

GUÍA DE ADMINISTRACIÓN Y MANEJO DE TECLISTAMAB EN MIELOMA MÚLTIPLE R/R

Grupo Aragón de Mieloma Múltiple
Sociedad Aragonesa de Hematología y Hemoterapia



COORDINACIÓN Y DISEÑO:

Vicente Carrasco Baraja. Hospital Universitario Royo Villanova. Zaragoza

AUTORES:

Vicente Carrasco Baraja. Hospital Universitario Royo Villanova. Zaragoza

María Civeira Marín. Hospital Universitario Royo Villanova. Zaragoza

Lisette Costilla Barriga. Hospital Universitario Royo Villanova. Zaragoza

Pilar Delgado Beltrán. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Valeria Delgado Pinos. Hospital Ernest Lluch. Calatayud

Maria Victoria Dourdil Sahun Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

Ana Godoy Molías. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Ana Gómez Martínez. Hospital Ernest Lluch. Calatayud

Nicolás González Gómez. Hospital Obispo Polanco. Teruel

Marta Malo Yagüe. Hospital Ernest Lluch. Calatayud

José Javier Marco Amigot. Hospital Universitario San Jorge. Huesca

Sofía Martín-Consuegra Ramos. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

Mayte Olave Rubio. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

Maria Teresa Orduna Arnal. Hospital de Barbastro

Miguel Paricio Moreno. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

Matilde Perella Arnal. Hospital de Barbastro

Irene Rivas Estabén. Hospital de Alcañiz

Luis Ignacio Sancho Val. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

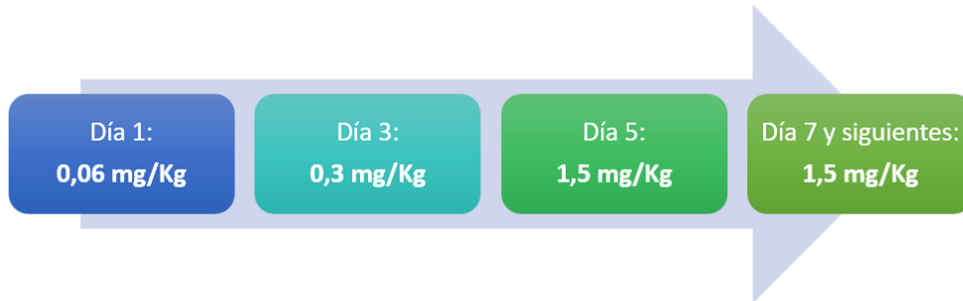
Flor Yus Cebrián. Hospital Universitario San Jorge. Huesca

CONSIDERACIONES PRÁCTICAS ANTES DE INICIAR UN TRATAMIENTO:

- Informar al paciente acerca de efectos adversos e indicarle la necesidad de acudir rápidamente a Urgencias ante síntomas de alarma. Se indicará a los pacientes que deben permanecer cerca de un centro sanitario y que serán supervisados durante las 48 horas siguientes a la administración de todas las dosis dentro de la fase de escalada de dosis de Teclistamab y también si en alguna dosis previa experimentan SLC o ICANS.
- Proporcionar la Tarjeta de Paciente de Teclistamab que el paciente debe llevar consigo.
- Realizar evaluación clínica (incluyendo evaluación neurológica) y analítica completa del paciente. Se recomienda realizar la escala ICE de forma previa al tratamiento.
- Proporcionar formación al personal de planta, Hospital de Día y personal de guardia. Es conveniente también la información a Servicio de Cuidados Intensivos y Neurología.
- Disponer de Tocilizumab y resto de tratamiento de soporte en la planta de administración del fármaco.
- Comprobar si existe una infección activa en el paciente y no administrar Teclistamab en caso de infección activa.
- Comprobar estado de vacunación del paciente: Gripe estacional, Neumococo, Haemophilus Influenzae, SARS-CoV-2, Virus Varicela Zóster.
- Realizar serologías hepatitis B, hepatitis C y VIH. Si serologías positivas debe realizarse una prueba PCR.
- Realizar test diagnóstico de CMV (PCR de CMV) y considerar test diagnóstico de COVID-19 según epidemiología local.

ADMINISTRACIÓN DE TECLISTAMAB

- El paciente debe tener un acceso venoso central o periférico en las pautas de escalada de dosis.
- Considerar riesgo de desarrollar Síndrome de Lisis Tumoral y valorar profilaxis con hidratación y fármacos hipouricemiantes (en enfermedad extramedular con alta carga tumoral considerar profilaxis con rasburicasa).
- Toma de constantes (Tensión Arterial, Saturación O₂, Temperatura, Frecuencia Cardíaca) regularmente (cada 8 horas al menos) y según requerimientos clínicos.
- Realizar valoración neurológica considerando realizar escala ICE (Anexo I) diariamente durante pauta de escalada de dosis y según requerimientos clínicos.
- Administrar premedicación al menos 1 hora antes y hasta 3 horas antes de cada dosis:
 - En la pauta de escalada de dosis.
 - En pacientes que repiten dosis dentro de la pauta de escalada de dosis debido a retrasos en la administración.
 - En pacientes que experimentaron CRS después de recibir la dosis anterior.
- **PREMEDICACIÓN:**
 - Dexametasona 16 mg por vía intravenosa u oral
 - Dexclorfeniramina 5 mg o Difenhidramina 50 mg vía IV o VO
 - Paracetamol 1000 mg vía IV o VO
- **PAUTA TECLISTAMAB:**
 - Día +1: escalada de dosis 1 → 0,06 mg/kg subcutáneo
 - Día +3 (entre dos y siete días después de la dosis anterior): escalada de dosis 2 → 0,3 mg/kg SC
 - Día +5 (entre dos y siete días después de la dosis anterior): primera dosis de mantenimiento → 1,5 mg/kg SC
 - Una semana después de la primera dosis de mantenimiento y semanalmente en lo sucesivo: siguientes dosis de mantenimiento → 1,5 mg/kg SC
 - Si se alcanza Respuesta Completa o mejor, durante un mínimo de 6 meses, considerar : 1, 5 mg/kg SC cada dos semanas



CICLO 1		
Escalada de dosis	Día 1	0,06 mg/kg
	Día 3	0,3 mg/kg
	Día 5	1,5 mg/kg
CICLO 2 y siguientes		
Pauta semanal		1,5 mg/kg
Pacientes en respuesta completa o mejor durante un mínimo de 6 meses		
Pauta quincenal		1,5 mg/kg cada dos semanas

RECOMENDACIONES EN CASO DE RETRASOS EN LA ADMINISTRACIÓN DE ALGUNA DOSIS DE TECLISTAMAB

Última dosis administrada	Duración del retraso desde la última dosis administrada	Acción
Escalada de dosis 1	Más de 7 días	Reanudar en escalada de dosis 1: 0,06 mg/kg
Escalada de dosis 2	Entre 8 y 28 días	Repetir la escalada de dosis 2: 0,3 mg/kg y continuar
	Más de 28 días	Reiniciar en escalada de dosis 1: 0,06 mg/kg
Cualquier dosis de mantenimiento	Entre 8 y 62 días	Continuar con la última dosis de mantenimiento y pauta posológica (1,5 mg/kg semanal o cada dos semanas)
	Entre 63 y 111 días	Repetir la escalada de dosis 2: 0,3 mg/kg y continuar con la pauta de escalada de dosis
	Más de 111 días	Reiniciar la pauta de escalada de dosis en la escalada de dosis 1: 0,06 mg/kg

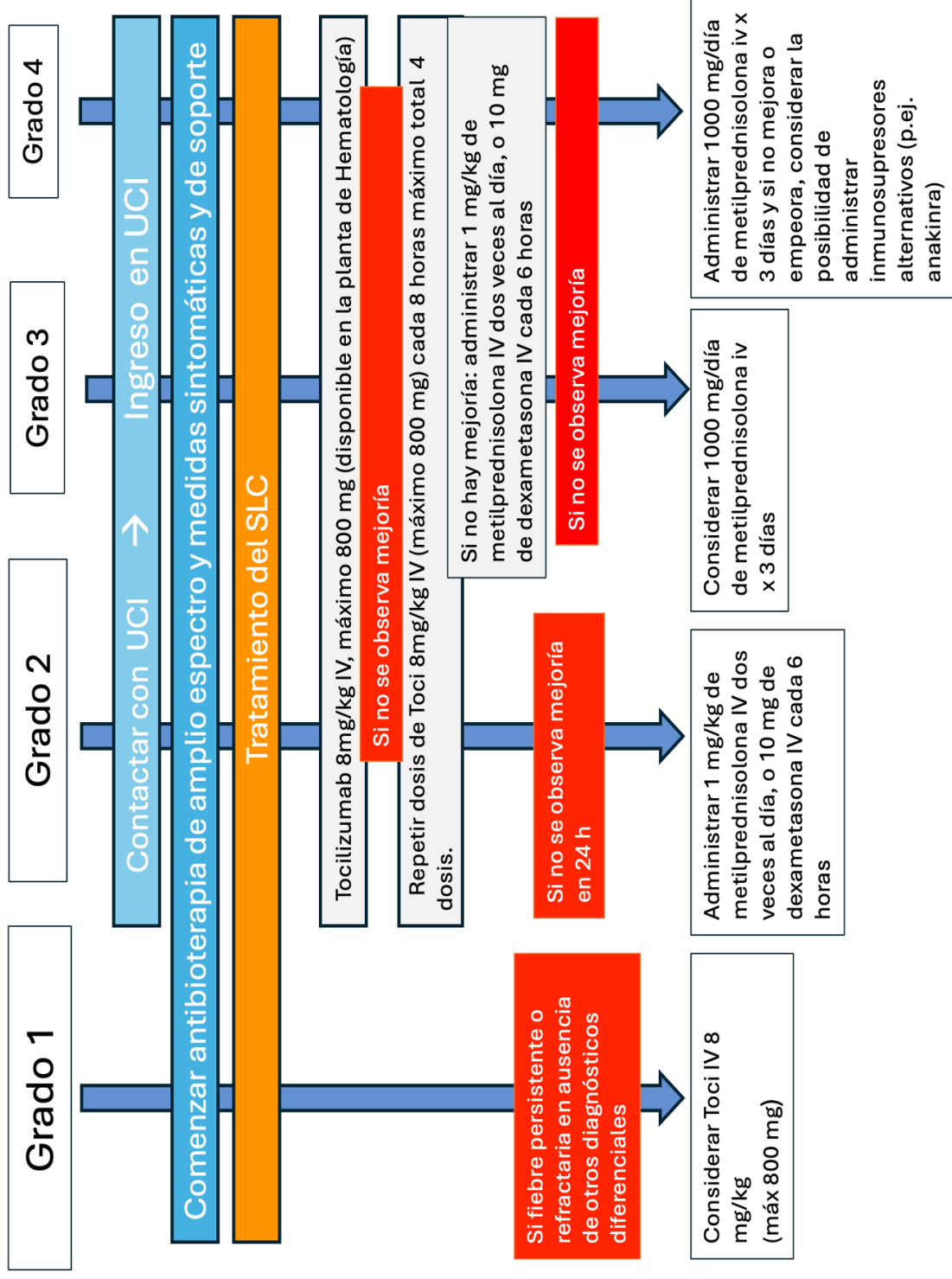
RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO Y MANEJO DEL SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE CITOQUINAS

Síndrome de Liberación de Citoquinas (SLC): Temperatura de 38°C no atribuible a ninguna otra causa. En el SLC, la gradación se determina con dos hallazgos clínicos: hipotensión y/o hipoxia. **El grado viene determinado por aquel hallazgo clínico que presente mayor gravedad**

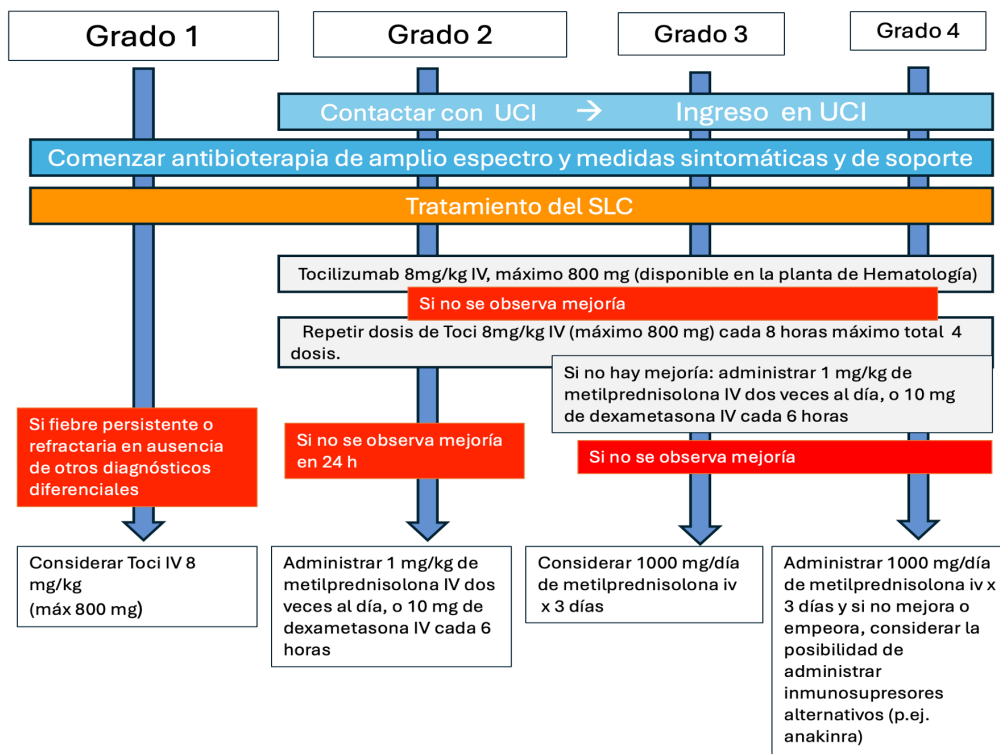
	FIEBRE	HIPOTENSIÓN	HIPOXIA
Grado 1	≥ 38°	NO	NO
Grado 2	≥ 38°	Sí pero no requiere vasopresores	Sí: requiere cánula nasal bajo flujo
Grado 3	≥ 38°	Sí y requiere un vasopresor con o sin vasopresina	Sí: Necesidad de oxígeno mediante cánula nasal de alto flujo, mascarilla con o sin reservorio o mascarilla de Venturi
Grado 4	≥ 38°	Sí y requiere múltiples vasopresores (excluyendo vasopresina)	Sí: necesidad de oxígeno de presión positiva (por ejemplo, presión positiva continua en las vías respiratorias [CPAP], bipresión positiva en las vías respiratorias [BIPAP], intubación y ventilación mecánica)

Nota: se debe suspender la administración de Teclistamab hasta la resolución completa del SLC

MANEJO DEL SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE CITOQUINAS



MANEJO DEL SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE CITOQUINAS



1.- Síndrome de liberación de citoquinas **grado 1**:

- Paracetamol a demanda y tratamiento sintomático del síndrome febril.
- Evaluación de posible etiología infecciosa (hemo y urocultivos y Rx tórax)
- Considerar antibioterapia de amplio espectro.
- Considerar terapia con anti- IL-6 (tocilizumab) en caso de fiebre persistente y refractaria (ver grado 2)
- Suspender la administración del tratamiento con el Anticuerpo Biespecífico hasta la resolución de la reacción adversa.

2.- Síndrome de liberación de citoquinas **grado 2:**

- Tratar de acuerdo con las recomendaciones para SLC Grado 1, cuando sean aplicables.
- Fluidoterapia con suero salino para mantener la Tensión Arterial.
- En caso de hipotensión refractaria a fluidoterapia, o hipoxia, administrar tratamiento con anti-IL6 intravenoso (tocilizumab 8 mg/kg hasta un máximo de 800 mg por dosis en infusión de 60 minutos)
- Repetir la dosis de tocilizumab según necesidad, en caso de que no hubiera mejoría clínica, con un intervalo mínimo de 8h y hasta un máximo de 3 dosis en 24h. Límite máximo de 4 dosis en total de tocilizumab siempre administrado por perfusión intravenosa en 1 hora. Número de dosis en función de la respuesta.
- Contactar con UCI y transferir al paciente si persiste el cuadro clínico y se anticipa la necesidad de iniciar tratamiento con vasopresores.
- Si no se observa mejoría durante las 24 horas tras comenzar tocilizumab, administrar 1 mg/kg de metilprednisolona por vía intravenosa dos veces al día, o 10 mg de dexametasona por vía intravenosa cada 6 horas.
- Seguir administrando corticosteroides hasta que el acontecimiento sea de grado 1 o inferior y luego reducir gradualmente durante 3 días.
- Suspender la administración del tratamiento con el Anticuerpo Biespecífico hasta la resolución de la reacción adversa.

3.- Síndrome de liberación de citoquinas **grado 3:**

- Tratar de acuerdo con las recomendaciones para SLC Grados 1 y 2.
- Transferir al paciente a la UCI si no ha sido transferido antes.
- Monitorización del paciente y medidas de soporte para asegurar el mantenimiento de la Tensión Arterial y una adecuada Saturación de O2.
- Si no se ha hecho todavía, administrar 8 mg/kg de tocilizumab por vía intravenosa durante 1 hora (sin superar los 800 mg)
- Repetir la administración de tocilizumab cada 8 horas si fuera necesario, si no responde a los líquidos por vía intravenosa o al aumento de la

oxigenoterapia. Limitar a un máximo de 3 dosis en un periodo de 24 horas; máximo total de 4 dosis.

- Si no se observa mejoría, administrar 1 mg/kg de metilprednisolona por vía intravenosa dos veces al día, o 10 mg de dexametasona por vía intravenosa cada 6 horas.
- En ausencia de mejoría, considerar administrar 1000 mg/día de metilprednisolona IV durante 3 días.
- Suspender la administración del tratamiento con el Anticuerpo Biespecífico hasta la resolución de la reacción adversa (si el SLC grado 3 es recurrente o de duración superior a 48 horas, interrumpir definitivamente el tratamiento con el Anticuerpo Biespecífico)

4.- Síndrome de liberación de citoquinas **grado 4:**

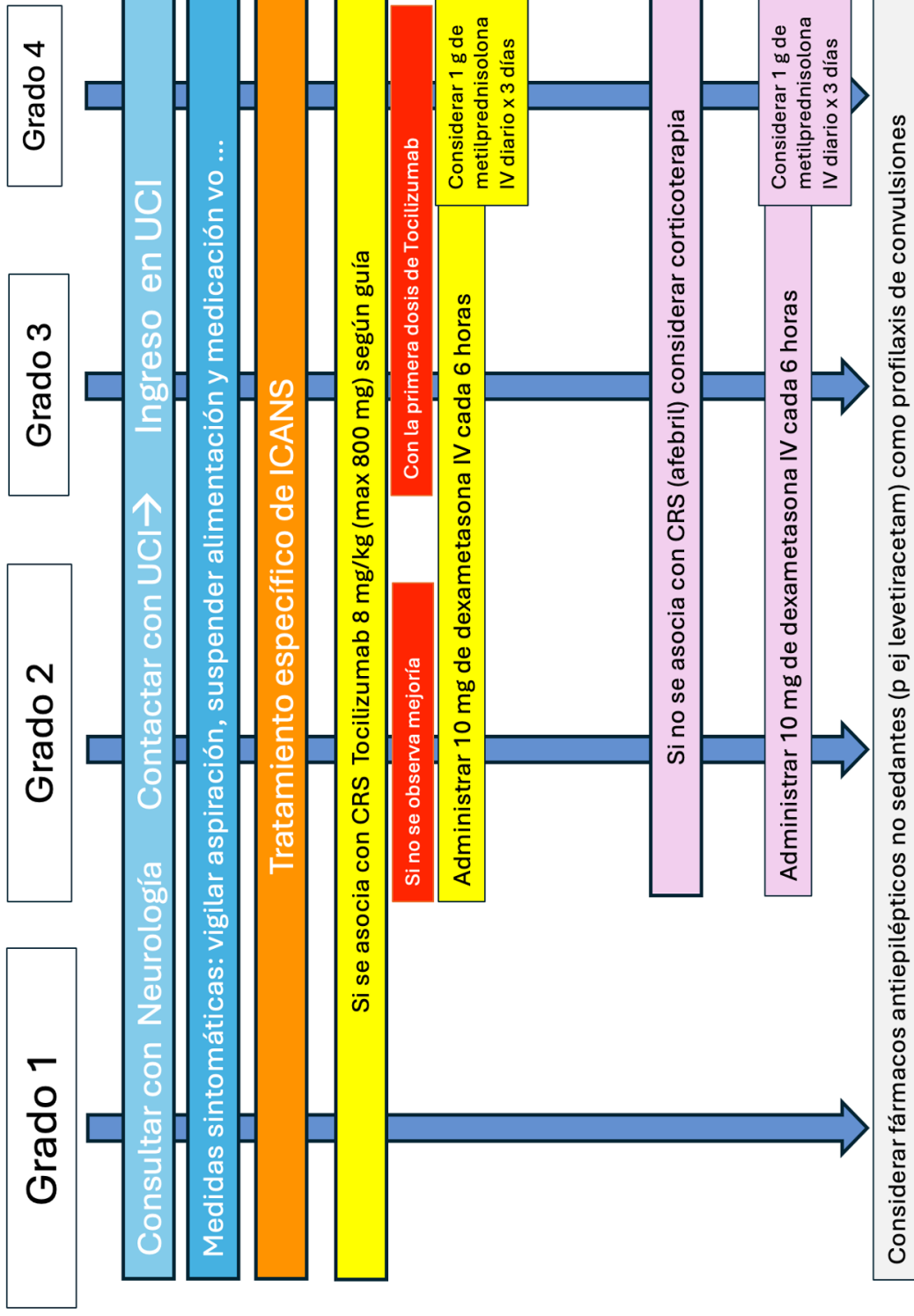
- Tratar de acuerdo con las recomendaciones para SLC Grado 1, 2 y 3.
- Transferir al paciente a la UCI si no ha sido transferido antes.
- Monitorización del paciente y medidas de soporte para asegurar el mantenimiento de la Tensión Arterial y una adecuada Saturación de O₂.
- Si no se ha hecho todavía, administrar 8 mg/kg de tocilizumab por vía intravenosa durante 1 hora (sin superar los 800 mg)
- Repetir la administración de tocilizumab cada 8 horas si fuera necesario, si no responde a los líquidos por vía intravenosa o al aumento de la oxigenoterapia. Limitar a un máximo de 3 dosis en un periodo de 24 horas; máximo total de 4 dosis.
- Corticoides: administrar según lo indicado anteriormente en SLC grado 3, o administrar 1000 mg de metilprednisolona por vía intravenosa al día durante 3 días, según el criterio del médico y con retirada rápida progresiva en función de respuesta.
- Si el paciente no mejora o empeora, considerar la posibilidad de administrar inmunosupresores alternativos (p.ej. anakinra)
- Interrumpir definitivamente el tratamiento con el Anticuerpo Biespecífico.

RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO Y MANEJO DE ICANS

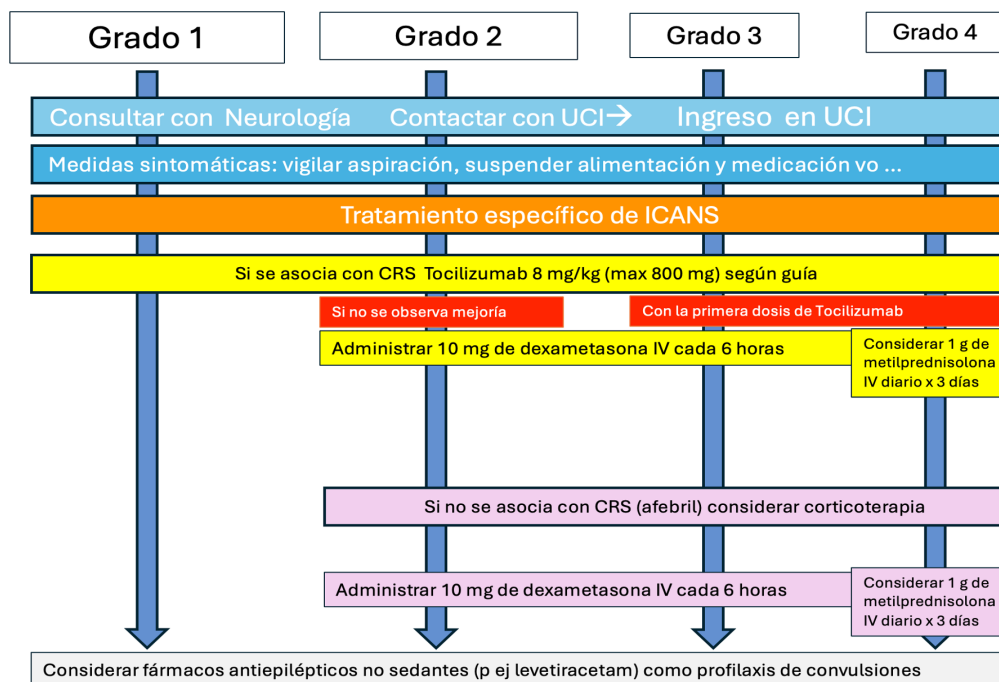
El grado de ICANS viene determinado por **el hallazgo de mayor gravedad** entre los siguientes: ICE (**Anexo I**), nivel de conciencia, crisis comiciales clínicas o EEG, debilidad motora, incremento de la Presión Intracraneal/Edema, **siempre que se descarte que estos hallazgos sean atribuibles a otras causas.**

	ICE	NIVEL CONCIENCIA	CRISIS COMICIAL	DEBILIDAD MUSCULAR	ELEVACION PIC/EDEMA C
G-1	7-9	Despierta espontáneamente	N/A	N/A	N/A
G-2	3-6	Despierta tras estímulo auditivo	N/A	N/A	N/A
G-3	0-2	Despierta sólo tras estímulo táctil	Crisis comicial, focalizada o generalizada que se resuelve rápidamente o crisis no convulsiva detectable en el EEG que se resuelve con intervención	N/A	Edema focal en prueba de neuroimagen
G-4	0 (el paciente no está consciente y no se puede realizar el ICE)	Inconsciente o bien necesita estímulos repetidos táctiles para despertar o estupor o coma	Crisis comicial prolongada (> 5 min) o crisis repetitivas (clínicas y/o EEG) sin recuperación de la normalidad entre ellas	Debilidad muscular focal pronunciada, como hemiparesia o paraparesia	Postura de descerebración o decorticación. Parálisis del VI par. Papiledema. Triada de Cushing. Signos de edema cerebral difuso en la neuroimagen

MANEJO DE ICANS



MANEJO DE ICANS



1.- ICANS **grado 1**:

Supervisar los síntomas neurológicos y considerar la consulta y evaluación neurológica, a criterio del médico.

Considerar medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones.

- Vigilar posible aspiración.
- Hidratación IV.
- Retirada de la alimentación y farmacoterapia oral si es necesario.
- Evitar fármacos depresores del SNC.
- Realizar diagnóstico diferencial con otras causas que hayan podido motivar el cuadro clínico (infecciones, patología vascular...)
- Considerar anti-IL6 (tocilizumab) solamente si SLC concomitante y esté indicada su administración.
- Suspender la administración del tratamiento con el Anticuerpo Biespecífico hasta la resolución de la reacción adversa.

2.- ICANS **grado 2:**

- Medidas de soporte y diagnóstico similar a ICANS grado 1.
- Considerar la consulta con Neurología y con otros especialistas (UCI)
- Considerar EEG y TC/RM.
- Considerar medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones.

- Si existe SLC concomitante:
 - o Administrar tocilizumab según las indicaciones para el manejo del SLC (generalmente con SLC grado 2 o mayor)
 - o Si el paciente no mejora después de iniciar el tratamiento con tocilizumab, administrar 10 mg de dexametasona por vía intravenosa cada 6 horas, si no está recibiendo ya otros corticosteroides.
 - o Seguir administrando dexametasona hasta que se resuelva a grado 1 o inferior y luego reducir gradualmente.

- Si no existe SLC concomitante:
 - o Administrar 10 mg de dexametasona por vía intravenosa cada 6 horas, si no está recibiendo ya otros corticosteroides.
 - o Seguir administrando dexametasona hasta que se resuelva a grado 1 o inferior y luego reducir gradualmente.

- Suspender la administración del tratamiento con el Anticuerpo Biespecífico hasta la resolución de la reacción adversa.

3.- ICANS **grado 3:**

- Medidas de soporte y diagnóstico similar a ICANS grado 1 Y 2.
- Consulta con Neurología.
- Realizar TC/RM y considerar EEG y valoración de LCR y presión intracraneal.
- Trasladar a UCI.
- Considerar medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones si no las ha presentado

- Evaluación por neuroimagen y analítica tantas veces como se considere conveniente.
- Si existe SLC concomitante:
 - Administrar tocilizumab según las indicaciones para el manejo del SLC (generalmente con SLC grado 2 o mayor)
 - Además, administrar 10 mg de dexametasona por vía intravenosa con la primera dosis de tocilizumab y repetir la dosis cada 6 horas.
 - Seguir administrando dexametasona hasta que se resuelva a grado 1 o inferior y luego reducir gradualmente.
- Si no existe SLC concomitante:
 - Administrar 10 mg de dexametasona por vía intravenosa cada 6 horas, si no está recibiendo ya otros corticosteroides.
 - Seguir administrando dexametasona hasta que se resuelva a grado 1 o inferior y luego reducir gradualmente.
- Si continúa el deterioro del paciente, administrar metilprednisolona en las dosis indicadas en ICANS grado 4.
- En caso de crisis comicial o crisis no convulsiva, consultar las directrices del Hospital para manejo.
- Suspender la administración del tratamiento con el Anticuerpo Biespecífico hasta la resolución de la reacción adversa (si el ICANS grado 3 es recurrente, interrumpir definitivamente el tratamiento con el Anticuerpo Biespecífico)

4.- ICANS **grado 4:**

- Medidas de soporte y diagnóstico similar a ICANS grado 1, 2 y 3.
- Consulta con Neurología.
- Realizar TC/RM y considerar EEG y valoración de LCR y presión intracraneal si no se ha hecho anteriormente.
- Trasladar a UCI.
- Considerar ventilación mecánica para protección de la vía aérea.

- Evaluación por neuroimagen y analítica tantas veces como se considere conveniente.
- Considerar medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones si no las ha presentado.

- Si existe SLC concomitante:
 - Administrar tocilizumab según las indicaciones para el manejo del SLC (generalmente con SLC grado 2 o mayor)
 - Administrar 1 000 mg de metilprednisolona por vía intravenosa al día con la primera dosis de tocilizumab, y continuar con 1 000 mg de metilprednisolona por vía intravenosa al día durante 2 días más. Posteriormente reducir a 250 mg/12h x 2 días-125 mg/12h x 2 días y 60 mg/12h x 2 días.
 - Seguir administrando corticosteroides hasta que se resuelva a grado 1 o inferior y luego reducir gradualmente.

- Si no existe SLC concomitante:
 - Administrar 1 000 mg de metilprednisolona por vía intravenosa al día con la primera dosis de tocilizumab, y continuar con 1 000 mg de metilprednisolona por vía intravenosa al día durante 2 días más. Posteriormente reducir a 250 mg/12h x 2 días-125 mg/12h x 2 días y 60 mg/12h x 2 días.
 - Seguir administrando corticosteroides hasta que se resuelva a grado 1 o inferior y luego reducir gradualmente.

- En caso de crisis (clínicas o EEG), consultar las directrices del Hospital para manejo.
- En caso de elevación de la presión intracraneal/edema cerebral, consultar las directrices del Hospital para manejo.
- Si persiste el deterioro, discutir otras alternativas como anti-IL1-R (anakinra)
- Interrumpir definitivamente el tratamiento con el Anticuerpo Biespecífico.

PROFILAXIS INFECCIOSA DURANTE EL TRATAMIENTO CON TECLISTAMAB

En todos los pacientes:

- Profilaxis VHZ, VHS: aciclovir 400-800 mg/12 h o valaciclovir 500 mg/12 h de manera indefinida
- Profilaxis P. jirovecii: cotrimoxazol 800 mg/160 mg 3 veces a la semana hasta CD4 > 200/mm³ o indefinido si no se alcanza
- Actualizar vacunación (gripe, neumococo, herpes zóster, SARS-CoV-2)

En pacientes de alto riesgo (neutrófilos < 500/mm³ de manera prolongada, infecciones de repetición, hipogammaglobulinemia):

- Profilaxis antibacteriana: elección de antibiótico en función de las resistencias microbianas, en general levofloxacino 500 mg/24h
- Profilaxis antifúngica: valorar azol con cobertura para hongos filamentosos en pacientes de alto riesgo

Si hipogammaglobulinemia

(IgG < 400 mg/dl):
Inmunoglobulinas IV
400 mg/kg cada 4 semanas

Considerar también Ig IV en caso de infecciones potencialmente mortales o infecciones recurrentes

Si es portador de VHB:

Entecavir 0,5 mg/24 h o tenofovir 25 mg/24 h

Pruebas de cribado:

- Hepatitis B: serologías; si positivas, realizar estudio de ADN
- Hepatitis C: serologías; si positivas, realizar estudio de ARN
- VIH: serologías y antígeno
- CMV: copias de ADN si hay sospecha clínica
- VEB: copias de ADN si hay sospecha clínica

MONITORIZACIÓN DURANTE EL TRATAMIENTO

- Realizar hemograma y recuento diferencial al inicio y antes de cada dosis de Anticuerpo.
- Determinar los niveles de inmunoglobulina durante el tratamiento.
- PCR para CMV en pacientes con sospecha clínica. Si fuera positiva, debe repetirse cada 1-2 semanas, dependiendo de la carga viral, según criterio clínico. El tratamiento debe administrarse según criterio médico en función de la evolución de la carga viral y de la situación clínica del paciente.
- En pacientes con serología positiva para VIH, hepatitis B o hepatitis C, repetir la PCR cada 3 meses o antes si está clínicamente indicado.

MANEJO DE CITOPENIAS

NEUTROPENIA	<p>Grado 3 sin fiebre: continuar tratamiento y considerar el uso de G-CSF hasta Neutrófilos > 1000/mm³</p> <p>Grado 4: diferir la administración de Teclistamab hasta neutrófilos >500/mm³. Utilizar G-CSF</p> <p>Neutropenia febril: diferir la administración de Teclistamab hasta neutrófilos >1000/mm³ y la fiebre se haya resuelto. Utilizar G-CSF</p> <p>Considerar uso profiláctico de G-CSF cuando se reintroduzca Teclistamab</p>
ANEMIA	<p>Grado 3 (Hb < 8 g/dl) o paciente sintomático: considerar transfusión de CH para mantener Hb > 8 g/dl y tratamiento con agentes estimuladores de eritropoyesis</p>
TROMBOPENIA	<p>Grado 4 (plaquetas < 25000/mm³) sin sangrado o grado 3 (plaquetas 25000-50000) con sangrado, diferir la administración de Teclistamab hasta recuperación de plaquetas > 25000/mm³ y no haya evidencia de hemorragia.</p>
<p>En pacientes con citopenias persistentes o inexplicables debe realizarse una evaluación completa para descartar otras posibles causas (por ejemplo, deficiencia de hierro, mielodisplasia, etc.)</p>	

ANEXO I

ESCALA ICE

Orientación temporoespacial: año, mes, ciudad, hospital	4 puntos (1 punto por concepto)
Reconocimiento de objetos: capacidad de denominar 3 objetos (ej.: reloj, bolígrafo, botón)	3 puntos (1 punto por objeto)
Obedecer órdenes sencillas: ej.: mostrar 2 dedos; cerrar los ojos y sacar la lengua;	1 punto
Capacidad para escribir una frase sencilla: p. ej. en el mar hay olas	1 punto
Atención: capacidad para contar atrás desde 100, de 10 en 10 (100, 90, 80 ...)	1 punto