

Risicominimalisatiemateriaal over de risico's van blinatumomab voor verpleegkundigen

Dit materiaal beschrijft aanbevelingen om belangrijke risico's van blinatumomab te beperken of te voorkomen. Het materiaal is beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).
Het wordt aanbevolen dit materiaal en de samenvatting van de productkenmerken (SmPC) goed door te lezen alvorens het geneesmiddel toe te dienen.

Raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken (SmPC) op de website van het CBG (www.cbg-meb.nl) als u vragen heeft over de toediening en de bijwerkingen van blinatumomab.

Deze brochure is ontwikkeld voor verpleegkundigen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten die behandeld worden met blinatumomab **om aanvullende informatie te verstrekken over hoe de volgende risico's die met het gebruik van blinatumomab gepaard gaan, te voorkomen of tot een minimum te beperken:**

- Neurologische voorvallen (inclusief immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS))

Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb; website www.lareb.nl.

INHOUDSOPGAVE

- 1 OVERZICHT
- 2 BELANGRIJKE INFORMATIE OVER NEUROLOGISCHE VOORVALLEN INCLUSIEF ICANS
- 3 ICANS-CLASSIFICATIE EN TOXICITEITSBEHEER
- 4 ADVISEER DE PATIËNT
 - 4.1 Beschrijving neurologische voorvallen inclusief ICANS
 - 4.2 Educatief materiaal voor de patiënt

1 OVERZICHT

! Om neurologische voorvallen, inclusief het immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS) te voorkomen of tot een minimum te beperken, zorg ervoor dat de patiënt bij aanvang van de behandeling is voorgelicht (zie sectie 2 van deze brochure voor meer informatie) en **zorg ervoor dat de patiënt de volgende materialen ontvangt en begrijpt:**

- Brochure voor patiënten en mantelzorgers
- Patiëntenkaart
- Bijsluiter

Meld alle vermoedelijke bijwerkingen (zie pagina 1 voor instructies).

2 BELANGRIJKE INFORMATIE OVER NEUROLOGISCHE VOORVALLEN INCLUSIEF ICANS

Neurologische voorvallen inclusief ICANS, waaronder voorvallen met een dodelijke afloop, zijn waargenomen tijdens de behandeling met blinatumomab. De voorvallen omvatten encefalopathie, toevallen, spraakstoornissen, bewustzijnsstoornissen, verwarring en desoriëntatie, en coördinatie- en evenwichtsstoornissen.



De volgende acties dienen te worden ondernomen om neurologische voorvallen inclusief ICANS te voorkomen of de kans daarop tot een minimum te beperken:

- Begeleid de patiënt (zie deel 2 van deze brochure).
- Beoordeel patiënten op klachten en verschijnselen van neurologische voorvallen voorafgaand aan en gedurende de behandelingscyclus.
 - Bijv. afasie, convulsies, cognitieve stoornis, geheugenproblemen, somnolentie, verlaagd bewustzijnsniveau, motorische bevindingen/zwakte, verhoogde intracraniale druk (ICP), hersenoedeem, dysgrafie (zie rubriek 4.4 van de samenvatting van de productkenmerken voor meer informatie).
 - Het wordt aanbevolen om bij patiënten een neurologisch onderzoek uit te voeren, inclusief immuun-effectorcel-geassocieerde encefalopathie (ICE)-score of Cornell Assessment Paediatric Delirium (CAPD)-beoordeling, voordat met blinatumomab therapie wordt gestart. Daarnaast wordt aanbevolen om patiënten klinisch te controleren op tekenen en symptomen van neurologische voorvallen (bijv. schrijftoets).

3 ICANS-CLASSIFICATIE EN TOXICITEITSBEHEER

De beoordeling van de ernst van ICANS tijdens de behandeling met blinatumomab, is gebaseerd op de gradering van de American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) uit 2019 (Lee *et al.* 2019).

Volg de onderstaande stappen om de ICANS-graad en aanbevolen behandeling te bepalen:

1. Beoordeel de immuun-effectorcel-geassocieerde encefalopathie (ICE)-score of Cornell Assessment Paediatric Delirium (CAPD)-score op basis van de leeftijd van de patiënt, als volgt:
 - a. Gebruik ICE-beoordeling (tabel 1) voor patiënten ≥ 12 jaar.
 - b. Gebruik CAPD-beoordeling (tabel 2) voor patiënten < 12 jaar, of voor patiënten ≥ 12 jaar met een ontwikkelingsachterstand bij aanvang.
2. Bepaal de ICANS-ernst (graad):
 - a. Zodra de ICE/CAPD-score is berekend, kan tabel 3 gebruikt worden om de algehele ICANS-ernst (graad) te bepalen.
 - b. Als een patiënt niet wakker kan worden en niet in staat is om de ICE- of CAPD-beoordeling uit te voeren, wordt dit geassocieerd met een ICANS-graad 4.
 - c. De beoordeling wordt bepaald door de meest ernstige gebeurtenis die niet aan een andere oorzaak kan worden toegeschreven.
3. Raadpleeg de voorschrijvende arts over de ICANS-bepaling:
 - a. Zodra de ICANS-graad is bepaald, dient u onmiddellijk de voorschrijvende arts te raadplegen om te beslissen over de juiste behandeling. Raadpleeg tabel 4 in deze brochure of tabel 6 in sectie 4.2 van de blinatumomab SmPC voor aanbevelingen voor de behandeling van ICANS.

Tabel 1. Beoordeling van encefalopathie voor patiënten van 12 jaar en ouder *

ICE-score
<ul style="list-style-type: none"> • Oriëntatie: (georiënteerd in jaar, maand, stad, ziekenhuis = 4 punten) • Benoemen: (benoemen van 3 objecten bijv. wijzen naar klok, pen, knoop = 3 punten) • Opdrachten uitvoeren: (bijv. "Laat me 2 vingers zien" of "Sluit uw ogen en steek uw tong uit" = 1 punt) • Schrijven: (vermogen om een standaardzin te schrijven = 1 punt) • Aandacht: (terugtellen van 100 in stappen van 10 = 1 punt)

*Met toestemming overgenomen van Elsevier

Tabel 2. Encefalopathiebeoordeling voor kinderen <12 jaar met behulp van CAPD**

<i>Gelieve de volgende vragen te beantwoorden, gebaseerd op uw interacties met de patiënt tijdens uw dienst Let op: voor kinderen tussen 1-2 jaar oud, dient de cursieve tekst als leidraad voor de corresponderende vraag; voor patiënten onder 1 jaar oud verwijzen wij naar de publicatie van de Cornell Assessment for Pediatric Delirium***</i>					
	Nooit 4	Zelden 3	Soms 2	Vaak 1	Altijd 0
Maakt het kind oogcontact met de verzorger? <i>Houdt de blik vast, geeft de voorkeur aan de primaire ouder, kijkt naar de spreker</i>					
Zijn de acties van het kind doelgericht? <i>Reikt naar en manipuleert objecten, probeert van positie te veranderen, probeert op te staan indien mobiel</i>					
Is het kind zich bewust van zijn/haar omgeving? <i>Geeft de voorkeur aan de primaire ouder, raakt van streek wanneer gescheiden wordt van voorkeursverzorgers. Wordt getroost door vertrouwde voorwerpen (bijv. een deken of een knuffel)</i>					
Communiceert het kind behoeften en wensen? <i>Gebruikt enkele woorden of tekenen</i>					
Is het kind rusteloos? <i>Geen aanhoudende kalme toestand</i>					
Is het kind ontroostbaar? <i>Niet gekalmeerd door gebruikelijke handelingen zoals zingen, vasthouden, praten en lezen</i>					
Is het kind weinig actief; zeer weinig beweeglijk indien wakker? <i>Weinig tot geen spel, pogingen om rechtop te zitten, zich op te trekken en indien mobiel te kruipen of rond te lopen</i>					
Duurt het lang voordat het kind reageert op interacties? <i>Volgt geen eenvoudige aanwijzingen. Indien verbaal, geen eenvoudige dialoog aangaan met woorden of jargon</i>					

** Met toestemming van Cornell University en Elsevier overgenomen

*** Deliriumscreening verankerd in de kinderonwikkeling: de Cornell Assessment for Pediatric Delirium-publicatie (<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5031084/>)

Tabel 3. ASTCT ICANS Consensusbeoordeling[§]

Domein neurotoxiciteit	Graad 1	Graad 2	Graad 3	Graad 4
ICE-score voor patiënten van ≥12 jaar*	7-9	3-6	0-2	0 (patiënt is niet wakker en niet in staat om ICE uit te voeren)
CAPD-score voor patiënten van <12 jaar	1-8	1-8	≥9	Niet in staat om CAPD uit te voeren
Verlaagd bewustzijnsniveau ⁺	Wordt spontaan wakker	Wordt wakker bij aanspreken	Wordt alleen wakker na tactiele stimulus	Patiënt is niet wekbaar of heeft stevige of herhaalde stimuli nodig om wakker te worden, of stupor of coma
Convulsie (op elke leeftijd)	N.V.T.	N.V.T.	Een klinische convulsie, focaal of gegeneraliseerd, die snel herstelt, of niet-epileptische aanval op elektro-encefalogram (EEG) die verdwijnt na interventie	Levensbedreigende langdurige convulsie (>5 min); of herhaalde klinische of elektrische convulsies zonder tussentijdse terugkeer naar uitgangswaarde
Motorische bevindingen ^z	N.V.T.	N.V.T.	N.V.T.	Diepe focale motorische zwakte zoals hemiparese of paraparese
Verhoogd ICP/hersenoedeem	N.V.T.	N.V.T.	Focaal/lokaal oedeem op neurologische beeldvorming ^x	Decerebrale of decorticale houding, of paralyse van hersenzenuw VI, of papiloedeem, trias van Cushing of diffuus hersenoedeem op neurologische beeldvorming

[§] Overgenomen met toestemming van Elsevier

CAPD = Cornell-beoordeling van pediatrisch delirium

ICANS-graad wordt bepaald door de meest ernstige gebeurtenis (ICE- of CAPD-score, bewustzijnsniveau, convulsies, motorische bevindingen, verhoogd ICP/hersenoedeem) die niet aan een andere oorzaak kan worden toegeschreven. De CAPD-score bij aanvang moet in overweging worden genomen voordat deze aan ICANS wordt toegeschreven.

* Een patiënt met een ICE-score van 0 kan worden geclassificeerd als graad 3 ICANS als hij wakker is met globale afasie, maar een patiënt met een ICE-score van 0 kan worden geclassificeerd als graad 4 ICANS als hij niet wakker is.

⁺ Een verminderd bewustzijnsniveau mag aan geen andere oorzaak kunnen worden toegeschreven (bijv. geen kalmerende medicatie).

^z Tremoren en myoclonus geassocieerd met immuun-effectorceltherapieën kunnen worden geclassificeerd volgens CTCAE v5.0, maar ze hebben geen invloed op de ICANS-classificatie.

^x Intracraniale bloeding met of zonder geassocieerd oedeem wordt niet beschouwd als een neurotoxiciteitskenmerk en is uitgesloten van ICANS-classificatie. Het kan worden beoordeeld volgens CTCAE v5.0.

Tabel 4. Aanbevelingen voor het beheer van ICANS

Gebaseerd op sectie 4.2 (tabel 6) van de blinatumomab SmPC.

Graad	Symptomen	Handelingswijze
Graad 1	ICE-score 7-9 <i>CAPD-score: 1-8*</i> of verminderd bewustzijnsniveau ^a : wordt spontaan wakker.	Blinatumomab onderbreken tot herstel van ICANS. Geef bij hervatting premedicatie met maximaal 20 mg dexamethason 1-3 uur voordat opnieuw wordt gestart met blinatumomab. Controleer op neurologische symptomen en overweeg consultatie met een neuroloog voor verdere beoordeling en behandeling. Overweeg niet-sederende anti-epileptica (bijv. levetiracetam) voor profylaxe tegen convulsies. <i>Handelingswijze voor patiënten ≥ 45 kg:</i> Overweeg behandeling met dexamethason tot maximaal 8 mg/dosis, maximaal 3 doses toegediend over 24 uur. <i>Handelingswijze voor patiënten < 45 kg:</i> Overweeg behandeling met dexamethason in een totale dagelijkse dosis van maximaal 0,2-0,4 mg/kg/dag (maximaal 24 mg/dag).

<p>Graad 2</p>	<p>ICE-score 3-6</p> <p>CAPD-score: 1-8* of verminderd bewustzijnsniveau^a: wordt wakker bij aanspreken.</p>	<p>Blinatumomab onderbreken.</p> <p>Dien dexamethason toe:</p> <p><i>Voor patiënten ≥ 45 kg:</i> Dien dexamethason toe als 8 mg/dosis, maximaal 3 doses/dag (maximaal 24 mg/dag) gedurende maximaal 2 dagen of totdat het voorval herstelt, afhankelijk van wat eerder is.</p> <p><i>Voor patiënten < 45 kg:</i> Dien dexamethason toe in een totale dagelijkse dosis van ten minste 0,2-0,4 mg/kg/dag (maximaal 24 mg per dag) toegediend verdeeld over 3 doses gedurende maximaal 2 dagen of totdat het voorval herstelt, afhankelijk van wat eerder is.</p> <p>Controleer op neurologische symptomen en overweeg consultatie met een neuroloog en andere specialisten voor verdere beoordeling en behandeling.</p> <p>Overweeg niet-sederende anti-epileptica (bijv. levetiracetam) voor profylaxe tegen convulsies.</p> <p><i>Handelingswijze voor patiënten ≥ 45 kg:</i> Blinatumomab onderbreken tot herstel van ICANS, dan blinatumomab hervatten met 9 mcg/dag. Dosis na 7 dagen verhogen tot 28 mcg/dag, mits de toxiciteit niet opnieuw optreedt. Geef bij hervatting premedicatie met maximaal 20 mg dexamethason 1-3 uur voordat opnieuw wordt gestart met blinatumomab.</p> <p><i>Handelingswijze voor patiënten < 45 kg:</i> Blinatumomab onderbreken tot herstel van ICANS, dan blinatumomab hervatten met 5 mcg/m²/dag. Dosis na 7 dagen verhogen tot 15 mcg/m²/dag, mits de toxiciteit niet opnieuw optreedt. Geef bij hervatting premedicatie met 5 mg/m² dexamethason (maximale dosis 20 mg) 1-3 uur voordat opnieuw wordt gestart met blinatumomab.</p>
<p>Graad 3</p>	<p>ICE-score 0-2</p> <p>CAPD ≥ 9 of verminderd bewustzijnsniveau^a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wordt alleen wakker na tactiele stimulus, <p>of convulsies^a, als een van het volgende optreedt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • een klinische convulsie, focaal of generaliseerd, die snel herstelt, of • niet-epileptische aanval op elektro-encefalogram (EEG) die verdwijnen na interventie, <p>of verhoogde intracraniale druk:</p> <ul style="list-style-type: none"> • focaal/lokaal oedeem op neurologische beeldvorming^a 	<p>Blinatumomab onderbreken.</p> <p>Dien dexamethason toe:</p> <p><i>Voor patiënten ≥ 45 kg:</i> Dien dexamethason toe als 8 mg/dosis, 3 doses/dag (maximaal 24 mg/dag) totdat het voorval herstelt tot graad 1 of minder en bouw dan af zoals klinisch geïndiceerd.</p> <p><i>Voor patiënten < 45 kg:</i> Dien dexamethason toe in een totale dagelijkse dosis van ten minste 0,2-0,4 mg/kg/dag (maximaal 24 mg per dag) totdat het voorval herstelt tot graad 1 of minder en bouw dan af zoals klinisch geïndiceerd.</p> <p>Controleer op neurologische symptomen en overweeg consultatie met een neuroloog en andere specialisten voor verdere beoordeling en behandeling.</p> <p>Overweeg niet-sederende anti-epileptica (bijv. levetiracetam) voor profylaxe tegen convulsies.</p> <p>Bied onderondersteunende behandeling, die mogelijk intensive care kan omvatten.</p> <p><i>Handelingswijze voor patiënten ≥ 45 kg:</i> Blinatumomab onderbreken tot herstel van ICANS, dan blinatumomab hervatten met 9 mcg/dag. Dosis na 7 dagen verhogen tot 28 mcg/dag, mits de toxiciteit niet opnieuw optreedt. Geef bij hervatting premedicatie met maximaal 20 mg dexamethason 1-3 uur voordat opnieuw wordt gestart met blinatumomab. Blinatumomab permanent staken als de toxiciteit optrad bij 9 mcg/dag, of als het langer dan 7 dagen duurt voordat deze verdwijnt.</p> <p><i>Handelingswijze voor patiënten < 45 kg:</i> Blinatumomab onderbreken tot herstel van ICANS, dan blinatumomab hervatten met 5 mcg/m²/dag. Dosis na 7 dagen verhogen tot 15 mcg/m²/dag, mits de toxiciteit niet opnieuw optreedt. Geef bij hervatting premedicatie met 5 mg/m² dexamethason (maximaal 20 mg/dag) 1-3 uur voordat opnieuw wordt gestart met blinatumomab. Blinatumomab permanent staken als de toxiciteit optrad bij 5 mcg/m²/dag, of als het langer dan 7 dagen duurt voordat deze verdwijnt.</p> <p><i>Handelingswijze voor alle patiënten</i> Blinatumomab permanent staken als er meer dan één convulsie optreedt.</p>

<p>Graad 4</p>	<p>ICE-score 0</p> <p><i>Niet in staat om CAPD uit te voeren*</i> of, verminderd bewustzijnsniveau^a als een van het volgende optreedt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • patiënt is niet wekbaar of heeft stevige of herhaalde tactiele stimuli nodig om wakker te worden, of • stupor of coma, <p>of convulsies^a, als een van het volgende optreedt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • levensbedreigende langdurige convulsie (> 5 minuten), of • herhaalde klinische of elektrische convulsies zonder tussentijdse terugkeer naar uitgangswaarde, <p>of motorische bevindingen^a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • diepe focale motorische zwakte zoals hemiparese of paraparese, <p>of verhoogde intracraniale druk/hersenoedeem^a, met tekenen/symptomen als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • diffuus hersenoedeem bij neurologische beeldvorming, of • een decerebrale of decorticale houding, of • paralyse van hersenzenuw VI, of • papiloedeem, of • trias van Cushing 	<p>Staak blinatumomab permanent.</p> <p>Dien dexamethason toe:</p> <p><i>Voor patiënten ≥ 45 kg:</i> Dien dexamethason toe als 8 mg/dosis, 3 doses/dag tot het voorval herstelt tot graad 1 of minder en bouw dan af zoals klinisch geïndiceerd.</p> <p>Als alternatief kan intraveneuze toediening van methylprednisolon van 1000 mg/dag gedurende 3 dagen worden overwogen; bouw dan af zoals klinisch geïndiceerd.</p> <p><i>Voor patiënten < 45 kg:</i> Dien dexamethason toe in een totale dagelijkse dosis van ten minste 0,2-0,4 mg/kg/dag totdat het voorval herstelt tot graad 1 of minder en bouw dan af zoals klinisch geïndiceerd.</p> <p>Als alternatief kan intraveneuze toediening van methylprednisolon van 30 mg/kg/dag (maximaal 1000 mg/dag) in verdeelde doses gedurende 3 dagen worden overwogen; bouw dan af zoals klinisch geïndiceerd.</p> <p>Controleer op neurologische symptomen en overweeg consultatie met een neuroloog en andere specialisten voor verdere beoordeling en behandeling.</p> <p>Overweeg niet-sederende anti-epileptica (bijv. levetiracetam) voor profylaxe tegen convulsies.</p> <p>Bied ondersteunende behandeling, die mogelijk intensive care kan omvatten.</p>
----------------	--	--

^a Niet toe te schrijven aan een andere oorzaak.

^b Alle verwijzingen naar toediening van dexamethason betreffen dexamethason of andere gelijkwaardige geneesmiddelen.

* Scores tussen 1 en 8 kunnen staan voor geen beperking, ICANS graad 1 of graad 2 en moeten gecombineerd worden met een klinische beoordeling.

Volg de link naar de online ICANS classificatie hier:

<https://amgenregl--blinqa.sandbox.my.site.com/blincytoGUIDE/en-GB/>

4 ADVISEER DE PATIËNT

Het is van essentieel belang om de patiënten te informeren over het volgende tijdens hun behandeling met blinatumomab:

4.1 Neurologische voorvallen inclusief ICANS

- Instrueer uw patiënten om contact op te nemen met hun behandelend arts/verpleegkundige als ze één van de volgende neurologische voorvallen ervaren:
 - Beven (of tremor)
 - Verwardheid
 - Verstoringen van de hersenfunctie (encefalopathie)
 - Moeite met communiceren (afasie) en/of schrijven (dysgrafie)
 - Toevallen
- Adviseer patiënten om geen voertuigen of zware machines te besturen en geen gevaarlijke activiteiten te ondernemen tijdens de behandeling met blinatumomab.

4.2 Educatief materiaal voor de patiënt

- Zorg ervoor dat de patiënt de volgende materialen ontvangt en begrijpt:
 - Brochure voor patiënten en mantelzorgers
 - Patiëntenkaart
 - Bijsluiter

U kunt extra materiaal opvragen via e-mail op educationalmaterials.nl@amgen.com. Aanvullende informatie betreffende blinatumomab is beschikbaar in de samenvatting van de productkenmerken (SmpC) en bijsluiter op www.cbg-meb.nl. Het additioneel risicominimalisatiemateriaal is online beschikbaar op <https://www.amgen.nl/nl-nl/over-amgen/geneesmiddelen>.