




▼ **Talvey (talquetamab)**

Guía para Profesionales Sanitarios

**Información sobre prevención de riesgos acordada con la
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
(AEMPS) - Noviembre 2024**

Disponible en la página web de la AEMPS www.aemps.gob.es

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



Índice

Objetivos del material educativo	4
Identificación de la toxicidad neurológica, incluyendo el síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS)	5
Riesgo de toxicidad neurológica, incluyendo ICANS	6-7
Manejo de la toxicidad neurológica, incluyendo ICANS	8-11
Manejo de la toxicidad neurológica, excepto ICANS	12
Monitorización de la toxicidad neurológica, incluyendo ICANS	13
Notificación de sospechas de reacciones adversas	14
Apéndice I: Manejo del síndrome de liberación de citoquinas (SLC)	15-16

Objetivos de esta Guía para profesionales sanitarios

Este material educativo está destinado a todos los profesionales sanitarios que, recetarán o administrarán talquetamab

Objetivos principales

- Facilitar la identificación de la toxicidad neurológica, incluyendo ICANS.
- Informar sobre el riesgo de toxicidad neurológica, incluyendo ICANS, y proporcionar recomendaciones para minimizar este riesgo.
- Facilitar el manejo, así como la monitorización de la toxicidad neurológica, incluyendo ICANS.

Identificación de la toxicidad neurológica, incluyendo ICANS

- Los **signos y síntomas clínicos del ICANS** pueden incluir, entre otras cosas, lo siguiente:

Estado confusional	Somnolencia
Nivel de consciencia disminuido	Letargo
Desorientación	Bradifrenia

- La aparición del ICANS se puede producir a la vez que el SLC, después de su resolución o en ausencia de SLC.

Riesgo de toxicidad neurológica, incluyendo ICANS

Tras el tratamiento con talquetamab, se han producido toxicidades neurológicas, graves o potencialmente mortales, incluyendo ICANS

- En el estudio MonumentAL-1 (N = 339), se notificaron acontecimientos de toxicidad neurológica en el **29 % de los pacientes** tratados con talquetamab.
 - El acontecimiento de toxicidad neurológica notificado con mayor frecuencia fue la **cefalea** (9 %).
 - Los datos del ICANS solo se recopilaron en la Fase 2 de MonumentAL-1; de los 265 pacientes que participaron en la Fase 2, el **9,8 % experimentó ICANS** (N = 26).
- No hay datos sobre el uso de talquetamab en **pacientes con afectación del sistema nervioso central (SNC)** por mieloma u otras patologías clínicamente relevantes del SNC, ya que no fueron elegibles para el estudio MonumentAL-1, por potencial riesgo de ICANS.
- En la **Tabla 1 y 2** resumen los principales resultados notificados en el estudio MonumentAL-1 de toxicidades neurológicas incluyendo el ICANS, así como los casos de ICANS.

Tabla 1. Toxicidad neurológica notificada, incluyendo ICANS, en MonumentAL-1 (N = 339)

	MonumentAL-1 (N = 339)
Acontecimientos notificados de toxicidad neurológica, %	
Grado 1	17
Grado 2	11
Grado 3	2,3
Grado 4	0,3

Tabla 2. Casos de ICANS notificados en la Fase 2 de MonumenTAL-1 (N = 265)

Fase 2 de MonumenTAL-1 (N = 265)	
ICANS notificados	
Cualquier grado, % (n)	9,8 (26)
Grado 3-4, %	2,3
Más de un acontecimiento %	3
Concomitante con SLC*, %	68
Eventos mortales, n	1
Manifestaciones clínicas más frecuentes del ICANS, %	
Estado confusional	3,8
Desorientación	1,9
Somnolencia	1,9
Nivel de consciencia disminuido	1,9
Mediana de tiempo hasta la aparición del ICANS, horas	28
Casos de ICANS dentro de las 48 horas de la última dosis, %	68
Casos de ICANS después de las 48 horas de la última dosis, %	32
Mediana de duración del ICANS, horas	9

*Durante o dentro de los 7 días de la resolución del SLC.

La mayoría de los pacientes experimentaron ICANS durante la fase de escalada de dosis después de la dosis de 0,01 mg/kg, la dosis de 0,06 mg/kg; o bien después de la dosis inicial de tratamiento (0,4 mg/kg y 0,8 mg/kg) (3 % cada una).

Manejo de la toxicidad neurológica, incluyendo ICANS

- Ante el primer signo de toxicidad neurológica, incluyendo ICANS, se debe considerar la **evaluación neurológica** y se deben descartar otras causas de los síntomas neurológicos.
- En el caso del ICANS y de otras toxicidades neurológicas, se debe **suspender o interrumpir** la administración de talquetamab en función de la gravedad y se deben seguir las recomendaciones de manejo.
 - Las recomendaciones de manejo se detallan en las **Tablas 3 y 4**.
- Se deben administrar **cuidados intensivos y tratamiento de soporte** en caso de toxicidades neurológicas graves o potencialmente mortales, incluyendo ICANS.

Talquetamab debe ser administrado por un profesional sanitario con personal médico adecuadamente formado y equipo médico apropiado para manejar reacciones graves, incluyendo SLC y toxicidad neurológica, incluyendo ICANS.

Tabla 3. Recomendaciones para el manejo del ICANS¹

Grado del ICANS**	SLC concomitante	SLC no concomitante
Grado 1 Puntuación encefalopatía asociada a células inmunoefectoras (ICE) [†] 7-9 o nivel de consciencia disminuido; [‡] despertar espontáneo	Tratamiento del SLC según el Apéndice I . Supervisar los síntomas neurológicos y considerar la consulta y evaluación neurológica, a criterio del médico.	Supervisar los síntomas neurológicos y considerar la consulta y evaluación neurológica, a criterio del médico.
	Suspender la administración de talquetamab hasta la resolución del ICANS. Considerar medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones.	
Grado 2 Puntuación ICE [†] 3-6 o nivel de consciencia disminuido; [‡] despierta al sonido de la voz.	Administrar tocilizumab según el Apéndice I para el manejo del SLC. 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. Seguir administrando dexametasona hasta que se resuelva a grado 1 o inferior y luego reducir gradualmente.	Administrar 10 mg de dexametasona** por vía intravenosa cada 6 horas. Seguir administrando dexametasona hasta que se resuelva a grado 1 o inferior y luego reducir gradualmente.
	Suspender la administración de talquetamab hasta la resolución del ICANS. Considerar medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. Considerar la consulta de neurología y con otros especialistas para una evaluación más a fondo si es necesario.	
	Monitorizar al paciente durante las 48 horas posteriores a la siguiente dosis de talquetamab. Indicar a los pacientes que permanezcan próximos a un centro sanitario durante la monitorización.	

*El tratamiento está determinado por el acontecimiento más grave no atribuible a ninguna otra causa. †De acuerdo con la calificación de la Sociedad Estadounidense de Trasplante y Terapia Celular (ASTCT) para ICANS.² †Si el paciente está despierto y tiene capacidad para realizar una evaluación neurológica tipo ICE, evaluar: orientación (conoce el año, mes, ciudad, hospital = 4 puntos); denominación (nombra 3 objetos, p. ej., señalar el reloj, un bolígrafo, un botón = 3 puntos); seguimiento de órdenes (p. ej., «muéstreme 2 dedos» o «cierre los ojos y saque la lengua» = 1 punto); escritura (capacidad para redactar una oración normal = 1 punto); y atención (contar hacia atrás desde 100 de diez en diez = 1 punto). Si el paciente no se puede despertar y no se le puede realizar la evaluación ICE (ICANS de grado 4) = 0 puntos. ‡Atribuible a ninguna otra causa.**Todas las referencias a la administración de dexametasona son dexametasona o equivalente.

1. TALVEY. Ficha técnica.

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

Grado del ICANS**	SLC concomitante	SLC no concomitante
<p>Grado 3</p> <p>Puntuación ICE[¶] 0-2 (si la puntuación ICE es 0, pero el paciente está despierto [por ejemplo, despierto con afasia global] y puede realizar la evaluación)</p> <p>o nivel de consciencia disminuido:[§] despierta solo al estímulo táctil,</p> <p>o convulsiones[§], sean:</p> <ul style="list-style-type: none"> - cualquier convulsión clínica, focal o generalizada que se resuelva rápidamente, - o episodios no convulsivos en el electroencefalograma (EEG) que se resuelven al intervenir, <p>o elevación de la presión intracraneal: edema focal/local en la neuroimagen[§]</p>	<p>Administrar tocilizumab según el Apéndice I para el manejo del SLC.</p> <p>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.</p> <hr/> <p>Considerar medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. Considerar la consulta de neurología y con otros especialistas para una evaluación más a fondo si es necesario.</p> <p>Primera aparición:</p> <p>Suspender la administración de talquetamab hasta la resolución del ICANS.</p> <p>Monitorizar al paciente durante las 48 horas posteriores a la siguiente dosis de talquetamab. Indicar a los pacientes que permanezcan próximos a un centro sanitario durante la monitorización.</p> <p>Recurrente:</p> <p>Interrumpir definitivamente el tratamiento con talquetamab.</p>	<p>Administrar 10 mg de dexametasona** por vía intravenosa cada 6 horas. Seguir administrando dexametasona hasta que se resuelva a grado 1 o inferior y luego reducir gradualmente.</p>

*El tratamiento está determinado por el acontecimiento más grave no atribuible a ninguna otra causa. [¶]De acuerdo con la calificación de la Sociedad Estadounidense de Trasplante y Terapia Celular (ASTCT) para ICANS.² [¶]Si el paciente está despierto y tiene capacidad para realizar una evaluación neurológica tipo ICE, evaluar: orientación (conoce el año, mes, ciudad, hospital = 4 puntos); denominación (nombra 3 objetos, p. ej., señalar el reloj, un bolígrafo, un botón = 3 puntos); seguimiento de órdenes (p. ej., «muéstreme 2 dedos» o «cierre los ojos y saque la lengua» = 1 punto); escritura (capacidad para redactar una oración normal = 1 punto); y atención (contar hacia atrás desde 100 de diez en diez = 1 punto). Si el paciente no se puede despertar y no se le puede realizar la evaluación ICE (ICANS de grado 4) = 0 puntos. [§]Atribuible a ninguna otra causa. **Todas las referencias a la administración de dexametasona son dexametasona o equivalente.

1. TALVEY. Ficha técnica.

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

Grado del ICANS**	SLC concomitante	SLC no concomitante
<p>Grado 4</p> <p>Puntuación ICE[¶] 0 (si no se puede despertar al paciente y no puede realizar la evaluación ICE) o nivel de consciencia disminuido[§], sea:</p> <ul style="list-style-type: none"> - que el paciente no se puede despertar o necesita estímulos táctiles vigorosos o repetitivos para despertar, o - estupor o coma, <p>o convulsiones[§], sean:</p> <ul style="list-style-type: none"> - convulsión prolongada potencialmente mortal (>5 minutos), o - convulsiones clínicas o eléctricas repetitivas sin retorno entremedias al valor inicial, <p>o manifestaciones motoras[§]:</p> <ul style="list-style-type: none"> - debilidad motora focal profunda, como hemiparesia o paraparesia, <p>o elevación de la presión intracraneal/edema cerebral[§] con signos/síntomas tales como:</p> <ul style="list-style-type: none"> - edema cerebral difuso en la neuroimagen, o - postura de descerebración o decorticación, o - parálisis del nervio craneal VI, o - papiledema, o - tríada de Cushing 	<p>Administrar tocilizumab según el Apéndice 1 para el manejo del SLC.</p> <p>Administrar 10 mg de dexametasona** por vía intravenosa y repetir la dosis cada 6 horas. Seguir administrando dexametasona hasta que se resuelva a grado 1 o inferior y luego reducir gradualmente.</p> <p>O bien, considerar la administración de 1000 mg de metilprednisolona por vía intravenosa al día con la primera dosis de tocilizumab y continuar con 1000 mg de metilprednisolona por vía intravenosa al día durante 2 o más días.</p>	<p>Administrar 10 mg de dexametasona** por vía intravenosa y repetir la dosis cada 6 horas. Seguir administrando dexametasona hasta que se resuelva a grado 1 o inferior y luego reducir gradualmente.</p> <p>O bien, considerar la administración de 1000 mg de metilprednisolona por vía intravenosa al día durante 3 días; si el paciente mejora, manejar según lo indicado anteriormente.</p>
	<p>Interrumpir definitivamente el tratamiento con talquetamab.</p> <p>Considerar medicamentos anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. Considerar la consulta de neurología y con otros especialistas para una evaluación más a fondo si es necesario.</p> <p>En caso de elevación de la presión intracraneal/edema cerebral, consultar las directrices de la institución para el manejo.</p>	

*El tratamiento está determinado por el acontecimiento más grave no atribuible a ninguna otra causa. †De acuerdo con la calificación de la Sociedad Estadounidense de Trasplante y Terapia Celular (ASTCT) para ICANS.² †Si el paciente está despierto y tiene capacidad para realizar una evaluación neurológica tipo ICE, evaluar: orientación (conoce el año, mes, ciudad, hospital = 4 puntos); denominación (nombra 3 objetos, p. ej., señalar el reloj, un bolígrafo, un botón = 3 puntos); seguimiento de órdenes (p. ej., «muéstreme 2 dedos» o «cierre los ojos y saque la lengua» = 1 punto); escritura (capacidad para redactar una oración normal = 1 punto); y atención (contar hacia atrás desde 100 de diez en diez = 1 punto). Si el paciente no se puede despertar y no se le puede realizar la evaluación ICE (ICANS de grado 4) = 0 puntos. §Atribuible a ninguna otra causa.**Todas las referencias a la administración de dexametasona son dexametasona o equivalente.

1. TALVEY. Ficha técnica.

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

Manejo de la toxicidad neurológica, excepto ICANS

Tabla 4. Recomendaciones para el manejo de la toxicidad neurológica, excepto ICANS

Gravedad*	Acciones	
Grado 1	Suspender la administración de talquetamab hasta que los síntomas de la toxicidad neurológica se resuelvan o estabilicen.‡	
Grado 2	Suspender la administración de talquetamab hasta que los síntomas de la toxicidad neurológica mejoren al grado 1 o inferior.‡ Proporcionar tratamiento de soporte.	
Grado 3	Primera aparición: Suspender la administración de talquetamab hasta que los síntomas de la toxicidad neurológica mejoren al grado 1 o inferior.‡ Proporcionar tratamiento de soporte.	Recurrente: Interrumpir definitivamente el tratamiento con talquetamab. Proporcionar terapia de apoyo, que puede incluir cuidados intensivos.
Grado 4	Interrumpir definitivamente el tratamiento con talquetamab. Proporcionar terapia de apoyo, que puede incluir cuidados intensivos.	

*Basado en los criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos (NCI-CTCAE), versión 4.03.

‡Consulte la ficha técnica de talquetamab para ver las recomendaciones sobre cómo reiniciar la administración de talquetamab después de retrasos en la dosis.

Monitorización de la toxicidad neurológica, incluyendo ICANS

Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de toxicidad neurológica y deben recibir tratamiento inmediatamente.

Se debe aconsejar a los pacientes que soliciten atención médica si se presentan signos o síntomas de toxicidad neurológica, incluyendo ICANS.

- Ante el primer signo de toxicidad neurológica, incluyendo ICANS, los pacientes deben ser **evaluados de inmediato** y proporcionarse tratamiento de soporte en función de su gravedad.
- A los pacientes con ICANS de grado 2 o superior, se les debe indicar que permanezcan **cerca de un centro sanitario** y se deben monitorizar durante 48 horas para detectar signos y síntomas después de la siguiente dosis de talquetamab.
- Debido a la posibilidad de ICANS, se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan, ni utilicen máquinas durante la fase de escalada de dosis y durante las 48 horas después de completar dicha fase, así como en caso de aparición de síntomas neurológicos nuevos, hasta la resolución de los síntomas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se pide a los profesionales sanitarios que notifiquen cualquier sospecha de reacción adversa.

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>

- La notificación de sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante, ya que permite un seguimiento continuado de la relación beneficio/riesgo del medicamento.
- Para mejorar la trazabilidad de talquetamab, deben registrarse claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado al notificar un acontecimiento adverso.
- Cuando notifique una sospecha de reacción adversa, facilite tanta información como sea posible, incluyendo datos sobre la historia clínica, cualquier medicación concomitante, fecha de inicio y de tratamiento.

Apéndice I

Manejo del SLC

Tabla 5. Recomendaciones para el manejo del SLC¹

Grado del SLC*	Acciones con talquetamab	Tocilizumab [‡]	Corticosteroides [¶]
Grado 1 Temperatura ≥ 38 °C [§]	Suspender la administración de talquetamab hasta la resolución del SLC. Administrar los medicamentos previos al tratamiento antes de la siguiente dosis de talquetamab.	Se puede considerar.	No aplicable.
Grado 2 Temperatura ≥ 38 °C [§] con: - hipotensión que responde a los líquidos y no requiere vasopresores, o - necesidad de oxígeno mediante cánula nasal de bajo flujo** o soplado	Suspender la administración de talquetamab hasta la resolución del SLC. Administrar los medicamentos previos al tratamiento antes de la siguiente dosis de talquetamab. Monitorizar al paciente durante las 48 horas posteriores a la siguiente dosis de talquetamab. Indicar a los pacientes que permanezcan próximos a un centro sanitario durante la monitorización.	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 ni al aumento de la oxigenoterapia. Limitar a un máximo de 3 dosis en un periodo de 24 horas; total máximo de 4 dosis.	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.

*De acuerdo con la calificación de la ASTCT para el SLC.² †Consulte la ficha técnica de tocilizumab para obtener más información. ‡Trate el SLC que no responde al tratamiento conforme a las guías de la institución. §Atribuido al SLC. Es posible que no siempre aparezca fiebre al mismo tiempo que la hipotensión o la hipoxia, ya que puede estar enmascarada por antipiréticos o anticitocinas (p. ej., tocilizumab o corticosteroides). **La cánula nasal de bajo flujo es ≤ 6 l/min y la cánula nasal de alto flujo es >6 l/min.

1. TALVEY. Ficha técnica.

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

Grado del SLC*	Acciones con talquetamab	Tocilizumab [‡]	Corticosteroides [¶]
<p>Grado 3</p> <p>Temperatura ≥ 38 °C[§] con:</p> <ul style="list-style-type: none"> - hipotensión que requiere un vasopresor con o sin vasopresina, o - necesidad de oxígeno mediante cánula nasal de alto flujo**, mascarilla, mascarilla con reservorio o mascarilla de Venturi 	<p>Duración <48 horas:</p> <p>Según el SLC de grado 2.</p> <p>Recurrente o de duración ≥ 48 horas:</p> <p>Interrumpir definitivamente el tratamiento con talquetamab.</p>	<p>Administrar 8 mg/kg de tocilizumab por vía intravenosa durante 1 hora (sin superar los 800 mg).</p> <p>Repetir la administración de tocilizumab cada 8 horas si fuera necesario, si no responde a los líquidos por vía intravenosa ni al aumento de la oxigenoterapia.</p> <p>Limitar a un máximo de 3 dosis en un periodo de 24 horas; total máximo de 4 dosis.</p>	<p>Si no se observa mejoría, administrar 1 mg/kg de metilprednisolona por vía intravenosa dos veces al día o de dexametasona (p. ej., 10 mg por vía intravenosa cada 6 horas).</p> <p>Seguir administrando corticosteroides hasta que el acontecimiento sea de grado 1 o inferior y luego reducir gradualmente durante 3 días.</p>
<p>Grado 4</p> <p>Temperatura ≥ 38 °C[§] con:</p> <ul style="list-style-type: none"> - hipotensión que requiere múltiples vasopresores (excluyendo vasopresina), o - 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) 	<p>Interrumpir definitivamente el tratamiento con talquetamab.</p>	<p>Administrar 8 mg/kg de tocilizumab por vía intravenosa durante 1 hora (sin superar los 800 mg).</p> <p>Repetir la administración de tocilizumab cada 8 horas si fuera necesario, si no responde a los líquidos por vía intravenosa ni al aumento de la oxigenoterapia.</p> <p>Limitar a un máximo de 3 dosis en un periodo de 24 horas; total máximo de 4 dosis.</p>	<p>Según lo indicado anteriormente, o administrar 1000 mg de metilprednisolona por vía intravenosa al día durante 3 días, según el criterio del médico.</p> <p>Si el paciente no mejora o empeora, considerar la posibilidad de administrar inmunosupresores alternativos.[¶]</p>

*De acuerdo con la calificación de la ASTCT para el SLC.² ‡Consulte la ficha técnica de tocilizumab para obtener más información. ¶Trate el SLC que no responde al tratamiento conforme a las guías de la institución. §Atribuido al SLC. Es posible que no siempre aparezca fiebre al mismo tiempo que la hipotensión o la hipoxia, ya que puede estar enmascarada por antipiréticos o anticitocinas (p. ej., tocilizumab o corticoesteroides). **La cánula nasal de bajo flujo es ≤ 6 l/min y la cánula nasal de alto flujo es >6 l/min.

1. TALVEY. Ficha técnica.

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

