto flujo con cánula nasal (aporte de oxígeno > 6 l/min), mascarilla facial, mascarilla con reservorio o mascarilla Venturi</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir el tratamiento con tebentafusp hasta que el SLC y sus secuelas desaparezcan. • Administrar una dosis alta de corticoesteroide por vía intravenosa (p. ej., 2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente). • Administrar tocilizumab según se necesite <ul style="list-style-type: none"> - Peso del paciente ≤ 30 kg: 12 mg/kg por vía intravenosa durante 1 hora - Peso del paciente ≥ 30 kg: 8 mg/kg por vía intravenosa durante 1 hora (dosis máxima de 800 mg) • Reanudar el tratamiento con tebentafusp a la misma dosis (es decir, no aumentar la dosis si el SLC de grado 3 apareció durante el aumento gradual inicial de la dosis; reanudar el aumento gradual una vez que se tolere la dosis). • Para el SLC de grado 3, se debe administrar medicación previa con corticoesteroides (p. ej., 4 mg de dexametasona o equivalente) al menos 30 minutos antes de la siguiente dosis.
<p>Grado 4 Temperatura ≥ 38 °C</p> <p>Requiere múltiples vasopresores (excluida la vasopresina)</p> <p>Requiere presión positiva (p. ej., CPAP, BiPAP, intubación y ventilación mecánica).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender de manera permanente el tratamiento con tebentafusp. • Administrar un corticoesteroide por vía intravenosa (p. ej., 2 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente).

* Basado en los criterios de clasificación del SLC de la Sociedad Americana de Trasplante y Terapia Celular (ASTCT) (Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. Biol Blood Marrow Transplant 2019 Apr;25(4):625-638.)

Cómo minimizar el riesgo de hipotensión asociado al SLC

Antes de empezar la perfusión es necesario administrar líquidos por vía intravenosa en función de la evaluación clínica y el estado de volemia del paciente. Para pacientes con insuficiencia suprarrenal preexistente que reciben tratamiento de mantenimiento con corticoesteroides sistémicos, habrá que ajustar la dosis de corticosteroides para controlar el riesgo de hipotensión según sea necesario.

Pacientes con enfermedad cardíaca y SLC

Se han observado algunos efectos cardíacos (por ejemplo, taquicardia sinusal y arritmia) y casos de prolongación del intervalo QT en pacientes que recibieron tebentafusp.

No se ha estudiado tebentafusp en pacientes con enfermedades cardíacas clínicamente relevantes pero existe un posible riesgo de deterioro de la función cardíaca debido al SLC y la hipotensión asociada. Los pacientes con trastornos cardiovasculares preexistentes pueden presentar un mayor riesgo de secuelas asociadas con el SLC.

- **Vigilar estrechamente a los pacientes con enfermedades cardíacas, prolongación del intervalo QT y factores de riesgo de insuficiencia cardíaca.**
- Administrar con precaución el tratamiento con tebentafusp en:
 - pacientes con antecedentes o predisposición a la prolongación del intervalo QT,
 - pacientes que están tomando medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT.
- Cualquier paciente con signos o síntomas compatibles con efectos cardíacos debe ser evaluado y tratado de inmediato. Administrar un tratamiento apropiado para un posible SLC subyacente como factor precipitante.

Programa de ECG y requisitos de tratamiento

Realizar un electrocardiograma (ECG) a todos los pacientes antes y después del tratamiento con tebentafusp durante las primeras 3 semanas de tratamiento y posteriormente según indicación clínica.

- Interrumpir la perfusión de tebentafusp si el intervalo QTcF es superior a 500 ms o aumenta en ≥ 60 ms con respecto al valor inicial y trate cualquier factor precipitante subyacente, incluidas las anomalías electrolíticas.
- Reanudar el tratamiento una vez que el intervalo QTcF mejore hasta valores < 500 ms o hasta que alcance una diferencia < 60 ms con respecto al valor inicial.
- Interrumpir o suspender el tratamiento con tebentafusp en función de la persistencia y la gravedad del episodio cardíaco y el posible SLC asociado.

Asesoramiento a los pacientes

- Advierta a los pacientes sobre el riesgo de SLC asociado al tratamiento con tebentafusp.
- Informe a los pacientes del seguimiento requerido y los posibles efectos adversos que pueden ocurrir.
- Entréguele la Guía para Pacientes y el prospecto.
- **Recuérdale al paciente la importancia de avisar a su médico o enfermero de inmediato si experimenta cualquiera de los signos o síntomas que sugieren SLC.**

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente o del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es>.

Tebentafusp es un medicamento biológico: siempre que sea posible, los profesionales sanitarios deben notificar las reacciones adversas indicando el número de lote.

Adicionalmente, las sospechas de reacciones adversas pueden ser notificadas a:

Teléfono: +44 (0) 2076645100

Número gratuito: +00 800-74451111

Correo electrónico: medinfo.eu@immunocore.com

Para dudas y consultas médicas:

Para obtener más información, comuníquese con el Centro de Información Médica de Immunocore al +44 (0)1235 438600 o por correo electrónico info@immunocore.com