▼ Carvykti® (ciltacabtagén autoleucel)

Guía para profesionales sanitarios involucrados en el tratamiento con Carvykti®

Información sobre prevención de riesgos acordada con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) · Enero 2024

Disponible en la página web de la AEMPS ***https://www.aemps.gob.es/***

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

CP-436476 · Febrero 2024 · Versión RMP 2.2

Tratamiento con células CAR-T 5

Su papel dentro del equipo multidisciplinar CAR-T 5

El proceso de tratamiento con células CAR-T 6

Leucaféresis 8

Evaluación clínica previa a la infusión y prevención de acontecimientos adversos 8

Síndrome de liberación de citoquinas 9

Toxicidades neurológicas 13

Información para el paciente 18

Notificación de sospechas de reacciones adversas 19

Apéndice 20

Referencias 22

Tratamiento con células CAR-T

- Esta guía tiene como objetivo formar a los profesionales sanitarios de los centros CAR-T sobre el abordaje adecuado de importantes riesgos asociados con ciltacabtagén autoleucel.
- Para más información sobre Carvykti®, consulte su ficha técnica, disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/carvykti-epar-product-information_es.pdf

Su papel dentro del equipo multidisciplinar CAR-T

- Esta guía está dirigida a todos los profesionales sanitarios involucrados en la prescripción, dispensación o administración de Carvykti®. Entre la información que se encuentra descrita encontrará:
  - Orientación para identificar, monitorizar y tratar acontecimientos adversos asociados con la terapia de células CAR-T.
  - Necesidad de explicar al paciente cada aspecto del proceso del tratamiento con células CAR-T, incluidos los riesgos asociados, para que sean capaces de identificar sus signos y síntomas, y puedan acudir inmediatamente a un profesional sanitario. Adicionalmente, al paciente se le proporcionarán la Guía para pacientes y la Tarjeta para pacientes, que deberán llevar en todo momento. En la guía podrán encontrar esta información.

El proceso de tratamiento con células CAR-T

La terapia con células CAR-T consta de cinco etapas:

INICIO

Evaluación de la idoneidad del paciente

PASO 1

Leucaféresis

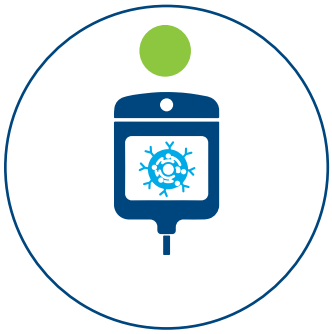
PASO 2

Terapia puente

*En el estudio MMY2001, la mediana de tiempo desde el día siguiente a la recepción del material de leucaféresis en las instalaciones de fabricación hasta la liberación del producto medicinal para su infusión fue de **29 días (intervalo de 23-64 días)** y la mediana de tiempo desde la leucaféresis inicial hasta la infusión de ciltacabtagén autoleucel fue de **47 días (intervalo de 41-167 días)**[1].

PASO 3

Pretratamiento (quimioterapia de linfodepleción)



PASO 4

Infusión de células CAR-T

PASO 5

Monitorización y seguimiento a corto y largo plazo

Envío al centro CAR-T

El proceso de tratamiento con células CAR-T

Leucaféresis

- La leucaféresis consiste en extraer, de la sangre periférica del paciente, células mononucleares autólogas, tras lo cual se empaquetan y envían a las instalaciones de fabricación de células CAR-T. La leucaféresis puede durar de 3 a 6 horas y puede ser necesario repetirla[1].
- Hay que tener en cuenta que los pacientes deben someterse a un periodo de lavado de ciertos medicamentos antes de someterse a la leucaféresis. Por ejemplo, las recomendaciones del EBMT-JACIE aconsejan suspender los corticosteroides durante un mínimo de 3 días, pero idealmente 7 días antes de la leucaféresis. Para obtener más información, consulte Hayden et al.[2] o las directrices locales.

Evaluación clínica previa a la infusión y prevención de acontecimientos adversos

- Se debe realizar una evaluación neurológica basal (de acuerdo con los procedimientos normalizados de trabajo locales), para poder detectar cualquier cambio en la función cognitiva o conductual, o bien la aparición de cualquier otro signo neurológico nuevo tras la infusión de las células CAR-T. Las debe determinar un neurólogo y deben estar adaptadas al paciente.
- Pueden incluir:
  - Pruebas de detección de disfunción cognitiva (p. ej., evaluación cognitiva de Montreal [MOCA], mini examen de estado mental [MMSE] o encefalopatía asociada a las células efectoras inmunitarias [ICE])
  - Exploración mediante imágenes de resonancia magnética (RM)
  - Exploración mediante tomografía axial computarizada (TAC)
  - Electroencefalograma.

Síndrome de liberación de citoquinas

- Se ha identificado el síndrome de liberación de citoquinas (SLC) como posible reacción adversa asociado al tratamiento con Carvykti®.
- Se debe monitorizar a los pacientes a diario durante 14 días después de la infusión de ciltacabtagén autoleucel en un centro clínico cualificado y luego periódicamente durante 2 semanas más tras la infusión para detectar signos y síntomas del SLC, acontecimientos neurológicos y otras toxicidades[1].
- Se debe indicar a los pacientes que permanezcan cerca de un centro clínico cualificado durante al menos 4 semanas después de la infusión[1].
- Se debe aconsejar a los pacientes que busquen atención médica inmediata si aparecen signos o síntomas de SLC en cualquier momento.

SLC

Síntomas[1,*]	• Fiebre (con o sin tiritona), escalofríos, hipotensión, hipoxia y elevación de enzimas hepáticas. Las complicaciones potencialmente mortales del SLC pueden incluir disfunción cardíaca, neurotoxicidad y síndrome hemofagocítico (HLH). Los pacientes que desarrollan HLH pueden tener un mayor riesgo de sangrado grave. Debe considerarse la evaluación del HLH en pacientes con SLC grave o que no responde.
Factores de riesgo de SLC severo[1]	• Carga tumoral alta antes de la infusión, infección activa y aparición precoz de la fiebre o fiebre persistente tras 24 horas del tratamiento sintomático.
Incidencia[1,*]	• El SLC fue notificado en el 89% de los pacientes (n=166); el 84% (n=157) de los pacientes tuvo acontecimientos de SLC de grado 1 o grado 2, el 4% (n=8) de los pacientes tuvo acontecimientos de SLC de grado 3 o grado 4 y ≤1% (n=1) de los pacientes tuvo un acontecimiento de SLC de grado 5. El 98% de los pacientes (n=163) se recuperó del SLC.
Tiempo hasta aparición[1,*]	• El momento de aparición del SLC puede variar entre las diferentes terapias con células CAR-T. En los estudios clínicos, la mediana de tiempo desde la infusión de ciltacabtagén autoleucel (Día 1) hasta la aparición del SLC fue de **7 días (intervalo: 1-12 días)**. Aproximadamente el 90% de los pacientes presentaron aparición del SLC a los 3 días de recibir la infusión de ciltacabtagén autoleucel.
Duración[1,*]	• La mediana de duración del SLC fue de **4 días (intervalo: 1-15 días)**, para todos los pacientes excepto para uno, que tuvo una duración del SLC de 97 días que se complicó con un HLH secundario con resultado finalmente mortal. El 90 % de los pacientes tuvo un SLC con una duración ≤7 días.

*Datos de un conjunto de estudios (n=187): estudio MMY2001 (n=106), el cual incluyó pacientes de la cohorte principal del fase 1b/2 (Estados Unidos; n=97) y una cohorte adicional (Japón; n=9), y el estudio MMY2003 (n=81).

SLC

Monitorización	• Se debe monitorizar a los pacientes en busca de signos y síntomas del SLC durante 14 días después de la infusión de ciltacabtagén autoleucel en un centro clínico cualificado y luego periódicamente durante otras 2 semanas adicionales tras la infusión de ciltacabtagén autoleucel[1]. • Los parámetros de monitorización incluyen: temperatura, tensión arterial, y saturación de oxígeno[5]. Se debe aconsejar a los pacientes que busquen atención médica inmediata en caso de que aparezcan signos o síntomas del SLC en cualquier momento[1].
Graduación	• Consulte las guías o el procedimiento normalizado de trabajo de células CAR-T de su centro para la graduación del SLC. • El sistema de graduación más actual para el SLC está desarrollado por la Sociedad Americana de Trasplante y Terapia Celular (*American Society for Transplantation and Cellular Therapies*) y se incluye en el apéndice.
Manejo	• Antes de la infusión, el centro cualificado debe disponer de al menos una dosis de tocilizumab para su uso en caso de síndrome de liberación de citoquinas (SLC) y de acceso a las dosis siguientes cada 8 horas[1]. En el caso excepcional de que no haya disponible tocilizumab debido a un desabastecimiento que figure en el catálogo de desabastecimientos de la Agencia Europea del Medicamento, deben estar disponibles medidas alternativas adecuadas para tratar el SLC en lugar de tocilizumab antes de la perfusión. Puede consultar el catálogo de desabastecimientos de la EMA en el siguiente enlace: www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/availability-medicines/public-information-medicine-shortages#ema-shortages-catalogue-section. Adicionalmente, puede encontrar información sobre los desabastecimientos a nivel nacional en el Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - CIMA a través del siguiente enlace: www.aemps.gob.es/profesional-sanitario/problemas-de-suministro-de-medicamentos/. • Ante el primer signo de SLC, se debe evaluar inmediatamente al paciente por si requiere hospitalización y se debe iniciar tratamiento de soporte, tocilizumab o tocilizumab y corticosteroides, según se indica en la tabla 1 a continuación. • Si se sospecha toxicidad neurológica concomitante durante el SLC, administrar: - Corticosteroides de acuerdo con la intervención más agresiva según los grados de SLC y neurotoxicidad en las tablas 1 y 2. - Tocilizumab de acuerdo con la graduación del SLC en la tabla 1. - Medicación anticonvulsivante de acuerdo con la toxicidad neurológica en la Tabla 2[1].

Tabla 1: Guía de graduación y manejo del SLC[1]

Grado de SLC	Tocilizumab[b]	Corticosteroides[f]
Grado 1 Temperatura ≥38 °C[c]	Se puede considerar la administración de tocilizumab 8 mg/kg por vía intravenosa (IV) durante 1 hora (sin superar los 800 mg).	N/A
Grado 2 Los síntomas requieren y responden a una intervención moderada. Temperatura ≥38 °C[c] con: Hipotensión que no requiere vasopresores, y/o, Hipoxia que requiere oxígeno a través de gafas nasales[e] o soplado, o, Toxicidad orgánica grado 2.	Administrar tocilizumab 8 mg/kg IV durante 1 hora (no superar los 800 mg). Repetir tocilizumab cada 8 horas si es preciso, si no responde a líquidos intravenosos hasta 1 litro, ni al aumento de oxígeno suplementario.	Considerar metilprednisolona 1 mg/kg IV dos veces al día o dexametasona (ej., 10 mg IV cada 6 horas).
	Si no se observa mejoría durante 24 horas o la progresión es rápida, repetir la administración de tocilizumab y aumentar la dosis de dexametasona (20 mg IV cada 6 a 12 horas). Después de 2 dosis de tocilizumab, considerar la administración de otros agentes anticitoquinas.[d] No superar las 3 dosis de tocilizumab en 24 horas, o 4 dosis en total.	
Grado 3 Los síntomas requieren y responden a intervenciones agresivas. Temperatura ≥38 °C[c] con: Hipotensión que requiere un vasopresor con o sin vasopresina y/o, Hipoxia que requiere oxígeno a través de gafas nasales de alto flujo, máscara facial, mascarilla con reservorio o mascarilla Venturi, o, Toxicidad orgánica grado 3 o transaminitis grado 4.	De acuerdo con grado 2.	Administrar metilprednisolona 1 mg/kg IV dos veces al día o dexametasona (ej., 10 mg IV cada 6 horas).
	Si no se observa mejoría durante 24 horas o la progresión es rápida, repetir la administración de tocilizumab y aumentar la dosis de dexametasona (20 mg IV cada 6 a 12 horas). Si no se observa mejoría durante 24 horas o la progresión rápida continúa, cambiar a metilprednisolona 2 mg/kg IV cada 12 horas. Después de 2 dosis de tocilizumab, considerar la administración de otros agentes anticitoquinas. No superar 3 dosis de tocilizumab en 24 horas, o 4 dosis en total.	
Grado 4 Síntomas potencialmente mortales. Necesidad de soporte ventilatorio, hemodiálisis venovenosa continua (HDVVC).	De acuerdo con grado 2.	Administre dexametasona 20 mg IV cada 6 horas.
Temperatura ≥ 38 °C[c] con: Hipotensión que requiere varios vasopresores (excluyendo vasopresina), y/o, Hipoxia que requiere presión positiva (p. ej., CPAP, BiPAP, intubación y ventilación mecánica), o, Toxicidad orgánica de grado 4 (excluyendo transaminitis)	Después de 2 dosis de tocilizumab, considerar la administración de otros agentes anticitoquinas[d]. No superar 3 dosis de tocilizumab en 24 horas, o 4 dosis en total. Si no se observa mejoría durante 24 horas, considerar la administración de metilprednisolona (1-2 g IV., repetir cada 24 horas si es necesario; reducir progresivamente la dosis como esté clínicamente indicado) u otros inmunosupresores (p. ej., otros tratamientos anti-linfocitos T).	

[a)] Basado en el sistema de gradación del ASTCT 2019 (Lee et.al, 2019), modificado para incluir toxicidad orgánica. [b)] Consulte la ficha técnica de tocilizumab para más detalles. Considere medidas alternativas. [c)] Atribuido al SLC. La fiebre no siempre está presente concomitantemente con la hipotensión o la hypoxia ya que puede estar enmascarada por tratamientos como antipiréticos o anticitoquinas (ej, tocilizumab o esteroides). La ausencia de fiebre no afecta a la decisión del manejo del SLC. En este caso, el manejo del SLC debe realizarse en base a la hipotensión y/o la hipoxia y por el síntoma más grave no atribuido a ninguna otra causa. [d)] Los anticuerpos monoclonales dirigidos frente a citoquinas (por ejemplo, anti-IL1 como anakinra) puede considerarse de acuerdo a la práctica clínica del centro para el SLC refractario; [e)] Las gafas nasales de bajo flujo son ≤6 l/min, y las gafas nasales de alto flujo son >6 l/min; [f)] Continúe con los corticoides hasta que el evento sea de grado 1 o inferior; reduzca gradualmente los esteroides si la exposición total a corticoides es superior a 3 días[1].

- Se pueden considerar otros anticuerpos monoclonales dirigidos contra las citoquinas (p. ej., anti-IL1 o anti-TNFα) o un tratamiento dirigido a la reducción y eliminación de células CAR-T en pacientes que desarrollen SLC de alto grado y HLH que siga siendo grave o potencialmente mortal después de la administración previa de tocilizumab y corticosteroides.
- Para los pacientes con una carga tumoral alta antes de la infusión, fiebre de aparición temprana o fiebre persistente después de 24 horas, se debe considerar el uso precoz de tocilizumab.
- Se debe evitar el uso de factores de crecimiento mieloides durante el SLC, particularmente de factores estimulantes de colonias de macrófagos y granulocitos (GM-CSF).
- Se debe administrar tratamiento de soporte para el SLC (incluidos, entre otros, fármacos antipiréticos, fluidoterapia intravenosa, vasopresores, oxigenoterapia, etc.) según corresponda. Se debe considerar la realización de analíticas para vigilar la posible coagulación intravascular diseminada, los parámetros hematológicos y las funciones pulmonar, cardíaca, renal y hepática.

Toxicidades neurológicas

- Las toxicidades neurológicas ocurren frecuentemente tras el tratamiento con ciltacabtagén autoleucel y pueden ser mortales o potencialmente mortales[1].
- Las toxicidades neurológicas incluyen síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras (ICANS), alteraciones del movimiento y toxicidad neurocognitiva con signos y síntomas de parkinsonismo, síndrome de Guillain-Barré, neuropatías periféricas y parálisis de los pares craneales[1].
- La toxicidad neurológica ocurrió en el 23% de los pacientes (n=42); 7% (n=14) de los pacientes tuvieron toxicidad neurológica Grado 3 o Grado 4 y un 2% (n=3) de los pacientes tuvieron toxicidad neurológica Grado 5 (uno debido a ICANS, uno debido a toxicidad neurológica con parkinsonismo activo y uno debido a encefalopatía)[1]. Adicionalmente, seis pacientes tuvieron desenlaces fatales con toxicidad neurológica; cinco muertes fueron debidas a infección, incluyendo dos en pacientes con signos y síntomas de parkinsonismo, y uno debido a insuficiencia respiratoria[1].
- Las características neurológicas basales de los pacientes (ej., comportamiento, cognitivo, EEG, imágenes de TAC/RMN) deben conocerse antes de la infusión celular del CAR-T para facilitar la detección de toxicidades neurológicas tras el tratamiento.
- Se debe asesorar a los pacientes como reconocer los signos y síntomas de estas toxicidades neurológicas y en la aparición retardada de estas toxicidades[1].
- Los pacientes deben ser instruidos para buscar atención médica inmediata para una mayor evaluación y manejo si los signos o síntomas de cualquiera de estas toxicidades ocurren en algún momento[1].

ICANS

Síntomas[1,*]	• Los síntomas incluyen: afasia, bradilalia, disgrafía, encefalopatía, disminución del nivel de consciencia y estado confusional.
Incidencia[1,*]	• El ICANS ocurrió en el 16% de los pacientes (n=29), de los cuales el 3% (n=5) experimentó ICANS de grado 3 o 4 y <1% (n=1) ICANS de grado 5.
Tiempo hasta aparición[1,*]	• Los pacientes que reciben ciltacabtagén autoleucel pueden desarrollar ICANS mortal o potencialmente mortal tras recibir esta terapia, incluso antes de la aparición del SLC, simultáneamente con el SLC, tras la resolución del SLC o en ausencia del mismo. • La mediana de tiempo desde la infusión de ciltacabtagén autoleucel hasta la aparición del ICANS fue de **8 días (intervalo: 2 a 13 días**, excepto por un paciente con aparición a los 26 días).
Duración[1,*]	• La mediana de duración del ICANS fue de **4 días (intervalo: 1 a 29 días**, excepto por un paciente que tuvo un desenlace fatal a los 40 días).
Monitorización[1]	• Se debe monitorizar a los pacientes en busca de signos o síntomas de ICANS durante cuatro semanas tras la infusión. Continúe monitorizando a los pacientes en busca de signos y síntomas de toxicidades neurológicas después de la recuperación del SLC y/o el ICANS. • Al primer signo de neurotoxicidad, incluido ICANS, se debe considerar la evaluación neurológica. Descarte otras causas de síntomas neurológicos.
Graduación	• Consulte las guías o el procedimiento normalizado de trabajo de células CAR-T de su centro para graduar la neurotoxicidad. • El sistema de graduación más actual para el ICANS está desarrollado por la ASTCT. La graduación de consenso para adultos del ICANS de la ASTCT incorpora la puntuación ICE. Consulte el apéndice para conocer el sistema de graduación de consenso para adultos del ICANS de la ASTCT y la puntuación ICE.
Manejo	• Ante el primer signo de ICANS, se debe evaluar inmediatamente si el paciente requiere hospitalización e iniciar el tratamiento de soporte que se indica en la Tabla 2 a continuación.

*Datos de un conjunto de estudios (n=187): estudio MMY2001 (n=106), el cual incluyó pacientes de la cohorte principal del fase 1b/2 (Estados Unidos; n=97) y una cohorte adicional (Japón; n=9), y el estudio MMY2003 (n=81).

Nota: El grado y manejo del ICANS viene determinado por el evento más grave (puntuación ICE, nivel de consciencia, convulsión, hallazgos motores, elevación de la PIC /edema cerebral), no atribuible a ninguna otra causa. [a)] Criterios de gradación de la toxicidad neurológica del ASTCT 2019 (Lee et al, 2019); [b)] Si el paciente puede despertarse y capaz de realizar la evaluación de Encefalopatía asociada a Células Inmunoefectoras (ICE), evalúe: **Orientación** (orientación en año, mes, ciudad y hospital)=4 puntos; **Nominación:** Nombre 3 objetos (ej. "señale el reloj, el bolígrafo, el botón")=3 puntos; **Seguimiento de órdenes** (ej, "enséñeme 2 dedos" o "cierre los ojos y saque la lengua")=1 punto; **Escritura** (capacidad para escribir una frase estándar)=1 punto; y **Atención** (cuente hacia atrás desde 100 de diez en diez en diez)=1 punto. Si el paciente no se puede despertar y es incapaz de realizar la evaluación ICE (ICANS Grado 4)= 0 puntos; [c)] Todas las referencias a la administración de dexametasona se refieren a dexametasona o equivalente.[1]

Tabla 2: Guía para el manejo del ICANS[1]

Grado del ICANS	Corticosteroides[f]
Grado 1 Puntuación ICE 7–9[b] o disminución del nivel de consciencia: se despierta espontáneamente.	Considerar la administración de dexametasona[c] 10 mg IV cada 6-12 horas durante 2-3 días. Considerar la administración de medicación no sedante, anticonvulsivante (ej., levetiracetam) para la profilaxis de convulsiones.
Grado 2 Puntuación ICE-3-6[b] o disminución del nivel de consciencia: se despierta con el sonido de la voz.	Administrar 10 mg de dexametasona[c] IV cada 6 horas durante 2-3 días, o más en caso de síntomas persistentes. Considerar la reducción gradual de los esteroides si la exposición total a los corticoides es superior a 3 días. Considerar la administración de medicación no sedante, anticonvulsivantes (ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones.
Grado 3 Puntuación ICE-0-2[b] (Si la puntuación ICE es 0, pero el paciente se puede despertar [ej., despierto con afasia global] y puede realizar una evaluación) o disminución del nivel de consciencia: se despierta solo ante estímulo táctil, o convulsiones, ya sea: • cualquier convulsión clínica, parcial o generalizada, que se resuelva rápidamente, o • crisis no convulsiva en el EEG que se resuelva al intervenir, o aumento de la presión intracraneal (PIC): edema focal/localizado en la neuroimagen[d].	Administrar 10-20 mg de dexametasona[c] IV cada 6 horas. Si no se observa mejoría después de 48 horas o la toxicidad neurológica empeora, aumentar la dosis de dexametasona[c] al menos a 20 mg IV cada 6 horas; reducir gradualmente la dosis durante 7 días, O aumentar a dosis altas de metilprednisolona (1 g/día, repetir cada 24 horas si es necesario; reducir gradualmente la dosis como esté clínicamente indicado). Considerar la administración de medicación no sedante, anticonvulsivante (ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones.
Grado 4 Puntuación ICE-0[b] (el paciente no se puede despertar y no puede realizar la evaluación ICE) o disminución de nivel de consciencia ya sea: • que el paciente no se puede despertar o necesita estímulos táctiles vigorosos o repetitivos para despertarse, o • estupor o coma, o convulsiones, ya sea: • convulsión prolongada potencialmente mortal (> 5 min), o • convulsiones clínicas o eléctricas repetitivas sin volver a la situación basal entremedias, o hallazgos motores[e]: • debilidad motora focalizada profunda tal como hemiparesia o paraparesia, o aumento de la PIC/edema cerebral con signos/síntomas tales como: • edema cerebral difuso en la neuroimagen, o • postura de descerebración o decorticación, o • parálisis del VI par craneal, o • papiledema, o • tríada de Cushing	Administrar 10-20 mg de dexametasona[c] IV cada 6 horas. Si no se observa mejoría después de 24 horas o la toxicidad neurológica empeora, aumentar a una dosis alta de metilprednisolona (1-2 g/día, repetir cada 24 horas si es necesario; reducir gradualmente la dosis como esté clínicamente indicado). Considerar la administración de medicación no sedante, anticonvulsivante (ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. Si se sospecha de un aumento de la PIC/edema cerebral, considerar la instauración de hiperventilación y tratamiento hiperosmolar. Administrar dosis altas de metilprednisolona (1-2 g/día, repetir cada 24 horas si es necesario; reducir gradualmente la dosis como esté clínicamente indicado) y considerar consultar a neurología y/o neurocirugía.

Nota: El grado y manejo del ICANS viene determinado por el evento más grave (puntuación ICE, nivel de consciencia, convulsión, hallazgos motores, elevación de la PIC / edema cerebral), no atribuible a ninguna otra causa. [a)] Criterios de gradación de la toxicidad neurológica del ASTCT 2019 (Lee et al, 2019); [b)] Si el paciente puede despertarse y capaz de realizar la evaluación de Encefalopatía asociada a Células Inmunoefectoras (ICE), evalúe: **Orientación** (orientación en año, mes, ciudad y hospital)=4 puntos; **Nominación:** Nombre 3 objetos (ej. "señale el reloj, el bolígrafo, el botón")=3 puntos; **Seguimiento de órdenes** (ej, "enséñeme 2 dedos" o "cierre los ojos y saque la lengua")=1 punto; **Escritura** (capacidad para escribir una frase estándar)=1 punto; y **Atención** (cuente hacia atrás desde 100 de diez en diez en diez)=1 punto. Si el paciente no se puede despertar y es incapaz de realizar la evaluación ICE (ICANS Grado 4)= 0 puntos; [c)] Todas las referencias a la administración de dexametasona se refieren a dexametasona o equivalente.[1] [d)]La hemorragia intracraneal con o sin edema asociado no está considerada como una característica de neurotoxicidad y está excluida de la gradación del ICANS. Puede graduarse de acuerdo con el CTCAE v5.0. [e)] Los temblores y mioclonías asociados con terapias con células inmunoefectoras pueden graduarse con el CTACE v5.0, pero no influyen en la gradación del ICANS.[1]

Toxicidades neurocognitivas y del movimiento con signos y síntomas de parkinsonismo

Síntomas[1,*]	• Un conjunto de síntomas con un inicio variable abarcando más de un síntoma, incluyendo alteraciones del movimiento (ej. micrografía, temblor, bradiquinesia, rigidez, postura encorvada, marcha arrastrando los pies), cognitivos (ej. pérdida de memoria, alteración de la atención, confusión), y cambios de personalidad (ej. expresión facial reducida, afecto plano, facies parkinsoniana, apatía), a menudo con un inicio súbito (ej. micrografía, afecto plano), que en algunos pacientes progresó a incapacidad para trabajar o cuidar de sí mismos.
Incidencia[1,*]	• De los 42 pacientes que presentaron algún tipo de neurotoxicidad, 6 pacientes varones tuvieron toxicidad neurológica con varios signos y síntomas de parkinsonismo, distinto de ICANS. Los grados máximos de toxicidad de parkinsonismo fueron: Grado 2 (n=1), Grado 3 (n=5).
Tiempo de aparición[1,*]	• La mediana de aparición del parkinsonismo fue de **32,5 días (intervalo: 14-108 días**) desde la infusión de ciltacabtagén autoleucel.
Duración[1,*]	• Un paciente (Grado 3) murió de toxicidad neurológica con parkinsonismo 247 días tras la administración de ciltacabtagén autoleucel. • Dos pacientes (Grado 2 y Grado 3) con parkinsonismo murieron de causas infecciosas a los 162 y 119 días después de la administración de ciltacabtagén autoleucel. • En los 3 pacientes restantes (Grado 3), los síntomas de parkinsonismo duraron hasta 530 días después de la administración de ciltacabtagén autoleucel
Factores de riesgo[1,*]	• Los 6 pacientes tenían antecedentes de SLC (n=4 Grado 2; n=1 Grado 3; n=1 Grado 4), además, 4 de los 6 pacientes habían tenido ICANS previo (n=4 Grado 1).
Monitorización y manejo[1,*]	• Los pacientes deben ser monitorizados para la detección de signos y síntomas de parkinsonismo cuyo inicio puede ser tardío y manejado con medidas de soporte.

*Datos de un conjunto de estudios (n=187): estudio MMY2001 (n=106), el cual incluyó pacientes de la cohorte principal de la fase 1b/2 (Estados Unidos; n=97) y una cohorte adicional (Japón; n=9), y el estudio MMY2003 (n=81)

Síndrome de Guillain-Barré (SGB)

Síntomas[1,*]	• Los síntomas reportados incluyen aquellos compatibles con la variante Miller-Fisher del SGB, debilidad motora, alteraciones del habla, y polirradiculoneuritis.
Incidencia[1,*]	• Se reportó un paciente con SGB después del tratamiento con ciltacabtagén autoleucel.
Duración[1,*]	• Aunque los síntomas del SGB mejoraron después de recibir tratamiento con esteroides e inmunoglobulinas intravenosas (IGIV), el paciente murió a los 139 días después de la administración de ciltacabtagén autoleucel debido a una encefalopatía posterior a una gastroenteritis con síntomas de SGB.
Monitorización[1,*]	• Todos los pacientes deben ser monitorizados para detectar SGB, incluídos aquellos que presenten neuropatía periférica.
Manejo[1,*]	• En función de la gravedad de la toxicidad, se debe considerar el tratamiento con IGIV y el escalado a plasmaféresis.

*Datos de un conjunto de estudios (n=187): estudio MMY2001 (n=106), el cual incluyó pacientes de la cohorte principal de la fase 1b/2 (Estados Unidos; n=97) y una cohorte adicional (Japón; n=9), y el estudio MMY2003 (n=81).

Neuropatías periféricas

Incidencia[1,*]	• Doce pacientes desarrollaron neuropatía periférica, presentándose como neuropatía sensitiva, motora o sensitivo-motora.
Tiempo de aparición[1,*]	• La mediana del tiempo de aparición de los síntomas fue de **62 días (intervalo: 4-315 días)**.
Duración[1,*]	• La mediana de duración de las neuropatías periféricas fue de **139 días (intervalo: 2-465 días)** incluyendo aquellos con neuropatía activa.
Monitorización[1,*]	• Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de neuropatías periféricas.
Manejo[1,*]	• En función de la gravedad y la progresión de los signos y síntomas, se debe considerar el manejo con corticoides sistémicos de corta duración.

*Datos de un conjunto de estudios (n=187): estudio MMY2001 (n=106), el cual incluyó pacientes de la cohorte principal de la fase 1b/2 (Estados Unidos; n=97) y una cohorte adicional (Japón; n=9), y el estudio MMY2003 (n=81).

Parálisis de los pares craneales

Incidencia[1,*]	• Diez pacientes desarrollaron parálisis de los pares craneales. • Se ha notificado la aparición de parálisis de los pares craneales 3º, 5º, 6º y 7º, algunas de las cuales fueron bilaterales, empeoramiento de la parálisis del par craneal después de la mejoría, y la aparición de neuropatía periférica en pacientes con parálisis de los pares craneales.
Tiempo de aparición[1,*]	• La mediana de tiempo de aparición fue de **24 días (intervalo: 20-101 días)** después de la infusión de ciltacabtagén autoleucel.
Duración[1,*]	• La mediana de tiempo hasta la resolución fue de **51 días (intervalo: 1-128 días)** tras el inicio de los síntomas.
Monitorización[1,*]	• Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de parálisis de pares craneales.
Manejo[1,*]	• En función de la gravedad y la progresión de los signos y síntomas, se puede considerar el manejo con corticoides sistémicos de corta duración

*Datos de un conjunto de estudios (n=187): estudio MMY2001 (n=106), el cual incluyó pacientes de la cohorte principal de la fase 1b/2 (Estados Unidos; n=97) y una cohorte adicional (Japón; n=9), y el estudio MMY2003 (n=81).

- Debe considerarse la reducción de la carga tumoral basal de la enfermedad con terapia puente previa a la infusión de ciltacabtagén autoleucel en pacientes con alta carga tumoral, lo cual puede reducir el riesgo de desarrollar toxicidad neurológica. La detección temprana y el tratamiento agresivo del SLC o ICANS puede ser importante para prevenir la aparición o empeoramiento de la toxicidad neurológica[1].
- Proporcione cuidados intensivos y tratamiento de soporte a las toxicidades neurológicas potencialmente mortales[1].
- Se aconseja que los pacientes ambulantes que presenten toxicidades neurológicas sean derivados a su hospital de referencia CAR-T. Es importante que los canales de comunicación estén abiertos entre el hospital de referencia del paciente y el hospital CAR-T ya que el retraso en el ingreso (cuando la toxicidad neurológica del paciente es Grado 3 o superior) podría asociarse con peor pronóstico.

Información para el paciente

Es muy importante informar a los pacientes y sus cuidadores de que deben permanecer **cerca** del centro clínico cualificado durante al menos 4 semanas después de la infusión y **buscar asistencia médica inmediata** en caso de que aparezcan signos o síntomas de **SLC o neurotoxicidad en cualquier momento**.

Los síntomas a los que se debe prestar atención son:

- Escalofríos, fiebre (superior o igual a 38 °C), taquicardia, disnea e hipotensión que pueda hacer que el paciente se sienta mareado o aturdido. Pueden ser signos de una reacción inmune grave conocida como «síndrome de liberación de citoquinas» (SLC)[1].
- Efectos sobre el sistema nervioso, síntomas que puedan aparecer días o semanas después de recibir la infusión y que pueden ser inicialmente sutiles:
  - Confusión, disminución del nivel de consciencia, desorientación, ansiedad o pérdida de memoria.
  - Afasia o arrastrar las palabras al hablar.
  - Movimientos más lentos, cambios en la escritura.
  - Pérdida de coordinación que afecta al movimiento y al equilibrio.
  - Dificultad para leer, escribir y comprender palabras.
  - Cambios de personalidad que pueden incluir ser menos hablador, desinterés por las actividades y una menor expresión facial.

  Algunos de estos síntomas pueden ser signos de una reacción inmune grave denominada «síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras» (ICANS) o pueden ser signos y síntomas de parkinsonismo[1].

Si el paciente o su cuidador notan **algún síntoma** de SLC o neurotoxicidad en **cualquier momento**, deben **contactar con el centro CAR-T de inmediato**.

- Los pacientes recibirán el documento «Guía para pacientes en tratamiento con Carvykti®», que explica lo que pueden esperar en todas las etapas del proceso del CAR-T.
- Se les debe proporcionar a todos los pacientes, la Guía para pacientes y la Tarjeta de información para pacientes. Los pacientes/cuidadores deben llevar en todo esta tarjeta como recordatorio de los signos y síntomas de SLC y neurotoxicidad que requieren atención inmediata. Recuerde al paciente mostrarla a cualquier profesional sanitario que le atienda, incluyendo en situaciones en las que pudiera acudir a las Urgencias hospitalarias.

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**
- Para mejorar la trazabilidad de ciltacabtagén autoleucel, deben registrarse claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado al notificar un acontecimiento adverso.
- Al informar de una sospecha de reacción adversa, proporcione toda la información posible, incluyendo información sobre el historial médico, cualquier medicación concomitante, fecha de aparición y tratamiento.

Apéndice

Graduación de consenso del SLC de la ASTCT[5]*

Parámetro del CRS

	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Fiebre**	Temperatura ≥38 °C	Temperatura ≥38 °C	Temperatura ≥38 °C	Temperatura ≥38 °C
Hipotensión	No	Que no requiera vasopresor	Que requiera un vasopresor con o sin vasopresina	Que requiera varios vasopresores (excluida vasopresina)
Y/o†				
Hipoxia	No	Que requiera gafas nasales de bajo flujo‡ o soplado	Que requiera gafas nasales de alto flujo,‡ mascarilla (con/sin reservorio) o mascarilla Venturi	Que requiera presión positiva (p.ej., CPAP, BIPAP, intubación y ventilación mecánica)

* La ASTCT anteriormente se conocía como ASBMT, *American Society for Blood and Marrow Transplantation*. Las toxicidades orgánicas asociadas al SLC pueden clasificarse de acuerdo con los criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos (CTCAE) versión 5.0, pero no influyen en la calificación del SLC.

** La fiebre se define como una temperatura ≥38 °C no atribuible a ninguna otra causa. En los pacientes con SLC que reciben antipiréticos o tratamiento con anticitoquinas, como tocilizumab, o esteroides, ya no se requiere la presencia de fiebre para graduar la gravedad del SLC. En este caso, la clasificación del SLC depende de la hipotensión o la hipoxia.

† El grado de SLC viene determinado por el acontecimiento más grave: hipotensión o hipoxia no atribuible a ninguna otra causa. Por ejemplo, un paciente con una temperatura de 39,5 °C, hipotensión que requiera 1 vasopresor e hipoxia que requiera unas gafas nasales de bajo flujo se califica como SLC de grado 3.

‡ Las gafas nasales de bajo flujo se definen como oxígeno administrado a <6 l/min. El flujo bajo también incluye el suministro de oxígeno indirecto, que a veces se usa en pediatría. Las gafas nasales de alto flujo se definen como oxígeno administrado a >6 l/min.

Graduación de consenso para adultos del ICANS de la ASTCT[6]*

	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Puntuación ICE**	7-9	3-6	0-2	0 (el paciente no se despierta y es incapaz de realizar el ICE)
Disminución del nivel de consciencia†	Se despierta esporádica-mente	Se despierta con la voz	Se despierta solo ante estímulos táctiles	El paciente no se despierta o requiere estímulos táctiles vigorosos repetitivos para despertar, o estupor o coma
Convulsiones	N/A	N/A	Convulsiones, parciales o generalizadas que se resuelvan rápidamente; actividad comicial en el EEG sin convulsiones que se resuelve con intervención	Convulsiones prolongadas potencialmente mortales o (>5 min); o crisis comiciales clínicos o eléctricos repetidas sin retorno a la situación basal entre uno y otro
Déficit motor‡	N/A	N/A	N/A	Debilidad motora focal profunda, como hemiparesia o paraparesia
Elevación de la PIC/edema cerebral	N/A	N/A	Edema focal en la neuroimagen§	Edema cerebral difuso en la neuroimagen, posturas de descerebración o decorticación, parálisis del VI par craneal, papiledema o tríada de Cushing

* El grado de ICANS está determinado por el acontecimiento más grave (puntuación ICE, nivel de consciencia, crisis, alteraciones motoras, PIC elevada/edema cerebral) no atribuible a ninguna otra causa. Por ejemplo, un paciente con una puntuación ICE de 3 que tiene una convulsión generalizada se clasifica como ICANS de grado 3.
** Un paciente con una puntuación ICE de 0 se puede clasificar como ICANS de grado 3 si está despierto y con afasia global. Pero un paciente con una puntuación ICE de 0 puede clasificarse como ICANS de grado 4 si no se despierta.

† La disminución del nivel de consciencia no debe atribuirse a ninguna otra causa (p. ej., ningún medicamento sedante).

‡ Los temblores y mioclonías asociados con terapias de células inmunoefectoras se pueden clasificar de acuerdo con CTCAE versión 5.0, pero no influyen en la clasificación del ICANS.

§ La hemorragia intracraneal con o sin edema asociado no se considera una característica de neurotoxicidad y se excluye de la clasificación ICANS. Se puede calificar de acuerdo con CTCAE versión 5.0.

Puntuación ICE[6]

	ICE	Puntos
Orientación	Capacidad de decir el año, mes, ciudad y hospital	4 puntos
Nominación	Capacidad de nombrar 3 objetos (ej., «señale el reloj, bolígrafo, botón,...)»	1 punto
Ejecución de órdenes	Capacidad para seguir órdenes sencillas (ej., «muéstreme 2 dedos» o «cierre los ojos y saque la lengua»)	1 punto
Escritura	Capacidad de escribir una frase estándar (ej., «el animal que representa a nuestro país es el toro»)	1 punto
Atención	Capacidad para contar hacia atrás desde 100 de 10 en 10	1 punto

Referencias

1. Carvykti® 3,2 x 10^6-1,0 x 10^8 células en dispersión para infusión. Ficha técnica EMA, enero 2023. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/carvykti-epar-product-information_en.pdf.
2. Hayden PJ et al. Ann Oncol. 2022;33(3):259–275.
3. Ciclofosfamida 500 mg. Prospecto 2019.
4. Fludarabina 50 mg. Prospecto 2019.
5. Neelapu SS et al. Nat Rev Clin Oncol. 2018;15(1)47–62.
6. Lee DW, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25(4):625-38.