

TALVEY®

(talkvetamab)

Utbildningsmaterial för identifiering, hantering och övervakning av neurologisk toxicitet

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se sidan 14 om hur man rapporterar biverkningar.

Syftet med utbildningsmaterialet	4
Identifiering av neurologisk toxicitet, inklusive ICANS	5
Risken för neurologisk toxicitet, inklusive ICANS	6–7
Hantering av neurologisk toxicitet, inklusive ICANS	8–11
Hantering av neurologisk toxicitet, exklusive ICANS	12
Övervakning av neurologisk toxicitet, inklusive ICANS	13
Rapportering av misstänkta biverkningar	14
Ytterligare information	14
Ordlista	15
Bilaga I: Hantering av CRS	16–17
Anteckningar	18–19

Syftet med utbildningsmaterialet

Detta utbildningsmaterial riktar sig till all hälso- och sjukvårdspersonal som förväntas förskriva eller administrera talkvetamab.

Huvudsyftet

- Underlätta identifiering av neurologisk toxicitet, inklusive ICANS.
- Säkerställa medvetenhet om risken för neurologisk toxicitet, inklusive ICANS, och ge rekommendationer för att minimera risken.*
- Underlätta hantering av neurologisk toxicitet, inklusive ICANS.
- Underlätta övervakning av neurologisk toxicitet, inklusive ICANS.
- Se till att biverkningar rapporteras på ett adekvat och lämpligt sätt.

*Inklusive information om frekvens, svårighetsgrad och tid till debut observerat hos patienter som fått behandling med talkvetamab.

Identifiering av neurologisk toxicitet, inklusive ICANS

- Kliniska **tecken och symtom på ICANS** kan inkludera, men är inte begränsade till:

Förvirringstillstånd

Dåsighet

Nedsatt medvetandegrad

Letargi

Desorientering

Bradyfreni

- ICANS kan inträffa samtidigt med CRS, efter att CRS har gått tillbaka eller i frånvaro av CRS.

Risken för neurologisk toxicitet, inklusive ICANS

Rapporterade resultat i MonumentTAL-1

Allvarliga eller livshotande neurologiska toxiciteter, inklusive ICANS, har uppkommit efter behandling med talkvetamab.

- I MonumentTAL-1 (n = 339) rapporterades händelser med neurologisk toxicitet hos **29 % av patienterna** som fick talkvetamab.
 - Den vanligast rapporterade händelsen med neurologisk toxicitet var **huvudvärk** (9 %).
 - ICANS-data samlades endast in i fas 2 av MonumentTAL-1. Av de 265 patienterna i fas 2 **förekom ICANS hos 9,8 %** (n = 26) av patienterna.
- Det finns inga uppgifter om användning av talkvetamab hos **patienter med CNS-engagemang** vid myelom eller andra kliniskt relevanta CNS-patologier.*
- Tabell 1** och **Tabell 2** visar **de viktigaste rapporterade resultaten** för neurologisk toxicitet, inklusive ICANS i studien MonumentTAL-1.

Tabell 1. Rapporterade händelser med neurologisk toxicitet, inklusive ICANS, i MonumentTAL-1 (n = 339)

	MonumentTAL-1 (n = 339)
Incidens av händelser med neurologisk toxicitet, %	
Grad 1	17
Grad 2	11
Grad 3	2,3
Grad 4	0,3

*Patienter med CNS-engagemang vid myelom eller andra kliniskt relevanta CNS-patologier inkluderades inte i MonumentTAL-1, på grund av den potentiella risken för ICANS. TALVEY produktresumé.

Tabell 2. Rapporterade händelser med ICANS i fas 2 av MonumentTAL-1 (n = 265)

	Fas 2 av MonumentTAL-1 (n = 265)
Incidensen av ICANS	
Alla grader, %	9,8
Grad 3/4, %	2,3
Mer än en händelse, %	3
Samtidigt med CRS*, %	68
Livshotande händelse, n	1
De vanligaste kliniska manifestationerna av ICANS, %	
Förvirringstillstånd	3,8
Desorientering	1,9
Dåsighet	1,9
Nedsatt medvetandegrad	1,9
Mediantid till debut av ICANS, timmar	28
Händelser av ICANS inom 48 timmar från den sista dosen, %	68
Händelser av ICANS efter 48 timmar från den sista dosen, %	32
Medianvaraktighet av ICANS, timmar	9

De flesta av patienterna upplevde ICANS under upptrappingsfasen efter dosen på 0,01 mg/kg, dosen på 0,06 mg/kg eller den initiala behandlingsdosen (0,4 mg/kg och 0,8 mg/kg) (3 % vardera).

*Under eller inom 7 dagar efter att CRS hade gått tillbaka. TALVEY produktresumé.

Hantering av neurologisk toxicitet, inklusive ICANS

- Vid första tecken på neurologisk toxicitet, inklusive ICANS, ska en **neurologisk bedömning** övervägas och andra orsaker till neurologiska symtom ska uteslutas.
- Vid ICANS och andra neurologiska toxiciteter ska talkvetamab **inte ges eller sättas ut** baserat på allvarlighetsgrad och hanteringsrekommendationerna ska följas.
- Hanteringsrekommendationerna finns i **Tabell 3** och **Tabell 4**.
- **Intensivvård och understödjande behandling** ska ges vid allvarliga eller livshotande neurologiska toxiciteter, inklusive ICANS.

Talkvetamab ska administreras av hälso- och sjukvårdspersonal med adekvat medicinsk utbildning och lämplig medicinsk utrustning för att behandla allvarliga reaktioner, inklusive CRS och neurologisk toxicitet, inklusive ICANS.

Tabell 3. Rekommendationer vid hantering av ICANS¹

Grad av ICANS ^{*,†}	Samtidigt CRS	Inget samtidigt CRS
Grad 1 ICE [‡] -poäng 7–9 eller nedsatt medvetandegrad: [§] vaknar spontant.	• Hantering av CRS enligt Bilaga I. • Övervaka neurologiska symtom och överväg neurologisk konsultation och utvärdering enligt läkarens bedömning.	• Övervaka neurologiska symtom och överväg neurologisk konsultation och utvärdering enligt läkarens bedömning.
Grad 2 ICE [‡] -poäng 3–6 eller nedsatt medvetandegrad: [§] vaknar av röst.	• Administrera tocilizumab enligt Bilaga I för hantering av CRS. • Om ingen förbättring ses efter insättning av tocilizumab, administrera 10 mg dexametason^{**} intravenöst var 6:e timme, om inte andra kortikosteroider redan ges. Fortsätt använda dexametason tills ICANS har gått tillbaka till grad 1 eller lägre, minska därefter successivt.	• Administrera 10 mg dexametason^{**} intravenöst var 6:e timme. Fortsätt använda dexametason tills det har gått tillbaka till grad 1 eller lägre, minska därefter successivt.
	• Talkvetamab ska inte ges förrän ICANS har gått tillbaka. • Överväg icke-sederande antiepileptika (t.ex. levetiracetam) som anfallsprofylax.	• Talkvetamab ska inte ges förrän ICANS har gått tillbaka. • Överväg icke-sederande antiepileptika (t.ex. levetiracetam) som anfallsprofylax. Överväg neurologisk konsultation och andra specialister för ytterligare utredning efter behov. • Övervaka patienten under 48 timmar efter nästa dos av talkvetamab. Instruera patienten att hålla sig i närheten av en vårdinrättning under övervakningen.

^{*}Hantering bestäms av den allvarligaste händelsen som inte kan tillskrivas någon annan orsak. [†]Gradering av ICANS enligt ASTCT.² [‡]Om patienten går att väcka och kan genomföra bedömning av ICE, bedöm: Orientering (orienterad om år, månad, ort, sjukhus = 4 poäng), Namngivning (namnge 3 föremål, t.ex. peka på klocka, penna, knapp = 3 poäng), Följa uppmaningar (t.ex. "visa mig 2 fingrar" eller "blunda och räck ut tungan" = 1 poäng), Skriva (förmåga att skriva en standardmening = 1 poäng) och Uppmärksamhet (räkna baklänges från 100 med total = 1 poäng). Om patienten inte går att väcka och inte kan utföra ICE-bedömning (ICANS av grad 4) = 0 poäng. [§]Som inte kan tillskrivas någon annan orsak. ^{**}Alla hänvisningar till administrering av dexametason avser dexametason eller motsvarande.
1. TALVEY produktresumé.
2. Lee DW, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2019;25:625–638.

Grad av ICANS**	Samtidigt CRS	Inget samtidigt CRS
Grad 3 ICE ¹ -poäng 0–2 (Om ICE-poängen är 0 men patienten kan väckas (t.ex. vaken med global afasi) och kan utföra bedömning) eller nedsatt medvetandegrad: [§] vaknar endast av taktila stimuli eller anfall, [§] antingen: • kliniskt krampanfäll, fokalt eller generaliserat, som går över snabbt eller • icke-konvulsiva anfall på EEG som går över vid behandling eller förhöjt intrakraniellt tryck: fokalt/lokalt ödem vid neuroavbildning[§].	• Administrera tocilizumab enligt Bilaga I för hantering av CRS. • Administrera 10 mg dexametason** intravenöst med den första dosen av tocilizumab och upprepa dosen var 6:e timme. Fortsätt använda dexametason tills ICANS har gått tillbaka till grad 1 eller lägre, minska därefter successivt.	• Administrera 10 mg dexametason** intravenöst var 6:e timme. Fortsätt använda dexametason tills det har gått tillbaka till grad 1 eller lägre, minska därefter successivt.
	• Överväg icke-sederande antiepileptika (t.ex. levetiracetam) som anfallsprofylax. Överväg neurologisk konsultation och andra specialister för ytterligare utredning efter behov.	
	Första förekomst: • Talkvetamab ska inte ges förrän ICANS har gått tillbaka. • Övervaka patienten under 48 timmar efter nästa dos av talkvetamab. Instruera patienten att hålla sig i närheten av en vårdinrättning under övervakningen.	
	Recidiverande: • Sätt ut talkvetamab permanent.	

Grad av ICANS**	Samtidigt CRS	Inget samtidigt CRS
Grad 4 ICE ¹ -poäng 0 (Patienten går inte att väcka och kan inte utföra ICE-bedömning) eller nedsatt medvetandegrad [§] antingen: • patienten går inte att väcka eller kräver kraftfulla eller upprepade taktila stimuli för att vakna eller • stupor eller koma eller anfall [§] antingen: • livshotande långvarigt krampanfäll (> 5 minuter) eller • upprepade kliniska eller elektriska krampanfäll utan återgång till baslinjen däremellan eller motoriska fynd: [§] • djup fokalt motorisk svaghet såsom hemipares eller parapares eller förhöjt intrakraniellt tryck/cerebralt ödem [§] med tecken/symtom såsom: • diffust cerebralt ödem vid neuroavbildning eller • decerebral eller dekortikal kroppsställning eller • pares av kranialnerv VI eller • papillödem eller • Cushings triad.	• Administrera tocilizumab enligt Bilaga I för hantering av CRS. • Administrera 10 mg dexametason** intravenöst och upprepa dosen var 6:e timme. Fortsätt använda dexametason tills ICANS har gått tillbaka till grad 1 eller lägre, minska därefter successivt. • Överväg alternativt att administrera 1 000 mg metylprednisolon intravenöst dagligen med den första dosen tocilizumab och fortsätt administrera 1 000 mg metylprednisolon intravenöst dagligen under 2 eller flera dagar.	• Administrera 10 mg dexametason** intravenöst och upprepa dosen var 6:e timme. Fortsätt använda dexametason tills det har gått tillbaka till grad 1 eller lägre, minska därefter successivt. • Överväg alternativt att administrera 1 000 mg metylprednisolon intravenöst dagligen under 3 dagar. Hantera enligt ovan vid förbättring.
	• Sätt ut talkvetamab permanent. • Överväg icke-sederande antiepileptika (t.ex. levetiracetam) som anfallsprofylax. • Vid förhöjt intrakraniellt tryck/cerebralt ödem, följ lokala rutiner och riktlinjer.	

*Hantering bestäms av den allvarligaste händelsen som inte kan tillskrivas någon annan orsak. ¹Gradering av ICANS enligt ASTCT.² ³Om patienten går att väcka och kan genomföra bedömning av ICE, bedöm: Orientering (orienterad om år, månad, ort, sjukhus = 4 poäng), Namngivning (namnge 3 föremål, t.ex. peka på klocka, penna, knapp = 3 poäng), Följa uppmaningar (t.ex. "visa mig 2 fingrar" eller "blunda och räck ut tungan" = 1 poäng), Skriva (förmåga att skriva en standardmening = 1 poäng) och Uppmärksamhet (räkna baklänges från 100 med total = 1 poäng). Om patienten inte går att väcka och inte kan utföra ICE-bedömning (ICANS av grad 4) = 0 poäng. [§]Som inte kan tillskrivas någon annan orsak. **Alla hänvisningar till administrering av dexametason avser dexametason eller motsvarande.

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

*Hantering bestäms av den allvarligaste händelsen som inte kan tillskrivas någon annan orsak. ¹Gradering av ICANS enligt ASTCT.² ³Om patienten går att väcka och kan genomföra bedömning av ICE, bedöm: Orientering (orienterad om år, månad, ort, sjukhus = 4 poäng), Namngivning (namnge 3 föremål, t.ex. peka på klocka, penna, knapp = 3 poäng), Följa uppmaningar (t.ex. "visa mig 2 fingrar" eller "blunda och räck ut tungan" = 1 poäng), Skriva (förmåga att skriva en standardmening = 1 poäng) och Uppmärksamhet (räkna baklänges från 100 med total = 1 poäng). Om patienten inte går att väcka och inte kan utföra ICE-bedömning (ICANS av grad 4) = 0 poäng. [§]Som inte kan tillskrivas någon annan orsak. **Alla hänvisningar till administrering av dexametason avser dexametason eller motsvarande.

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

Hantering av neurologisk toxicitet, exklusive ICANS

Tabell 4. Rekommendationer för hantering av neurologisk toxicitet, exklusive ICANS

Allvarlighetsgrad*	Åtgärder	
Grad 1	Ge inte talkvetamab förrän symtom på neurologisk toxicitet går tillbaka eller stabiliseras.‡	
Grad 2	- Ge inte talkvetamab förrän symtom på neurologisk toxicitet förbättras till grad 1 eller lägre.‡ - Ge understödjande behandling.	
Grad 3	Första förekomst: - Ge inte talkvetamab förrän symtom på neurologisk toxicitet förbättras till grad 1 eller lägre.‡ - Ge understödjande behandling.	Recidiverande: - Sätt ut talkvetamab permanent. - Ge understödjande behandling som kan innefatta intensivvård.
Grad 4	- Sätt ut talkvetamab permanent. - Ge understödjande behandling som kan innefatta intensivvård.	

*Baseras på National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), version 4.03. †I produktresumén för talkvetamab finns rekommendationer om återinsättning av talkvetamab efter dosfördröjningar. TALVEY produktresumé.

Övervakning av neurologisk toxicitet, inklusive ICANS



Patienter ska övervakas för tecken och symtom på neurologiska toxiciteter och behandlas omgående.



Patienterna ska rådas att uppsöka sjukvård om tecken eller symtom på neurologiska toxiciteter, inklusive ICANS, uppkommer.

- Vid första tecken på neurologisk toxicitet, inklusive ICANS, ska patienten **omedelbart utvärderas** och understödjande vård ges baserat på allvarlighetsgrad.
- Patienter som får ICANS av grad 2 eller högre ska instrueras att hålla sig **i närheten av en vårdinrättning** och övervakas för tecken och symtom under 48 timmar efter nästa dos av talkvetamab.
- På grund av risken för ICANS ska patienterna instrueras att **inte köra bil eller använda maskiner** under upptrappningsfasen och under 48 timmar efter avslutad upptrappningsfas samt i händelse av ny debut av neurologiska symtom tills symptomen gått tillbaka.

Rapportering av misstänkta biverkningar

- Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande.
- Biverkningar ska rapporteras till Läkemedelsverket (elektronisk blankett och adresser finns på www.lakemedelsverket.se).
- För att underlätta spårbarhet av talkvetamab, ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer för det administrerade läkemedlet dokumenteras tydligt vid rapportering av en biverkning.
- Vid rapportering av en misstänkt biverkning, lämna så mycket information som möjligt, inklusive information om anamnes, eventuella samtidiga läkemedel, debut och behandlingsdatum.

Ytterligare information

För ytterligare information, vänligen läs produktresumén eller kontakta oss via något av följande alternativ:

Telefon: 08 626 50 00 (växel, be att få tala med ”medicinsk information” och du kommer att bli kopplad till rätt person)

E-post: jacse@its.jnj.com

Ordlista

ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapy
CNS	Centrala nervsystemet
CRS	Cytokinfrisättningssyndrom
EEG	Elektroencefalogram
ICANS	Immuneffektorcell-associerat neurotoxicitetssyndrom
ICE	Immuneffektorcell-associerad encefalopati

Bilaga I:

Hantering av CRS

Tabell 5. Rekommendationer vid hantering av CRS¹

Grad av CRS*	Talkvetamab-åtgärder	Tocilizumab [‡]	Kortikosteroider [¶]
Grad 1 Temperatur ≥38 °C [§]	- Talkvetamab ska inte ges förrän CRS har gått tillbaka. - Administrera läkemedel för premedicinering före nästa dos av talkvetamab.	Kan övervägas.	Ej relevant.
Grad 2 Temperatur ≥ 38 °C [§] med antingen: - hypotoni som svarar på vätsketillförsel och inte kräver vasopressorer eller - behov av syrgas via näskateter med lågt flöde^{**} eller indirekt inblåsning.	- Talkvetamab ska inte ges förrän CRS har gått tillbaka. - Administrera läkemedel för premedicinering före nästa dos av talkvetamab. - Övervaka patienten under 48 timmar efter nästa dos av talkvetamab. Instruera patienten att hålla sig i närheten av en vårdinrättning under övervakningen.	- Administrera tocilizumab[¶] 8 mg/kg intravenöst under 1 timme (överskrid inte 800 mg). - Upprepa behandlingen med tocilizumab efter behov var 8:e timme vid uteblivet svar på intravenös vätsketillförsel eller ökad syrgastillförsel. - Begränsa till maximalt 3 doser under en 24-timmarsperiod, maximalt totalt 4 doser.	- Om ingen förbättring ses inom 24 timmar efter insättning av tocilizumab, administrera metylprednisolon 1 mg/kg intravenöst två gånger dagligen eller dexametason 10 mg intravenöst var 6:e timme. - Fortsätt kortikosteroid-behandlingen tills CRS grad 1 eller lägre, minska därefter successivt under 3 dagar.

Grad av CRS*	Talkvetamab-åtgärder	Tocilizumab [‡]	Kortikosteroider [¶]
Grad 3 Temperatur ≥ 38 °C [§] med antingen: - hypotoni som kräver en vasopressor, med eller utan vasopressin, eller - behov av syrgas via näskateter med högt flöde^{**}, ansiktsmask, icke-rebreather mask eller Venturi-mask.	<u>Varaktighet < 48 timmar:</u> Enligt CRS-grad 2. <u>Recidiverande eller varaktighet ≥ 48 timmar:</u> Sätt ut talkvetamab permanent.	- Administrera tocilizumab 8 mg/kg intravenöst under 1 timme (överskrid inte 800 mg). - Upprepa behandlingen med tocilizumab efter behov var 8:e timme vid uteblivet svar på intravenös vätsketillförsel eller ökad syrgastillförsel. - Begränsa till maximalt 3 doser under en 24-timmarsperiod; maximalt totalt 4 doser.	- Om ingen förbättring ses, administrera metylprednisolon 1 mg/kg intravenöst två gånger dagligen eller dexametason (t.ex. 10 mg intravenöst var 6:e timme). - Fortsätt kortikosteroid-behandlingen tills CRS grad 1 eller lägre, minska därefter successivt under 3 dagar.
Grad 4 Temperatur ≥ 38 °C [§] med antingen: - hypotoni som kräver flera vasopressorer (exklusive vasopressin) eller - behov av syrgas med positivt tryck (t.ex. kontinuerligt positivt luftvägstryck [continuous positive airway pressure, CPAP], positivt luftvägstryck med två nivåer [bilevel positive airway pressure, BiPAP], intubering och mekanisk ventilation).	Sätt ut talkvetamab permanent.	- Administrera tocilizumab 8 mg/kg intravenöst under 1 timme (överskrid inte 800 mg). - Upprepa behandlingen med tocilizumab efter behov var 8:e timme vid uteblivet svar på intravenös vätsketillförsel eller ökad syrgastillförsel. - Begränsa till maximalt 3 doser under en 24-timmarsperiod, maximalt totalt 4 doser.	- Som ovan eller, administrera metylprednisolon 1 000 mg intravenöst dagligen under 3 dagar enligt läkarens bedömning. - Om ingen förbättring sker eller om tillståndet försämras, överväg alternativa immunhämmande läkemedel.[¶]

*Baserat på ASTCT-gradering för CRS.² [‡]Se förskrivningsinformationen för tocilizumab för mer information. [¶]CRS som inte har svarat på åtgärderna behandlas enligt klinikkens riktlinjer. [§]Kan tillskrivas CRS. Feber kanske inte alltid förekommer samtidigt med hypotoni eller hypoxi eftersom det kan maskeras av åtgärder såsom behandling med antipyretika eller anticytokin (t.ex. tocilizumab eller kortikosteroider). ^{**}Näskateter med lågt luftflöde är ≤ 6 l/min och näskateter med högt luftflöde är > 6 l/min. 1. TALVEY produktresumé. 2. Lee DW, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2019;25:625–638.

*Baserat på ASTCT-gradering för CRS.² [‡]Se förskrivningsinformationen för tocilizumab för mer information. [¶]CRS som inte har svarat på åtgärderna behandlas enligt klinikkens riktlinjer. [§]Kan tillskrivas CRS. Feber kanske inte alltid förekommer samtidigt med hypotoni eller hypoxi eftersom det kan maskeras av åtgärder såsom behandling med antipyretika eller anticytokin (t.ex. tocilizumab eller kortikosteroider). ^{**}Näskateter med lågt luftflöde är ≤ 6 l/min och näskateter med högt luftflöde är > 6 l/min. 1. TALVEY produktresumé. 2. Lee DW, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2019;25:625–638.

Anteckningar

Lokal företrädare:
Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com