

# CARVYKTI<sup>®</sup>

# MANUAL DE MANEJO

---

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

Para mayor información sobre el perfil de seguridad, consultar secciones 4.4 y 4.8 de la ficha técnica de CARVYKTI<sup>®</sup>

**Johnson  
& Johnson**

 **LEGEND**  
BIOTECH

CARVYKTI<sup>®</sup> se ha desarrollado en colaboración de Legend Biotech.  
© Janssen-Cilag S.A. es el responsable editorial de este material.

**CARVYKI®** es una **inmunoterapia** de linfocitos T autólogos modificados genéticamente dirigidos **contra BCMA** [antígeno de maduración de los linfocitos B (por sus siglas en inglés)], que requiere la reprogramación de los linfocitos T del propio paciente con un transgén que codifica un receptor antigénico quimérico (CAR) que identifica y elimina las células que expresan el BCMA.<sup>1</sup>

El BCMA se expresa principalmente en la superficie de las células de línea B malignas del mieloma múltiple, así como en los linfocitos B y en las células plasmáticas en fase tardía.<sup>1</sup>

La proteína **CAR de CARVYKI®** presenta **dos anticuerpos de dominio único dirigidos al BCMA** que se han diseñado para conferir una **alta avidéz** contra el BCMA humano, un dominio coestimulador 4 1BB y un dominio citoplásmico de señalización de CD3-zeta (CD3ζ).<sup>1</sup>

Al unirse a las células que expresan BCMA, el CAR promueve la activación y expansión de los linfocitos T y la eliminación de las células con expresión de BCMA.<sup>1</sup>

CARVYKI® está **indicado** para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario que han recibido **al menos un tratamiento previo**, incluidos un agente inmunomodulador y un inhibidor del proteasoma, han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento y son refractarios a lenalidomida.<sup>1</sup>

El tratamiento consiste en **una dosis única para perfusión** que contiene una dispersión de linfocitos T-CAR positivos viables en una bolsa de perfusión.<sup>1</sup>

Además de los linfocitos T, puede haber presentes células citotóxicas naturales (*natural killer*, NK por sus siglas en inglés).<sup>1</sup>

La **composición celular y el número de células final** dependen del **peso corporal** del paciente y **varían entre lotes** de pacientes individuales.<sup>1</sup>

La dosis prevista es de **0,75 × 10<sup>6</sup> linfocitos T-CAR positivos viables/kg de peso corporal** (sin superar 1 × 10<sup>8</sup> linfocitos T-CAR positivos viables).<sup>1</sup>

Pacientes de 100 kg o menos: 0,5 - 1 × 10<sup>6</sup> linfocitos T-CAR positivos viables/kg de peso corporal.  
Pacientes de más de 100 kg: 0,5 - 1 × 10<sup>8</sup> linfocitos T-CAR positivos viables (no basado en el peso).<sup>1</sup>

El medicamento se acondiciona en una bolsa de perfusión que contiene una dispersión celular para perfusión de **3,2x10<sup>6</sup> a 1x10<sup>8</sup> linfocitos T-CAR positivos viables** suspendidos en una solución de crioprotector.<sup>1</sup>

Una bolsa de perfusión contiene **30 ml o 70 ml** de dispersión para perfusión.<sup>1</sup>

Es una dispersión de incolora a blanca, con tonalidades de blanco, amarillo y rosado.<sup>1</sup>

*La información cuantitativa del medicamento, incluida la concentración total de células viables, el volumen de dispersión, el número total de linfocitos CAR positivos por bolsa y la dosis suministrada se presenta en la ficha de información del lote que se puede encontrar dentro del recipiente criogénico utilizado para el transporte de CARVYKI®.*<sup>1</sup>

CARVYKI® debe administrarse en un centro de tratamiento cualificado.<sup>1</sup>

El tratamiento se debe iniciar bajo la dirección y supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas y que haya recibido formación para la administración y el control de pacientes tratados con CARVYKI®.<sup>1</sup>

La **leucaféresis** consiste en extraer, de la sangre periférica del paciente, células mononucleares autólogas, tras lo cual se empaquetan y envían a las instalaciones de fabricación de células CAR-T.<sup>2</sup>

La leucaféresis puede durar de 3 a 6 horas y puede ser necesario repetirla.<sup>2</sup>

Hay que tener en cuenta que los pacientes deben someterse a un **periodo de lavado** de ciertos medicamentos antes de someterse a la leucaféresis.<sup>2</sup>

**Previo a leucaféresis:**

La mayoría recomienda un período de lavado de **2 semanas antes de la leucaféresis** (después de la terapia “holding”) cuando sea posible.<sup>3</sup>

**IP, IMiD, anticuerpo monoclonal, corticosteroide o cualquier combinación** de estos fármacos: cuando se usan como “terapia holding” antes de la colecta de células T, recomendamos un período de lavado de 2 semanas entre la última dosis del agente convencional y la aféresis de células mononucleares para la fabricación de células CAR T.<sup>4</sup>

Los **biespecíficos “T-cell engaging” (TCE)** deben, en general, evitarse como terapia “holding” si es posible. Si tal secuencia es la mejor opción para el paciente, apunte a un período de lavado mínimo de 4 semanas entre la última dosis del TCE y la leucaféresis. Considere la colecta de células T antes de la iniciación del TCE.<sup>4</sup>

**Evite los alquilantes de alta dosis y la bendamustina** en pacientes para quienes la próxima terapia probablemente sea células CAR-T y/o un TCE.<sup>4</sup>

Tipo de tratamiento	Recomendaciones EBMT/EHA	Comentarios
Trasplante alogénico de células hematopoyéticas	Los pacientes deben estar libres de inmunosupresión y de la EICH	Se recomienda un mínimo de 1 mes con el requisito de estar libre de EICH y de inmunosupresión.
Infusión de linfocitos del donante (DLI)	≥4 semanas	6-8 semanas puede ser más seguro para descartar EICH
Quimioterapia en dosis altas	3-4 semanas	Requerida la recuperación de citopenias
Terapia intratecal	1 semana	
Fármacos citotóxicos/antiproliferativos de acción corta	3 días	Requerida la recuperación de citopenias
Corticosteroides sistémicos	Un mínimo de 3 días pero lo ideal 7	ALC ≥ 0,2 x 10 <sup>9</sup> /l está recomendado

ALC: Recuento absoluto de linfocitos (por sus siglas en inglés); EBMT: Sociedad Europea de Trasplante de Sangre y Médula Ósea (European Society for Blood and Marrow Transplantation); EHA: Asociación Europea de Hematología (European Haematology Association); EICH: Enfermedad Injerto Contra Huésped.

Tabla 4 traducida de Hayden, *et al.* 2021. *Annals of Oncology*, 33(3), 259-275.<sup>5</sup>

Antes de Aféresis	Recomendaciones EBMT/EHA	Comentarios
Estado funcional	ECOG <2, Karnofsky >60%	Según el criterio del profesional encargado de la leucaféresis
Intervalo tras exposición a quimioterapia	Permitir tiempo suficiente para la recuperación tras quimioterapia citotóxica/inmunosupresión/esteroides (ver Tabla 4 para periodos de lavado)	Se requiere una recuperación medular adecuada tras la quimioterapia previa
Intervalo tras exposición a esteroides	Un mínimo de 3 días antes de la leucaféresis. Idealmente, 7 días para minimizar el impacto sobre la leucaféresis	Se permiten dosis fisiológicas de reemplazo de hidrocortisona; también se permiten esteroides tópicos e inhalados
Saturación de oxígeno en sangre	≥92% en aire ambiente	
Serologías para hepatitis B, hepatitis C, VIH, sífilis y HTLV	Deben realizarse dentro de los 30 días previos a la leucaféresis. Los resultados deben estar disponibles en el momento de la recolección y el envío. Obligatorio en algunos países	En algunos países, solo se requiere test serológico; la prueba de ácido nucleico (NAT) no es necesaria si todos los tests serológicos son negativos
PCR para COVID-19	No es una contraindicación en pacientes asintomáticos. Contraindicación en pacientes sintomáticos	El médico de aféresis y la planta de fabricación deben ser informados si la PCR es positiva
Vacunación contra COVID-19	Recomendada	Aunque los datos son limitados, se recomienda vacunar a los pacientes contra COVID-19, si es posible, antes del ingreso para CAR-T
Electrolitos estándar y función renal	Requeridos	La leucaféresis puede complicarse por desequilibrios electrolíticos y cambios de volumen durante el procedimiento
Hemoglobina	Hemoglobina >80 g/l recomendada Hematocrito >0.24 recomendado	Para favorecer un buen interfaz durante la leucaféresis
Recuento absoluto de linfocitos (ALC)	≥0.2 x 10 <sup>9</sup> /l recomendado	Recuentos bajos indican recuperación hematológica insuficiente y pueden predecir fallo de producción. Se requiere un recuento mayor en niños pequeños. Nota: se recomienda un recuento mínimo de 0.2 x 10 <sup>9</sup> /l de células CD3+
Recuento plaquetario	>30 x 10 <sup>9</sup> /l recomendado	Transfundir según necesidad, especialmente para la colocación de un catéter central previo a la leucaféresis
Hemograma completo (FBC)	Debe repetirse al final del procedimiento de aféresis	La aféresis puede eliminar más del 30% de las plaquetas circulantes

CAR-T: células T con receptor de antígeno quimérico; COVID-19: enfermedad por coronavirus 2019; EBMT: Sociedad Europea de Trasplante de Sangre y Médula Ósea (European Society for Blood and Marrow Transplantation); ECOG: Grupo Oncológico Cooperativo del Este (Eastern Cooperative Oncology Group); EHA: Asociación Europea de Hematología (European Haematology Association); HTLV: virus linfotrópico de células T humanas (HTLV, por sus siglas en inglés); VIH: virus de la inmunodeficiencia humana (HIV, por sus siglas en inglés).

Tabla 3 traducida de Hayden *et al.* 2021. *Annals of Oncology*, 33(3), 259-275.<sup>5</sup>

Los **marcadores de enfermedades infecciosas** deben analizarse en sangre periférica dentro de los **30 días previos** a la leucaféresis (con **resultados disponibles el día del envío**).<sup>5</sup>

## TERAPIA PUENTE

Considere la administración de un **tratamiento puente** a elección del facultativo antes de la perfusión con CARVYKTI® para **reducir la carga tumoral** o estabilizar la enfermedad.<sup>1</sup>

La **terapia puente**, administrada en las 4-6 semanas **entre la leucaféresis y la administración de CAR-T**, tiene como objetivo **reducir la carga de la enfermedad** y, al hacerlo, **aumentar la eficacia de CAR-T**, **mejorar la intención de tratar y reducir la inmunotoxicidad**.<sup>5</sup>

La terapia puente puede ser administrada en el centro CAR-T o en el centro referidor, siempre que haya una comunicación clara respecto a la estrategia de terapia puente seleccionada, la gestión de complicaciones y la programación de la terapia puente en relación con la admisión para administración de la terapia CAR-T, teniendo en cuenta los períodos de lavado recomendados.<sup>5</sup>

### Periodos de lavado de la terapia puente / previo a linfodepleción:

La mayoría recomienda un período de lavado de **2 semanas antes de la linfodepleción** (después de la terapia puente), para evitar problemas con la disfunción de las células T y las citopenias.<sup>3</sup>

La terapia con biespecíficos TCE es razonable como terapia puente, particularmente si se dirige a un antígeno diferente al de las células CAR T.<sup>4</sup>

Tabla 5. Período de lavado entre la terapia puente y el inicio del acondicionamiento LD (opinión de expertos)		
Tipo de terapia	Recomendaciones EBMT/EHA	Comentarios
Quimioterapia en dosis altas	3-4 semanas	Para evitar toxicidad adicional y citopenias prolongadas
Terapia intratecal	1 semana	Para evitar toxicidad adicional
Fármacos citotóxicos/antiproliferativos de acción corta	3 días	Para evitar toxicidad adicional
Radioterapia	1 semana (2 semanas para pulmón)	Para evitar toxicidad adicional
Inhibidores de la tirosina kinasa (TKI)	3 días	Para evitar toxicidad adicional

EBMT: Sociedad Europea de Trasplante de Sangre y Médula Ósea (European Society for Blood and Marrow Transplantation); EHA: Asociación Europea de Hematología (European Haematology Association); LD: Linfodepleción.

Tabla 5 traducida de Hayden, *et al.* 2021. *Annals of Oncology*, 33(3), 259-275.<sup>5</sup>

## RECEPCIÓN DEL MEDICAMENTO

CARVYKTI® debe conservarse y transportarse en la fase vapor del nitrógeno líquido ( $\leq -120^\circ\text{C}$ ) y debe permanecer congelado hasta que el paciente esté listo para el tratamiento, a fin de garantizar la disponibilidad de células viables para administrarlas al paciente.<sup>1</sup>

CARVYKTI® debe permanecer todo el tiempo a  $\leq -120^\circ\text{C}$ , hasta el momento de descongelar el contenido de la bolsa para la perfusión. El medicamento descongelado no se debe agitar, volver a congelar o refrigerar.<sup>1</sup>

Conservar la bolsa de perfusión en el recipiente criogénico de aluminio.<sup>1</sup>

CARVYKTI® debe transportarse dentro de la instalación en recipientes cerrados, a prueba de rotura y a prueba de fugas.<sup>1</sup>

Los profesionales sanitarios que manipulen CARVYKTI® deben tomar las precauciones adecuadas (usar guantes, ropa de protección y protección ocular) para evitar la posible transmisión de enfermedades infecciosas.<sup>1</sup>

Consulte el Manual de recepción y almacenamiento del medicamento CAR-T ciltacabtagén autoleucl (*cilta-cel*) para más información.

## LINFODEPLECIÓN

Antes del tratamiento con CARVYKTI®, se debe administrar un **régimen de linfodepleción con ciclofosfamida 300 mg/m<sup>2</sup> intravenosa y fludarabina 30 mg/m<sup>2</sup> intravenosa**, todos los días, durante **3 días**.<sup>1</sup>

Es necesario confirmar la disponibilidad de CARVYKTI® antes de iniciar el régimen de linfodepleción.<sup>1</sup>

El régimen de linfodepleción se debe retrasar si el paciente presenta reacciones adversas graves del tratamiento puente anterior (incluida una infección activa que sea significativa desde un punto de vista clínico, toxicidad cardíaca y toxicidad pulmonar).<sup>1</sup>

La **perfusión de CARVYKTI®** se debe administrar de **5 a 7 días después de iniciar el régimen de linfodepleción**.<sup>1</sup>

Si la resolución de las toxicidades a causa del régimen de linfodepleción a grado 1 o inferior requiere más de 14 días, lo que ocasiona retrasos en la administración de CARVYKTI®, el régimen de linfodepleción se debe volver a administrar tras un mínimo de 21 días después de la primera dosis del primer régimen de linfodepleción.<sup>1</sup>

## EVALUACIÓN CLÍNICA PREVIA A LA PERFUSIÓN

La perfusión de CARVYKTI® se debe retrasar si el paciente presenta alguna de las siguientes situaciones:

- ▶ Infección activa clínicamente significativa o trastornos inflamatorios<sup>1</sup>
- ▶ Toxicidades no hematológicas de grado  $\geq 3$  a causa del régimen de linfodepleción con ciclofosfamida y fludarabina, excepto náuseas, vómitos, diarrea o estreñimiento de grado 3. La perfusión de CARVYKTI® se debe retrasar hasta que estos acontecimientos se resuelvan a grado  $\leq 1$
- ▶ Enfermedad de injerto contra huésped activa<sup>1</sup>

Se debe proporcionar un tratamiento profiláctico y terapéutico adecuado para las infecciones y garantizar la resolución completa de cualquier infección activa antes de realizar la perfusión de CARVYKTI®.<sup>1</sup>

Se deben supervisar los recuentos celulares sanguíneos antes y después de la perfusión de CARVYKTI®.<sup>1</sup>

Se debe realizar una **evaluación neurológica** basal (de acuerdo con los procedimientos normalizados de trabajo locales), para poder detectar cualquier cambio en la función cognitiva o conductual, o bien la aparición de cualquier otro signo neurológico nuevo tras la infusión de las células CAR-T. Las debe determinar un **neurólogo** y deben estar adaptadas al paciente.<sup>6</sup>

Pueden incluir<sup>7</sup>:

- ▶ Pruebas de detección de disfunción cognitiva (p. ej., evaluación cognitiva de Montreal [MOCA], mini examen de estado mental [MMSE] o encefalopatía asociada a las células efectoras inmunitarias [ICE])<sup>6</sup>
- ▶ Exploración mediante imágenes de resonancia magnética (RM)<sup>6</sup>
- ▶ Exploración mediante tomografía axial computarizada (TAC)<sup>6</sup>
- ▶ Electroencefalograma.<sup>6</sup>

## DÍA 1: PERFUSIÓN CARVYKTI®

### PREMEDICACIÓN

Los siguientes medicamentos previos a la perfusión se deben administrar a todos los pacientes de **30 a 60 minutos antes** de iniciar la perfusión de CARVYKTI®:

- ▶ **Antipirético** (paracetamol oral o intravenoso de 650 a 1.000 mg).<sup>1</sup>
- ▶ **Antihistamínico** (difenhidramina oral o intravenosa de 25 a 50 mg o equivalente).<sup>1</sup>

Se debe evitar el uso profiláctico de corticoides sistémicos, ya que pueden interferir con la actividad de CARVYKTI®.<sup>1</sup>

**Antes de la perfusión**, el centro de tratamiento cualificado debe tener disponible **al menos 1 dosis de tocilizumab** para usarla en caso de síndrome de liberación de citocinas (SLC) y acceso a otra dosis en un plazo de 8 horas tras la dosis anterior.<sup>1</sup>

En el caso excepcional de que no hubiera tocilizumab debido a un desabastecimiento que apareciera en el listado de desabastecimientos de la Agencia Europea de Medicamentos, antes de la perfusión se deben tener medidas alternativas adecuadas para el tratamiento del SLC en lugar de tocilizumab.<sup>1</sup>

Debe estar disponible un equipo de emergencia antes de la perfusión y durante el período de recuperación.<sup>1</sup>

### PREPARACIÓN PREVIA A LA ADMINISTRACIÓN

Antes de preparar CARVYKTI®, se debe **confirmar la identidad del paciente** comparándola con los identificadores del paciente del recipiente criogénico de CARVYKTI® y de la ficha de información del lote.<sup>1</sup>

La bolsa de perfusión de CARVYKTI® no se debe sacar del recipiente criogénico si la información específica del paciente de la etiqueta no coincide con el paciente previsto.<sup>1</sup>

Una vez confirmada la identificación del paciente, la bolsa de perfusión de CARVYKTI® se saca del recipiente criogénico.<sup>1</sup>

La bolsa de perfusión se debe inspeccionar para comprobar que no haya ningún daño en la integridad del envase tales como roturas o grietas tanto antes como tras la descongelación.<sup>1</sup>

No administre el producto si la bolsa presenta daños y póngase en contacto con Johnson&Johnson.<sup>1</sup>

El medicamento se debe **administrar inmediatamente después de la descongelación** y la perfusión debe finalizar en las 2,5 horas posteriores a la descongelación.<sup>1</sup>

El momento de descongelación y de la perfusión de CARVYKTI® se debe coordinar; la hora de la perfusión se debe confirmar con antelación y la hora de inicio de la descongelación se debe ajustar de forma que CARVYKTI® esté disponible para la perfusión cuando el paciente esté preparado.<sup>1</sup>

Una vez descongelado: máximo 2,5 horas a temperatura ambiente (20 °C a 25 °C).<sup>1</sup>

### DESCONGELACIÓN

Antes de descongelarse, la bolsa de perfusión se debe colocar dentro de una bolsa de plástico con cierre hermético.<sup>1</sup>

CARVYKTI® se debe descongelar a 37 °C ± 2 °C mediante un baño maría o un dispositivo de descongelación en seco, hasta que no se vea hielo en la bolsa de perfusión. El tiempo total desde el inicio de la descongelación hasta su finalización no debe superar los 15 minutos.<sup>1</sup>

La bolsa de perfusión se debe sacar de la bolsa de plástico con cierre hermético y secarse con un paño. El contenido de la bolsa de perfusión se debe mezclar suavemente para dispersar el material celular aglomerado. Si se observan células aglomeradas, siga mezclando suavemente el contenido de la bolsa. Las pequeñas aglomeraciones de material celular se deben dispersar manualmente con suavidad. CARVYKTI® no debe ser prefiltrado en un recipiente diferente, lavado, centrifugado y/o vuelto a suspender en nuevos medios antes de la perfusión.<sup>1</sup>

Una vez descongelado, el medicamento no se debe volver a congelar ni refrigerar.<sup>1</sup>

### ADMINISTRACIÓN

CARVYKTI® es exclusivamente para un único uso autólogo.<sup>1</sup>

Antes de la perfusión y durante el período de recuperación, asegúrese de que haya disponible tocilizumab y un equipo de emergencia.<sup>1</sup>

Confirme la identidad del paciente con los identificadores del paciente de la bolsa de perfusión de CARVYKTI® y de la hoja de información del lote. No perfunda CARVYKTI® si la información en la etiqueta específica del paciente no coincide con el paciente previsto.<sup>1</sup>

Una vez descongelado, se debe administrar el contenido íntegro de la bolsa de CARVYKTI® mediante **perfusión intravenosa** en un plazo de 2,5 horas a temperatura ambiente (20 °C a 25 °C), utilizando equipos de perfusión equipados con un filtro en línea.<sup>1</sup>

La perfusión suele durar **menos de 60 minutos**.<sup>1</sup>

NO utilice un filtro de leucodepleción.

Mezcle suavemente el contenido de la bolsa durante la perfusión de CARVYKTI® para dispersar los agregados celulares.<sup>1</sup>

Una vez perfundido todo el contenido de la bolsa del producto, enjuague la vía de administración, incluido el filtro en línea, con una solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) para garantizar que se administra todo el medicamento.<sup>1</sup>

### HIPERSENSIBILIDAD

CARVYKTI® contiene de forma residual dimetilsulfóxido (DMSO) y kanamicina.<sup>1</sup>

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes durante 2 horas tras la perfusión para detectar signos y síntomas de una reacción grave.<sup>1</sup>

Se debe tratar rápidamente y manejar a los pacientes de manera adecuada en función de la gravedad de la reacción de hipersensibilidad.<sup>1</sup>

### EXPOSICIÓN ACCIDENTAL

En caso de exposición accidental, deben seguirse las directrices locales sobre la manipulación de materiales de origen humano. Las superficies de trabajo y los materiales que hayan podido estar en contacto con CARVYKTI® deben descontaminarse con un desinfectante adecuado.<sup>1</sup>

### PRECAUCIONES EN LA ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

El medicamento no utilizado y todo el material que haya estado en contacto con CARVYKTI® (residuos sólidos y líquidos) deben manipularse y eliminarse como residuos potencialmente infecciosos de conformidad con las orientaciones locales sobre la manipulación de material de origen humano.<sup>1</sup>

## MONITORIZACIÓN

Se debe **monitorizar** a los pacientes diariamente durante 14 días después de la perfusión de CARVYKI® en un centro cualificado y luego periódicamente durante otras 2 semanas adicionales después de la perfusión de CARVYKI® para detectar signos y síntomas de SLC (Síndrome de Liberación de Citocinas), acontecimientos neurológicos y otras toxicidades.<sup>1</sup>

Se debe advertir a los pacientes que deben permanecer cerca de un centro cualificado durante al menos 4 semanas después de la perfusión.<sup>1</sup>

La **detección temprana y un tratamiento agresivo** del SLC o del ICANS [síndrome de neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunitarias (por sus siglas en inglés)] pueden ser importantes para **prevenir** que la toxicidad neurológica se produzca o empeore.<sup>1</sup>

### SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE CITOCINAS (SLC)

La **mediana de tiempo** desde la perfusión de CARVYKI® (día 1) hasta el inicio del SLC fue de **7 días** (intervalo: 1 a 23 días).<sup>1</sup>

Aproximadamente el 83 % de los pacientes experimentaron la aparición de SLC después del día 3 tras recibir la perfusión de CARVYKI®.<sup>1</sup>

*En casi todos los casos, la duración del SLC fue de 1 a 18 días (mediana de duración, 4 días). El 89% de los pacientes tuvo una duración del SLC de ≤ 7 días.<sup>1</sup>*

Los signos y síntomas clínicos del SLC pueden incluir, entre otros, fiebre (con o sin tiritona), escalofríos, hipotensión, hipoxia y enzimas hepáticas aumentadas.<sup>1</sup>

Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes para detectar signos o síntomas de estos acontecimientos, fiebre incluida.<sup>1</sup>

Se debe aconsejar a los pacientes que soliciten atención médica de inmediato si en algún momento presentan signos o síntomas de SLC.<sup>1</sup>

Los **factores de riesgo** del SLC grave incluyen una carga tumoral elevada antes de la perfusión, infección activa y fiebre de inicio precoz o fiebre persistente después de 24 horas de tratamiento sintomático.<sup>1</sup>

En el caso de los pacientes con una carga tumoral elevada antes de la perfusión, fiebre de inicio precoz o fiebre persistente después de 24 horas, se debe considerar el **uso temprano de tocilizumab**.<sup>1</sup>

Al primer signo de SLC, se debe evaluar inmediatamente al paciente para ver si necesita hospitalización y tratamiento de soporte, se debe instaurar tocilizumab o tocilizumab y corticoides tal y como se indica en la tabla 1 a continuación.<sup>1</sup>

Se deben tener en cuenta las pruebas analíticas para monitorizar la coagulación intravascular diseminada (CID), los parámetros hematológicos y la función pulmonar, cardíaca, renal y hepática.<sup>1</sup>

El uso de factores de crecimiento mieloides, en particular el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), se debe evitar durante el SLC.<sup>1</sup>

## Guía para la clasificación y el manejo de SLC<sup>1</sup>

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

<sup>a</sup>Basado en el sistema de clasificación ASTCT 2019 (Lee *et al*, 2019<sup>7</sup>), modificado para incluir toxicidad orgánica.

<sup>b</sup>Consulte la ficha técnica de tocilizumab para más detalles. Considere medidas alternativas (ver secciones 4.2 y 4.4 de la ficha técnica).

<sup>c</sup>Atribuido al SLC. Es posible que no siempre haya fiebre al mismo tiempo que hipotensión o hipoxia, ya que puede estar enmascarada por intervenciones como los antipiréticos o tratamiento con anticitocinas (p. ej., tocilizumab o esteroides). La ausencia de fiebre no debe afectar a la decisión que se tome para el manejo del SLC. En este caso, el manejo del SLC se debe realizar en función de la hipotensión y/o la hipoxia y del síntoma más grave que no sea atribuible a ninguna otra causa.

<sup>d</sup>Se puede considerar la administración de anticuerpos monoclonales dirigidos frente a citocinas (por ejemplo, anti-IL1 como anakinra) para el SLC que no responde al tratamiento, en base a la práctica clínica del centro.

<sup>e</sup>La cánula nasal de bajo flujo es de ≤ 6 l/min; la cánula nasal de alto flujo es de > 6 l/min.

<sup>f</sup>Continuar administrando corticoides hasta que el acontecimiento sea de grado 1 o menos; reducir gradualmente los esteroides si la exposición total a corticoides es superior a 3 días.

**ASTCT:** Sociedad americana de trasplante y terapia celular (por sus siglas en inglés); **BiPAP:** dispositivo de presión positiva binivelada en las vías respiratorias (por sus siglas en inglés); **CPAP:** Presión positiva continua en la vía aérea (por sus siglas en inglés); **IL:** Interleucina; **IV:** Intravenosa; **SLC:** Síndrome de Liberación de Citocinas.

Tabla 1 extraída de la Ficha técnica de CARVYKI®<sup>1</sup>

Si se sospecha de toxicidad neurológica concurrente durante el SLC administrar:

- ▶ Corticoides según la intervención más agresiva basada en los grados de la toxicidad del SLC y neurológica de las tablas 1 y 2.<sup>1</sup>
- ▶ Tocilizumab según el grado del SLC de la tabla 1.<sup>1</sup>
- ▶ Medicación anticonvulsiva según la toxicidad neurológica de la tabla 2.<sup>1</sup>

Las complicaciones potencialmente mortales del SLC pueden incluir disfunción cardíaca, toxicidad neurológica y linfocitosis hemofagocítica (HLH, por sus siglas en inglés). Los pacientes que desarrollan HLH pueden tener un mayor riesgo de desarrollar hemorragia grave.<sup>1</sup>

Se debe considerar la evaluación de HLH en pacientes con SLC grave o que no respondan al tratamiento.<sup>1</sup>

Se pueden considerar otros anticuerpos monoclonales dirigidos contra citocinas (por ejemplo, anti-IL1 y/o anti-TNFα), o el tratamiento dirigido a la reducción y a la eliminación de los linfocitos CAR-T, en pacientes que presentan SLC en un grado elevado y HLH que sigan siendo graves o potencialmente mortales después de la administración previa de tocilizumab y corticoides.<sup>1</sup>

Las toxicidades neurológicas incluyeron ICANS, toxicidad motora y neurocognitiva (TMN) con signos y síntomas de parkinsonismo, síndrome de Guillain-Barré, neuropatías periféricas y parálisis de los pares craneales.<sup>1</sup>

Se debe advertir a los pacientes acerca de los signos y síntomas de estas toxicidades neurológicas y sobre la naturaleza tardía en la aparición de algunas de estas toxicidades.<sup>1</sup>

Se debe recomendar a los pacientes que busquen atención médica inmediata para una evaluación y manejo adicionales si se presentan signos o síntomas de alguna de estas toxicidades neurológicas en cualquier momento.<sup>1</sup>

Al primer signo de toxicidad neurológica, incluido el ICANS, se debe considerar la evaluación neurológica.<sup>1</sup>

Se deben descartar otras causas de los síntomas neurológicos.<sup>1</sup>

Proporcione cuidados intensivos y tratamiento de soporte para las toxicidades neurológicas graves o potencialmente mortales.<sup>1</sup>

**ICANS (SÍNDROME DE NEUROTOXICIDAD ASOCIADA A CÉLULAS INMUNOEFECTORAS)**

La **mediana de tiempo** desde la perfusión de CARVYKI® hasta la primera aparición de ICANS fue de **8 días** (intervalo: 2 a 15 días, excepto 1 paciente con aparición a los 26 días) y la mediana de duración fue de 3 días (intervalo: 1 a 29 días, excepto 1 paciente que tuvo un desenlace mortal posterior a los 40 días).<sup>1</sup>

Los **síntomas** incluyeron afasia, habla enlentecida, disgrafía, encefalopatía, disminución del nivel de consciencia y estado confusional.<sup>1</sup>

Durante cuatro semanas después de la perfusión, se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos o síntomas de ICANS.<sup>1</sup>

La **detección temprana y un tratamiento agresivo** del SLC o del ICANS pueden ser importantes para prevenir que la toxicidad neurológica se produzca o empeore.<sup>1</sup>

Al primer signo de ICANS, es necesario evaluar al paciente de inmediato para valorar su hospitalización e instaurar el tratamiento de soporte, como se indica en la tabla 2 a continuación.<sup>1</sup>

Siga supervisando a los pacientes para detectar signos y síntomas de toxicidad neurológica después de la recuperación del SLC y/o del ICANS.<sup>1</sup>

**Guía para el manejo de ICANS<sup>1</sup>**

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

Nota: El grado y el manejo del ICANS están determinados por el acontecimiento más grave (puntuación ICE, nivel de consciencia, convulsiones, hallazgos motores, elevación de la PIC/edema cerebral), no atribuible a ninguna otra causa.  
<sup>a</sup>Criterios de la ASTCT 2019 para la clasificación de la toxicidad neurológica (Lee *et al.*, 2019).  
<sup>b</sup>Si el paciente se puede despertar y se le puede realizar una evaluación de la encefalopatía asociada a células inmunoefectoras (ICE), evaluar como se indica a continuación en la tabla 3.  
<sup>c</sup>Todas las referencias a la administración de dexametasona son dexametasona o equivalente.  
<sup>d</sup>La hemorragia intracraneal con o sin edema asociado no se considera una característica de neurotoxicidad y se excluye de la clasificación de ICANS. Se puede clasificar según CTCAE v5.0.  
<sup>e</sup>Los temblores y las mioclonías asociados a los tratamientos con células inmunoefectoras se pueden clasificar según CTCAE v5.0, pero no influyen en la clasificación del ICANS.  
**EEG:** Electroencefalograma; **ICE:** Encefalopatía asociada a células inmunoefectoras; **ASTCT:** Sociedad americana de trasplante y terapia celular (por sus siglas en inglés); **CTCAE:** Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos; **ICANS:** Síndrome de neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunitarias (por sus siglas en inglés).

Tabla 2 extraída de la Ficha técnica de CARVYKI®<sup>1</sup>

**Evaluación de la encefalopatía asociada a células inmunoefectoras (ICE)**

Herramienta de la encefalopatía asociada a células inmunoefectoras (ICE)	
	Puntos
<b>Orientación:</b> orientación sobre el año, mes, ciudad, hospital	4
<b>Nominación:</b> nombrar 3 objetos (p. ej., señalar el reloj, bolígrafo, botón)	3
<b>Seguir órdenes:</b> (p. ej., "Levante 2 dedos" o "Cierre los ojos y saque la lengua")	1
<b>Escritura:</b> capacidad de escribir una oración normal	1
<b>Atención:</b> contar hacia atrás desde 100 de diez en diez	1

<sup>a</sup>Puntuación de la herramienta ICE: Puntuación 10: sin deterioro; Puntuación 7-9: ICANS de grado 1; Puntuación 3-6: ICANS de grado 2; Puntuación 0-2: ICANS de grado 3; Puntuación 0: el paciente no se puede despertar y no se le puede realizar una evaluación ICE: ICANS de grado 4.

**ICANS:** Síndrome de neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunitarias (por sus siglas en inglés)

Tabla 3 extraída de la Ficha técnica de CARVYKI®<sup>1</sup>

Si se sospecha de SLC concurrente durante el acontecimiento de la toxicidad neurológica, administrar:

- ▶ Corticoides según la intervención más agresiva basada en los grados de la toxicidad del SLC y neurológica de las tablas 1 y 2.<sup>1</sup>
- ▶ Tocilizumab según el grado del SLC de la tabla 1.<sup>1</sup>
- ▶ Medicación anticonvulsiva según la toxicidad neurológica de la tabla 2.<sup>1</sup>

## TOXICIDAD MOTORA Y NEUROCOGNITIVA CON SIGNOS Y SÍNTOMAS DE PARKINSONISMO (MNT)

Se observó un **grupo de síntomas** con un inicio variable, que abarcaba más de un dominio de síntomas, incluyendo el movimiento (p. ej., micrografía, temblor, bradicinesia, rigidez, postura encorvada, marcha arrastrando los pies), cognitivos (p. ej., pérdida de memoria, alteración de la atención, confusión) y cambios de personalidad (p. ej., expresión facial disminuida, afecto plano, facies parkinsoniana, apatía), a menudo con un inicio sutil (p. ej., micrografía, afecto plano), que en algunos pacientes progresó hasta la incapacidad para trabajar o cuidar de sí mismos.<sup>1</sup>

La mayoría de estos pacientes **presentaban una combinación de dos o más factores**, tales como una elevada carga tumoral al inicio (células plasmáticas de médula ósea  $\geq 80\%$  o componente monoclonal sérico  $\geq 5$  g/dl o cadena ligera libre en suero  $\geq 5.000$  mg/l), SLC de grado 2 o superior previo, ICANS previo y alta expansión y persistencia de células CAR-T.<sup>1</sup>

Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de parkinsonismo cuyo inicio se puede retrasar y manejarse con medidas de soporte.<sup>1</sup>

El tratamiento con levodopa/carbidopa (n = 4), no resultó eficaz para mejorar la sintomatología de estos pacientes.<sup>1</sup>

### ✓ Estrategias de mitigación

Para **minimizar el riesgo de MNTs**, se implementaron varias **estrategias preventivas**, de **monitorización** y de **manejo** en todos los estudios en curso del programa de desarrollo clínico de CARVYKT<sup>®</sup>.<sup>8</sup>

Estrategias preventivas:

- ▶ **Terapia puente mejorada** para reducir la carga tumoral basal (puede haber incluido terapias a las cuales el paciente no había estado expuesto previamente).
- ▶ Realización de neuroimágenes (por ejemplo, resonancia magnética y electroencefalograma) durante la evaluación y/o consulta de neurología en pacientes con enfermedad neurológica preexistente.
- ▶ Discusión de riesgo-beneficio antes del tratamiento con ciltacel para pacientes con una carga de enfermedad basal grande, especialmente aquellos con enfermedad progresiva a pesar de la terapia de puente.
- ▶ Uso de antimicrobianos profilácticos hasta 6 meses o más después de la infusión de células T CAR según las directrices institucionales o consistente con el consenso posterior a ASTCT.

Estrategias de monitorización:

- ▶ Consulta y evaluación al primer signo de neurotoxicidad, incluida la neurotoxicidad relacionada con células CAR-T (por ejemplo, ICANS) y aumento de la presión intracraneal/edema cerebral.
- ▶ Hospitalización por neurotoxicidad relacionada con células CAR-T de grado  $\geq 2$  (por ejemplo, ICANS) asociada temporalmente con el síndrome de liberación de citocinas (SLC).
- ▶ Evaluación neurológica ante la aparición de nuevos síntomas como dolor de cabeza, convulsiones, trastornos del habla, trastornos visuales; alteraciones en el estado de conciencia, confusión y desorientación, y coordinación; trastornos del equilibrio, cambios en el estado mental, trastornos del movimiento, deterioro cognitivo, cambios de personalidad.
- ▶ Evaluación de etiologías infecciosas (por ejemplo, virus del herpes humano, autoinmunes, o paraneoplásicas y tumorales o metabólicas al primer signo de neurotoxicidad en sangre, líquido cefalorraquídeo y/o imágenes radiológicas).
- ▶ Realización de una herramienta de evaluación de encefalopatía asociada a células efectoras inmunitarias al inicio y al menos una vez al día después de que se sospechen neurotoxicidades por células CAR-T (por ejemplo, ICANS u otras neurotoxicidades) y hasta su resolución.
- ▶ Agregar monitoreo rutinario con evaluaciones regulares de escritura a mano para la detección temprana de micrografía, disgrafía o agrafia.
- ▶ Ampliar el tiempo de monitorización y reporte de la neurotoxicidad por células CAR-T más allá del período de 100 días posterior a la infusión de CARVYKT<sup>®</sup>.

Estrategias de manejo:

- ▶ **Atención de soporte temprana y más agresiva** (incluidos esteroides) **para ICANS de cualquier grado**, especialmente en pacientes con alta carga tumoral.
- ▶ Considerar la administración de tocilizumab para ICANS de cualquier grado con SLC concurrente y/o dexametasona (grado 1-3) o metilprednisolona (grado 4).
- ▶ Uso de otras terapias anti citocinas (por ejemplo, anti-IL-1) según la práctica institucional, especialmente para casos de neurotoxicidad que no responden a tocilizumab y corticosteroides.
- ▶ Considerar medicamentos anticonvulsivantes no sedantes (por ejemplo, levetiracetam) para la profilaxis de convulsiones para cualquier toxicidad neurológica de grado 2 o mayor.

Información extraída de Fig. 5 Estrategias de manejo del paciente para eventos adversos neurológicos posteriores al tratamiento con ciltacel. a Menos restricciones (según el protocolo) sobre la elección del investigador de la terapia de puente, incluida su duración, para reducir la carga tumoral basal antes de la infusión de ciltacel. ASTCT Sociedad Americana de Trasplante y Terapia Celular, CAR receptor de antígeno quimérico, CRS síndrome de liberación de citoquinas, ICANS síndrome de neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunitarias, IL interleucina.<sup>8</sup>

### ✓ Recuento Absoluto de Linfocitos (ALC, por sus siglas en inglés)

La creciente evidencia sugiere que el **Recuento Absoluto de Linfocitos** (ALC por sus siglas en inglés) está correlacionado con eventos de toxicidad neurocognitiva y motora (MNT). Por lo tanto, se debe considerar la observación de ALC en las primeras 2 semanas después de la infusión del CAR-T, para determinar si se deben administrar medidas profilácticas, como **esteroides**, en caso de **elevaciones altas de ALC post-infusión**.<sup>9</sup>

### PARÁLISIS DE LOS PARES CRANEALES

En los ensayos con CARVYKT<sup>®</sup> se ha notificado la aparición de parálisis de los pares craneales 7º, 3º, 5º y 6º, algunas de las cuales fueron bilaterales, el empeoramiento de la parálisis del par craneal después de la mejoría y la aparición de neuropatía periférica en pacientes con parálisis de los pares craneales.<sup>1</sup>

Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de parálisis de los pares craneales. En función de la gravedad y la progresión de los signos y síntomas, se puede considerar el manejo con corticoides sistémicos de corta duración.<sup>1</sup>

### CITOPENIAS

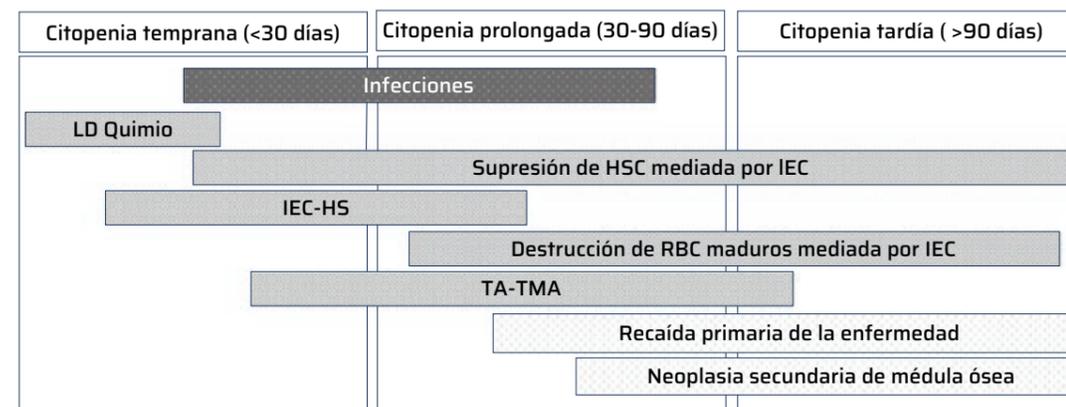
Las citopenias son el evento adverso más común después de la terapia CAR-T dirigida por BCMA.<sup>10</sup>

En ensayos de CARVYKT<sup>®</sup>, casi todos los pacientes presentaron una o más reacciones adversas citopénicas de grado 3 o 4. La mediana de tiempo desde la perfusión hasta la primera aparición de la citopenia de grado 3 o 4 para la mayoría de los pacientes fue de menos de dos semanas y la mayoría de ellos se recuperaron a grado 2 o menos para el día 30.<sup>1</sup>

Se deben supervisar los recuentos celulares sanguíneos antes y después de la perfusión de CARVYKT<sup>®</sup>.<sup>1</sup>

Cualquier paciente que presente una citopenia en el entorno posterior a la terapia CAR-T requiere una evaluación clínica y de laboratorio para determinar la causa más probable de la citopenia, ya que esto puede afectar el tratamiento.<sup>10</sup>

La etiología de las citopenias post-CAR-T difiere para las citopenias tempranas (<30 días después de la infusión), prolongadas (30-90 días) y tardías (>90 días)<sup>10</sup>:



LD Químio: Quimioterapia de linfodeplección; IEC: Células inmunoefectoras; HSC: Células madre hematopoyéticas; HS: Síndrome similar a la linfohistiocitosis hemofagocítica; TA-TMA: Microangiopatía trombótica asociada al trasplante; IEC-HS: Síndrome similar a hemofagocitosis inducido por células inmunes; RBC: Glóbulos rojos.

Figura 1 extraída de O'Leary D, et al. Bone Marrow Transplant. 2025.<sup>10</sup>

Los pacientes pueden presentar citopenias durante varias semanas después de la quimioterapia de linfodeplección y de la perfusión de CARVYKT<sup>®</sup> y se deben manejar de acuerdo con las guías locales.<sup>1</sup>

Para la trombocitopenia, se debe considerar el tratamiento de soporte con transfusiones.<sup>1</sup>

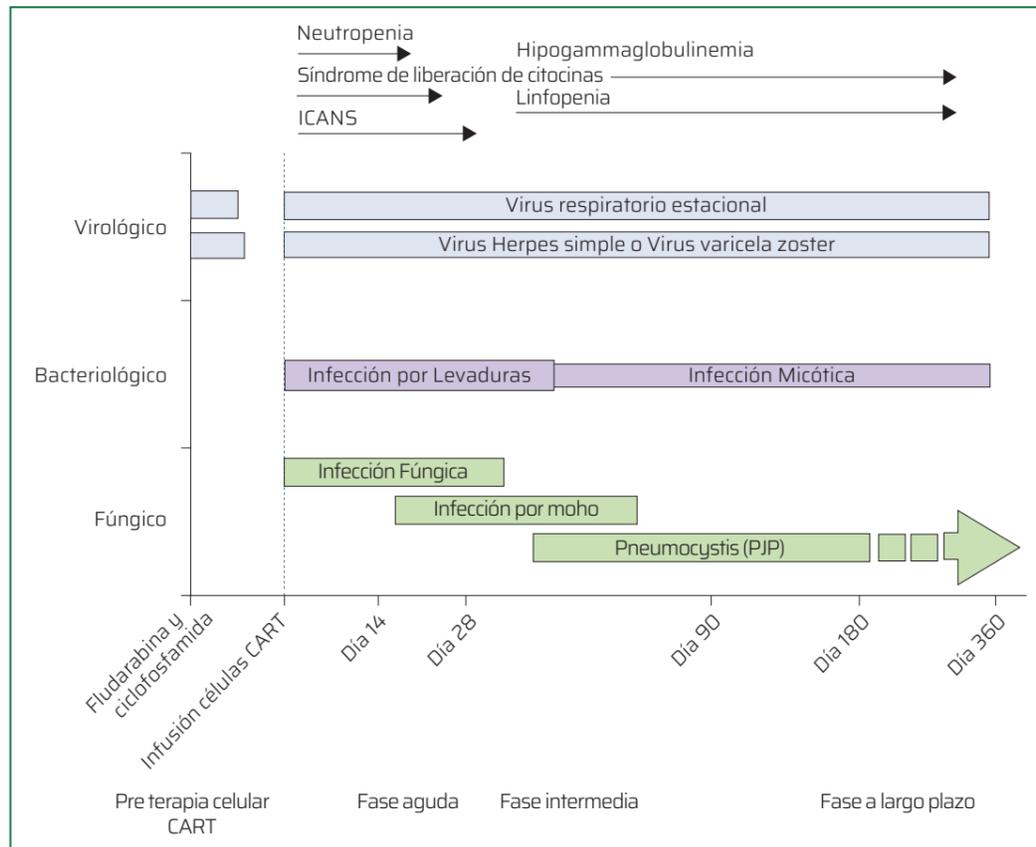
Los factores de crecimiento mieloide, en particular GM-CSF, pueden empeorar los síntomas del SLC y no se recomiendan durante las primeras 3 semanas después de administrar CARVYKT<sup>®</sup> o hasta que el SLC se haya resuelto.<sup>1</sup>

## INFECCIONES

Las infecciones son comunes en los pacientes que se someten a terapia CAR-T.

La administración de CARVYKT<sup>®</sup> puede aumentar el riesgo de infección debido a citopenias e hipogammaglobulinemia.<sup>11</sup>

Los tipos de infección y patógenos varían según las diferentes fases de la terapia CAR-T.<sup>12</sup>



ICANS: Síndrome neurológico asociado a células inmunoefectoras.

Figura extraída de Lin Y, et al. Lancet Oncol 2024.<sup>12</sup>

Los sujetos deben ser monitorizados con frecuencia para detectar infecciones y se deberán realizar cultivos sanguíneos y administrar antibióticos empíricos de acuerdo con los estándares institucionales.<sup>11</sup>

La fiebre con síndrome de liberación de citocinas se presenta con frecuencia junto con neutropenia. Los pacientes requieren un seguimiento estrecho y una terapia agresiva para detectar una posible infección.<sup>12</sup>

En caso de neutropenia febril, se debe evaluar la infección y tratarla adecuadamente con antibióticos de amplio espectro, líquidos y otros tratamientos de soporte, como esté médicamente indicado.<sup>1</sup>

Los medicamentos para controlar el síndrome de liberación de citocinas y las ICANS pueden enmascarar la fiebre, y se debe continuar con un control vigilante de la infección.<sup>12</sup>

El cribado de la reactivación viral (citomegalovirus, parvovirus y virus de Epstein-Barr) y de las infecciones oportunistas (neumonía por pneumocystis jirovecii y virus de la varicela zóster) puede considerarse en los pacientes con mayor riesgo de estas infecciones oportunistas y el tratamiento de la reactivación viral debe guiarse por algoritmos institucionales.<sup>12</sup>

## PROFILAXIS ANTIMICROBIANA

Los sujetos inmunocomprometidos están en riesgo de infecciones oportunistas. Se debe considerar el uso profiláctico de antibióticos, antivirales y antifúngicos.<sup>11</sup>

	EBMT Recomendaciones	IMWG Recomendaciones	Comentarios
Profilaxis antiviral	Valaciclovir 500 mg dos veces al día y aciclovir 800 mg dos veces al día desde la linfodepleción durante 1 año después de la terapia con células CAR-T	Valaciclovir 500 mg dos veces al día y aciclovir 400-800 mg dos veces al día desde la linfodepleción durante 1 año después de la terapia con células CAR-T	Se ha descrito virus de la varicela zóster tardío
Profilaxis antibacteriana	No recomendada	Levofloxacino 500 mg diario (o equivalente)	Comenzar en caso de neutropenia (ANC <500 por $\mu$ L) o durante el uso elevado de esteroides o de medicación inmunosupresora múltiple
Profilaxis antifúngica	No recomendada	Fluconazol 400 mg diario (o equivalente); la profilaxis contra mohos (p.ei aspergillus) debe ser considerada en situaciones de alto riesgo	Comenzar en caso de neutropenia (ANC <500 por $\mu$ L) o durante el uso elevado de esteroides o de medicación inmunosupresora múltiple
Profilaxis anti-neumocistosis	Cotrimoxazol 480 mg al día o 960 mg tres veces a la semana antes de la linfodepleción durante 1 año después de la terapia celular-CAR-T	Sulfametoxazol 800 mg y trimetoprim 160 mg tres veces a la semana antes de la linfodepleción hasta 6 meses después del tratamiento con células CAR-T; podrían considerarse alternativas en caso de citopenia, alergia o acceso regional a los fármacos; las alternativas incluyen nebulizador mensual de pentamida o atovaquona (1-5 veces al día)	Se producen infecciones tardías y la terapia continúa hasta que el recuento de CD4+ >200 células por $\mu$ L
Gammaglobulinas intravenosas	Considerar en adultos que han tenido infecciones por organismos encapsulados	Considerar la sustitución de IgG si IgG <400 mg/dL con 400-500 mg/kg de inmunoglobulina intravenosa cada 4-6 semanas	No hay estudios formales, considerar la sustitución si hay infecciones recurrentes y la IgG es de 400-600 mg/dL*
Uso de G-CSF	Considerar el uso de G-CSF para acortar la duración de la neutropenia desde los 14 días posteriores a la infusión de CAR-T	Debería usarse para mantener ANC > 1000 por $\mu$ L en los primeros 3 meses después de la infusión de CAR-T	Evitar durante el síndrome de liberación de citocinas o ICANS, o si se presentan síntomas similares a los del síndrome de activación de macrófagos.

ANC: recuento absoluto de neutrófilos; EBMT-Sociedad Europea de Trasplante de Sangre y Médula Ósea; G-CSF= factor estimulante de colonias de granocitos; ICANS= síndrome de neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunitarias; IMWG: Grupo Internacional de Trabajo sobre Mieloma. \*Nivel de IgG correcto para la paraproteína. IgC: por ejemplo, si existe un pico M residual de 0,4 g/dL de IgG-kappa y el nivel total de IgG es de 700 mg/dL, entonces la IgG correcta se estimaría en torno a 300 mg/dL.

**Tabla 1.** Profilaxis antimicrobiana

Tabla 1 extraída de Lin Y, et al. Lancet Oncol 2024.<sup>12</sup>

La Tabla 1 resume las recomendaciones actuales de la Sociedad Europea de Trasplante de Sangre y Médula (EBMT) y las nuevas recomendaciones del IMWG para la profilaxis contra las infecciones más comunes en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario que reciben terapia CAR-T dirigida contra BCMA. Estas recomendaciones se han desarrollado con base en los datos actuales y las prácticas regionales, y están respaldadas por un artículo publicado en 2020 que se centró en la profilaxis antimicrobiana en pacientes que recibían terapia CAR-T dirigida contra CD19. Dado que la incidencia y los tipos de infección pueden variar según la región y el tipo de producto CAR-T administrado, se recomienda complementar estas guías con las prácticas institucionales correspondientes.

## HIPOGAMMAGLOBULINEMIA

En pacientes a los que se administra CARVYKT<sup>®</sup> se puede producir hipogammaglobulinemia.<sup>1</sup>

La hipogammaglobulinemia debida a la depleción de células B es una consecuencia de los efectos "on target, off tumor" de las terapias CAR-T dirigidas a BCMA.<sup>10</sup>

Los niveles de inmunoglobulina se deben monitorizar después del tratamiento con CARVYKT<sup>®</sup>.<sup>1</sup>

▶ Se debe administrar IgIV para niveles de IgG < 400 mg/dl.<sup>1</sup>

Manejar de acuerdo con las guías estándares, incluyendo la profilaxis con antibióticos o antivirales y la vigilancia de infección.<sup>1</sup>

La terapia puede comenzar antes de la terapia CAR-T y continuar durante al menos los primeros 3 a 6 meses después del tratamiento CAR-T, con el objetivo de mantener el nivel de IgG por encima de 400 mg por dL. Se deben seguir las pautas institucionales para la IgIV de reemplazo en pacientes con infecciones recurrentes.<sup>12</sup>

## OTRAS CUESTIONES

### *Interferencia con las pruebas virológicas*

Debido a los intervalos limitados y cortos en los que la información genética es idéntica entre el vector lentiviral utilizado para crear CARVYKTI® y el VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana), algunas pruebas de ácidos nucleicos (NAT) del VIH pueden dar un resultado falso positivo.<sup>1</sup>

### *Donación de sangre, órganos, tejidos y células*

Los pacientes tratados con CARVYKTI® no deben donar sangre, órganos, tejidos ni células para trasplante.<sup>1</sup> Esta información se proporciona en la Tarjeta de Información para el Paciente que debe entregarse a éste.<sup>1</sup>

### *Vacunas vivas*

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas víricas vivas durante o después del tratamiento con CARVYKTI®.<sup>1</sup>

Como medida de precaución, no se recomienda la vacunación con vacunas víricas vivas durante al menos **6 semanas antes del inicio de la quimioterapia de linfodepleción**, durante el tratamiento con CARVYKTI® y **hasta la recuperación inmunitaria** después del tratamiento con CARVYKTI®.<sup>1</sup>

### *Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas*

La influencia de CARVYKTI® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante.<sup>1</sup>

Debido a la posibilidad de acontecimientos neurológicos, los pacientes que reciben CARVYKTI® corren el riesgo de sufrir alteración o disminución de la consciencia o coordinación en las **8 semanas posteriores a la perfusión de CARVYKTI®**.<sup>1</sup>

Se debe advertir a los pacientes que se abstengan de conducir y participar en tareas o actividades peligrosas, como manejar maquinaria pesada o potencialmente peligrosa durante este periodo inicial, y en el caso de una nueva aparición de cualquier síntoma neurológico.<sup>1</sup>

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Es muy importante informar a los pacientes y sus cuidadores de que deben permanecer cerca del centro clínico cualificado durante al menos 4 semanas después de la infusión y buscar asistencia médica inmediata en caso de que aparezcan signos o síntomas de SLC o neurotoxicidad en cualquier momento.<sup>6</sup>

Los síntomas a los que se debe prestar atención son:

- ▶ Escalofríos, fiebre (superior o igual a 38 °C), taquicardia, disnea e hipotensión que pueda hacer que el paciente se sienta mareado o aturdido. Pueden ser signos de SLC.<sup>6</sup>
- ▶ Efectos sobre el sistema nervioso, síntomas que puedan aparecer días o semanas después de recibir la infusión y que pueden ser inicialmente sutiles:
  - ▶ Confusión, disminución del nivel de consciencia, desorientación, ansiedad o pérdida de memoria.<sup>6</sup>
  - ▶ Afasia o arrastrar las palabras al hablar.<sup>6</sup>
  - ▶ Movimientos más lentos, cambios en la escritura.<sup>6</sup>
  - ▶ Pérdida de coordinación que afecta al movimiento y al equilibrio.<sup>6</sup>
  - ▶ Dificultad para leer, escribir y comprender palabras.<sup>6</sup>
  - ▶ Cambios de personalidad que pueden incluir ser menos hablador, desinterés por las actividades y una menor expresión facial.<sup>4</sup>

Algunos de estos síntomas pueden ser signos de ICANS o de parkinsonismo.<sup>6</sup>

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

Los pacientes recibirán el documento «Guía para pacientes en tratamiento con CARVYKTI®», que explica lo que pueden esperar en todas las etapas del proceso del CAR-T.

Se les debe proporcionar a todos los pacientes la Guía para pacientes y la Tarjeta de información para pacientes. Los pacientes/cuidadores deben llevar esta tarjeta como recordatorio de los signos y síntomas de SLC y neurotoxicidad que requieren atención inmediata. Recuerde al paciente mostrarla a cualquier profesional sanitario que le atienda, incluyendo en situaciones en las que pudiera acudir a las Urgencias hospitalarias.

## NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

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

Para mejorar la trazabilidad de CARVYKTI®, deben registrarse claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado al notificar un acontecimiento adverso.

Al informar de una sospecha de reacción adversa, proporcione toda la información posible, incluyendo información sobre el historial médico, cualquier medicación concomitante, fecha de aparición y tratamiento.



**CARVYKTI**<sup>®</sup>  
(ciltacabtagén autoleuce<sup>l</sup>) Dispersión  
para Perfusión IV

#### REFERENCIAS:

1. Ficha técnica de CARVYKTI<sup>®</sup>.
2. Guía para profesionales sanitarios involucrados en el tratamiento con CARVYKTI<sup>®</sup>. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); Disponible en: <http://cima.aemps.es/cima/DocsPub/15/3404>. Último acceso: Junio 2025
3. Anderson LD Jr, *et al.* Chimeric antigen receptor T cell therapy for myeloma: Where are we now and what is needed to move chimeric antigen receptor T cells forward to earlier lines of therapy? Expert panel opinion from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Transplant Cell Ther.* 2024 Jan;30(1):17-37. doi:10.1016/j.jtct.2023.10.022.
4. Costa LJ, *et al.* International myeloma working group immunotherapy committee recommendation on sequencing immunotherapy for treatment of multiple myeloma. *Leukemia.* 2025 Mar;39(3):543-554. doi:10.1038/s41375-024-02482-6
5. Hayden PJ, *et al.* Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA). *Ann Oncol.* 2022;33(3):259-275. doi: 10.1016/j.annonc.2021.12.003.
6. Guía de preparación y administración de CARVYKTI<sup>®</sup> destinada a los profesionales sanitarios involucrados en esta terapia. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/DocsPub/15/3403>. Último acceso: Junio 2025
7. Lee DW, *et al.* ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(4):625-638. doi:10.1016/j.bbmt.2018.12.758
8. Cohen AD, *et al.* Incidence and management of CAR-T neurotoxicity in patients with multiple myeloma treated with ciltacabtagene autoleuce<sup>l</sup> in CARTITUDE studies. *Blood Cancer Journal* (2022) 12:32.
9. Ho PJ, *et al.* Management of CAR-T cell therapy in patients with multiple myeloma: a systematic review and expert consensus in Australia. 2025. *Front. Oncol.* 14:1535869.
10. O'Leary D, *et al.* CAR-T for multiple myeloma: practice pearls. *Bone Marrow Transplant.* Published online April 17, 2025. doi:10.1038/s41409-025-02582-6
11. San-Miguel J, *et al.* Protocol: Cilta-cel or standard care in lenalidomide-refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2023;41.
12. Lin Y, *et al.* Consensus guidelines and recommendations for the management and response assessment of chimeric antigen receptor T-cell therapy in clinical practice for relapsed and refractory multiple myeloma: a report from the International Myeloma Working Group Immunotherapy Committee. *Lancet Oncol.* 2024;25(8):e374-e387. doi:10.1016/S1470-2045(24)00094-9