

GUÍA PARA PROFESIONALES SANITARIOS

▼ **Abecma**
Idecabtagén vicleucel

Se recomienda a los profesionales sanitarios involucrados en la prescripción, dispensación y administración de Abecma, 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).
Abril - 2024

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

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. Introducción	3
2. Medidas adicionales de minimización de riesgos	4
3. Preparación para la administración de Abecma	5
4. Seguimiento del paciente tras la administración de Abecma	7
5. Riesgos asociados con Abecma.....	8
6. Síndrome de Liberación de Citoquinas.....	9
6.1. Presentación clínica del Síndrome de Liberación de Citoquinas	9
6.2. Signos y síntomas del Síndrome de Liberación de Citoquinas.....	10
6.3. Manejo del Síndrome de Liberación de Citoquinas	11
7. Toxicidad Neurológica.....	13
7.1. Presentación clínica de la Toxicidad Neurológica	13
7.2. Manejo de la Toxicidad Neurológica	14
8. Asesoramiento al paciente.....	17
9. Pruebas de Neoplasias Malignas Secundarias realizadas por el servicio de análisis transgénico.....	18
10. Notificación de sospechas de reacciones adversas.....	19
11. Referencias.....	19

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1: Manifestaciones clave del Síndrome de Liberación de Citoquinas ($\geq 10\%$) observadas en los estudios KarMMa-3, KarMMa y CRB-401.....	10
Tabla 2: Guía para la clasificación y el manejo del SLC para Abecma.....	12
Tabla 3: CTCAE v4.0 Clasificación de los síntomas neurológicos individuales utilizados para determinar el grado general de toxicidad neurológica	15
Tabla 4: Clasificación y manejo de la toxicidad neurológica	16

1. INTRODUCCIÓN

Abecma (idecabtagén vicleucel, ide-cel) es un producto basado en células autólogas modificadas genéticamente que contiene linfocitos T transducidos *ex-vivo* utilizando un vector lentiviral (VLV) incompetente para la replicación que codifica un receptor quimérico para el antígeno (CAR, por sus siglas en inglés) que reconoce el antígeno de maduración de linfocitos B (BCMA), que comprende un fragmento variable de cadena único (scFv) anti-BCMA humano derivado de murino, vinculado a un dominio de coestimulación 4-1BB y un dominio de señalización CD3-zeta.

Cada bolsa de perfusión de Abecma específica del paciente contiene idecabtagén vicleucel a una concentración de linfocitos T autólogos genéticamente modificados que expresan un receptor quimérico para el antígeno anti-BCMA (linfocitos T-CAR positivos viables) dependiente del lote. El medicamento se acondiciona en una o más bolsas de perfusión que en su conjunto contienen una dispersión celular de 260 a 500×10^6 linfocitos T-CAR positivos viables suspendidos en una solución de crioconservante.

El tratamiento consiste en una dosis única para perfusión que contiene una dispersión de linfocitos T-CAR positivos viables en una o más bolsas de perfusión. La dosis objetivo es de 420×10^6 linfocitos T-CAR positivos viables dentro de un intervalo de 260 a 500×10^6 linfocitos T-CAR positivos viables.

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

2. MEDIDAS ADICIONALES DE MINIMIZACIÓN DE RIESGOS

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

Esta guía informativa forma parte de las medidas adicionales de minimización de riesgos para Abecma y contiene información sobre las reacciones adversas de síndrome de liberación de citoquinas (SLC) y toxicidad neurológica (TN). Estas reacciones adversas no son las únicas asociadas a Abecma, para más información, consultar su ficha técnica disponible en: www.cima.aemps.es.

Abecma 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 Abecma 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 \(europa.eu\)](http://Shortages%20catalogue%20I%20European%20Medicines%20Agency%20(europa.eu)). 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://CIMA%20-%20Medicamentos%20con%20problemas%20de%20suministro%20(aemps.es)).

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

3. PREPARACIÓN PARA LA ADMINISTRACIÓN DE ABECMA

Abecma se debe transportar dentro del centro de tratamiento en contenedores cerrados, a prueba de roturas y a prueba de fugas. Este medicamento contiene células sanguíneas humanas. Los profesionales sanitarios que manipulen Abecma deben tomar las precauciones adecuadas (uso de guantes y gafas) para evitar la posible transmisión de enfermedades infecciosas.

Antes de la perfusión de Abecma, se debe confirmar que la identidad del paciente coincide con los identificadores del paciente en el (los) cartucho(s), la(s) bolsa(s) de perfusión y el certificado de liberación para perfusión de Abecma. La bolsa de perfusión de Abecma no se debe extraer del cartucho si la información en la etiqueta específica del paciente no coincide con la identidad del paciente a tratar. En caso de discrepancias entre las etiquetas y los identificadores del paciente, se debe contactar inmediatamente con la compañía, cuyos datos de contacto se encuentran al final de este documento.

Si se ha recibido más de una bolsa de perfusión para el tratamiento, se debe descongelar cada bolsa de perfusión de una en una. Se debe coordinar el tiempo de descongelación de Abecma con la perfusión. La hora de inicio de la perfusión se debe confirmar por adelantado y se debe ajustar al tiempo de descongelación, para que Abecma esté disponible para la perfusión cuando el paciente esté preparado.

3.1. Instrucciones de descongelación

- Sacar la bolsa de perfusión de Abecma del cartucho e inspeccionarla para detectar cualquier pérdida de la integridad del envase, como roturas o grietas, antes de la descongelación. Si parece que la bolsa de perfusión está dañada o tiene fugas, no se debe perfundir y se desechará de acuerdo con las guías locales de manipulación de materiales biológicos humanos.
- Colocar la bolsa de perfusión dentro de una segunda bolsa estéril.
- Descongelar Abecma a una temperatura aproximada de 37°C utilizando un dispositivo de descongelación autorizado o un baño de agua hasta que no quede hielo visible en la bolsa de perfusión. Mezclar suavemente el contenido de la bolsa para dispersar los grumos de material celular. Si quedan algunos grumos de células visibles, seguir mezclando suavemente el contenido de la bolsa. Los pequeños grumos de material celular se deben dispersar mezclándolos suavemente de forma manual. **No lavar, poner boca abajo ni resuspender Abecma en un medio nuevo antes de la perfusión.**
- Cada bolsa se debe perfundir en el plazo de 1 hora desde el inicio de la descongelación. Después de la descongelación, el volumen del producto destinado a perfusión debe mantenerse a temperatura ambiente (20°C - 25°C).
- El producto NO se debe volver a congelar después de descongelarlo.

Para obtener instrucciones completas sobre cómo administrar Abecma después de la descongelación, consulte la FT completa.

4. SEGUIMIENTO DEL PACIENTE TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE ABECMA

Se debe monitorizar a los pacientes durante los primeros 10 días tras la perfusión en el centro de tratamiento cualificado para detectar signos y síntomas de SLC, reacciones neurológicas y otras toxicidades.

Después de los primeros 10 días tras la perfusión, el paciente debe ser monitorizado a criterio médico.

Se ha de informar a los pacientes que deben permanecer en las proximidades (a no más de 2 horas de viaje) del centro médico cualificado al menos durante las siguientes 4 semanas desde la perfusión.

La Sociedad Europea de Trasplante de Sangre y Médula Ósea mantiene un registro para el seguimiento de los pacientes que recibieron Abecma. 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 Abecma, 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>.

5. RIESGOS ASOCIADOS CON ABECMA

Se han producido reacciones de SLC, algunas mortales o potencialmente mortales, tras la perfusión de Abecma. La mayoría de los pacientes experimentaron algún grado de SLC. Al primer signo de SLC, se debe iniciar la administración de tratamiento sintomático, de tocilizumab o 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.

Tras el tratamiento con Abecma, se han producido reacciones adversas neurológicas, como afasia y encefalopatía, que pueden ser graves o potencialmente mortales. La TN puede ser concurrente con el SLC, posterior a la resolución del SLC o producirse en ausencia de este síndrome. Tras el tratamiento con Abecma, se deberá vigilar a los pacientes para detectar acontecimientos neurológicos. Administrar tratamiento sintomático y/o corticoesteroides según sea necesario. En caso de TN grave o potencialmente mortal, se debe administrar tratamiento de apoyo en cuidados intensivos.

Debido a los riesgos asociados al tratamiento con Abecma, la perfusión se debe posponer hasta 7 días si el paciente se encuentra en alguna de las siguientes situaciones:

- Acontecimientos adversos (AA) graves sin resolver (especialmente pulmonares, cardíacos o hipotensión), incluidas las de quimioterapias anteriores.
- Infecciones activas o trastornos inflamatorios (incluyendo neumonitis, miocarditis o hepatitis).
- Enfermedad de injerto contra huésped activa.

6. SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE CITOQUINAS

6.1. Presentación clínica del Síndrome de Liberación de Citoquinas

Se ha observado SLC, incluyendo reacciones mortales o potencialmente mortales, en pacientes tras el tratamiento con la perfusión de Abecma.

La información de esta sección se basa en los datos agrupados de los estudios KarMMa, CRB-401 y KarMMa-3 en los 409 pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario que recibieron Abecma en los intervalos de dosis permitidos de 150 a 540 x 10⁶ linfocitos T-CAR positivos totales (que se correspondían con un rango de 133 a 485 x 10⁶ linfocitos T-CAR positivos viables):

- En conjunto, en todos los niveles de dosis objetivo, el 84,6 % de los pacientes que recibieron Abecma presentaron SLC;
- Se observó SLC de grado 3 o superior (sistema de clasificación de Lee; Lee, 2014) en el 5,1 % de los pacientes, comunicándose un desenlace mortal del SLC en el 0,7 % de los pacientes;
- La mediana de tiempo hasta el inicio fue de 1 día;
- La mediana de duración del SLC fue de 4 días;
- El 59,7 % de los pacientes recibió tocilizumab; el 37,2 % recibió una dosis única mientras que el 22,5 % recibió más de 1 dosis de tocilizumab;
- En conjunto, el 22,7 % de los pacientes recibió al menos 1 dosis de corticoesteroides para el tratamiento del SLC. De los 92 pacientes de los ensayos KarMMa y CRB-401 tratados con la dosis objetivo de 450 x 10⁶ linfocitos T-CAR positivos, el 54,3 % de los pacientes recibió tocilizumab y el 22,8 % al menos 1 dosis de corticoesteroides para el tratamiento del SLC. De los 225 pacientes del estudio KarMMa-3 que recibieron la perfusión de Abecma, el 71,6 % recibió tocilizumab y el 28,4 % recibió al menos una dosis de corticoesteroides para el tratamiento del SLC.

6.2. Signos y síntomas del Síndrome de Liberación de Citoquinas

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 Abecma (Lee, 2014).

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 SLC grave o potencialmente mortal se debe considerar la posibilidad de ingreso en la unidad de cuidados intensivos para monitorización del paciente y posible necesidad de que reciba tratamiento de apoyo.

Las manifestaciones más frecuentes del SLC se basan en los datos de 409 pacientes tratados con Abecma en los estudios KarMMa, CRB-401 y KarMMa-3 para tratar el mieloma múltiple en recaída y refractario después de al menos 2 tratamientos previos que incluyen un agente inmunomodulador, un inhibidor del proteosoma y un anticuerpo anti-CD38.

Tabla 1: Manifestaciones clave del Síndrome de Liberación de Citoquinas ($\geq 10\%$) observadas en los estudios KarMMa-3, KarMMa y CRB-401

Pirexia	82,6 %	Hipoxia	15,9 %
Hipotensión	29,1 %	Cefalea	11,2 %
Taquicardia	24,7 %	Aumento de la proteína C-reactiva	10,5 %
Escalofríos	18,8 %		

6.3. Manejo del Síndrome de Liberación de Citoquinas

- Se debe monitorizar a los pacientes durante los primeros 10 días tras la perfusión para detectar signos y síntomas de SLC. Después de los primeros 10 días tras la perfusión, el paciente debe ser monitorizado a criterio médico;
- Recomendar a los pacientes que soliciten atención médica inmediata si en algún momento presentan signos o síntomas de SLC;
- Identificar el SLC en función de su presentación clínica. Evaluar y tratar otras causas de la fiebre, hipoxia e hipotensión (p. ej., infección, neutropenia febril);
- 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 2. 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;
- Abecma puede continuar expandiéndose y persistir 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 una reacción adversa neurológica concurrente, esta se debe tratar de acuerdo con las recomendaciones de la Tabla 4, y se aplicará la intervención que sea más radical de las dos especificadas en las Tablas 2 y 4;
- Se recomienda una intensificación temprana (p. ej., mayor dosis de corticoesteroides, inhibidores de citoquinas alternativos, terapias anti-linfocitos T) en pacientes que presenten SLC resistente al tratamiento durante las 72 horas posteriores a la perfusión de Abecma. Se caracteriza porque los pacientes presentan fiebre persistente, toxicidad orgánica (p. ej., hipoxia, hipotensión) y/o linfocitosis hemofagocítica/síndrome de activación de macrófagos, cuyo grado no haya mejorado en las 12 horas siguientes a las intervenciones de primera línea.

Tabla 2: Guía para la clasificación y el manejo del SLC para Abecma

Grado del SLC (Lee et al, 2014)	Tocilizumab	Corticoesteroides
<p>Grado 1</p> <p>Los síntomas solo requieren tratamiento sintomático (p. ej., fiebre, náuseas, fatiga, cefalea, mialgia, malestar general).</p>	<p>Si la aparición es anterior a las 72 horas tras la perfusión y no hay un control de los síntomas solo con el tratamiento sintomático, considerar la posibilidad de administrar tocilizumab 8 mg/kg i.v. durante 1 hora (sin superar los 800 mg). Si la aparición es 72 horas o más tras la perfusión, el tratamiento será sintomático.</p>	<p>—</p>
<p>Grado 2</p> <p>Los síntomas requieren intervención moderada y responden a ella. Necesidad de oxígeno correspondiente a una FiO2 inferior al 40 %, hipotensión que responde a líquidos o a una dosis baja de un vasopresor, o toxicidad orgánica de grado 2.</p>	<p>Administrar tocilizumab 8 mg/kg i.v. durante 1 hora (sin superar los 800 mg).</p>	<p>Considerar la administración de 10 mg de dexametasona i.v. cada 12 a 24 horas.</p>
<p>Grado 3</p> <p>Los síntomas requieren intervención radical y responden a ella. Fiebre, necesidad de oxígeno correspondiente a una FiO2 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.</p>	<p>Administrar tocilizumab 8 mg/kg i.v. durante 1 hora (sin superar los 800 mg).</p>	<p>Administrar dexametasona (p. ej., 10 mg i.v. cada 12 horas).</p>
<p>Para grados 2 y 3:</p> <p>Si no se observa mejoría en un plazo de 24 horas o la progresión es rápida, repetir la administración de tocilizumab y aumentar la dosis y frecuencia de administración de dexametasona (20 mg i.v. cada 6 a 12 horas).</p> <p>Si no se observa mejoría en un plazo de 24 horas o la progresión rápida continúa, cambiar a metilprednisolona 2 mg/kg seguida de 2 mg/kg divididos en 4 veces por día.</p> <p>Si se inicia tratamiento con corticoesteroides, continuar durante al menos 3 dosis e ir reduciendo gradualmente a lo largo de un máximo de 7 días.</p> <p>Después de 2 dosis de tocilizumab, considerar la administración de un inhibidor de citoquinas alternativo.</p> <p>No se deben administrar más de 3 dosis de tocilizumab en 24 horas ni más de 4 dosis en total.</p>		
<p>Grado 4</p> <p>Síntomas potencialmente mortales. Necesidad de soporte respiratorio, HDVVC o toxicidad orgánica de grado 4 (excepto elevación de las transaminasas).</p>	<p>Administrar tocilizumab 8 mg/kg i.v. durante 1 hora (sin superar los 800 mg).</p>	<p>Administrar dexametasona (p. ej., 20 mg i.v. cada 6 horas).</p>
<p>Para grado 4:</p> <p>Después de 2 dosis de tocilizumab, considerar la administración de un inhibidor de citoquinas alternativo. No se deben administrar más de 3 dosis de tocilizumab en 24 horas ni más de 4 dosis en total.</p> <p>Si no se observa mejoría en un plazo de 24 horas, considerar la posibilidad de administrar metilprednisolona (1 a 2 g, con repetición de la administración cada 24 horas, si es necesario; reducción gradual según esté clínicamente indicado) o tratamientos anti-linfocitos T como ciclofosfamida 1,5 g/m² u otros.</p>		

HDVVC, hemodiálisis veno-venosa continua; FiO2, fracción inspirada de oxígeno; i.v., intravenoso.

7. TOXICIDAD NEUROLÓGICA

7.1. Presentación clínica de la Toxicidad Neurológica

Tras el tratamiento con Abecma, se han producido reacciones adversas neurológicas, como afasia y encefalopatía, que pueden ser graves o potencialmente mortales. Se ha notificado también parkinsonismo de grado 3 de aparición tardía. Esta TN puede ser concurrente con el SLC, posterior a la resolución del SLC o producirse en ausencia de SLC.

En los estudios agrupados (KarMMa, CRB-401 y KarMMa-3) de 409 pacientes:

- Las reacciones adversas neurológicas o psiquiátricas más frecuentes ($\geq 5\%$), independientemente de la atribución de la neurotoxicidad por parte del investigador, incluyeron cefalea (22,5 %), mareos (12,5 %), estado de confusión (11,0 %), insomnio (10,3 %), ansiedad (5,9 %), temblores (5,6 %), y somnolencia (5,6 %).
- Otras reacciones adversas que se produjeron con menor frecuencia y que se consideran clínicamente importantes son encefalopatía (3,4 %) y afasia (2,9 %).

La neurotoxicidad asociada a linfocitos T-CAR identificada a criterio del investigador fue evaluada únicamente en los estudios KarMMa y KarMMa-3. Se observó en el 16,1 % de los 353 pacientes que recibieron Abecma, incluido el grado 3 o 4 en el 3,1 % de los pacientes (no hubo acontecimientos de grado 5):

- La mediana de tiempo hasta el inicio del primer acontecimiento de neurotoxicidad identificada por el investigador fue de 3 días;
- La mediana de duración fue de 3 días;
- En total, el 7,1 % de los pacientes recibió al menos una dosis de corticoesteroides para el tratamiento de la neurotoxicidad asociada a los linfocitos T-CAR;
- En el estudio KarMMa, de todos los niveles de dosis objetivo, el 7,8 % de los pacientes recibió al menos 1 dosis de corticoesteroides para el tratamiento de la neurotoxicidad asociada a los linfocitos T-CAR, mientras que a la dosis objetivo de 450×10^6 linfocitos T-CAR positivos, el 14,8 % de los pacientes recibió al menos 1 dosis de corticoesteroides;

- En el estudio KarMMa-3, de todos los pacientes que recibieron la perfusión de Abecma en el intervalo de dosis objetivo, el 6,7 % de los pacientes recibió al menos una dosis de corticoesteroides para el tratamiento de la neurotoxicidad asociada a los linfocitos T-CAR;
- De los 353 pacientes de los ensayos KarMMa y KarMMa-3, las manifestaciones más frecuentes de neurotoxicidad incluyeron estado confusional (8,5 %), encefalopatía (3,4 %), somnolencia (2,8 %), afasia (2,5 %), temblores (2,3 %), alteración de la atención (2,0 %) y disgrafía (2,0 %).

7.2. Manejo de la Toxicidad Neurológica

- Monitorizar a los pacientes durante los primeros 10 días tras la perfusión de Abecma para detectar signos y síntomas de TN, como se indicó anteriormente. Tras este periodo, se debe monitorizar al paciente a criterio médico.
- Recomendar a los pacientes que soliciten atención médica inmediata si en algún momento presentan signos o síntomas de TN.
- En caso de TN grave o potencialmente mortal, se debe administrar tratamiento de apoyo en cuidados intensivos.
- Si se sospecha TN (Tabla 3), tratarla de acuerdo con las recomendaciones de la Tabla 4.
- Si durante la reacción de neurotoxicidad se sospecha de un SLC concurrente, este se tratará de acuerdo con las recomendaciones de la Tabla 2 y se aplicará la intervención más radical de las dos especificadas en las Tablas 2 y 4.

Tabla 3: CTCAE v4.0 Clasificación de los síntomas neurológicos individuales utilizados para determinar el grado general de toxicidad neurológica

Término del AA/ Neurotoxicidad (NCI-CTCAE v4.0)	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Edema cerebral	NA	NA	Nueva aparición, empeoramiento desde el valor basal	Consecuencias potencialmente mortales. Intervención urgente
Confusión	Desorientación leve	Desorientación moderada; limitación de las AVC instrumentales	Desorientación grave; limitación de las AVC de autocuidado	Consecuencias potencialmente mortales. Intervención urgente
Nivel de consciencia disminuido	Nivel de alerta disminuido	Sedación; respuesta lenta a los estímulos; limitación de las AVC instrumentales	Dificultad para despertar	Consecuencias potencialmente mortales.
Mareos	Inestabilidad o sensación de movimiento leve	Inestabilidad o sensación de movimiento moderada; limitación de las AVC instrumentales	Inestabilidad o sensación de movimiento severa; limitación de las AVC de autocuidado	N/A
Disfasia	Consciente de las características receptoras o expresivas; no afecta a la capacidad de comunicación	Características receptoras o expresivas moderadas; afecta a la capacidad de comunicación espontánea	Características receptoras o expresivas severas; afecta a la capacidad de leer, escribir, comunicarse inteligentemente	N/A
Encefalopatía	Síntomas leves	Síntomas moderados; limitación de las AVC instrumentales	Síntomas graves; limitación de las AVC de autocuidado	Consecuencias potencialmente mortales. Intervención urgente
Cefalea	Dolor leve	Dolor moderado; limitación de las AVC instrumentales	Dolor severo; limitación de las AVC de autocuidado	N/A
Crisis convulsivas	Crisis convulsiva parcial breve sin pérdida del conocimiento	Crisis convulsiva generalizada breve	Crisis convulsivas múltiples a pesar de la intervención médica	Consecuencias potencialmente mortales; convulsiones repetitivas prolongadas
Temblor	Síntomas leves	Síntomas moderados; limitación de las AVC instrumentales	Síntomas graves; limitación de las AVC de autocuidado	N/A

AVC, actividades de la vida cotidiana; AA, acontecimiento adverso; Criterios CTCAE v4.0, por sus siglas en inglés, *Common Terminology Criteria for Adverse Events Versión 4.0*; N/A, no aplicable; NCI, National Cancer Institute.

Tabla 4: Clasificación y manejo de la toxicidad neurológica

Grado de la TN*	Corticoesteroides y anticonvulsivos
<p>Grado 1 Leve o asintomática.</p>	<p>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 y no hay un control de los síntomas solo con el tratamiento sintomático, considerar la posibilidad de administrar 10 mg de dexametasona i.v. cada 12 a 24 horas durante 2 a 3 días.</p>
<p>Grado 2 Moderada.</p>	<p>Iniciar tratamiento farmacológico con anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. Iniciar tratamiento con 10 mg de dexametasona i.v. cada 12 horas durante 2 a 3 días, o más en caso de síntomas persistentes. Considerar la reducción gradual de la dosis si la exposición total al corticoesteroide es superior a 3 días. Los corticoesteroides no están recomendados para cefaleas aisladas de grado 2. Si no se observa mejoría tras 24 horas o la TN empeora, aumentar la dosis y/o la frecuencia de administración de dexametasona hasta un máximo de 20 mg i.v. cada 6 horas.</p>
<p>Grado 3 Grave o médicamente significativa, pero no potencialmente mortal de forma inmediata; hospitalización o prolongación de esta; incapacitante.</p>	<p>Iniciar tratamiento farmacológico con anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. Iniciar tratamiento con 10 a 20 mg de dexametasona i.v. 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 TN empeora, pasar a metilprednisolona (dosis de carga 2 mg/kg, seguida de 2 mg/kg divididos en 4 veces al día; reducción gradual a lo largo de 7 días). Si se sospecha edema cerebral, considerar hiperventilación terapéutica y tratamiento hiperosmolar. Administrar dosis altas de metilprednisolona (1 a 2 g, repetir cada 24 horas si es necesario; reducción gradual según esté clínicamente indicado) y ciclofosfamida 1,5 g/m².</p>
<p>Grado 4 Potencialmente mortal.</p>	<p>Iniciar tratamiento farmacológico con anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. Iniciar tratamiento con 20 mg de dexametasona i.v. cada 6 horas. Si no se observa mejoría tras 24 horas o la TN empeora, pasar a dosis altas de metilprednisolona (1 a 2 g, repetir cada 24 horas si es necesario; reducción gradual según esté clínicamente indicado). Considerar la posibilidad de administrar ciclofosfamida 1,5 g/m². Si se sospecha edema cerebral, considerar hiperventilación terapéutica y tratamiento hiperosmolar. Administrar dosis altas de metilprednisolona (1 a 2 g, repetir cada 24 horas si es necesario; reducción gradual según esté clínicamente indicado) y ciclofosfamida 1,5 g/m².</p>

CTCAE v4.0 (por sus siglas en inglés), *Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0*; i.v., intravenoso; NCI, National Cancer Institute; TN, toxicidad neurológica.

* Criterios CTCAE v4.0 del NCI para la clasificación por grados de las toxicidades neurológicas.

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 y de la TN y la necesidad de solicitar atención médica inmediata si presenta alguno de los síntomas típicos de estas dos condiciones:
 - Síndrome de Liberación de Citoquinas: fiebre, escalofríos, dificultad para respirar, mareos o aturdimiento, náuseas, dolor de cabeza, latido cardíaco rápido, tensión arterial baja o fatiga.
 - Toxicidad neurológica: confusión, problemas de memoria, dificultad para hablar o lentitud al hablar, dificultad para comprender el lenguaje, pérdida de equilibrio o de coordinación, desorientación, estar menos alerta (disminución de la consciencia) o somnolencia excesiva, pérdida de conocimiento, delirios, crisis convulsivas, temblores o debilidad con pérdida de movimiento en un lado del cuerpo. También se han notificado síntomas de parkinsonismo, como temblor, movimientos lentos y rigidez.
- Entregar al paciente, la tarjeta de información para el paciente, 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 Abecma); e informarle de:
 - los síntomas que debe vigilar, que también se encuentran descritos en la tarjeta de información para el paciente;
 - la necesidad de llevar consigo siempre la tarjeta de información para el paciente.
- Advertir a los pacientes sobre la necesidad de:
 - Permanecer en las proximidades (a no más de 2 horas de viaje) del centro médico cualificado al menos durante las siguientes 4 semanas desde la perfusión.
 - Abstenerse de conducir o utilizar máquinas pesadas o potencialmente peligrosas durante al menos 8 semanas tras la perfusión de Abecma o hasta la resolución de las reacciones adversas neurológicas.

9. PRUEBAS DE NEOPLASIAS MALIGNAS SECUNDARIAS REALIZADAS POR EL SERVICIO DE ANÁLISIS TRANSGÉNICO

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, al ponerse en contacto con BMS, 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 Abecma. Los datos de contacto son:

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

Se solicitará una muestra de tejido tumoral para comprobar la presencia del transgén de Abecma. Si en la biopsia tumoral se detectan niveles del transgén de Abecma mediante hibridación in situ, y apuntan a una transformación maligna debido a oncogénesis insercional, también se realizará un análisis del lugar de inserción para identificar la ubicación del transgén y la clonalidad de la inserción.

Es importante la notificación de esta reacción adversa después del tratamiento con Abecma, mediante los canales usuales de notificación (más detalles en el apartado 10. NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS).

10. NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

La notificación de sospechas de reacciones adversas después de la administración de Abecma es importante y permite la vigilancia continua del balance beneficio-riesgo del tratamiento.

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Centro Autónomo 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 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

11. REFERENCIAS

1. 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.
2. National Cancer Institute, National Institutes of Health, US Department of Health and Human Services. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0.*

