

Événements neurologiques

Dans l'étude clinique de phase III (N = 267) et l'étude clinique de phase II à bras unique (N = 189) chez des patients adultes présentant une LAL en rechute ou réfractaire traités par BLINCYTO®, 66 % des patients ont présenté des effets indésirables neurologiques. Les effets indésirables observés les plus fréquents (≥10% des patients) ont été : céphalées et tremblements. Les autres effets indésirables neurologiques fréquents (≥ 1% à < 10%) incluaient : sensation vertigineuse, somnolence, hypoesthésie, encéphalopathie, aphasie, paresthésie, convulsions, troubles cognitifs, ataxie et troubles de la mémoire. Des effets indésirables neurologiques graves et de grade ≥ 3 ont été observés respectivement chez 11,6 % et 12,1 % des patients; les effets indésirables graves les plus fréquents étaient : encéphalopathie, tremblements, aphasie et état confusionnel. La majorité des événements neurologiques (80,5 %) a été cliniquement réversible et s'est résolue après l'interruption de BLINCYTO®. Le délai médian de survenue du premier événement n'excédait pas les deux premières semaines de traitement. Un cas d'encéphalopathie fatale a été rapporté dans le cadre d'une étude clinique antérieure de phase II à bras unique. Des événements neurologiques ont été rapportés chez 71,5 % des patients adultes présentant une LAL à précurseurs B avec MRD positive traités par BLINCYTO® (N = 137), dont 22,6 % ont été considérés comme graves. Des événements de grade ≥ 3 et ≥ 4 ont été rapportés respectivement chez 16,1 % et 2,2 % des patients adultes présentant une LAL à précurseurs B avec MRD positive. Pour la prise en charge clinique des événements neurologiques, voir rubrique 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi du RCP.

Les patients âgés peuvent être plus susceptibles de présenter des événements neurologiques graves tels que troubles cognitifs, encéphalopathie et confusion. Un taux plus élevé d'événements neurologiques (tels que tremblements, sensations vertigineuses, état confusionnel, encéphalopathie et ataxie) a été observé chez les patients ayant des antécédents médicaux de signes et symptômes neurologiques recevant BLINCYTO®. Chez ces patients, le délai médian de survenue du premier événement neurologique n'excédait pas le premier cycle de traitement.

L'expérience avec BLINCYTO® chez les patients présentant une LAL active, documentée et propagée au SNC ou au liquide céphalo-rachidien (LCR) est limitée. Envisager un traitement de ces patients après élimination complète des blastes présents dans le LCR par une thérapie spécifique du SNC (telle qu'une chimiothérapie intrathécale).

L'expérience chez les patients présentant ou ayant des antécédents de pathologie cliniquement significative du SNC est également limitée. Une attention particulière doit être exercée car le taux d'événements neurologiques pourrait être plus élevé (c'est-à-dire tremblements, sensations vertigineuses, état confusionnel, encéphalopathie et ataxie).

Évaluer les patients pour détecter les signes et symptômes d'événements neurologiques (ex. : confusion, désorientation, sensations vertigineuses, tremblements, crises convulsives) avant et pendant le cycle de traitement. Envisager d'utiliser un test d'écriture périodiquement pour aider à la surveillance des événements neurologiques pendant le traitement par BLINCYTO®.

En cas de crises convulsives, envisager l'utilisation d'un anticonvulsivant approprié.

Envisager d'arrêter temporairement ou définitivement, le cas échéant, la perfusion de BLINCYTO® en cas de toxicité neurologique de grade 3 ou 4. Voir tableau ci-dessous.

Toxicité neurologique	Conduite à tenir chez les patients pesant 45 kg ou plus	Conduite à tenir chez les patients pesant moins de 45 kg
Convulsions	Arrêter définitivement le traitement par BLINCYTO® en cas de survenue de plus d'une série de convulsions.	Arrêter définitivement le traitement par BLINCYTO® en cas de survenue de plus d'une série de convulsions.
Grade 3	Interrompre l'administration de BLINCYTO® jusqu'à ce que la toxicité soit de grade ≤ 1 (légère) pendant au moins 3 jours, puis reprendre le traitement par BLINCYTO® à la dose de 9 microgrammes/jour. Augmenter à 28 microgrammes/jour après 7 jours si la toxicité ne réapparaît pas. Pour la reprise du traitement, réaliser une prémédication avec une dose de 24 mg de dexaméthasone. Ensuite, réduire la dexaméthasone par étapes sur 4 jours. Si la toxicité est survenue à la dose de 9 microgrammes/jour ou si elle n'est pas résolue en 7 jours, arrêter définitivement le traitement par BLINCYTO®.	Interrompre l'administration de BLINCYTO® jusqu'à ce que la toxicité soit de grade ≤ 1 (légère) pendant au moins 3 jours, puis reprendre le traitement par BLINCYTO® à la dose de 5 microgrammes/m ² /jour. Augmenter à 15 microgrammes/m ² /jour après 7 jours si la toxicité ne réapparaît pas. Si la toxicité est survenue à la dose de 5 microgrammes/m ² /jour ou si elle n'est pas résolue en 7 jours, arrêter définitivement le traitement par BLINCYTO®.
Grade 4	Arrêter définitivement le traitement par BLINCYTO®.	Arrêter définitivement le traitement par BLINCYTO®.

Il est essentiel de sensibiliser les patients sur les effets neurologiques possibles :

- Ne pas conduire de véhicules, utiliser de machines lourdes ou effectuer des activités dangereuses lorsqu'ils reçoivent BLINCYTO®
- Vous contacter s'ils présentent des symptômes neurologiques

Une étude observationnelle en cours dans des pays sélectionnés au sein de la région/zone Europe afin de collecter des données sur l'utilisation de BLINCYTO® en pratique réelle. L'objectif principal de cette étude est de caractériser le profil de sécurité de BLINCYTO® en pratique clinique quotidienne y compris les erreurs médicamenteuses. En outre, une enquête est en cours auprès des patients afin d'évaluer, chez les patients ou le personnel accompagnant, la connaissance du risque d'erreurs médicamenteuses et d'événements neurologiques et pour étudier leur connaissance des matériels éducatifs sur BLINCYTO® à destination du patient.

Veuillez informer vos patients de l'existence de ces études et encourager les à y participer.

Dans les études cliniques chez des patients adultes atteints de LAL traités par BLINCYTO®, moins de 3 % des patients ont obtenu un résultat positif au test de détection d'anticorps anti-blinatumomab. Six de ces patients avaient des anticorps anti-blinatumomab présentant une activité neutralisante *in vitro*. Aucun anticorps anti-blinatumomab n'a été détecté au cours des études cliniques chez des patients pédiatriques atteints de LAL en rechute ou réfractaire traités par le blinatumomab.

En cas de suspicion de développement des anticorps anti-blinatumomab ayant un effet cliniquement significatif, contacter le Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché afin de discuter des tests de détection d'anticorps. Les coordonnées figurent à la rubrique 6 de la notice.

 **BLINCYTO**[®]
(blinatumomab)

BROCHURE ÉDUCATIONNELLE À DESTINATION DES MÉDECINS



Informations importantes de réduction des risques à destination **DES MÉDECINS** diffusées sous l'autorité de l'ANSM

Cette brochure éducationnelle contient des informations importantes concernant l'administration de BLINCYTO® et les risques d'erreurs médicamenteuses et d'événements neurologiques.

Ce matériel éducationnel est essentiel pour garantir une utilisation sûre et efficace du produit et la bonne gestion des risques importants sélectionnés. Par conséquent, il est conseillé de le lire attentivement avant de prescrire et d'administrer le médicament. Si vous avez des questions concernant l'administration et les événements indésirables de BLINCYTO®, veuillez vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) disponible dans la base de données publique des médicaments à l'adresse suivante : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé : www.signalement-sante.gouv.fr. Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

Ce guide a été mis en place dans le cadre d'un Plan de Gestion des Risques (PGR) pour les prescripteurs impliqués dans la prise en charge de patients traités par BLINCYTO®, afin de vous fournir plus d'informations sur certains risques (événements neurologiques et erreurs médicamenteuses) associés à l'utilisation de BLINCYTO®.

Qu'est-ce que BLINCYTO® ?

BLINCYTO® est un anticorps bispécifique engageant les lymphocytes T (*Bi-specific T cell engager*) qui se lie sélectivement au CD19 exprimé à la surface des cellules de lignée B et au CD3 exprimé à la surface des lymphocytes T. BLINCYTO® est indiqué :

- en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire.
- en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant une LAL à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif en première ou seconde rémission complète avec une maladie résiduelle minimale (MRD) positive égale ou supérieure à 0,1%
- en monothérapie dans le traitement des patients pédiatriques à partir de l'âge de 1 an, présentant une LAL à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif, réfractaire ou en rechute après au moins deux traitements antérieurs ou en rechute après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques antérieure.

Présentation du traitement par BLINCYTO®

Les patients recevront BLINCYTO® en perfusion intraveineuse continue.

- Pour le traitement de la LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire, l'hospitalisation est recommandée pour l'instauration du traitement au minimum pendant :
 - les 9 premiers jours du premier cycle
 - les 2 premiers jours du deuxième cycle
- Pour le traitement de la LAL à précurseurs B avec MRD positive et chromosome Philadelphie négatif, l'hospitalisation est recommandée au minimum pendant :
 - les 3 premiers jours du premier cycle
 - les 2 premiers jours des cycles suivants
- Pour toutes les initiations des cycles suivants et les reprises de traitement (par exemple si le traitement a été interrompu pendant 4 heures ou plus), la surveillance par un professionnel de santé ou une hospitalisation est recommandée.
- Chez les patients présentant ou ayant des antécédents d'atteintes du système nerveux central (SNC) cliniquement significative (voir rubrique 4.4 du RCP), l'hospitalisation est recommandée au minimum pendant 2 jours et l'évaluation clinique doit être basée sur la tolérance au blinatumomab lors du premier cycle. Une attention particulière doit être exercée, car des cas d'apparition tardive de premiers événements neurologiques lors du second cycle ont été observés.

Posologie pour la LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire.

Un cycle de traitement est constitué de 28 jours (4 semaines) de perfusion continue de BLINCYTO®. Chaque cycle de traitement est séparé par une période de repos sans traitement de 14 jours (2 semaines). Les patients peuvent recevoir 2 cycles de traitement. Les patients qui ont obtenu une rémission complète (RC/RCh) après

2 cycles de traitement peuvent recevoir jusqu'à 3 cycles supplémentaires de traitement de consolidation par BLINCYTO®, après une évaluation du rapport bénéfice/risque individuel.

La dose journalière recommandée est calculée en fonction du poids du patient. Les patients pesant 45 kg ou plus reçoivent une dose fixe et, pour les patients pesant moins de 45 kg, la dose est calculée en fonction de la surface corporelle (SC). Chez les patients adultes, une injection par voie intraveineuse de 20 mg de dexaméthasone doit être administrée 1 heure avant le début de chaque cycle de traitement par BLINCYTO®.

Chez les patients pédiatriques, une dose de 10 mg/m² (sans dépasser 20 mg) de dexaméthasone doit être administrée par voie orale ou intraveineuse 6 à 12 heures avant le début du traitement par BLINCYTO® (cycle 1, jour 1). Une dose de 5 mg/m² de dexaméthasone doit ensuite être administrée par voie orale ou intraveineuse dans les 30 minutes précédant le début du traitement par BLINCYTO® (cycle 1, jour 1).

La dose recommandée (pour les patients pesant au moins 45 kg ou moins de 45 kg) est indiquée ci-dessous dans le tableau 1.

Tableau 1. Dose recommandée pour la LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire

Poids du patient	Cycle 1			Cycles ultérieurs	
	Jours 1 à 7	Jours 8 à 28	Jours 29 à 42	Jours 1 à 28	Jours 29 à 42
Supérieur ou égal à 45 kg (dose fixe)	9 microgrammes/jour en perfusion continue	28 microgrammes/jour en perfusion continue	Période de repos sans traitement de 14 jours	28 microgrammes/jour en perfusion continue	Période de repos sans traitement de 14 jours
Inférieur à 45 kg (dose en fonction de la SC)	5 microgrammes/m ² /jour en perfusion continue (sans dépasser 9 microgrammes/jour)	15 microgrammes/m ² /jour en perfusion continue (sans dépasser 28 microgrammes/jour)		15 microgrammes/m ² /jour en perfusion continue (sans dépasser 28 microgrammes/jour)	

Posologie pour la LAL à précurseurs B avec MRD positive (pour les patients pesant au moins 45 kg)

Un cycle de traitement d'induction ou de consolidation par BLINCYTO® est constitué de 28 jours (4 semaines) de perfusion intraveineuse continue suivis par une période de repos sans traitement de 14 jours (2 semaines) (total de 42 jours). Les patients peuvent recevoir 1 cycle de traitement d'induction suivi d'un maximum de 3 cycles supplémentaires de traitement de consolidation par BLINCYTO®. La majorité des patients ayant répondu au blinatumomab ont obtenu une réponse après 1 cycle (voir rubrique 5.1 du RCP). Par conséquent, le bénéfice et les risques potentiels associés à un traitement continu chez les patients qui ne présentent pas d'amélioration hématologique et/ou clinique après 1 cycle de traitement doivent être évalués par le médecin traitant.

La dose recommandée (pour les patients pesant au moins 45 kg) est indiquée ci-dessous dans le tableau 2. Une injection par voie intraveineuse de 100 mg de prednisone ou un traitement équivalent (par exemple 16 mg de dexaméthasone) doit être administré 1 heure avant le début de chaque cycle de traitement par BLINCYTO®.

Tableau 2. Dose recommandée pour LAL à précurseurs B avec MRD positive (pour les patients pesant au moins 45 kg)

Cycle(s) de traitement	
Cycle 1 : Induction	
Jours 1 à 28	Jours 29 à 42
28 microgrammes/jour	Période de repos sans traitement de 14 jours
Cycles 2 à 4 : Consolidation	
Jours 1 à 28	Jours 29 à 42
28 microgrammes/jour	Période de repos sans traitement de 14 jours

Mode d'administration

Les patients recevront une perfusion intraveineuse continue de BLINCYTO®. Discuter de la durée de perfusion avec vos patients afin de choisir la fréquence de changement de la poche à perfusion. Cependant, la dose thérapeutique cible de BLINCYTO® délivrée ne change pas.

Fréquence planifiée de changement de poche	Débit de perfusion
Toutes les 24 heures	10 mL/h
Toutes les 48 heures	5 mL/h
Toutes les 72 heures	3,3 mL/h
Toutes les 96 heures	2,5 mL/h

Adaptations posologiques

En cas de toxicités, il faut envisager l'arrêt temporaire ou définitif de la perfusion de BLINCYTO®. Veuillez-vous référer au paragraphe Adaptations posologiques dans la rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration du RCP pour plus de détails.

Si l'interruption du traitement après un événement indésirable n'excède pas 7 jours, reprendre BLINCYTO® afin de poursuivre le même cycle jusqu'à un total de 28 jours de perfusion en incluant les jours avant et après l'interruption de ce cycle. Si le traitement est interrompu pendant plus de 7 jours en raison d'un événement indésirable, démarrer un nouveau cycle. Si la toxicité n'est pas résolue en 14 jours, arrêter définitivement le traitement par BLINCYTO®, à l'exception des cas décrits dans le RCP (veuillez-vous référer au paragraphe Adaptations posologiques dans la rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration).

Risques d'erreurs médicamenteuses et d'événements neurologiques

Les mesures suivantes doivent être prises pour prévenir ou réduire le risque d'erreurs médicamenteuses et d'événements neurologiques.

Erreurs médicamenteuses

Les erreurs médicamenteuses sont des erreurs involontaires de prescription, de délivrance ou d'administration d'un médicament alors qu'il est sous le contrôle du professionnel de santé ou du patient.

Dans l'étude clinique de phase III chez des patients adultes présentant une LAL en rechute ou réfractaire traités par BLINCYTO® (N = 267), des erreurs médicamenteuses ont été observées chez 4,5 % des patients.

Afin de réduire le risque d'erreurs médicamenteuses, veuillez prodiguer les conseils suivants à vos patients :

- Ne pas déverrouiller la pompe
- Ne jamais tenter de réparer la pompe si la pompe ne semble pas fonctionner correctement (par exemple : si l'alarme se déclenche) mais vous contacter vous ou l'infirmier/ère immédiatement
- Ne pas changer les réglages de la pompe volontairement (à l'exception de l'arrêt de la pompe en cas d'urgence)

En outre, vous pouvez aider à déclarer toute erreur médicamenteuse que vous ou vos patients avez observée ou expérimentée au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé : www.signalement-sante.gouv.fr.