

Guía para profesionales sanitarios

▼ BREYANZI® (lisocabtagén maraleucel)

Se recomienda a los profesionales sanitarios involucrados en la prescripción, dispensación y administración de Breyanzi, que revisen esta guía de manera conjunta con la ficha técnica de este medicamento, disponible en CIMA, en el siguiente enlace www.cima.aemps.es

▼ 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). Enero-2026

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

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. Introducción	4
2. Información importante de seguridad	4
3. Seguimiento del paciente tras la administración de Breyanzi	5
4. Riesgos asociados con Breyanzi.....	6
5. Síndrome de Liberación de Citoquinas	6
5.1. Presentación clínica, signos y síntomas	6
5.2. Manejo del Síndrome de Liberación de Citoquinas	8
6. Toxicidad Neurológica, incluyendo el ICANS	10
6.1. Presentación clínica, signos y síntomas	10
6.2. Manejo de Toxicidad Neurológica, incluyendo el ICANS.....	11
7. Servicio de análisis transgénico para neoplasias malignas secundarias.....	14
8. Asesoramiento al paciente.....	14
9. Notificación de sospechas de reacciones adversas.....	15

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1: Guía para la clasificación y el manejo del SLC para Breyanzi	9
Tabla 2: Guía para la clasificación y el manejo de toxicidad neurológica, incluyendo el ICANS.....	12

1. INTRODUCCIÓN

Breyanzi (lisocabtagén maraleucel) es un producto basado en células autólogas modificadas genéticamente dirigido a CD19 que contiene linfocitos T-CAR positivos viables. Cada uno de los viales de 4,6 ml contiene lisocabtagén maraleucel en una concentración específica para el lote de linfocitos T autólogos modificados genéticamente para expresar un receptor quimérico para el antígeno anti-CD19 (linfocitos T-CAR positivos viables). El medicamento se acondiciona en uno o más viales que contienen una dispersión celular de 5,1 a 322×10^6 linfocitos T-CAR positivos viables (1,1 a 70×10^6 linfocitos T-CAR positivos viables/ml) suspendidos en una solución de crioconservación.

Por favor, consulte la ficha técnica (FT) de Breyanzi, para obtener más información sobre este tratamiento.

2. INFORMACIÓN IMPORTANTE DE SEGURIDAD

Para mitigar los riesgos de seguridad asociados al tratamiento con Breyanzi, los hospitales y centros asociados deben cumplir con una serie de medidas de minimización de riesgos antes de realizar la solicitud de Breyanzi, como se indica en esta guía para profesionales sanitarios.

Esta guía informativa forma parte de las medidas adicionales de minimización de riesgos para Breyanzi y contiene información sobre las reacciones adversas de síndrome de liberación de citoquinas (SLC), toxicidades neurológicas, incluyendo el síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmuno efectoras (ICANS, por sus siglas en inglés) y neoplasias malignas secundarias de células T. Estas reacciones adversas no son las únicas asociadas a Breyanzi, para más información, consultar su ficha técnica, disponible en: www.cima.aemps.es.

Breyanzi solo está disponible para los hospitales y centros asociados que estén cualificados de acuerdo con el programa de distribución controlada de la siguiente manera:

- Garantizando en las instalaciones la disponibilidad inmediata de una dosis de tocilizumab por paciente antes de la perfusión de Breyanzi en caso de que el paciente padezca SLC. El centro de tratamiento debe tener disponibilidad de una dosis adicional de tocilizumab en las 8 horas posteriores a cada dosis anterior.

Se debe garantizar la disponibilidad de medidas alternativas adecuadas en el centro, en vez de tocilizumab, para tratar el SLC, en el caso excepcional de que no haya tocilizumab debido a un desabastecimiento que figure en el catálogo de desabastecimientos de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

Puede consultar el catálogo de desabastecimientos de la EMA en el siguiente enlace: [Shortages catalogue | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/shortages). Adicionalmente, puede encontrar información sobre los desabastecimientos a nivel nacional en el Centro de información online de medicamentos en la AEMPS – CIMA, a través del siguiente enlace: [:: CIMA :: Medicamentos con problemas de suministro \(aemps.es\)](http://www.cima.aemps.es).

- Garantizando que los profesionales sanitarios implicados en el tratamiento del paciente con Breyanzi hayan completado el programa informativo, recibiendo información según el mismo.

El tratamiento se debe iniciar bajo la dirección y monitorización de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas y que haya recibido formación para la correcta administración y seguimiento de pacientes tratados con Breyanzi.

Asimismo, en la Guía de Preparación y Administración de Breyanzi, encontrará disponibles instrucciones detalladas sobre el manejo y el proceso de descongelación de Breyanzi.

3. SEGUIMIENTO DEL PACIENTE TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE BREYANZI

Se debe vigilar a los pacientes de 2 a 3 veces durante la primera semana tras la perfusión para detectar signos y síntomas de un posible SLC, acontecimientos neurológicos y otras toxicidades. Los médicos deben considerar la hospitalización ante los primeros signos o síntomas de SLC y/o toxicidad neurológica.

Después de la primera semana, la frecuencia de monitorización se deja a criterio médico, y debe continuar durante al menos 2 semanas tras la perfusión.

Se ha de informar a los pacientes que deben permanecer en las proximidades de un centro de tratamiento cualificado al menos durante las siguientes 2 semanas desde la perfusión.

Se debe informar a los pacientes y a los cuidadores sobre la posible aparición tardía de SLC y/o toxicidades neurológicas, y recomendarles que soliciten atención médica inmediata, si los pacientes experimentan signos o síntomas de SLC y/o toxicidades neurológicas.

Se debe hacer un seguimiento de por vida de los pacientes que hayan sido tratados con Breyanzi para detectar potenciales neoplasias malignas secundarias.

La Sociedad Europea de Trasplante de Sangre y Médula Ósea mantiene un registro para el seguimiento de los pacientes que recibieron Breyanzi. Los profesionales sanitarios deben informar a sus pacientes sobre la importancia de contribuir a dicho registro y ofrecerles su participación en el mismo después del tratamiento con Breyanzi, para el seguimiento a largo plazo de la seguridad y la eficacia, durante un periodo de hasta 15 años tras la perfusión. Se puede obtener información adicional en <https://www.ebmt.org/registry/car-t-data-collection-initiative>.

4. RIESGOS ASOCIADOS CON BREYANZI

Puede producirse SLC, incluyendo reacciones mortales o potencialmente mortales, tras la perfusión de Breyanzi. Al primer signo de SLC, se debe iniciar la administración de tratamiento sintomático, de tocilizumab o de tocilizumab y corticoesteroides, tal y como se indica en la Tabla 1.

Tras el tratamiento con Breyanzi, se han producido toxicidades neurológicas, incluyendo el síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmuno efectoras (ICANS, por sus siglas en inglés), que pueden ser mortales o potencialmente mortales, incluida la toxicidad neurológica concurrente con el SLC, posterior a la resolución del SLC, o en ausencia de SLC. Si se sospecha de toxicidad neurológica, esta se debe tratar de acuerdo con las recomendaciones de la Tabla 2.

Se han notificado neoplasias malignas de células T, incluyendo neoplasias CAR-positivas, en el plazo de semanas y hasta varios años después de la administración de una terapia de células T con CAR dirigida a CD19 o BCMA. Se han producido desenlaces mortales. Se debe hacer un seguimiento de por vida de los pacientes para detectar neoplasias malignas secundarias.

Debido a los riesgos asociados con Breyanzi, la perfusión se debe posponer si el paciente se encuentra en alguna de las siguientes situaciones, hasta que se resuelvan o estén adecuadamente controladas:

- Acontecimientos adversos graves sin resolver (especialmente pulmonares, cardíacos o hipotensión), incluidos los de quimioterapias anteriores.
- Infecciones activas no controladas o trastornos inflamatorios.
- Enfermedad de injerto contra huésped (EICH) activa.

5. SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE CITOQUINAS

5.1. Presentación clínica, signos y síntomas

El SLC es una toxicidad no específica a antígenos que se produce como consecuencia de un alto grado de activación inmunitaria debido al mecanismo de acción de Breyanzi (Lee et al, 2014)¹.

Los síntomas clínicos y la gravedad del SLC son muy variables y comprenden desde síntomas pseudogripales leves hasta fallo multiorgánico. La fiebre es una característica distintiva del SLC. Su manejo puede ser complicado por las afecciones concurrentes.

En el caso de los pacientes que recibieron una línea de tratamiento previa para el linfoma B de células grandes (LBCG), la información disponible se basa en los datos de 177 pacientes de 3 estudios agrupados TRANSFORM (BCM-003), PILOT (017006) y TRANSCEND WORLD (JCAR017-BCM-001, cohorte 2), que recibieron una perfusión de Breyanzi. De esta manera, estos estudios proporcionaron la siguiente información:

- Se produjo SLC en el 45 % de los pacientes, de los cuales el 1 % presentó SLC de Grado 3.
- La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 4 días.
- La mediana de duración del SLC fue de 4 días.
- Las manifestaciones más frecuentes del SLC fueron pirexia (44%), hipotensión (12%), escalofríos (5%), hipoxia (5%), taquicardia (4%), cefalea (3%) y fatiga (2%).
- El 24% de los pacientes recibieron tocilizumab y/o un corticoesteroide, de los cuales, un 10% recibieron solo tocilizumab, y un 14 % recibieron tocilizumab y un corticoesteroide. Ningún paciente recibió solo corticoesteroides.

En el caso de los pacientes que recibieron dos o más líneas de tratamiento para el LBCG, la información se basa en los datos de 384 pacientes de 4 estudios agrupados (TRANSCEND [017001], TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, cohortes 1, 3 y 7], PLATFORM [JCAR017-BCM-002] y OUTREACH [017007]), que recibieron una perfusión de Breyanzi. Estos estudios, proporcionaron la siguiente información:

- Se produjo SLC en el 38% de los pacientes, de los cuales el 2% presentó SLC de Grado 3 o 4 (grave o potencialmente mortal).
- La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 4 días.
- La mediana de duración fue de 5 días.
- Las manifestaciones más frecuentes del SLC fueron pirexia (38%), hipotensión (18%), taquicardia (13%), escalofríos (9%) e hipoxia (8%).
- Un 19% de los pacientes recibieron tocilizumab y/o un corticoesteroide. Un 10% recibieron solo tocilizumab, un 8% recibieron tocilizumab y un corticoesteroide y un 2% recibió solo corticoesteroides.

En el caso de los pacientes con linfoma folicular (LF), la información a continuación se basa en los datos de 130 pacientes del estudio TRANSCEND-FL (FOL-001), que recibieron una perfusión de Breyanzi:

- Se produjo SLC en el 58% de los pacientes, de los cuales el 0,8% presentó SLC de Grado 3.
- La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 6 días.
- La mediana de duración fue de 3 días.
- Las manifestaciones más frecuentes del SLC fueron pirexia (57%), hipotensión (14%), escalofríos (4%), hipoxia (2%) y taquicardia (0,8%).
- Un 25% de los pacientes recibieron tocilizumab y/o un corticoesteroide. Un 14% solo recibió tocilizumab y un 12% recibió tocilizumab y un corticoesteroide. Ningún paciente recibió solo corticoesteroides.

En el caso de los pacientes con linfoma de células del manto (LCM), la información a continuación se basa en los datos de 88 pacientes de la cohorte LCM del estudio TRANSCEND [017001] que recibieron una perfusión de Breyanzi:

- Se produjo SLC en el 61% de los pacientes, de los cuales el 1 % presentó SLC de Grado 3 o Grado 4.
- La mediana de tiempo hasta la aparición fue de 4 días.
- La mediana de duración fue de 4 días.
- Las manifestaciones más frecuentes del SLC fueron pirexia (60 %), hipotensión (22 %), hipoxia (11 %), taquicardia (10 %), escalofríos (8 %), cefalea (8 %), náuseas (3 %) y disnea (2 %).
- Un 17% de los pacientes recibieron solo tocilizumab. Un 9% recibieron tocilizumab y un corticoesteroide y un 1% recibió solo corticoesteroides.

En los ensayos clínicos, una carga tumoral alta antes de la perfusión de Breyanzi se asoció a una mayor incidencia de SLC.

5.2 Manejo del Síndrome de Liberación de Citoquinas

- Se debe monitorizar a los pacientes de 2 a 3 veces durante la primera semana tras la perfusión de Breyanzi en el centro de tratamiento cualificado para detectar signos y síntomas de SLC. Después de la primera semana, la frecuencia de monitorización se deja a criterio médico y debe continuar durante al menos 2 semanas tras la perfusión.
- Se debe informar a los pacientes y a los cuidadores sobre la posible aparición tardía de SLC y recomendarles que soliciten atención médica inmediata, si los pacientes experimentan signos o síntomas de SLC.
- El SLC se debe identificar en función del cuadro clínico inicial. Se deben evaluar y tratar otras causas de fiebre, hipoxia e hipotensión en los pacientes.
- Se debe considerar la evaluación de linfohistiocitosis hemofagocítica/síndrome de activación de macrófagos (LHH/SAM) en pacientes con SLC grave o que no responde.
- Al primer signo de SLC, se debe iniciar la administración de tratamiento sintomático, de tocilizumab o de tocilizumab y corticoesteroides, tal y como se indica en la Tabla 1. En el caso excepcional de que no haya tocilizumab debido a un desabastecimiento que figure en el [catálogo de desabastecimientos de la EMA](#), se deben usar medidas alternativas adecuadas en vez de tocilizumab para tratar el SLC.
- Breyanzi continúa expandiéndose tras la administración de tocilizumab y corticoesteroides.
- Se debe monitorizar estrechamente el funcionamiento cardíaco y orgánico de los pacientes que experimenten SLC, hasta la resolución de los síntomas.
- En los pacientes con SLC grave o potencialmente mortal, se debe considerar la posibilidad de realizar la monitorización y el tratamiento de apoyo en una unidad de cuidados intensivos.
- Si durante el SLC se sospecha de una toxicidad neurológica concurrente, se debe administrar:
 - Corticoesteroides de acuerdo con la intervención más radical en función de los grados de SLC y de toxicidad neurológica de las **tablas 1 y 2**;
 - Tocilizumab en función del grado de SLC de la **tabla 1**;
 - Anticonvulsivos en función del grado de toxicidad neurológica de la **tabla 2**.

Tabla 1: Guía para la clasificación y el manejo del SLC para Breyanzi

Grado del SCL ¹	Tocilizumab	Corticosteroides ^a
Grado 1: Fiebre	Si han transcurrido 72 horas o más tras la perfusión, el tratamiento será sintomático. Si han transcurrido menos de 72 horas tras la perfusión, considerar la administración de 8 mg/kg de tocilizumab IV durante 1 hora (sin superar los 800 mg).	Si han transcurrido 72 horas o más tras la perfusión, el tratamiento será sintomático. Si han transcurrido menos de 72 horas tras la perfusión, considerar la administración de 10 mg de dexametasona IV cada 24 horas.
Grado 2: Los síntomas requieren intervención moderada y responden a ella. Fiebre, necesidad de oxígeno correspondiente a una fracción de oxígeno inspirado (FiO ₂) inferior al 40 %, o hipotensión que responde a líquidos o a una dosis baja de un vasopresor, o toxicidad orgánica de Grado 2.	Administrar 8 mg/kg de tocilizumab IV durante 1 hora (sin superar los 800 mg).	Si han transcurrido 72 horas o más tras la perfusión, considerar la administración de 10 mg de dexametasona IV cada 12-24 horas. Si han transcurrido menos de 72 horas tras la perfusión, administrar 10 mg de dexametasona IV cada 12-24 horas.
	Si no se observa mejoría en un plazo de 24 horas o hay una rápida progresión, repetir tocilizumab y aumentar la dosis y la frecuencia de dexametasona (10-20 mg IV cada 6 a 12 horas). Si no se observa mejoría o continúa la progresión rápida, aumentar al máximo la dexametasona, cambiar a dosis altas de metilprednisolona 2 mg/kg si es necesario. Después de 2 dosis de tocilizumab, considerar inmunosupresores alternativos. No superar 3 dosis de tocilizumab en 24 horas o 4 dosis en total.	
Grado 3: Los síntomas requieren intervención radical y responden a ella. Fiebre, necesidad de oxígeno correspondiente a una FiO ₂ igual o superior al 40 %, hipotensión que requiere dosis altas de vasopresores o varios vasopresores, toxicidad orgánica de Grado 3 o elevación de las transaminasas de Grado 4.	Administrar 8 mg/kg de tocilizumab IV durante 1 hora (sin superar los 800 mg).	Administrar 10 mg de dexametasona IV cada 12 horas.
	Si no se observa mejoría en un plazo de 24 horas o hay una rápida progresión del SLC, aumentar la dosis de tocilizumab y el uso de corticosteroides de acuerdo al Grado 2.	
Grado 4: Síntomas potencialmente mortales Necesidad de soporte respiratorio, hemodiálisis veno-venosa continua (HDV-VC) o toxicidad orgánica de Grado 4 (excepto elevación de las transaminasas).	Administrar 8 mg/kg de tocilizumab IV durante 1 hora (sin superar los 800 mg).	Administrar 20 mg de dexametasona IV cada 6 horas.
	Si no se observa mejoría en un plazo de 24 horas o hay una rápida progresión del SLC, aumentar la dosis de tocilizumab y el uso de corticosteroides de acuerdo al Grado 2.	

¹ Lee *et al* 2014. Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. Blood 2014;124(2):188-95. Errata in Blood: 2015;126(8):1048. and Blood 2016;128(11):1533

^a Si se inicia el tratamiento con corticosteroides, continuar durante al menos 3 dosis o hasta la resolución completa de los síntomas y considerar la reducción gradual de los corticosteroides.

SLC: Síndrome de Liberación de Citoquinas; FiO₂: fracción inspirada de oxígeno; IV: intravenoso.

6 TOXICIDAD NEUROLÓGICA, INCLUYENDO EL ICANS

6.1. Presentación clínica, signos y síntomas

Tras el tratamiento con Breyanzi, se han producido toxicidades neurológicas, incluyendo el síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmuno efectoras (ICANS, por sus siglas en inglés), que pueden ser mortales o potencialmente mortales, incluida la toxicidad neurológica concurrente con el SLC, posterior a la resolución del SLC, o en ausencia de SLC.

En los estudios agrupados (TRANSFORM, PILOT y TRANSCEND WORLD), de los 177 pacientes que recibieron una línea de tratamiento previa para el LBCG:

- Se produjeron toxicidades neurológicas asociadas a los linfocitos T-CAR evaluadas por el investigador en el 18 % de los pacientes que recibieron Breyanzi, incluidas las toxicidades neurológicas de Grado 3 en el 5 % de los pacientes.
- La mediana de tiempo hasta la aparición del primer acontecimiento fue de 8 días.
- La mediana de la duración de las toxicidades neurológicas fue de 6 días.
- El 84 % de todas las toxicidades neurológicas se produjeron dentro de las 2 semanas posteriores a la perfusión de Breyanzi.
- Las toxicidades neurológicas más frecuentes fueron encefalopatía (10 %), temblor (8 %), afasia (5 %), mareos (2 %) y cefalea (1 %).

En otros estudios agrupados (TRANSCEND, TRANSCEND WORLD, PLATFORM y OUTREACH), de los 384 pacientes que recibieron dos o más líneas de tratamiento previas para el LBCG:

- Se produjeron toxicidades neurológicas asociadas a los linfocitos T-CAR evaluadas por el investigador, en el 26 % de los pacientes que recibieron Breyanzi, siendo de Grado 3 o de Grado 4 en el 10 % de los pacientes.
- La mediana de tiempo hasta la aparición del primer acontecimiento fue de 9 días.
- La mediana de duración de las toxicidades neurológicas fue de 10 días.
- El 83 % de todas las toxicidades neurológicas se produjeron dentro de las 2 semanas posteriores a la perfusión de Breyanzi.
- Las toxicidades neurológicas más frecuentes fueron encefalopatía (18 %), temblor (9 %), afasia (8 %), delirio (7 %), cefalea (4 %), ataxia (3 %) y mareo (3 %). Asimismo, se han observado crisis convulsivas (2 %) y edema cerebral (0,3 %) en los pacientes tratados con Breyanzi. .

En el estudio TRANSCEND-FL (FOL-001), de los 130 pacientes que recibieron una perfusión de Breyanzi para LF:

- Se produjeron toxicidades neurológicas asociadas a los linfocitos T-CAR evaluadas por el investigador en el 16 % de los pacientes que recibieron Breyanzi, incluidas toxicidades neurológicas de Grado 3 en el 3 % de los pacientes.
- La mediana de tiempo hasta la aparición del primer acontecimiento fue de 8 días.

- La mediana de la duración de las toxicidades neurológicas fue de 3 días.
- El 95 % de todas las toxicidades neurológicas se produjeron dentro de las 2 semanas posteriores a la perfusión de Breyanzi.
- Las toxicidades neurológicas más frecuentes fueron temblor (8 %), afasia (8 %), encefalopatía (5 %), delirio (4 %) y cefalea (2 %).

En la cohorte LCM del estudio TRANSCEND [017001], de los 88 pacientes que recibieron una perfusión:

- Se produjeron toxicidades neurológicas asociadas a los linfocitos T CAR evaluadas por el investigador en el 31 % de los pacientes que recibieron Breyanzi, incluidas toxicidades neurológicas de Grado 3 o 4 en el 9 % de los pacientes.
- La mediana de tiempo hasta la aparición del primer acontecimiento fue de 8 días.
- La mediana de la duración de las toxicidades neurológicas fue de 5 días.
- El 100 % de todas las toxicidades neurológicas se produjeron en las primeras 8 semanas tras la perfusión de Breyanzi.
- Las toxicidades neurológicas más frecuentes fueron encefalopatía (26 %), temblor (7 %), delirio (6 %), afasia (6 %), cefalea (5 %) y mareo (3 %). Se han observado crisis convulsivas (1 %) en los pacientes tratados con Breyanzi.

Se han notificado casos mortales de ICANS tras la comercialización de Breyanzi.

6.2 Manejo de toxicidad neurológica, incluyendo el ICANS

- Se debe monitorizar a los pacientes de 2 a 3 veces durante la primera semana tras la perfusión en el centro de tratamiento cualificado para detectar signos y síntomas de toxicidad neurológica. Después de la primera semana, la frecuencia de monitorización se deja a criterio médico, y se debe continuar durante al menos 2 semanas tras la perfusión.
- Se debe informar a los pacientes y a los cuidadores sobre la posible aparición tardía de toxicidades neurológicas y recomendarles que soliciten atención médica inmediata, si los pacientes experimentan signos o síntomas de toxicidades neurológicas.
- Si se sospecha de toxicidad neurológica, esta se debe tratar de acuerdo con las recomendaciones de la Tabla 2. Se deben descartar otras causas de los síntomas neurológicos, incluidos los acontecimientos vasculares. En caso de toxicidad neurológica grave o potencialmente mortal, se debe administrar tratamiento de soporte en cuidados intensivos.
- Si durante la toxicidad neurológica se sospecha de un SLC concurrente, se debe administrar:
 - Corticoesteroides de acuerdo con la intervención más radical en función de los grados de SLC y de toxicidad neurológica de las tablas 1 y 2;
 - Tocilizumab en función del grado de SLC de la tabla 1;
 - Anticonvulsivos en función del grado de toxicidad neurológica de la tabla 2..
- El manejo se determina por la reacción adversa más grave que no sea atribuible a ninguna otra causa. Consulte la **Tabla 2** para obtener una descripción del grado toxicidad neurológica, incluyendo los síntomas de presentación.

Tabla 2: Guía para la clasificación y el manejo de la toxicidad neurológica, incluyendo el ICANS

Grado de la toxicidad neurológica, incluyendo los síntomas de presentación ^a	Corticoesteroides y anticonvulsivos
Grado 1* Leve o asintomática. o Puntuación ICE 7-9^b o Nivel de consciencia disminuido^c: se despierta de forma espontánea.	Iniciar tratamiento farmacológico con anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. Si han transcurrido 72 horas o más desde la perfusión, observar al paciente. Si han transcurrido menos de 72 horas tras la perfusión, administrar 10 mg de dexametasona IV cada 12 a 24 horas durante 2-3 días.
Grado 2* Moderada. o Puntuación ICE 3-6^b o Nivel de consciencia disminuido^c: se despierta al oír voces.	Iniciar tratamiento con anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. Administrar 10 mg de dexametasona IV cada 12 horas durante 2-3 días, o durante más tiempo si los síntomas persisten. Considerar la reducción gradual de la dosis si la exposición total al corticoesteroide es superior a 3 días. Si no se observa mejoría tras 24 horas o la toxicidad neurológica empeora, aumentar la dosis y/o la frecuencia de administración de dexametasona hasta un máximo de 20 mg IV cada 6 horas. Si no se observa mejoría después de otras 24 horas, si los síntomas progresan rápidamente o si surgen complicaciones que pongan en peligro la vida del paciente, administrar metilprednisolona (una dosis de carga de 2 mg/kg, seguida de 2 mg/kg divididos en 4 veces al día; reducir gradualmente la dosis en 7 días).
Grado 3* Grave o médicamente significativa, pero no potencialmente mortal de forma inmediata; hospitalización o prolongación de esta; incapacitante. o Puntuación ICE 0-2^b si la puntuación ICE es 0, pero el paciente responde (por ejemplo, despierto con afasia global) y es capaz de realizar la evaluación. o Nivel de consciencia disminuido^c: se despierta solo ante estímulos táctiles, o Convulsiones^c, ya sea: • cualquier convulsión clínica, focal o generalizada, que remite rápidamente, o • cualquier crisis no convulsiva en el EEG que se resuelve con intervención, o PIC elevada^c: edema focal/local en neuroimagen.	Iniciar tratamiento con anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. Administrar 10 a 20 mg de dexametasona IV cada 8 a 12 horas. Los corticoesteroides no están recomendados para cefaleas aisladas de Grado 3. Si no se observa mejoría tras 24 horas o la toxicidad neurológica empeora, pasar a metilprednisolona (dosis y frecuencia de acuerdo con el Grado 2). Si se sospecha edema cerebral, considerar hiperventilación terapéutica y terapia hiperosmolar. Administrar dosis altas de metilprednisolona (1-2 g, repetir cada 24 horas si es necesario; reducción gradual según esté clínicamente indicado) y ciclofosfamida 1,5 g/m².

Tabla 2: Guía para la clasificación y el manejo de la toxicidad neurológica, incluyendo el ICANS

Grado de la toxicidad neurológica, incluyendo los síntomas de presentación ^a	Corticoesteroides y anticonvulsivos
Grado 4* Potencialmente mortal. o Puntuación ICE 0^b o Nivel de consciencia disminuido^c, ya sea: • el paciente no responde o requiere estímulos táctiles enérgicos o repetidos para reaccionar, o bien • estupor o coma, o convulsiones^c, ya sea: • convulsión prolongada potencialmente mortal (>5 min), o • convulsiones clínicas o eléctricas repetitivas sin retorno a la situación inicial entre ellas, o hallazgos motores^c: • Debilidad motora focal profunda como hemiparesia o paraparesia, o PIC elevada/edema cerebral^c, con signos/síntomas como: • edema cerebral difuso en neuroimagen, o, • postura de descerebración o de decorticación, o • parálisis del VI par craneal, o • papiledema, o • tríada de Cushing.	Iniciar tratamiento con anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. Administrar 20 mg de dexametasona IV cada 6 horas. Si no se observa mejoría tras 24 horas o la toxicidad neurológica empeora, pasar a metilprednisolona (dosis y frecuencia de acuerdo con el Grado 2). Si se sospecha edema cerebral, considerar hiperventilación terapéutica y terapia hiperosmolar. Administrar dosis altas de metilprednisolona (1-2 g, repetir cada 24 horas si es necesario; reducción gradual según esté clínicamente indicado) y ciclofosfamida 1.5 g/m².

ICE: encefalopatía asociada a células inmuno efectoras; EEG: electroencefalograma; PIC: presión intracraneal; IV: intravenoso.

* Clasificación por grados según CTCAE del NCI o ASTCT/ICANS.

^a El manejo se determina por la reacción adversa más grave que no sea atribuible a ninguna otra causa.

^b Si el paciente reacciona y es capaz de realizar la evaluación ICE, evalúe lo siguiente: orientación (sabe el año, el mes, la ciudad, el hospital = 4 puntos); nombramiento (nombra 3 objetos, por ejemplo, señala el reloj, el bolígrafo, el botón = 3 puntos); cumplimiento de instrucciones (por ejemplo, “enséñeme 2 dedos” o “cierre los ojos y saque la lengua” = 1 punto); escritura (capacidad de escribir una frase estándar = 1 punto); y atención (contar hacia atrás desde 100 en intervalos de 10 = 1 punto). Si el paciente no reacciona y no puede realizar la evaluación ICE (ICANS de grado 4) = 0 puntos..

^c No atribuible a ninguna otra causa.

7. SERVICIO DE ANÁLISIS TRANSGÉNICO PARA NEOPLASIAS MALIGNAS SECUNDARIAS

Los pacientes tratados con Breyanzi pueden llegar a desarrollar neoplasias malignas secundarias. Se debe hacer un seguimiento de por vida de los pacientes para detectar dichas neoplasias.

Si se identifica que el paciente presenta una neoplasia maligna secundaria, que puede tener su origen en los linfocitos T, deberá ponerse en contacto con Bristol-Myers Squibb para notificar esta reacción adversa. Además, en dicho momento se les ayudará, si así lo solicitan, a coordinar el traslado de las muestras de tejido tumoral de los pacientes para el análisis del transgén de Breyanzi. Los profesionales sanitarios deben informar a sus pacientes sobre la importancia de dar su consentimiento para el envío de sus muestras a BMS para el análisis del transgén.

Los datos de contacto de BMS son:

- teléfono 900 150 160
- email: informacion.medica@bms.com

Se solicitará una muestra de tejido tumoral con afectación activa confirmada para comprobar la presencia del transgén de Breyanzi. La muestra más adecuada para las pruebas es la muestra tumoral original utilizada para el diagnóstico de la neoplasia maligna secundaria. Si ésta no estuviese disponible, se acepta una muestra de tumor recogida después del diagnóstico y confirmada con afectación de la neoplasia maligna secundaria. En el caso de una neoplasia maligna secundaria con afectación de la médula ósea, se prefiere el aspirado de médula ósea para las pruebas, si está disponible, en lugar de la biopsia de médula ósea. Además de las muestras de tumor, también se puede solicitar para las pruebas sangre periférica recogida durante el diagnóstico de la neoplasia maligna secundaria.

Si en la muestra tumoral se detecta el transgén de Breyanzi en niveles adecuados, se realizará un análisis del lugar de inserción para evaluar la clonalidad de la población de las células transducidas mediante la identificación de la frecuencia y la ubicación del lugar de inserción para determinar si se sospecha mutagénesis insercional en el desarrollo de la neoplasia maligna. Si se sospecha mutagénesis insercional, se pueden realizar más pruebas para investigar la participación de la terapia celular modificada genéticamente en la neoplasia maligna secundaria.

Los detalles sobre el tipo y la cantidad de las muestras de sangre y de tumores aceptables para las pruebas, así como la información sobre los análisis que se realizarán, se pueden encontrar en el protocolo observacional CA082085 Servicio de análisis de transgenes, disponible en la página web clinicaltrials.gov bajo el código [NCT06357754](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT06357754).

Se pueden proporcionar los resultados de las pruebas al profesional sanitario, si así lo solicita.

8. ASESORAMIENTO AL PACIENTE

- Aconsejar al paciente que lea el prospecto, disponible en la página web del [Centro de información online de medicamentos de la AEMPS – CIMA](#).
- Explicar al paciente los riesgos del SLC, de toxicidad neurológica, incluyendo el ICANS y de las neoplasias malignas secundarias de células T.
- Se debe informar a los pacientes y a los cuidadores sobre la posible aparición tardía de SLC y/o toxicidades neurológicas, y recomendarles que soliciten atención médica inmediata, si los pacientes experimentan signos o síntomas de SLC y/o toxicidades neurológicas, como, por ejemplo:

Síntomas de Toxicidad Neurológica, incluyendo el ICANS	Síndrome de Liberación de Citoquinas
• Confusión • Disminución de la consciencia (del estado de alerta) • Dificultad para hablar o hablar arrastrando las palabras • Temblores • Sensación de ansiedad • Sensación de mareo • Dolor de cabeza	• Fiebre • Escalofríos o temblores • Sensación de cansancio • Latidos cardíacos rápidos o irregulares • Aturdimiento y falta de aliento

- Aconsejar a los pacientes que consulten con su médico si experimentan una nueva hinchazón de las glándulas (ganglios linfáticos) o cambios en la piel, como por ejemplo erupciones o bultos, ya que podrían ser signos de un nuevo cáncer.
- Entregar al paciente, la Tarjeta de información para pacientes, preferentemente antes de la administración, o como muy tarde, en el momento del alta hospitalaria; así como rellenar los datos que le competen como médico encargado de su tratamiento (datos de contacto y número de lote de Breyanzi).
- Informar a los pacientes de:
 - los síntomas que debe vigilar, que también se encuentran descritos en la tarjeta de información para pacientes;
 - la necesidad de llevar consigo siempre la Tarjeta de información para pacientes.
- Advertir a los pacientes sobre la necesidad de:
 - Permanecer en las proximidades del centro médico cualificado al menos durante las siguientes 2 semanas desde la perfusión, o durante más tiempo según criterio médico.
 - Abstenerse de conducir o utilizar máquinas pesadas o potencialmente peligrosas durante al menos 4 semanas tras la perfusión de Breyanzi o hasta la resolución de las reacciones adversas neurológicas, o durante más tiempo según criterio médico.

9. 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>.

Adicionalmente puede ponerse en contacto con el servicio de información médica de BMS España para notificar también las sospechas de reacciones adversas, si desea obtener copias adicionales de esta Guía y/o de la Guía de Preparación y Administración y/o de la Tarjeta de información para el paciente, o si tiene alguna consulta adicional a través de los siguientes datos de contacto:

- Teléfono: 900 150 160;
- Email: informacion.medica@bms.com

