

TALVEY[®]▼
(talquetamab)

Uddannelsesmateriale til identifikation, behandling og monitorering af neurologisk toksicitet

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se side 14, hvordan bivirkninger indberettes.

Formål med uddannelsesmateriale	4
Identifikation af neurologisk toksicitet, herunder ICANS	5
Risikoen for neurologisk toksicitet, herunder ICANS	6-7
Behandling af neurologisk toksicitet, herunder ICANS	8-11
Behandling af neurologisk toksicitet, undtagen ICANS	12
Monitorering af neurologisk toksicitet, herunder ICANS	13
Indberetning af formodede bivirkninger	14
Yderligere oplysninger	14
Ordliste	15
Appendiks I: Behandling af CRS	16-17
Noter	18-19

Formål med uddannelsesmaterialiet

Dette uddannelsesmateriale henvender sig til alle sundhedspersoner, som forventes at ordinere eller administrere talquetamab.

Vigtigste målsætninger

- Lette identifikation af neurologisk toksicitet, herunder ICANS.
- Sikre kendskab til risikoen for neurologisk toksicitet, herunder ICANS, og give anbefalinger til minimering af risikoen.*
- Lette behandling af neurologisk toksicitet, herunder ICANS.
- Lette monitorering af neurologisk toksicitet, herunder ICANS.
- Sikre, at bivirkninger indberettes tilstrækkeligt og korrekt.

*Herunder oplysninger om hyppighed, sværhedsgrad og tid til debut observeret hos patienter, der har fået behandling med talquetamab.

Identifikation af neurologisk toksicitet, herunder ICANS

- Kliniske tegn og symptomer på ICANS kan omfatte, men er ikke begrænset til:

Konfusion

Døsighed

Nedsat bevidsthedsniveau

Letargi

Desorientering

Bradyfreni

- ICANS kan debutere samtidigt med CRS, efter resolution af CRS eller i fravær af CRS.

Risikoen for neurologisk toksicitet, herunder ICANS

Rapporterede resultater i MonumenTAL-1

Der er forekommet alvorlige eller livstruende neurologiske toksiciteter, herunder ICANS, efter behandling med talquetamab.

- I MonumenTAL-1 (n = 339) blev der indberettet hændelser med neurologiske toksiciteter hos **29 % af de patienter**, der fik talquetamab.
 - Den hyppigst rapporterede hændelse med neurologisk toksicitet var **hovedpine** (9 %).
 - ICANS-data blev kun indsamlet i fase 2 af MonumenTAL-1. Af de 265 patienter i fase 2 **forekom ICANS hos 9,8 %** (n = 26) af patienterne.
- Der er ingen data om anvendelsen af talquetamab hos **patienter med CNS-involvering** af myelomatose eller andre klinisk relevante CNS-patologier.*
- Tabel 1** og **tabel 2** viser de **vigtigste rapporterede resultater** for neurologiske toksiciteter, herunder ICANS i MonumenTAL-1-studiet.

Tabel 1. Neurologisk toksicitet, herunder ICANS, indberettet i MonumenTAL-1 (n = 339)

	MonumenTAL-1 (n = 339)
Forekomst af hændelser med neurologisk toksicitet, %	
Grad 1	17
Grad 2	11
Grad 3	2,3
Grad 4	0,3

*Patienter med CNS-involvering af myelomatose eller andre klinisk relevante CNS-patologier blev udelukket fra MonumenTAL-1 på grund af den potentielle risiko for ICANS. TALVEY produktresumé.

Tabel 2. ICANS indberettet i fase 2 af MonumenTAL-1 (n = 265)

	Fase 2 MonumenTAL-1 (n = 265)
Forekomst af ICANS	
Alle grader, %	9,8
Grad 3/4, %	2,3
Mere end én hændelse, %	3
Samtidig med CRS*, %	68
Letale hændelser, n	1
Hyppigste kliniske manifestationer af ICANS, %	
Konfusion	3,8
Desorientering	1,9
Døsighed	1,9
Nedsat bevidsthedsniveau	1,9
Mediantid til debut af ICANS, timer	28
ICANS-hændelser inden for 48 timer fra sidste dosis, %	68
ICANS-hændelser senere end 48 timer fra sidste dosis, %	32
Medianvarighed af ICANS, timer	9

De fleste patienter oplevede ICANS i step-up-fasen efter dosen på 0,01 mg/kg, dosen på 0,06 mg/kg eller efter den indledende behandlingsdosis på 0,4 mg/kg og 0,8 mg/kg (3 % hver).

*Under eller inden for 7 dage efter resolution af CRS. TALVEY produktresumé.

Behandling af neurologisk toksicitet, herunder ICANS

- Ved det første tegn på neurologisk toksicitet, herunder ICANS, skal **neurologisk udredning** overvejes, og andre årsager til neurologiske symptomer skal udelukkes.
- Ved ICANS og andre neurologiske toksiciteter skal talquetamab **udsættes eller seponeres** afhængigt af sværhedsgraden, og anbefalingerne vedrørende behandling skal følges.
 - Anbefalinger vedrørende behandling er beskrevet i **tabel 3** og **tabel 4**.
- Der skal gives **intensivbehandling og understøttende behandling** ved svære eller livstruende neurologiske toksiciteter, herunder ICANS.

Talquetamab skal administreres af en sundhedsperson med tilstrækkelig medicinsk uddannelse og passende medicinsk udstyr til at håndtere alvorlige reaktioner, herunder CRS og neurologisk toksicitet, herunder ICANS.

Tabel 3. Anbefalinger vedrørende behandling af ICANS¹

ICANS-grad**	Samtidig CRS	Ingen samtidig CRS
Grad 1 ICE [†] -score 7-9 eller nedsat bevidsthedsniveau: [§] vågner spontant.	• Behandling af CRS i henhold til appendiks I. • Overvåg de neurologiske symptomer, og overvej neurologisk konsultation og udredning efter lægens skøn.	• Overvåg de neurologiske symptomer, og overvej neurologisk konsultation og udredning efter lægens skøn.
Grad 2 ICE [†] -score 3-6 eller nedsat bevidsthedsniveau: [§] vågner ved stemmer.	• Administrer tocilizumab i henhold til appendiks I vedrørende behandling af CRS. • Hvis der ikke ses forbedring efter påbegyndelse af tocilizumab, administreres dexamethason** 10 mg intravenøst hver 6. time, hvis der ikke allerede gives andre kortikosteroider. Fortsæt anvendelse af dexamethason indtil resolution til grad 1 eller derunder, og nedtrap derefter.	• Administrer dexamethason** 10 mg intravenøst hver 6. time. Fortsæt anvendelse af dexamethason indtil resolution til grad 1 eller derunder, og nedtrap derefter.
	• Udsæt behandling med talquetamab, indtil ICANS forsvinder. • Overvej ikke-sederende antikonvulsiva (f.eks. levetiracetam) som anfaldsprofylakse.	• Udsæt behandling med talquetamab, indtil ICANS forsvinder. • Overvej ikke-sederende antikonvulsiva (f.eks. levetiracetam) som anfaldsprofylakse. Overvej neurologisk konsultation og andre specialister for yderligere udredning, efter behov. • Overvåg patienten i 48 timer efter næste dosis af talquetamab. Patienterne skal instrueres om at opholde sig i nærheden af en sundhedsinstitution under overvågningen.

*Behandlingen fastlægges ud fra den mest alvorlige hændelse, som ikke kan tilskrives nogen anden årsag. [†]Baseret på ASTCT-grad af ICANS.² [‡]Hvis patienten kan vækkes og er i stand til at gennemføre en vurdering af ICE, skal følgende vurderes: Orientering (kender år, måned, by, hospital = 4 point), navngivning (navngiv 3 genstande, f.eks. peg på et ur, en kuglepen, en knap = 3 point), evne til at følge kommandoer (f.eks. "vis mig 2 fingre" eller "luk øjnene, og ræk tungen" = 1 point), skriveevne (evnen til at skrive en standardsætning = 1 point) og opmærksomhed (tæl baglæns fra 100 i tiere = 1 point). Hvis patienten ikke kan vækkes og ikke er i stand til at gennemføre en ICE-vurdering (grad 4 ICANS) = 0 point. [§]Kan ikke tilskrives nogen anden årsag. **Alle referencer til administration af dexamethason er dexamethason eller tilsvarende.

1. TALVEY produktresumé.
2. Lee DW, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2019;25:625–638.

ICANS-grad**‡	Samtidig CRS	Ingen samtidig CRS
Grad 3 ICE ¹ -score 0-2 (hvis ICE-scoren er 0, men patienten er i stand til at vågne (f.eks. vågen med global afasi) og gennemføre vurderingen) eller nedsat bevidsthedsniveau: [§] vågner kun ved taktil stimulering eller krampeanfald, [§] enten: • enhver form for klinisk anfald, fokalt eller generaliseret, som hurtigt går over, eller • ikke-konvulsive krampeanfald på EEG, som går over efter intervention eller forhøjet intrakranielt tryk: fokalt/lokalt ødem ved neuroscanning [§] .	• Administrer tocilizumab i henhold til appendiks I vedrørende behandling af CRS. • Administrer dexamethason** 10 mg intravenøst sammen med den første dosis af tocilizumab, og gentag dosering hver 6. time. Fortsæt anvendelse af dexamethason indtil resolution til grad 1 eller derunder, og nedtrap derefter.	• Administrer dexamethason** 10 mg intravenøst hver 6. time. Fortsæt anvendelse af dexamethason indtil resolution til grad 1 eller derunder, og nedtrap derefter.
	• Overvej ikke-sederende antikonvulsiva (f.eks. levetiracetam) som anfaldsprofylakse. Overvej neurologisk konsultation og andre specialister for yderligere udredning, efter behov.	
	Første forekomst: • Udsæt behandling med talquetamab, indtil ICANS forsvinder. • Overvåg patienten i 48 timer efter næste dosis af talquetamab. Patienterne skal instrueres om at opholde sig i nærheden af en sundhedsinstitution, så længe overvågningen foregår.	
	Tilbagevendende: • Seponer talquetamab permanent.	

ICANS-grad**‡	Samtidig CRS	Ingen samtidig CRS
Grad 4 ICE ¹ -score 0 (patienten kan ikke vækkes og er ikke i stand til at gennemføre en ICE-vurdering) eller nedsat bevidsthedsniveau, [§] enten: • patienten kan ikke vækkes eller kræver kraftige eller gentagne taktile stimuli for at vågne, eller • stupor eller koma eller krampeanfald, [§] enten: • livstruende langvarigt krampeanfald (> 5 min), eller • gentagne kliniske eller elektriske anfald uden tilbagevenden til <i>baseline</i> mellem anfaldene eller motoriske fund: [§] • dyb fokal motorisk svækkelse såsom hemiparese eller paraparese eller forhøjet intrakranielt tryk/cerebralt ødem [§] med tegn/symptomer såsom: • diffust cerebralt ødem ved neuroscanning, eller • decerebrerings- eller dekortikeringsstilling, eller • parese i kranienerve VI, eller • papilødem, eller • Cushings triade.	• Administrer tocilizumab i henhold til appendiks I vedrørende behandling af CRS. • Administrer dexamethason** 10 mg intravenøst, og gentag dosering hver 6. time. Fortsæt anvendelse af dexamethason indtil resolution til grad 1 eller derunder, og nedtrap derefter. • Alternativt kan det overvejes at administrere methylprednisolon 1 000 mg intravenøst dagligt sammen med den første dosis af tocilizumab og fortsætte med methylprednisolon 1 000 mg intravenøst dagligt i 2 eller flere dage.	• Administrer dexamethason** 10 mg intravenøst, og gentag dosering hver 6. time. Fortsæt anvendelse af dexamethason indtil resolution til grad 1 eller derunder, og nedtrap derefter. • Overvej alternativt at administrere methylprednisolon 1 000 mg intravenøst dagligt i 3 dage. Ved forbedring behandles der som angivet ovenfor.
	• Seponer talquetamab permanent. • Overvej ikke-sederende antikonvulsiva (f.eks. levetiracetam) som anfaldsprofylakse. Overvej neurologisk konsultation og andre specialister for yderligere udredning, efter behov. • I tilfælde af forhøjet intrakranielt tryk/cerebralt ødem henvises til de lokale, institutionelle retningslinjer for behandling.	

*Behandlingen fastlægges ud fra den mest alvorlige hændelse, som ikke kan tilskrives nogen anden årsag. †Baseret på ASTCT-grad af ICANS.² ‡Hvis patienten kan vækkes og er i stand til at gennemføre en vurdering af ICE, skal følgende vurderes: Orientering (kender år, måned, by, hospital = 4 point), navngivning (navngiv 3 genstande, f.eks. peg på et ur, en kuglepen, en knap = 3 point), evne til at følge kommandoer (f.eks. "vis mig 2 fingre" eller "luk øjnene, og ræk tunge" = 1 point), skriveevne (evnen til at skrive en standardsætning = 1 point) og opmærksomhed (tæl baglæns fra 100 i tiere = 1 point). Hvis patienten ikke kan vækkes og ikke er i stand til at gennemføre en ICE-vurdering (grad 4 ICANS) = 0 point. §Kan ikke tilskrives nogen anden årsag. **Alle referencer til administration af dexamethason er dexamethason eller tilsvarende.

1. TALVEY produktresumé.

2. Lee DW, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2019;25:625–638.

*Behandlingen fastlægges ud fra den mest alvorlige hændelse, som ikke kan tilskrives nogen anden årsag. †Baseret på ASTCT-grad af ICANS.² ‡Hvis patienten kan vækkes og er i stand til at gennemføre en vurdering af ICE, skal følgende vurderes: Orientering (kender år, måned, by, hospital = 4 point), navngivning (navngiv 3 genstande, f.eks. peg på et ur, en kuglepen, en knap = 3 point), evne til at følge kommandoer (f.eks. "vis mig 2 fingre" eller "luk øjnene, og ræk tunge" = 1 point), skriveevne (evnen til at skrive en standardsætning = 1 point) og opmærksomhed (tæl baglæns fra 100 i tiere = 1 point). Hvis patienten ikke kan vækkes og ikke er i stand til at gennemføre en ICE-vurdering (grad 4 ICANS) = 0 point. §Kan ikke tilskrives nogen anden årsag. **Alle referencer til administration af dexamethason er dexamethason eller tilsvarende.

1. TALVEY produktresumé.

2. Lee DW, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2019;25:625–638.

Behandling af neurologisk toksicitet, undtagen ICANS

Tabel 4. Anbefalinger vedrørende behandling af neurologisk toksicitet, undtagen ICANS

Sværhedsgrad*	Handlinger	
Grad 1	• Udsæt behandling med talquetamab, indtil symptomerne på neurologisk toksicitet forsvinder eller stabiliserer sig.‡	
Grad 2	• Udsæt behandling med talquetamab, indtil symptomerne på neurologisk toksicitet forbedres til grad 1 eller derunder.‡ • Giv understøttende behandling.	
Grad 3	Første forekomst:	Tilbagevendende:
	• Udsæt behandling med talquetamab, indtil symptomerne på neurologisk toksicitet forbedres til grad 1 eller derunder.‡ • Giv understøttende behandling.	• Sponer talquetamab permanent. • Giv understøttende behandling, som kan omfatte intensivbehandling.
Grad 4	• Sponer talquetamab permanent. • Giv understøttende behandling, som kan omfatte intensivbehandling.	

Monitorering af neurologisk toksicitet, herunder ICANS



Patienterne skal overvåges for tegn og symptomer på neurologisk toksicitet og behandles omgående.



Patienterne skal opfordres til at søge lægehjælp, hvis der opstår tegn eller symptomer på neurologisk toksicitet, herunder ICANS.

- Ved det første tegn på neurologisk toksicitet, herunder ICANS, skal patienten **straks udredes** og gives understøttende behandling baseret på sværhedsgrad.
- Patienter, der oplever ICANS af grad 2 eller højere, skal instrueres om at forblive i **nærheden af en sundhedsinstitution** og overvåges for tegn og symptomer i 48 timer efter den næste dosis af talquetamab.
- På grund af risikoen for ICANS skal patienterne instrueres om **ikke at køre bil eller betjene maskiner** under step-up-fasen og i 48 timer efter afslutning af step-up-fasen samt i tilfælde af ny debut af neurologiske symptomer, indtil symptomerne forsvinder.

*Baseret på NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), version 4.03. ‡Se produktresuméet for talquetamab for anbefalinger vedrørende genstart af talquetamab efter dosisforsinkelser. TALVEY produktresumé.

Indberetning af formodede bivirkninger

- Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet.
- Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger til Lægemiddelstyrelsen (du finder blanket og vejledning på www.meldenbivirkning.dk).
- For at forbedre sporbarheden af talquetamab skal det administrerede produkts handelsnavn og batchnummer tydeligt registreres ved indberetning af en bivirkning.
- Ved indberetning af en formodet bivirkning skal der gives så mange oplysninger som muligt, herunder oplysninger om anamnese, eventuelle samtidige lægemidler, debut og behandlingsdato.

Yderligere oplysninger

For yderligere oplysninger, læs venligst produktresuméet eller kontakt os på én af følgende måder:

Telefon: 45 94 82 82 (omstillingen - bed om at tale med Medicinsk Information, så vil du blive stillet om til den rette person)

E-mail: jacdk@its.jnj.com

Ordliste

ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapy
CNS	Centralnervesystemet
CRS	Cytokin-release-syndrom
EEG	Elektroencefalogram
ICANS	Immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom
ICE	Immuneffektorcelle-associeret encefalopati

Appendiks I:

Behandling af CRS

Tabel 5. Anbefalinger vedrørende behandling af CRS¹

CRS-grad*	Talquetamab-handlinger	Tocilizumab [‡]	Kortikosteroider [¶]
Grad 1 Temperatur ≥38 °C [§]	• Udsæt behandling med talquetamab, indtil CRS forsvinder. • Administrer præmedicin før den næste dosis af talquetamab.	• Kan overvejes.	• Ikke relevant.
Grad 2 Temperatur ≥ 38 °C [§] med enten: • hypotension, der reagerer på væsker og ikke kræver vasopressorer, eller • iltbehov, der kræver nasal-kateter med lavt flow** eller "blow-by".	• Udsæt behandling med talquetamab, indtil CRS forsvinder. • Administrer præmedicin før den næste dosis af talquetamab. • Overvåg patienten i 48 timer efter næste dosis af talquetamab. Patienterne skal instrueres om at opholde sig i nærheden af en sundhedsinstitution under overvågningen.	• Administrer tocilizumab[¶] 8 mg/kg intravenøst over 1 time (overstig ikke 800 mg). • Gentag tocilizumab hver 8. time efter behov, hvis der ikke er respons på intravenøs væskebehandling eller øget supplerende ilt. • Begræns til maksimalt 3 doser i en 24-timers periode – maksimalt 4 doser i alt.	• Hvis der ikke ses forbedring indenfor 24 timer efter påbegyndelse af tocilizumab, administreres methylprednisolon 1 mg/kg intravenøst to gange dagligt eller dexamethason 10 mg intravenøst hver 6. time. • Fortsæt anvendelse af kortikosteroid, indtil hændelsen er grad 1 eller derunder, og nedtrap derefter over 3 dage.

*Baseret på ASTCT-grad af CRS.² [‡]Der henvises til ordinationsoplysningerne for tocilizumab for yderligere oplysninger. [¶]CRS, der ikke reagerer, behandles i henhold til institutionelle retningslinjer. [§]Tilskrevet CRS. Feber er muligvis ikke altid til stede samtidig med hypotension eller hypoxi, da den kan maskeres af interventioner såsom antipyretika eller anticytokinbehandling (f.eks. tocilizumab eller kortikosteroider). **Nasalkateter med lavt flow er ≤ 6 l/min, og nasalkateter med højt flow er > 6 l/min. 1. TALVEY produktresumé. 2. Lee DW, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2019;25:625–638.

CRS-grad*	Talquetamab-handlinger	Tocilizumab [‡]	Kortikosteroider [¶]
Grad 3 Temperatur ≥ 38 °C [§] med enten: • hypotension, der kræver én vasopressor, med eller uden vasopressin, eller • iltbehov, der kræver nasalkateter med højt flow**, ansigts-maske, iltmaske med pose eller Venturi-maske.	Varighed < 48 timer: • Per CRS af grad 2. Tilbagevendende eller varighed ≥ 48 timer: • Seponer talquetamab permanent.	• Administrer tocilizumab 8 mg/kg intravenøst over 1 time (overstig ikke 800 mg). • Gentag tocilizumab hver 8. time efter behov, hvis der ikke er respons på intravenøs væskebehandling eller øget supplerende ilt. • Begræns til maksimalt 3 doser i en 24-timers periode – maksimalt 4 doser i alt.	• Hvis der ikke ses forbedring, administreres methylprednisolon 1 mg/kg intravenøst to gange dagligt eller dexamethason (f.eks. 10 mg intravenøst hver 6. time). • Fortsæt anvendelse af kortikosteroid, indtil hændelsen er grad 1 eller derunder, og nedtrap derefter over 3 dage.
Grad 4 Temperatur ≥ 38 °C [§] med enten: • hypotension, der kræver flere vasopressorer (bortset fra vasopressin), eller • iltbehov med positivt tryk (f.eks. kontinuerlig positivt luftvejstryk [CPAP], bilevel positivt luftvejstryk [BiPAP], intubation og mekanisk ventilation).	• Seponer talquetamab permanent.	• Administrer tocilizumab 8 mg/kg intravenøst over 1 time (overstig ikke 800 mg). • Gentag tocilizumab hver 8. time efter behov, hvis der ikke er respons på intravenøs væskebehandling eller øget supplerende ilt. • Begræns til maksimalt 3 doser i en 24-timers periode – maksimalt 4 doser i alt.	• Som ovenfor, eller administrer methylprednisolon 1 000 mg intravenøst hver dag i 3 dage efter lægens skøn. • Overvej alternative immunsuppressiva, hvis der ikke ses forbedring, eller hvis tilstanden forværres.[¶]

*Baseret på ASTCT-grad af CRS.² [‡]Der henvises til ordinationsoplysningerne for tocilizumab for yderligere oplysninger. [¶]CRS, der ikke reagerer, behandles i henhold til institutionelle retningslinjer. [§]Tilskrevet CRS. Feber er muligvis ikke altid til stede samtidig med hypotension eller hypoxi, da den kan maskeres af interventioner såsom antipyretika eller anticytokinbehandling (f.eks. tocilizumab eller kortikosteroider). **Nasalkateter med lavt flow er ≤ 6 l/min, og nasalkateter med højt flow er > 6 l/min. 1. TALVEY produktresumé. 2. Lee DW, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2019;25:625–638.

[illegible][illegible]

Lokal repræsentant:
Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com