

A microscopic image showing several large, irregularly shaped cells with spiky, protruding edges, characteristic of multiple myeloma cells. The cells are stained in shades of green and yellow, set against a dark teal background. The overall appearance is that of a biological specimen under a microscope.

# Idecabtagene vicleuceel (Abecma<sup>®</sup>)

en el tratamiento del mieloma  
múltiple en recaída/refractario (MMRR)

GUÍA DE MANEJO PRÁCTICO

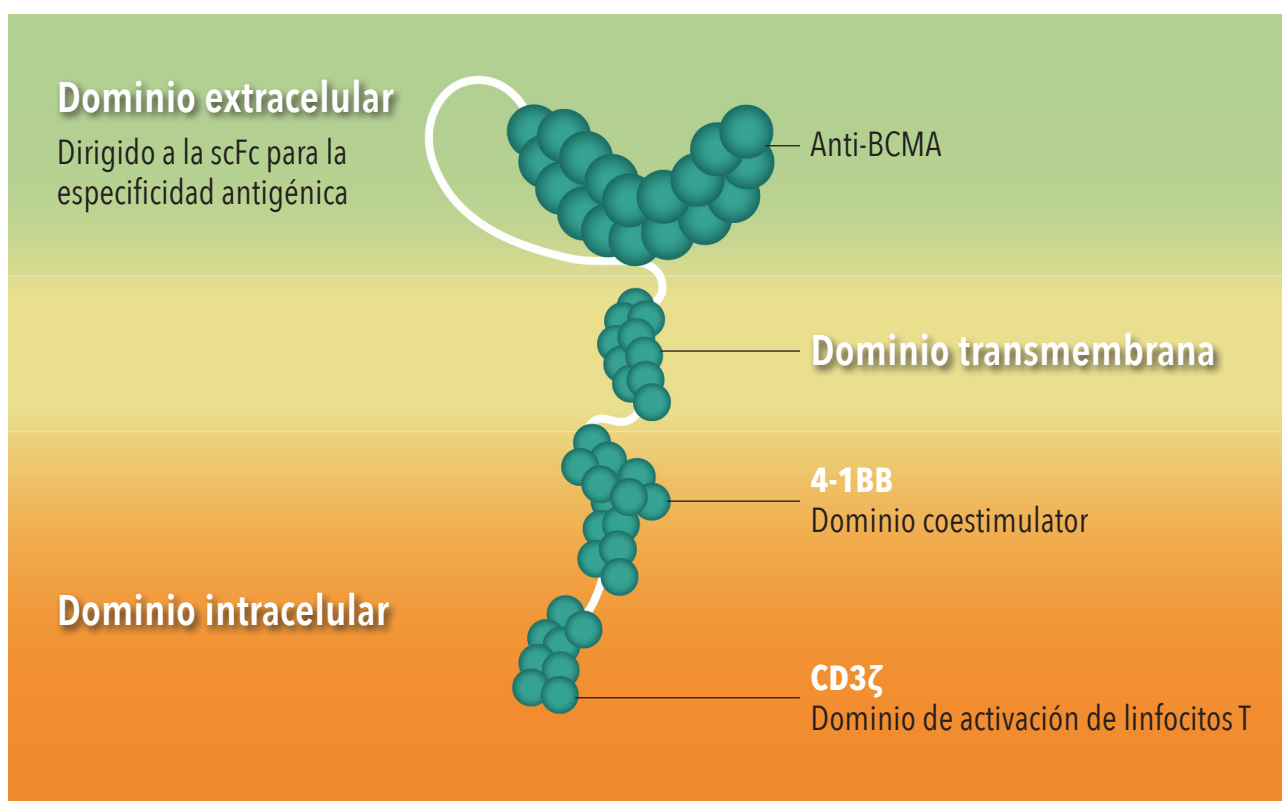
# Índice

<b>Introducción</b> .....	3
<b>Indicación</b> .....	5
<b>Tiempo de fabricación y liberación</b> .....	5
<b>Presentación</b> .....	5
<b>Posología y forma de administración</b> .....	5
<b>Consideraciones antes de la administración:</b> .....	6
<b>Esquema de administración</b> .....	6
<b>Pretratamiento</b> .....	7
<b>Abecma</b> .....	7
Preparación: .....	7
Premedicación .....	8
Medicación tras la administración .....	8
Retrasos .....	8
<b>Monitorización tras la infusión</b> .....	9
<b>Precauciones especiales de empleo</b> .....	10
<b>Contraindicaciones</b> .....	11
<b>Toxicidad relevante y manejo</b> .....	12
<b>Síndrome de liberación de citoquinas (SLC)</b> .....	12
Signos y síntomas del SLC .....	12
Identificación del SLC .....	12
Clasificación y manejo del SLC .....	13
SLC resistente al tratamiento .....	14
Monitorización del paciente con SLC .....	14
<b>Toxicidad neurológica</b> .....	14
Identificación de la toxicidad neurológica .....	14
Clasificación y manejo de la toxicidad neurológica .....	15
<b>SLC y Toxicidad neurológica concurrentes</b> .....	17
<b>Linfocitosis hemofagocítica (LHH)/ Síndrome de activación de macrófagos (SAM)</b> .....	18
<b>Otras toxicidades</b> .....	19
<b>Interacciones con otros medicamentos</b> .....	20
<b>Conclusiones</b> .....	20
<b>Referencias</b> .....	21

# Introducción

**Abecma** (idecabtagén vicleucel) es un medicamento de terapia génica (inmunoterapia)<sup>1</sup>.


Está compuesto por linfocitos T autólogos modificados genéticamente mediante la transducción de un vector lentiviral (VLV). Esta modificación induce la expresión en el linfocito T de un receptor de antígeno quimérico (CAR, por sus siglas en inglés) dirigido contra el antígeno de maduración de células B (BCMA, por sus siglas en inglés)<sup>1</sup>.



**Fig. 1.** Receptor de antígeno quimérico que reconoce el antígeno BCMA de la superficie de las células plasmáticas (CP) normales y malignas.

Abecma fue autorizado por la FDA en Marzo de 2021 tras confirmarse la actividad inicial anti-MM observada en el ensayo Fase I (**CRB-401**; NCT02658929) y en el estudio Fase II **KarMMa** (NCT03361748), con un seguimiento de 25 meses.

Posteriormente, en Agosto de 2021, fue aprobado por la EMA para el tratamiento de adultos con mieloma múltiple (MM) en recaída o progresión tras haber recibido al menos tres tratamientos previos, incluido un agente inmunomodulador (IMiD), un inhibidor del proteasoma (IP) y un anticuerpo anti-CD38, y refractarios a la última línea de tratamiento<sup>1,2</sup>.



Abecma es el primer medicamento con linfocitos CAR-T aprobado para el tratamiento del MM<sup>3</sup>. Representa una alternativa terapéutica para los pacientes con MM triple expuestos/refractarios, cuyo pronóstico es muy desfavorable y para los que actualmente se disponen de muy pocas alternativas terapéuticas<sup>3,4</sup>. Los resultados observados en los ensayos clínicos demuestran, tras una única infusión, que Abecma es capaz de inducir respuestas profundas y duraderas en una proporción elevada de pacientes lo que se asocia a una mejoría en la calidad de vida<sup>3</sup>.

Tras la infusión, los linfocitos CAR-T dirigidos frente a BCMA, son capaces de unirse al antígeno en la célula plasmática, proliferar y expandirse de forma rápida (mediana de tiempo hasta la máxima expansión en sangre periférica [T<sub>max</sub>]- 11 días tras la infusión). Tras la unión del linfocito CAR-T a la célula plasmática, este se activa e induce la lisis celular. Posteriormente se produce un declive biexponencial. Abecma puede persistir en sangre periférica hasta 1 año tras la infusión<sup>1</sup>.

***Todo lo recogido en esta guía está extraído de la ficha técnica del producto<sup>1</sup>, con alguna información adicional adecuadamente referenciada.***

## Indicación

Abecma está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con MM en recaída y refractario (MMRR) que han recibido al menos tres tratamientos previos, incluidos un IMiD, un IP y un anticuerpo anti-CD38 y han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento.

## Tiempo de fabricación y liberación

4-5 semanas. Para otros CAR-T comerciales son 30 días por contrato.

## Presentación

Dispersión celular incolora para infusión que contiene de  $260$  a  $500 \times 10^6$  linfocitos CAR-T positivos viables\*.

Se presenta en una o más bolsas de infusión envasadas individualmente, del mismo tamaño y volumen de llenado (variable entre 10-100 ml).

Abecma es estable durante 1 año si se conserva en la fase de vapor del nitrógeno líquido ( $\leq -130^\circ\text{C}$ ).

---

\*La cifra está indicada en el Certificado de liberación para infusión (CLPP) que viene en la caja en la que se envía la bolsa.

## Posología y forma de administración

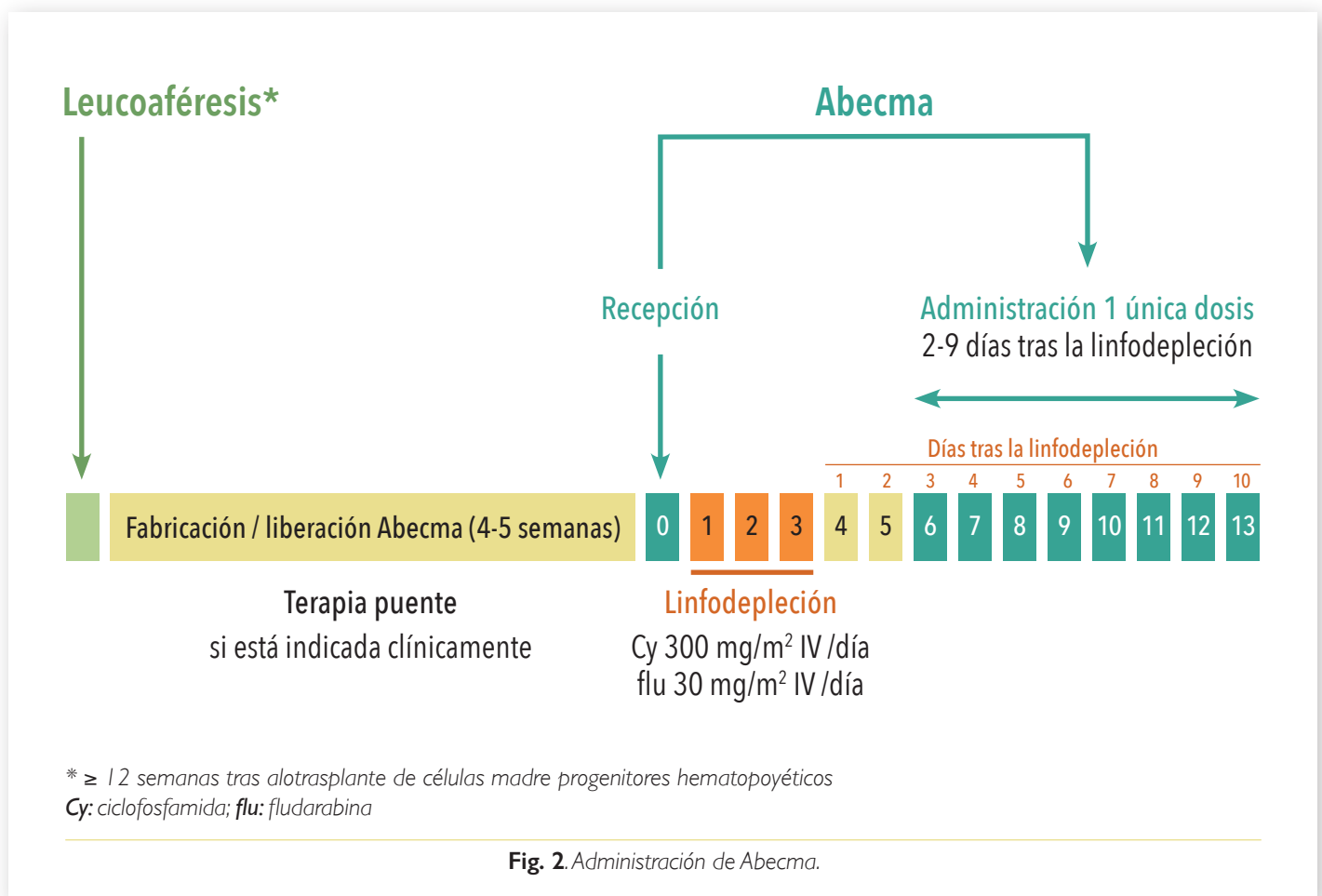
- **Dosis objetivo:**  $420 \times 10^6$  linfocitos CAR-T positivos viables (que se corresponden a un total de  $450 \times 10^6$  linfocitos CAR-T positivos).
- **Dosis única.**  
Una dosis de tratamiento individual comprende una o más bolsas de infusión.
- Exclusivo para **uso autólogo.**  
Debe confirmarse que la identidad del paciente coincide con los identificadores del mismo que figuran en la/s bolsa/s de infusión y en el CLPP de Abecma.
- **Administración IV.**  
Debe realizarse en un centro de tratamiento cualificado.  
NO deben utilizarse filtros de leucodepleción.  
Se debe utilizar una vía venosa central para la infusión, que puede ser de acceso periférico.

## Consideraciones antes de la administración:

Se debe tener disponible en el centro:

- Tocilizumab para su uso **en caso de síndrome de liberación de citoquinas (SLC)**.
  - 1 dosis por paciente antes de la infusión (8 mg/kg IV durante 1 hora [no exceder 800 mg])<sup>5</sup>.
  - 1 dosis adicional para administrar en las 8 horas posteriores a cada dosis de tocilizumab anterior.
- Equipo de emergencia.

## Esquema de administración



## Pretratamiento

### Quimioterapia de linfodepleción.

Administrada diariamente durante 3 días tras confirmar la disponibilidad de Abecma (Fig. 2).

- Ciclofosfamida 300 mg/m<sup>2</sup> IV.
- Fludarabina 30 mg/m<sup>2</sup> IV.

Las dosis deben ajustarse en pacientes con función renal reducida.

En el estudio KarMMa<sup>6</sup>, en el que no se permitía incluir pacientes con aclaramiento de creatinina (CrCL)  $\leq$  45 ml/min, se recomendaba el siguiente ajuste de dosis:

- CrCL entre **50 y 70** ml/min: reducir un 20% la dosis diaria de fludarabina.
- CrCl entre **30 y 49** ml/min: reducir un 40% la dosis diaria de fludarabina.

No debe administrarse fludarabina en pacientes con CrCL < 30 ml/min<sup>6</sup>.

Evitar corticosteroides (dosis terapéuticas) 72 horas antes de iniciar la quimioterapia de linfodepleción.

## Abecma

Se debe administrar al menos 2 días después del fin de la quimioterapia de linfodepleción. Si fuera necesario por cualquier complicación, puede retrasarse la administración hasta un máximo de 9 días tras el fin de la quimioterapia de linfodepleción (Fig. 2).

No debe mezclarse con otros medicamentos (no hay estudios de compatibilidad).

### Preparación:

- Mantener congelada la/s bolsas de infusión ( $\leq$ -130°C) hasta que el paciente esté listo para recibir el tratamiento (establecer hora de infusión).
- Descongelar cada bolsa, de una en una, a 37°C dentro de una bolsa estéril.  
Asegurarse que no queda hielo visible ni grumos de material celular.  
NO se debe volver a congelar.
- Mantener el volumen de Abecma a temperatura ambiente (20°C-25°C) hasta la administración, que debe realizarse en el plazo de 1 hora desde el inicio de la descongelación.
- No lavar, ni poner boca abajo ni resuspender Abecma en un nuevo medio antes de la infusión.

## Premedicación

Para minimizar el riesgo de reacciones a la infusión:

Aproximadamente de 30 a 60 minutos antes de la infusión de Abecma se administrará.

- Paracetamol (500 a 1000 mg por vía oral).
- Difenhidramina (12,5 mg IV ó 25 a 50 mg por vía oral) u otro antihistamínico H<sub>1</sub>.

Evitar corticosteroides sistémicos (uso profiláctico) - pueden interferir en la actividad de Abecma.

## Medicación tras la administración

Evitar corticosteroides (dosis terapéuticas) tras la infusión, excepto para el tratamiento del SLC, reacciones adversas neurológicas u otras urgencias muy graves.

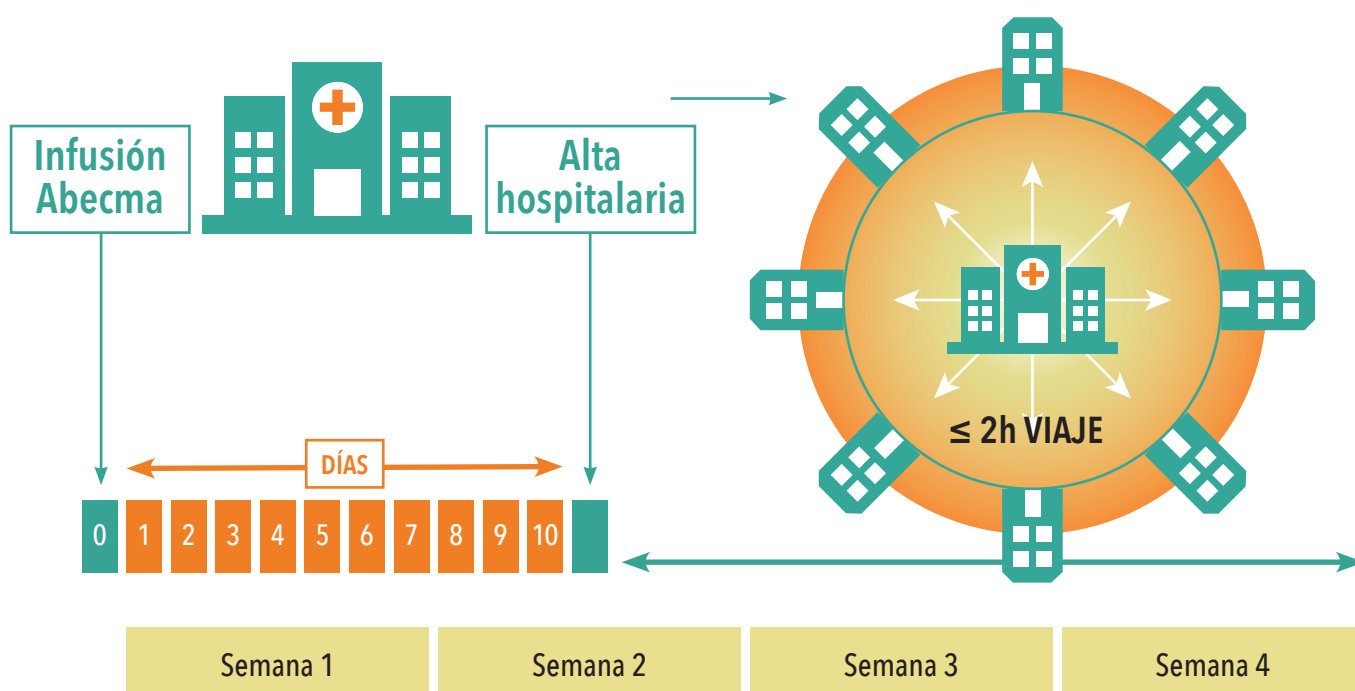
## Retrasos

Se puede posponer la infusión de los linfocitos CAR-T **7 días (hasta un total de 16 días)** en algunos pacientes de riesgo, si el paciente se encuentra en alguna de estas situaciones:

- Reacciones adversas graves sin resolver (especialmente pulmonares, cardíacas o hipotensión), incluidas las de quimioterapias anteriores (p. ej. quimioterapia de linfodepleción).
- Infecciones activas o trastornos inflamatorios (incluyendo neumonitis, miocarditis o hepatitis).
- Enfermedad de injerto contra huésped (EICH) activa en el caso de que el paciente hubiera recibido un trasplante alogénico como parte del tratamiento previo.

En caso de **retrasos de más de 4 semanas** tras el fin de la quimioterapia de linfodepleción, el paciente debe recibir nuevamente dicha quimioterapia antes de recibir Abecma.

## Monitorización tras la infusión



Objetivo: detectar SLC, reacciones neurológicas y otras toxicidades.

Fig. 3. Monitorización del paciente tras la infusión de Abecma.

Tras la infusión:

- Los **10 primeros días**, el paciente debe permanecer ingresado en el centro de tratamiento cualificado.  
En el futuro, cuando la experiencia sea mayor, el número de días que el paciente debe permanecer ingresado podrá ser inferior y a criterio del equipo que trata el paciente.
- Las **4 semanas siguientes**, el paciente debe permanecer en las proximidades del centro ( $\leq 2$  horas de viaje) por si es necesario atención médica inmediata si presenta signos o síntomas de SLC. Se le ha de informar al paciente sobre ello.  
La monitorización a partir de los primeros 10 días se realiza a criterio del médico.

# Precauciones especiales de empleo

La edad, el peso, el sexo y la raza/etnia de los pacientes **no han demostrado** tener un impacto significativo en la expansión de Abecma. Únicamente señalar que los pacientes con un peso corporal menor presentaron mayor expansión celular.

- **Enfermedades concomitantes** que requieren una especial atención:

- Trastorno activo del sistema nervioso central (SNC).
- Insuficiencia renal.
- Insuficiencia hepática.
- Insuficiencia cardíaca.

Pueden conllevar vulnerabilidad frente a las consecuencias de las reacciones adversas de Abecma.

- **Infección activa** por:

- Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)<sup>a,b</sup>.
- Virus de la hepatitis B (VHB)<sup>b</sup>.
- Virus de la hepatitis C (VHC)<sup>a,b</sup>.

No hay experiencia clínica en estos pacientes.

<sup>a</sup> Para la fabricación de Abecma no se admiten leucoaféresis de pacientes con infección activa con VIH o VHC.

<sup>b</sup> Antes de recoger los leucocitos hay que analizar la presencia de CMV, VHB, VHC activo y VIH activo.

- **Infección activa o trastorno inflamatorio**

No se debe administrar Abecma a pacientes con infecciones activas o trastornos inflamatorios.

Tras la infusión pueden producirse infecciones graves, potencialmente mortales o mortales.

Se debe monitorizar antes y después de la infusión de Abecma la presencia de signos y síntomas de infección.

En caso de detectarse se han de tratar adecuadamente (antibióticos conforme las guías clínicas).

- **Alotrasplante previo de células madre**

No se recomienda administrar Abecma en los 4 meses posteriores a un alotrasplante, por el riesgo de un empeoramiento de la EICH.

- **Exposición previa a terapia anti-BCMA-** Experiencia limitada:

- Otra terapia anti-BCMA.
- Retratamiento con Abecma.

- **Afección del SNC** u otras enfermedades preexistentes del SNC clínicamente relevantes - No hay experiencia.

- **Poblaciones especiales**

- **Pacientes de edad avanzada**

No se requiere ajuste de Abecma en pacientes mayores de 65 años.

En el estudio KarMMa, la mediana de edad de los 128 pacientes tratados con ide-cel fue 61 años (rango 33-78), siendo ligeramente superior en el grupo de mayor dosis ( $450 \times 10^6$ ;  $n=54$ ), 62 años (rango 43-78).<sup>6</sup>

- **Insuficiencia renal y hepática**

No se han realizado estudios en estas poblaciones.

No hay evidencia en pacientes con  $\text{CrCl} \leq 45$  ml/min ya que este valor constituía un criterio de exclusión del estudio KarMMa<sup>6</sup>.

## Contraindicaciones

Abecma no se debe administrar a pacientes con:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes:

- CryoStor CS10 (contiene 5 % de dimetilsulfóxido [DMSO]).
- Sodio (cloruro sódico, gluconato sódico, acetato de sodio trihidrato).
  - Contiene  $\leq 33$  mmol (752 mg) de sodio/dosis, equivalente al 37,6 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.
- Potasio (cloruro potásico).
  - Contiene  $\leq 7$  mmol (274 mg) de potasio/dosis, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal (IR) o con dietas pobres en potasio.
- Cloruro de magnesio.
- Agua para preparaciones inyectables.

Se debe tener en cuenta las contraindicaciones de la **quimioterapia de linfodepleción**.

## Toxicidad relevante y manejo

Debido a la naturaleza de Abecma (linfocitos T humanos), no se han realizado los estudios preclínicos tradicionales para el desarrollo de un medicamento: toxicología, carcinogenicidad, genotoxicidad, fertilidad, reproducción, desarrollo embrionario...

Los datos disponibles provienen de los ensayos KarMMa y CRB-401.

## Síndrome de liberación de citoquinas (SLC)

Efecto adverso bastante frecuente tras la infusión de Abecma (81%)- puede ser grave o incluso mortal si no se hace una detección e intervención precoz.

Mediana del tiempo hasta la aparición: 1 día (intervalo: 1 a 12 días).

## Signos y síntomas del SLC

MANIFESTACIONES / SÍNTOMAS	
Más frecuentes:	Otras:
Fiebre * Hipotensión* Taquicardia Hipoxia*	Nauseas Fatiga Cefalea Mialgia Malestar general

\*Se deben evaluar y tratar otras causas

## Identificación del SLC

Tras la infusión:

- Evaluar y tratar otras causas de fiebre, hipoxia e hipotensión.
- Monitorizar al paciente durante los primeros 10 días en el centro de tratamiento y hasta las 4 semanas posteriores en un lugar próximo al centro (ver apartado "Monitorización tras la infusión").
- Recomendar al paciente que solicite atención médica inmediata si presenta signos o síntomas de SLC.

# Clasificación y manejo del SLC

Al primer signo de SLC se debe iniciar tratamiento sintomático, tocilizumab o tocilizumab y corticosteroides:

SLC	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Comentarios
<b>Síntomas</b>	Únicamente requieren tratamiento sintomático (fiebre, náuseas, fatiga, cefalea, mialgia, malestar general)	Requieren Intervención moderada a la que responden. - necesidad de O <sub>2</sub> (FiO <sub>2</sub> <40%), - hipotensión (responde a líquidos o dosis baja de vasopresor), ó - toxicidad orgánica Gr2	Requieren Intervención más agresiva a la que responden - fiebre, - necesidad de O <sub>2</sub> (FiO <sub>2</sub> ≥40%), - hipotensión (dosis altas de vasopresor/ varios vasopresores), - toxicidad orgánica Gr3, ó - ↑ transaminasas Gr4	Potencialmente mortales. Requieren: - soporte respiratorio - HDVVD, ó - toxicidad orgánica Gr4 (excepto ↑ transaminasas)	
<b>Tratamiento sintomático</b>	Si aparición ≥72h de la infusión				
<b>Tocilizumab<sup>a,b</sup></b>	Considerar 8 mg/kg IV (1h) (≤800 mg) si aparición < 72h y no control con tratamiento sintomático	8 mg/kg IV (1h) (≤800 mg)	8 mg/kg IV (1h) (≤800 mg)	8 mg/kg IV (1h) (≤800 mg)	<b>Gr 2 y 3</b> Repetir administración si: No mejoría en 24h / progresión rápida. <b>Gr 2, 3 y 4</b> Tras 2 dosis, considerar un inhibidor de citoquinas alternativo
<b>Corticosteroides<sup>d</sup></b>		Considerar dexametasona (10 mg IV cada 12 a 24h)	Dexametasona (p.e. 10mg IV cada 12h)	Dexametasona (p.e. 20mg IV cada 6h)	<b>Gr 2 y 3</b> Si se inician corticosteroides: continuar durante ≥ 3 dosis e ir reduciendo gradualmente a lo largo de un máximo de 7 días.  Si no hay mejoría en 24h o progresión rápida: <b>Gr 2 y 3:</b> - ↑ dosis/frecuencia dexametasona (20mg IV c/6 a 12h). Si la situación persiste → Cambiar a metilprednisolona 2mg/Kg seguida de 2mg/Kg divididos en 4 veces al día <b>Gr 4:</b> - Considerar cambiar a metilprednisolona (1 a 2 g, repitiendo c/24h si es necesario), ó - tratamientos anti-linfocito T (ciclofosfamida 1,5mg/m <sup>2</sup> , otros...)

<sup>a</sup> Se debe disponer de tocilizumab previo a la administración de Abecma (ver apartado "Consideraciones antes de la administración").

<sup>b</sup> **NO se deben administrar >3 dosis de tocilizumab en 24h ni >4 dosis en total.**

<sup>c</sup> Reducción gradual de la metilprednisolona según esté clínicamente indicado.

<sup>d</sup> Pueden usarse otros esquemas de administración de dexametasona de acuerdo con la practica local.

cl: cada; Gr: grado; HDVVC: Hemodiálisis veno-venosa continua

## SLC resistente al tratamiento

SLC que no responde al tratamiento.

Características clínicas: fiebre persistente y toxicidad orgánica (hipoxia, hipotensión) cuyo grado no mejora en las 12 h siguientes a las intervenciones de primera línea.

En esta situación (en las 72 horas posteriores a la infusión de Abecma), se recomienda la **intensificación temprana** del tratamiento: mayor dosis de corticosteroides, inhibidores de citoquinas alternativos (p.ej. siltuximab, anakinra, etc) y otras terapias anti-linfocitos T.

## Monitorización del paciente con SLC

- Monitorizar estrechamente el funcionamiento cardíaco y orgánico hasta la resolución de síntomas.
- En pacientes con SLC grave / potencialmente mortal: Considerar la posibilidad de realizar la monitorización y el tratamiento de apoyo en la unidad de cuidados intensivos.

## Toxicidad neurológica

Es un efecto adverso observado tras la infusión de Abecma (encefalopatía, mareos, afasia, convulsiones, insomnio, estado confusional...) que puede ser mortal o potencialmente mortal. Fue notificado en el 18% de los pacientes del estudio KarMMa<sup>6</sup>.

Mediana del tiempo hasta la aparición de la primera reacción de neurotoxicidad (NT): 2 días (intervalo: 1 a 10 días).

## Identificación de la toxicidad neurológica

Tras la infusión:

- Monitorizar al paciente durante los primeros 10 días en el centro de tratamiento y hasta las 4 semanas posteriores en un lugar próximo al centro (ver apartado "Monitorización tras la infusión").
- Recomendar al paciente que soliciten atención médica inmediata si presentan signos o síntomas de NT.

## Clasificación y manejo de la toxicidad neurológica

En caso de toxicidad neurológica, se recomienda su manejo en base al grado de la misma tal y como se recoge en la siguiente tabla con graduación según los criterios de toxicidad CTCAE.

CTCAE el NCI v4	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
<b>Característica</b>	Leve o asintomática	Moderada	Grave o médicamente significativa	Potencialmente mortal
<b>Anticonvulsivos no sedantes</b>	Profilaxis de las convulsiones (levetiracetam...)	Profilaxis de las convulsiones (levetiracetam...)	Profilaxis de las convulsiones (levetiracetam...)	Profilaxis de las convulsiones (levetiracetam...)
<b>Cortico-esteroides<sup>a</sup></b>	Si <72h tras la infusión y falta de control de los síntomas con tratamiento sintomático, considerar <b>dexametasona</b> (10mg IV c/12 a 24h durante 2 a 3 días).	<b>Dexametasona</b> 10 mg IV c/12h durante 2 a 3 días (o + si persisten los síntomas).  Si exposición > 3 días: Considerar reducción gradual.  Si NO mejoría tras 24h o empeoramiento de la toxicidad: ↑ dosis y/o frecuencia (máximo 20 mg IV c/6h).	<b>Dexametasona</b> 10 o 20 mg IV c/8 a 12h.  Si NO mejoría tras 24h o empeoramiento de la toxicidad: <b>Metilprednisolona</b> Dosis de carga 2mg/Kg divididos en 4 veces al día. Reducción gradual (7 días).  Sospecha de <b>edema cerebral</b> : - considerar hiperventilación terapéutica y tto. hiperosmolar. - dosis altas <b>metilprednisolona</b> (1 a 2g c/24h si es necesario) Reducción gradual según clínicamente indicado. - ciclofosfamida 1,5 g/m <sup>2</sup> .	<b>Dexametasona</b> 20 mg IV c/6h.  Si NO mejoría tras 24h o empeoramiento de la toxicidad: <b>Metilprednisolona</b> Dosis altas 1 a 2g, repitiendo c/24h si es necesario. Reducción gradual según clínicamente indicado. Considerar ciclofosfamida 1,5 g/m <sup>2</sup> .  Sospecha de <b>edema cerebral</b> : - considerar hiperventilación terapéutica y tto. hiperosmolar. - dosis altas <b>metilprednisolona</b> (1 a 2g c/24h si es necesario) Reducción gradual según clínicamente indicado. - ciclofosfamida 1,5 g/m <sup>2</sup> .

<sup>a</sup> No se recomiendan corticosteroides para cefaleas aisladas Grado 2 ó 3.

tto: tratamiento; c/: cada

En la siguiente tabla se muestra la **graduación de la toxicidad neurológica asociada a la terapia celular** (*immune-effector cell associated neurotoxicity síndrome* [ICANS]), de la Sociedad Americana de Trasplante y Terapia Celular (ASTCT, por sus siglas en inglés).

	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Escala ICE <sup>a</sup>	7-9	3-6	0-5	0 (paciente inconsciente, incapaz de realizar la escala ICE)
Nivel de conciencia <sup>b</sup>	Despierto	Responde a la voz	Responde únicamente a estímulo táctil	Inconsciente o requiere de estímulo táctil vigoroso o repetitivo Estupor o coma
Convulsiones	NA	NA	Cualquier tipo de convulsión (focal o generalizada) que se resuelve rápidamente, o crisis no convulsiva (EEG) que se resuelve sin intervención	Convulsiones prolongadas (>5 min) que amenazan la vida; o convulsiones (clínicas o eléctricas) repetitivas sin retorno a la situación basal entre ellas
Déficit motor <sup>c</sup>	NA	NA	NA	Debilidad focal motora (p. ej. hemiparesia o paraparesia)
Elevación PIC/ edema cerebral	NA	NA	Edema cerebral focal/local detectado por imagen <sup>d</sup>	Edema cerebral difuso por imagen; postura descerebrada o decorticada; o parálisis del VI par craneal; o papiledema; o tríada de Cushing

**EEG:** electroencefalograma; **ICE:** escala de valoración de encefalopatía (*Immune effector Cell-associated Encephalopathy*, ICE score); **PIC:** presión intracraneal

<sup>a</sup> Un paciente con puntuación ICE de 0 puede ser clasificado como ICANS de Grado 3 si está despierto con afasia global, o como ICANS de Grado 4 si no está inconsciente.

<sup>b</sup> El nivel de conciencia deprimido no debe ser atribuible a ninguna otra causa (por ejemplo, ninguna medicación sedante).

<sup>c</sup> Los temblores y el mioclono asociados a la terapia celular pueden calificarse según CTCAE v5.0, pero no influyen en la calificación de ICANS.

<sup>d</sup> 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 según CTCAE v5.0

Lee et al. 2019<sup>7</sup>

## Escala ICE:

		Puntuación
<b>Orientación</b>	Año, mes, ciudad, lugar	4
<b>Nominación</b>	Nombra 3 objetos (ejemplo: reloj, bolígrafo, botón)	3
<b>Respuesta a órdenes</b>	Obedece a órdenes (ejemplo: cierre los ojos y saque la lengua o muéstreme 2 dedos)	1
<b>Escritura</b>	Habilidad para escribir una frase sencilla	1
<b>Atención</b>	Contar para atrás desde 100 de 10 en 10	1

**ICE:** escala de valoración de encefalopatía (immune effector Cell-associated Encephalopathy, ICE score)

Lee et al. 2019<sup>7</sup>

## SLC y Toxicidad neurológica concurrentes

Se puede producir durante el SLC una reacción adversa neurológica concurrente y viceversa.

### • Sospecha de NT durante SLC:

- Tratar activamente el SLC de acuerdo con las recomendaciones anteriores
- Descartar otras causas de síntomas neurológicos.
- Tratar la toxicidad según lo descrito en el apartado “Clasificación y manejo de la toxicidad neurológica”.
- Tratamiento de apoyo en cuidados intensivos si la NT es grave o potencialmente mortal.

### • Sospecha de SLC durante NT:

- Tratar la toxicidad según lo descrito en el apartado “Clasificación y manejo del SLC”.
- Aplicar la intervención más radical de las dos reacciones.

## Linfocitosis hemofagocítica (LHH)/ Síndrome de activación de macrófagos (SAM)

La LHH secundaria o SAM es un síndrome hiperinflamatorio potencialmente mortal<sup>7</sup> cuyos síntomas han de monitorizarse estrechamente.

Entre sus síntomas se encuentran: fiebre sostenida, hiperferritinemia, pancitopenia, coagulopatía intravascular diseminada e insuficiencia hepática<sup>9</sup>.

Se han descrito casos de LHH/SAM tras la terapia celular CART, donde resulta complicado diferenciarlo del SLC<sup>8</sup> tardío, ya que la fisiología de ambos síndromes puede solaparse. Puede darse de forma simultánea con el SLC; en el estudio karMMA fue una de las reacciones Gr $\geq$ 3 asociadas con el SLC.

Para diferenciar entre SLC y LHH/SAM, suelen utilizarse los niveles de ferritina, fibrinógeno y triglicéridos<sup>9</sup>.

El tratamiento del SAM se debe administrar conforme a las guías clínicas.

Se recomienda una **intensificación temprana** (p. ej., mayor dosis de corticosteroides, inhibidores de citoquinas alternativos, terapias anti-linfocitos T [Anakinra; anti-IL1]) en pacientes que presenten LHH/SAM cuyo grado no haya mejorado en las 12 horas siguientes a las intervenciones de primera línea.

## Otras toxicidades

	Comentarios	Monitorización	Manejo
<b>Citopenias prolongadas</b>	Pueden producirse tras la quimioterapia de linfodepleción y la infusión de Abecma, y prolongarse varias semanas.	Hemogramas antes y tras la infusión de Abecma a criterio clínico.	Factores de crecimiento de granulocitos (G-CSF) y transfusiones de sangre, según las guías clínicas.
<b>Neutropenia febril</b>	Se debe evaluar la posibilidad de infección.		Antibióticos de amplio espectro, líquidos y otros tratamientos complementarios según esté médicamente indicado <sup>a</sup> .
<b>Infecciones</b>	Tras la infusión de Abecma se han observado infecciones graves, (Gr $\geq 3$ , en el 18% de los pacientes del KarMMA) incluso potencialmente mortales o mortales. Se han descrito casos de infección por citomegalovirus (CMV) que han derivado en neumonía y muerte.	Antes y tras la infusión de Abecma.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antibióticos profilácticos y/o terapéuticos administrados conforme a las guías clínicas.</li> <li>- En el caso de infección por CMV, tratamiento según las guías clínicas.</li> </ul>
<b>Reactivación viral</b>	En pacientes tratados con fármacos anti-BCMA se puede producir reactivación del VHB pudiendo originar hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y muerte.	Vigilancia y profilaxis en pacientes con anticore VHB.	
<b>Hipogammaglobulinemia</b>	Pueden darse casos de aplasia de linfocitos B y CP e hipogammaglobulinemia. Mediana de tiempo de aparición: 100 días (intervalo 15-326 días).	Niveles de inmunoglobulinas tras la infusión de Abecma según protocolo hasta recuperación.	Tratamiento conforme a las guías clínicas, incluyendo precauciones frente a infecciones, profilaxis con antibióticos o antivirales y reemplazo de inmunoglobulinas.
<b>Neoplasias secundarias</b>		Seguimiento de por vida.	En caso de detectarse, contactar con la compañía (recogida de muestras para analizar).
<b>Reacciones de hipersensibilidad</b>	Pueden darse reacciones alérgicas. p. ej. anafilaxia debido al DMSO.	<p>Observar estrechamente a los pacientes que no hayan sido expuestos previamente al DMSO.</p> <p>Controlar, antes, durante (c/10min) y tras la infusión (c/1h durante 3 h):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- las constantes vitales (presión sanguínea, frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno).</li> <li>- aparición de cualquier síntoma.</li> </ul>	

<sup>a</sup> se debe evaluar la posibilidad de infección incluso durante el periodo de desarrollo del SLC



## Interacciones con otros medicamentos

Abecma no debe mezclarse con otros medicamentos (no hay estudios de compatibilidad).

- Interacciones con agentes que inhiben/activan la función de los linfocitos T:  
No hay estudios sobre interacciones.
- Interacciones con vacunas vivas.  
No se ha estudiado la seguridad de este tipo de vacunas ni durante ni tras el tratamiento con Abecma.  
No se recomienda el uso de estas vacunas en al menos 6 semanas previas al inicio de la quimioterapia de linfodepleción, durante el tratamiento con Abecma y hasta la recuperación inmunológica tras el mismo.

## Conclusiones

- Abecma ofrece una alternativa terapéutica para los pacientes con MMRR triple refractario/expuesto, cuyo pronóstico es muy desfavorable.
- Abecma consiste en un tratamiento de una única dosis mediante infusión intravenosa.
- Entre los efectos adversos frecuentes tras la administración de Abecma se encuentra el SLC y la NT por lo que se recomienda disponer de tocilizumab para su manejo.  
Otros efectos adversos frecuentes incluyen citopenias prolongadas, infecciones y neutropenia febril.

## Referencias

1. EMA. Abecma (idecabtagén vicleucel)- EPAR- Ficha técnica . 2021 (Last updated- ) . [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abecma-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abecma-epar-product-information_es.pdf) [updated 08-12-2021].
2. Podar K, Leleu X. Relapsed/Refractory Multiple Myeloma in 2020/2021 and Beyond. *Cancers (Basel)*. 2021;13(20).
3. Anderson LD, Jr. Idecabtagene vicleucel (ide-cel) CART-cell therapy for relapsed and refractory multiple myeloma. *Future Oncol*. 2022;18(3):277-89.
4. Mikhael J. Treatment Options for Triple-class Refractory Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020;20(1):1-7.
5. Riegler LL, Jones GP, Lee DW. Current approaches in the grading and management of cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Therapeutics and clinical risk management*. 2019;15:323-35.
6. Munshi NC, Anderson LD, Jr., Shah N, Madduri D, Berdeja J, Lonial S, et al. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2021;384(8):705-16.
7. Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(4):625-38.
8. Sandler RD, Tattersall RS, Schoemans H, Greco R, Badoglio M, Labopin M, et al. Diagnosis and Management of Secondary HLH/MAS Following HSCT and CAR-T Cell Therapy in Adults; A Review of the Literature and a Survey of Practice Within EBMT Centres on Behalf of the Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and Transplant Complications Working Party (TCWP). *Front Immunol*. 2020;11:524.
9. Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, Cron RQ. The Immunology of Macrophage Activation Syndrome. *Frontiers in immunology*. 2019;10:119-.

