

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrBLINCYTO^{MD}

blinatumomab pour injection

Poudre lyophilisée pour solution pour perfusion, 38,5 mcg

Norme reconnue

Agent antinéoplasique

Code ATC : L01FX07

Amgen Canada Inc.
6775 Financial Drive, bureau 300
Mississauga (Ontario) L5N 0A4

Date de l'approbation initiale :
22 décembre 2015

Date de révision :
26 avril 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 281747

© 2015-2024 Amgen Canada Inc. Tous droits réservés.

DERNIÈRES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

1.1 Enfants	08/2023
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	04/2024
4.2 Dose recommandée et modification posologique	08/2023 04/2024
4.4 Administration	08/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	04/2024
7.1.3 Enfants	08/2023

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.3 Reconstitution	11
4.4 Administration	20
4.5 Dose oubliée	22
5 SURDOSAGE	22
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	22
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	23
7.1 Populations particulières	27
7.1.1 Femmes enceintes	27
7.1.2 Femmes qui allaitent	28
7.1.3 Enfants	28
7.1.4 Personnes âgées	30
8 EFFETS INDÉSIRABLES	30
8.1 Aperçu des effets indésirables	30
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques	32

8.2.1	Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants.....	39
8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	41
8.3.1	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques – enfants.....	42
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives	42
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché	44
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	45
9.1	Interactions médicamenteuses graves.....	45
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	45
9.3	Interactions médicament-comportement	45
9.4	Interactions médicament-médicament	45
9.5	Interactions médicament-aliment	45
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	46
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	46
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	46
10.1	Mode d'action	46
10.2	Pharmacodynamie.....	46
10.3	Pharmacocinétique.....	48
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION	51
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	52
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE		53
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUE	53
14	ESSAIS CLINIQUES.....	53
14.1	Essais cliniques par indication	53
14.2	Études de biodisponibilité comparatives	64
14.3	Immunogénicité	64
15	MICROBIOLOGIE.....	65
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	65
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT		66

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

BLINCYTO^{MD} (blinatumomab pour injection) est indiqué pour le traitement :

- Des patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs de cellules B CD19+ sans chromosome Philadelphie présentant une première ou une deuxième rémission hématologique complète avec maladie résiduelle minimale (MRM) supérieure ou égale à 0,1 %.

La décision d'administrer le traitement aux patients doit reposer sur la détection d'une MRM par un laboratoire agréé utilisant des techniques d'analyse validées.

- Des adultes atteints de LAL à précurseurs de cellules B récidivante ou réfractaire.
- Des enfants atteints de LAL à précurseurs de cellules B sans chromosome Philadelphie, récidivante ou réfractaire.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de BLINCYTO ont été établies chez les enfants atteints de LAL à précurseurs de cellules B sans chromosome Philadelphie, récidivante ou réfractaire (voir la section 7.1.3, [Enfants](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Comparativement aux adultes plus jeunes (18 à 64 ans), les patients âgés (≥ 65 ans) ont subi un taux plus élevé d'événements neurologiques, entre autres de troubles cognitifs, d'encéphalopathie et de confusion (voir les sections 7, [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets neurologiques](#) et 7.1.4, [Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

BLINCYTO est contre-indiqué chez les patients qui ont une hypersensibilité au médicament, à un ingrédient de la préparation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète, veuillez consulter la section 6, [FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- Des cas de syndrome de libération des cytokines (SLC), un trouble qui peut être grave, menacer la vie ou entraîner la mort, ont été signalés chez des patients recevant BLINCYTO (voir la section 7, [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, Syndrome de libération des cytokines](#)). Des réactions liées à la perfusion d'importance clinique, qui peuvent être confondues avec un SLC, se sont produites (voir la section 7, [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Réactions liées à la perfusion](#)).
- Des cas de syndrome de lyse tumorale (SLT), un trouble qui peut être grave, menacer la vie ou entraîner la mort, ont été observés chez des patients recevant BLINCYTO (voir la section 7, [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, Syndrome de lyse tumorale](#)).

- Des effets toxiques neurologiques, y compris le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (*Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome* ou ICANS), un trouble qui peut être grave, menacer la vie ou entraîner la mort, se sont produits chez des patients recevant BLINCYTO (voir les sections 7, [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets neurologiques](#) et 14, [ESSAIS CLINIQUES](#)).
- Chez les patients recevant BLINCYTO, des infections graves, dont certaines menaçant la vie ou mortelles, sont survenues (voir la section 7, [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infections](#)). Les infections mortelles comprenaient la sepsie, la pneumonie, l'infection à *Fusarium*, la pneumonie fongique, le choc septique, l'aspergillose, la bronchopneumonie, l'infection à *Candida*, la bactériémie entérococcique, la sepsie à *Escherichia* et l'infection pulmonaire.
- Des cas de pancréatite, y compris des événements graves, menaçant la vie ou mortels, ont été signalés chez des patients recevant BLINCYTO dans le cadre d'essais cliniques ou après la commercialisation du produit (voir la section 7, [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique, Pancréatite](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- L'hospitalisation est recommandée pour une partie du cycle thérapeutique (voir la section 4.2, [Dose recommandée et modification posologique, Hospitalisation](#)).
- Une prémédication par la dexaméthasone et une chimiothérapie intrathécale prophylactique pour protéger le système nerveux central (SNC) sont recommandées (voir la section 4.2, [Dose recommandée et modification posologique, Prémédication et autres recommandations thérapeutiques](#)).
- Un traitement préalable est recommandé pour les patients qui ont une charge tumorale élevée (voir la section 4.2, [Dose recommandée et modification posologique, Traitement préalable pour les patients ayant une charge tumorale élevée](#)).
- BLINCYTO est compatible avec les sacs à perfusion faits de polyoléfine, de PVC sans diphtalate 2-éthylhexyle (DEHP) ou d'éthylvinylacétate (EVA).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Traitement de la LAL à précurseurs de cellules B avec MRM

Hospitalisation

L'hospitalisation est recommandée durant les 3 premiers jours du premier cycle de traitement et les 2 premiers jours du deuxième cycle. La surveillance par un professionnel de la santé ou l'hospitalisation est recommandée au début de tous les cycles subséquents ainsi que durant les reprises (p. ex., si le traitement est interrompu pendant 4 heures ou plus).

Prémédication et autres recommandations thérapeutiques

Une chimiothérapie intrathécale prophylactique est recommandée avant et pendant le traitement par BLINCYTO pour éviter toute récurrence de la LAL dans le système nerveux central.

- Chez les patients adultes, la prémédication par une dose de 100 mg de prednisone par voie intraveineuse ou un traitement équivalent (p. ex., 16 mg de dexaméthasone) est

administrée 1 heure avant la première dose de chaque cycle de traitement par BLINCYTO.

- Chez les enfants, la prémédication par une dose de 5 mg/m² de dexaméthasone, jusqu'à une dose maximale de 20 mg, est administrée au cours des 30 minutes précédant la première dose du premier cycle de traitement par BLINCYTO, ainsi que lors de la reprise de la perfusion après une interruption de 4 heures ou plus au cours du premier cycle.

Posologie

BLINCYTO est administré par perfusion intraveineuse continue à débit constant à l'aide d'une pompe à perfusion. Un cycle de traitement comprend 28 jours (4 semaines) de perfusion continue suivis d'une pause de 14 jours (2 semaines) sans traitement. Les patients peuvent recevoir 1 cycle de traitement d'induction suivi de 3 cycles supplémentaires de traitement de consolidation par BLINCYTO.

Les doses recommandées en fonction du poids du patient et les schémas posologiques sont présentés dans le tableau ci-après. Les patients qui pèsent 45 kg ou plus reçoivent une dose fixe, tandis que les patients qui pèsent moins de 45 kg reçoivent une dose calculée en fonction de leur surface corporelle.

Tableau 1. Posologie de BLINCYTO recommandée pour le traitement de la LAL à précurseurs de cellules B avec MRM

Poids du patient	Cycle 1 – Induction		Cycles 2-4 – Consolidation	
	Jours 1-28	Jours 29-42	Jours 1-28	Jours 29-42
45 kg ou plus (dose fixe)	28 mcg/jour	Pause de 14 jours sans traitement	28 mcg/jour	Pause de 14 jours sans traitement
Moins de 45 kg (dose en fonction de la surface corporelle)	15 mcg/m ² /jour (sans dépasser 28 mcg/jour)		15 mcg/m ² /jour (sans dépasser 28 mcg/jour)	

Traitement de la LAL à précurseurs de cellules B récidivante ou réfractaire

Hospitalisation

L'hospitalisation est recommandée durant les 9 premiers jours du premier cycle de traitement et les 2 premiers jours du deuxième cycle. La surveillance par un professionnel de la santé ou l'hospitalisation est recommandée au début de tous les cycles subséquents ainsi que durant les reprises (p. ex., si le traitement est interrompu pendant 4 heures ou plus).

Prémédication et autres recommandations thérapeutiques

Une chimiothérapie intrathécale prophylactique est recommandée avant et pendant le traitement par BLINCYTO pour éviter toute récurrence de la LAL dans le système nerveux central.

Les recommandations additionnelles au sujet de la prémédication sont les suivantes :

Groupe de patients	Prémédication
Adultes (≥ 18 ans)	Administrer 20 mg de dexaméthasone par voie intraveineuse 1 heure avant la première dose de chaque cycle de traitement par BLINCYTO.
Enfants (< 18 ans)	Administrer 5 mg/m ² de dexaméthasone, jusqu'à une dose maximale de 20 mg, avant la première dose du premier cycle de traitement par BLINCYTO, avant une augmentation de la dose de BLINCYTO (par exemple le jour 8 du premier cycle), et lors de la reprise d'une perfusion après une interruption de 4 heures ou plus au cours du premier cycle.

Traitement préalable pour les patients ayant une charge tumorale élevée

Chez les enfants et les adultes ayant ≥ 50 % de blastes leucémiques dans la moelle osseuse ou dont le nombre de blastes leucémiques dans le sang périphérique est > 15 x 10⁹/L, un traitement par la dexaméthasone (sans dépasser 24 mg/jour) est recommandé jusqu'à 4 jours avant la première dose de BLINCYTO.

Cycles de traitement et durée de perfusion

BLINCYTO est administré par perfusion intraveineuse (i.v.) continue à débit constant à l'aide d'une pompe à perfusion. Un cycle de traitement comprend 28 jours (4 semaines) de perfusion continue suivis d'une pause de 14 jours (2 semaines) sans traitement. Les patients peuvent recevoir 2 cycles de traitement d'induction suivis de 3 cycles supplémentaires de traitement de consolidation par BLINCYTO.

Un traitement d'entretien comprenant jusqu'à 4 cycles supplémentaires peut être administré après le traitement de consolidation.

Les sacs à perfusion de BLINCYTO devraient être préparés en vue d'une administration sur 24 heures, 48 heures, 72 heures, 96 heures ou 7 jours (voir les sections 4.3, [Reconstitution](#) et 4.4, [Administration](#)).

Posologie

La dose quotidienne recommandée en fonction du poids du patient est présentée dans le tableau ci-après. Les patients qui pèsent 45 kg ou plus reçoivent une dose fixe, tandis que les patients qui pèsent moins de 45 kg reçoivent une dose calculée en fonction de leur surface corporelle.

Tableau 2. Posologie de BLINCYTO recommandée dans les cas de LAL à précurseurs de cellules B récidivante ou réfractaire

Cycle	Poids du patient 45 kg ou plus (dose fixe)	Poids du patient Moins de 45 kg (dose en fonction de la surface corporelle)
Cycle 1 – Induction		
Jours 1-7	9 mcg/jour	5 mcg/m ² /jour (sans dépasser 9 mcg/jour)
Jours 8-28	28 mcg/jour	15 mcg/m ² /jour (sans dépasser 28 mcg/jour)
Jours 29-42	Pause de 14 jours sans traitement	Pause de 14 jours sans traitement
Cycle 2 – Induction		
Jours 1-28	28 mcg/jour	15 mcg/m ² /jour (sans dépasser 28 mcg/jour)
Jours 29-42	Pause de 14 jours sans traitement	Pause de 14 jours sans traitement
Cycles 3-5 – Consolidation		
Jours 1-28	28 mcg/jour	15 mcg/m ² /jour (sans dépasser 28 mcg/jour)
Jours 29-42	Pause de 14 jours sans traitement	Pause de 14 jours sans traitement
Cycles 6-9 – Traitement d’entretien		
Jours 1-28	28 mcg/jour	15 mcg/m ² /jour (sans dépasser 28 mcg/jour)
Jours 29-84	Pause de 56 jours sans traitement	Pause de 56 jours sans traitement

Modification posologique en présence d’événements indésirables

LAL à précurseurs de cellules B avec MRM et LAL à précurseurs de cellules B récidivante ou réfractaire

Si l’interruption du traitement à la suite d’un événement indésirable ne dépasse pas 7 jours, poursuivre le même cycle de traitement pour compter 28 jours de perfusion, en incluant les jours qui précèdent et ceux qui suivent l’interruption de ce cycle. Par contre, si l’interruption du traitement à cause d’un événement indésirable dépasse 7 jours, il faut commencer un nouveau cycle de traitement.

Tableau 3. Réduction de la dose, interruption ou abandon du traitement en raison d'événements indésirables

Toxicité	Grade*	Patients pesant 45 kg ou plus	Patients pesant moins de 45 kg
Syndrome de libération des cytokines (SLC)	Grade 3	Interrompre le traitement par BLINCYTO jusqu'à ce que l'événement ne dépasse plus le grade 1 (léger), quelle que soit la dose administrée au moment où le SLC est survenu, puis recommencer BLINCYTO à raison de 9 mcg/jour. Augmenter à 28 mcg/jour après 7 jours si les signes de toxicité ne réapparaissent pas.	Interrompre le traitement par BLINCYTO jusqu'à ce que l'événement ne dépasse plus le grade 1 (léger), quelle que soit la dose administrée au moment où le SLC est survenu, puis recommencer BLINCYTO à raison de 5 mcg/m ² /jour. Augmenter à 15 mcg/m ² /jour après 7 jours si les signes de toxicité ne réapparaissent pas.
	Grade 4	Arrêter le traitement par BLINCYTO de manière définitive.	
Événements neurologiques, y compris le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (ICANS)	Convulsions	Arrêter le traitement par BLINCYTO de manière définitive si des convulsions surviennent plus d'une fois.	
	Grade 3	Interrompre le traitement par BLINCYTO jusqu'à ce que l'événement ne dépasse plus le grade 1 (léger) et durant au moins 3 jours, puis recommencer BLINCYTO à raison de 9 mcg/jour. Augmenter à 28 mcg/jour après 7 jours si les signes de toxicité ne réapparaissent pas. Pour la reprise du traitement, administrer une prémédication à une dose pouvant aller jusqu'à 24 mg de dexaméthasone en réduisant la dose sur 4 jours. Envisager l'emploi d'un anticonvulsivant approprié en prévention secondaire. Si les signes de toxicité se sont produits à la posologie de 9 mcg/jour ou s'ils prennent plus de 7 jours à disparaître, arrêter le traitement par BLINCYTO de manière définitive.	Interrompre le traitement par BLINCYTO jusqu'à ce que l'événement ne dépasse plus le grade 1 (léger) et durant au moins 3 jours, puis recommencer BLINCYTO à raison de 5 mcg/m ² /jour. Augmenter à 15 mcg/m ² /jour après 7 jours si les signes de toxicité ne réapparaissent pas. Pour la reprise du traitement, administrer une prémédication par 5 mg/m ² de dexaméthasone, jusqu'à une dose maximale de 20 mg, avant la première dose du premier cycle de traitement par BLINCYTO, avant une augmentation de la dose de BLINCYTO (par exemple le jour 8 du premier cycle), et lors de la reprise d'une perfusion après une interruption de 4 heures ou plus au cours du premier cycle. Envisager l'emploi d'un anticonvulsivant approprié. Si les signes de toxicité se sont produits à la posologie de 5 mcg/m ² /jour ou s'ils prennent plus de 7 jours à disparaître, arrêter le traitement par BLINCYTO de manière définitive.
	Grade 4	Arrêter le traitement par BLINCYTO de manière définitive.	

Tableau 3. Réduction de la dose, interruption ou abandon du traitement en raison d'événements indésirables

Toxicité	Grade*	Patients pesant 45 kg ou plus	Patients pesant moins de 45 kg
Autres effets indésirables d'importance clinique	Grade 3	Interrompre le traitement par BLINCYTO jusqu'à ce que l'événement ne dépasse plus le grade 1 (léger), puis recommencer BLINCYTO à raison de 9 mcg/jour. Augmenter à 28 mcg/jour après 7 jours si les signes de toxicité ne réapparaissent pas. S'ils prennent plus de 14 jours à disparaître, arrêter le traitement par BLINCYTO de manière définitive.	Interrompre le traitement par BLINCYTO jusqu'à ce que l'événement ne dépasse plus le grade 1 (léger), puis recommencer BLINCYTO à raison de 5 mcg/m ² /jour. Augmenter à 15 mcg/m ² /jour après 7 jours si les signes de toxicité ne réapparaissent pas. S'ils prennent plus de 14 jours à disparaître, arrêter le traitement par BLINCYTO de manière définitive.
	Grade 4	Envisager d'arrêter le traitement par BLINCYTO de manière définitive.	

* Selon les critères CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Le grade 3 désigne un événement grave et le grade 4 désigne un événement qui met la vie en danger.

Considérations particulières relatives à la préparation

Il est très important que les instructions pour la préparation (y compris le mélange) et l'administration du produit qui figurent dans cette section soient rigoureusement suivies afin de réduire au minimum les erreurs de médication (y compris les doses excessives ou insuffisantes) (voir la section 7, [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Erreurs d'administration](#)).

Changement du sac à perfusion i.v.

Le sac à perfusion intraveineuse doit être changé par un professionnel de la santé pour des raisons de stérilité.

La durée de la perfusion de BLINCYTO peut être de 24 heures (sans agent de conservation), 48 heures (sans agent de conservation), 72 heures (sans agent de conservation), 96 heures (sans agent de conservation) ou 7 jours (avec agent de conservation). Le choix entre 24, 48, 72 ou 96 heures ou encore 7 jours pour la durée de la perfusion revient au médecin traitant, qui tiendra compte de la fréquence de remplacement du sac à perfusion et du poids du patient. L'administration de BLINCYTO au moyen d'une perfusion sur 7 jours n'est pas recommandée chez les patients qui pèsent moins de 22 kg.

Pour des instructions sur la préparation, la reconstitution et l'administration de BLINCYTO :

- Voir les sections [4.3, Reconstitution](#) et [4.4, Administration](#) pour les perfusions faites sur 24 heures, 48 heures, 72 heures ou 96 heures avec du chlorure de sodium à 0,9 %;
- Voir les sections [4.3, Reconstitution](#) et [4.4, Administration](#) pour les perfusions faites sur 7 jours avec une solution bactériostatique de chlorure de sodium à 0,9 % (contenant de l'alcool benzylique à 0,9 %). Cette option est offerte aux patients qui pèsent 22 kg ou plus. Elle n'est toutefois pas recommandée pour les patients de moins de 22 kg.

Préparation aseptique

Il faut employer des mesures d'asepsie rigoureuses lors de la préparation de la solution pour perfusion étant donné que les flacons de BLINCYTO ne contiennent aucun agent de conservation antimicrobien. Pour éviter une contamination accidentelle, préparer BLINCYTO en respectant les normes d'asepsie, entre autres :

- La préparation doit se faire dans un environnement propre et aseptique.
- La préparation doit se faire dans une hotte à flux laminaire de classe ISO 5 ou supérieure.
- L'aire de préparation du mélange doit posséder les caractéristiques environnementales appropriées qui seront confirmées par une surveillance périodique.
- Le personnel doit avoir reçu une formation adéquate en matière de manipulations aseptiques et de mélange de médicaments anticancéreux.
- Le personnel doit porter des vêtements et des gants de protection appropriés.
- Les gants et les surfaces doivent être désinfectés.

Contenu de la boîte

Une boîte de BLINCYTO contient 1 flacon de BLINCYTO et 1 flacon d'agent stabilisant de solution intraveineuse.

- **Ne pas utiliser l'agent stabilisant de solution intraveineuse pour reconstituer BLINCYTO.** L'agent stabilisant de solution intraveineuse est fourni dans la boîte de BLINCYTO; il sert d'enduit pour la paroi du sac à perfusion avant l'ajout de la solution BLINCYTO reconstituée afin d'empêcher que le médicament adhère au sac et à la tubulure de perfusion intraveineuse.
- Il peut être nécessaire d'utiliser plus de 1 boîte de BLINCYTO pour préparer la dose recommandée.

Renseignements au sujet de l'incompatibilité

BLINCYTO est incompatible avec le phtalate de bis(2-éthylhexyle) (DEHP) parce que des particules pourraient se former et rendre la solution trouble.

- Utiliser des sacs à perfusion faits de polyoléfine, de PVC sans DEHP ou d'éthylène-acétate de vinyle (EVA).
- Utiliser une tubulure de perfusion faite de polyoléfine, de PVC sans DEHP ou d'EVA.

4.3 Reconstitution

Préparation de BLINCYTO pour une perfusion sur 24 heures, 48 heures, 72 heures ou 96 heures

Reconstituer BLINCYTO avec de l'eau stérile pour injection sans agent de conservation. Ne pas reconstituer BLINCYTO avec l'agent stabilisant de solution intraveineuse.

Pour amorcer la tubulure de perfusion, utiliser uniquement la solution FINALE de BLINCYTO préparée pour la perfusion. Ne pas l'amorcer avec le chlorure de sodium à 0,9 %.

Reconstitution de BLINCYTO pour une perfusion sur 24 heures, 48 heures, 72 heures ou 96 heures

1. Déterminer le nombre de flacons de BLINCYTO nécessaires pour la dose et la durée de la perfusion.
2. Reconstituer chaque flacon de BLINCYTO avec **3 mL d'eau stérile pour injection sans agent de conservation** en dirigeant le jet vers la paroi du flacon plutôt que directement sur la poudre lyophilisée. La concentration ainsi obtenue dans chaque flacon de BLINCYTO est de 12,5 mcg/mL.
 - Ne pas reconstituer BLINCYTO avec l'agent stabilisant de solution intraveineuse.
3. **Mélanger le contenu en faisant tourner délicatement le flacon pour éviter la formation excessive de mousse.**
 - Ne pas agiter.
4. **Inspecter visuellement la solution reconstituée durant la reconstitution et avant la perfusion pour vérifier l'absence de particules ou de décoloration.** La solution obtenue doit être limpide à légèrement opalescente, incolore à jaunâtre.
 - Ne pas utiliser la solution si elle est trouble ou contient un précipité.

Préparation de BLINCYTO dans un sac à perfusion pour une perfusion sur 24 heures, 48 heures, 72 heures ou 96 heures

Vérifier la dose prescrite et la durée de perfusion pour chaque sac à perfusion de BLINCYTO. Afin de réduire les erreurs au minimum, **il faut utiliser exactement les volumes précisés dans les tableaux 4 et 5 lors de la préparation du sac à perfusion de BLINCYTO.**

- Le [Tableau 4](#) concerne les personnes qui pèsent 45 kg ou plus.
 - Le [Tableau 5](#) concerne les personnes qui pèsent moins de 45 kg.
1. **En utilisant une technique aseptique, ajouter 270 mL de chlorure de sodium à 0,9 % dans le sac à perfusion intraveineuse vide.** Si un sac à perfusion prérempli est utilisé, s'assurer que le volume du sac est bien de 270 mL, ce qui comprend tout trop-plein dans le sac à perfusion. Le calcul des doses de BLINCYTO fourni aux tableaux 4 et 5 est établi en fonction d'un volume initial de 270 mL de chlorure de sodium à 0,9 %.
 2. **Transférer de manière aseptique 5,5 mL d'agent stabilisant de solution intraveineuse dans le sac à perfusion qui contient le chlorure de sodium à 0,9 %.** Mélanger le contenu du sac délicatement pour éviter la formation de mousse. Jeter le flacon qui contient le reste de l'agent stabilisant de solution intraveineuse.
 3. **Transférer de manière aseptique le volume nécessaire de la solution BLINCYTO reconstituée** dans le sac à perfusion qui contient le chlorure de sodium à 0,9 % et l'agent stabilisant de solution intraveineuse. Mélanger le contenu du sac délicatement pour éviter la formation de mousse.
 - Consulter le [Tableau 4](#) pour connaître le volume précis de BLINCYTO reconstitué à utiliser chez les patients pesant 45 kg ou plus.
 - Consulter le [Tableau 5](#) pour connaître le volume précis de BLINCYTO reconstitué à utiliser chez les patients pesant moins de 45 kg (dose calculée en fonction de la surface corporelle).
 - Jeter le flacon qui contient le reste de la solution BLINCYTO.

4. Dans des conditions aseptiques, raccorder la tubulure de perfusion munie d'un filtre intégré stérile à pores de 0,2 ou 0,22 micron au sac à perfusion. Il faut s'assurer que la tubulure de perfusion est compatible avec la pompe à perfusion.
5. Retirer l'air du sac à perfusion. Cette étape revêt une importance particulière lors de l'emploi d'une pompe à perfusion ambulatoire.
6. **Amorcer la tubulure de perfusion en utilisant uniquement la solution FINALE de BLINCYTO préparée pour la perfusion.**
7. Si la solution n'est pas employée immédiatement, la conserver au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C (voir la section 11, [ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION](#)).

Tableau 4. Patients pesant 45 kg ou plus : Volumes à ajouter au sac à perfusion intraveineuse

Chlorure de sodium à 0,9 % (volume initial)			270 mL	
Agent stabilisant de solution i.v. (volume fixe pour la perfusion sur 24, 48, 72 ou 96 heures)			5,5 mL	
Durée de la perfusion	Dose	Débit de la perfusion	BLINCYTO reconstitué	
			Volume	Flacons
24 heures	9 mcg/jour	10 mL/heure	0,83 mL	1
	28 mcg/jour	10 mL/heure	2,6 mL	1
48 heures	9 mcg/jour	5 mL/heure	1,7 mL	1
	28 mcg/jour	5 mL/heure	5,2 mL	2
72 heures	9 mcg/jour	3,3 mL/heure	2,5 mL	1
	28 mcg/jour	3,3 mL/heure	8 mL	3
96 heures	9 mcg/jour	2,5 mL/heure	3,3 mL	2
	28 mcg/jour	2,5 mL/heure	10,7 mL	4

Tableau 5. Patients pesant moins de 45 kg : Volumes à ajouter au sac à perfusion intraveineuse

Chlorure de sodium à 0,9 % (volume initial)				270 mL	
Agent stabilisant de solution i.v. (volume fixe pour la perfusion sur 24, 48, 72 ou 96 heures)				5,5 mL	
Durée de la perfusion	Dose	Débit de la perfusion	Surface corporelle (m²)*	BLINCYTO reconstitué	
				Volume	Flacons
24 heures	5 mcg/m ² /jour	10 mL/heure	1,5 – 1,59	0,7 mL	1
			1,4 – 1,49	0,66 mL	1
			1,3 – 1,39	0,61 mL	1
			1,2 – 1,29	0,56 mL	1
			1,1 – 1,19	0,52 mL	1
			1 – 1,09	0,47 mL	1
			0,9 – 0,99	0,43 mL	1
			0,8 – 0,89	0,38 mL	1
			0,7 – 0,79	0,33 mL	1
			0,6 – 0,69	0,29 mL	1
			0,5 – 0,59	0,24 mL	1
			0,4 – 0,49	0,2 mL	1
24 heures	15 mcg/m ² /jour	10 mL/heure	1,5 – 1,59	2,1 mL	1
			1,4 – 1,49	2 mL	1
			1,3 – 1,39	1,8 mL	1
			1,2 – 1,29	1,7 mL	1
			1,1 – 1,19	1,6 mL	1
			1 – 1,09	1,4 mL	1
			0,9 – 0,99	1,3 mL	1
			0,8 – 0,89	1,1 mL	1
			0,7 – 0,79	1 mL	1
			0,6 – 0,69	0,86 mL	1
			0,5 – 0,59	0,72 mL	1
			0,4 – 0,49	0,59 mL	1

Tableau 5. Patients pesant moins de 45 kg : Volumes à ajouter au sac à perfusion intraveineuse

Chlorure de sodium à 0,9 % (volume initial)				270 mL	
Agent stabilisant de solution i.v. (volume fixe pour la perfusion sur 24, 48, 72 ou 96 heures)				5,5 mL	
Durée de la perfusion	Dose	Débit de la perfusion	Surface corporelle (m²)*	BLINCYTO reconstitué	
				Volume	Flacons
48 heures	5 mcg/m ² /jour	5 mL/heure	1,5 – 1,59	1,4 mL	1
			1,4 – 1,49	1,3 mL	1
			1,3 – 1,39	1,2 mL	1
			1,2 – 1,29	1,1 mL	1
			1,1 – 1,19	1 mL	1
			1 – 1,09	0,94 mL	1
			0,9 – 0,99	0,85 mL	1
			0,8 – 0,89	0,76 mL	1
			0,7 – 0,79	0,67 mL	1
			0,6 – 0,69	0,57 mL	1
			0,5 – 0,59	0,48 mL	1
			0,4 – 0,49	0,39 mL	1
48 heures	15 mcg/m ² /jour	5 mL/heure	1,5 – 1,59	4,2 mL	2
			1,4 – 1,49	3,9 mL	2
			1,3 – 1,39	3,7 mL	2
			1,2 – 1,29	3,4 mL	2
			1,1 – 1,19	3,1 mL	2
			1 – 1,09	2,8 mL	1
			0,9 – 0,99	2,6 mL	1
			0,8 – 0,89	2,3 mL	1
			0,7 – 0,79	2 mL	1
			0,6 – 0,69	1,7 mL	1
			0,5 – 0,59	1,4 mL	1
			0,4 – 0,49	1,2 mL	1

Tableau 5. Patients pesant moins de 45 kg : Volumes à ajouter au sac à perfusion intraveineuse

Chlorure de sodium à 0,9 % (volume initial)				270 mL	
Agent stabilisant de solution i.v. (volume fixe pour la perfusion sur 24, 48, 72 ou 96 heures)				5,5 mL	
Durée de la perfusion	Dose	Débit de la perfusion	Surface corporelle (m²)*	BLINCYTO reconstitué	
				Volume	Flacons
72 heures	5 mcg/m ² /jour	3,3 mL/heure	1,5 – 1,59	2,1 mL	1
			1,4 – 1,49	2 mL	1
			1,3 – 1,39	1,8 mL	1
			1,2 – 1,29	1,7 mL	1
			1,1 – 1,19	1,6 mL	1
			1 – 1,09	1,4 mL	1
			0,9 – 0,99	1,3 mL	1
			0,8 – 0,89	1,1 mL	1
			0,7 – 0,79	1 mL	1
			0,6 – 0,69	0,86 mL	1
			0,5 – 0,59	0,72 mL	1
0,4 – 0,49	0,59 mL	1			
72 heures	15 mcg/m ² /jour	3,3 mL/heure	1,5 – 1,59	6,3 mL	3
			1,4 – 1,49	5,9 mL	3
			1,3 – 1,39	5,5 mL	2
			1,2 – 1,29	5,1 mL	2
			1,1 – 1,19	4,7 mL	2
			1 – 1,09	4,2 mL	2
			0,9 – 0,99	3,8 mL	2
			0,8 – 0,89	3,4 mL	2
			0,7 – 0,79	3 mL	2
			0,6 – 0,69	2,6 mL	1
			0,5 – 0,59	2,2 mL	1
0,4 – 0,49	1,8 mL	1			

Tableau 5. Patients pesant moins de 45 kg : Volumes à ajouter au sac à perfusion intraveineuse

Chlorure de sodium à 0,9 % (volume initial)				270 mL	
Agent stabilisant de solution i.v. (volume fixe pour la perfusion sur 24, 48, 72 ou 96 heures)				5,5 mL	
Durée de la perfusion	Dose	Débit de la perfusion	Surface corporelle (m²)*	BLINCYTO reconstitué	
				Volume	Flacons
96 heures	5 mcg/m ² /jour	2,5 mL/heure	1,5 – 1,59	2,8 mL	1
			1,4 – 1,49	2,6 mL	1
			1,3 – 1,39	2,4 mL	1
			1,2 – 1,29	2,3 mL	1
			1,1 – 1,19	2,1 mL	1
			1 – 1,09	1,9 mL	1
			0,9 – 0,99	1,7 mL	1
			0,8 – 0,89	1,5 mL	1
			0,7 – 0,79	1,3 mL	1
			0,6 – 0,69	1,2 mL	1
			0,5 – 0,59	0,97 mL	1
0,4 – 0,49	0,78 mL	1			
96 heures	15 mcg/m ² /jour	2,5 mL/heure	1,5 – 1,59	8,4 mL	3
			1,4 – 1,49	7,9 mL	3
			1,3 – 1,39	7,3 mL	3
			1,2 – 1,29	6,8 mL	3
			1,1 – 1,19	6,2 mL	3
			1 – 1,09	5,7 mL	3
			0,9 – 0,99	5,1 mL	2
			0,8 – 0,89	4,6 mL	2
			0,7 – 0,79	4 mL	2
			0,6 – 0,69	3,4 mL	2
			0,5 – 0,59	2,9 mL	2
0,4 – 0,49	2,3 mL	1			

* BLINCYTO n'a pas été administré à des patients dont la surface corporelle était inférieure à 0,4 m². Les instructions concernant l'administration de BLINCYTO à cette population de patients n'ont donc pas été établies.

Préparation de BLINCYTO avec une solution bactériostatique de chlorure de sodium à 0,9 % (avec agent de conservation) pour une perfusion sur 7 jours

Reconstituer BLINCYTO avec de l'eau stérile pour injection sans agent de conservation. Ne pas reconstituer BLINCYTO avec l'agent stabilisant de solution intraveineuse.

Ne pas utiliser une tubulure munie d'un filtre intégré pour les perfusions administrées sur 7 jours.

Amorcer la tubulure de perfusion en utilisant uniquement la solution FINALE de BLINCYTO préparée pour la perfusion. Ne pas l'amorcer avec le chlorure de sodium à 0,9 %.

Reconstitution de BLINCYTO pour une perfusion sur 7 jours

1. Déterminer le nombre de flacons de BLINCYTO nécessaires pour la dose.
2. Reconstituer chaque flacon de BLINCYTO avec **3 mL d'eau stérile pour injection sans agent de conservation** en dirigeant le jet vers la paroi du flacon plutôt que directement sur la poudre lyophilisée. La concentration ainsi obtenue dans chaque flacon de BLINCYTO est de 12,5 mcg/mL.
 - Ne pas reconstituer BLINCYTO avec l'agent stabilisant de solution intraveineuse.
3. **Mélanger le contenu en faisant tourner délicatement le flacon pour éviter la formation excessive de mousse.**
 - Ne pas agiter.
4. **Inspecter visuellement la solution reconstituée durant la reconstitution et avant la perfusion pour vérifier l'absence de particules ou de décoloration.** La solution obtenue doit être limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaunâtre.
 - Ne pas utiliser la solution si elle est trouble ou contient un précipité.

Préparation de BLINCYTO dans un sac à perfusion pour une perfusion sur 7 jours

Vérifier la dose prescrite et la durée de perfusion pour chaque sac à perfusion de BLINCYTO. Afin de réduire les erreurs au minimum, **il faut utiliser exactement les volumes précisés au [Tableau 6](#) lors de la préparation du sac à perfusion de BLINCYTO.**

1. **En utilisant une technique aseptique, ajouter 90 mL d'une solution bactériostatique de chlorure de sodium à 0,9 % dans le sac à perfusion intraveineuse vide.**
2. **Transférer de manière aseptique 2,2 mL d'agent stabilisant de solution intraveineuse dans le sac à perfusion qui contient la solution bactériostatique de chlorure de sodium à 0,9 %.** Mélanger le contenu du sac délicatement pour éviter la formation de mousse. Jeter le flacon qui contient le reste de l'agent stabilisant de solution intraveineuse.
3. **Transférer de manière aseptique le volume nécessaire de la solution BLINCYTO reconstituée** dans le sac à perfusion qui contient la solution saline et l'agent stabilisant de solution intraveineuse. Mélanger le contenu du sac délicatement pour éviter la formation de mousse.
 - Consulter le [Tableau 6](#) pour connaître le volume précis de BLINCYTO reconstitué. Jeter le flacon qui contient le reste de la solution BLINCYTO.
4. **En utilisant une technique aseptique, ajouter le volume nécessaire de chlorure de sodium à 0,9 % dans le sac à perfusion intraveineuse pour obtenir un volume final de 110 mL.** Mélanger le contenu du sac délicatement pour éviter la formation de mousse.

- Consulter le [Tableau 6](#) pour connaître le volume précis de chlorure de sodium à 0,9 % à ajouter.
5. Dans des conditions aseptiques, raccorder la tubulure de perfusion au sac à perfusion.
 - Il faut s'assurer que la tubulure de perfusion est compatible avec la pompe à perfusion.
 - **Ne pas utiliser une tubulure munie d'un filtre intégré pour les perfusions administrées sur 7 jours.**
 6. Retirer l'air du sac à perfusion. Cette étape revêt une importance particulière lors de l'emploi d'une pompe à perfusion ambulatoire.
 7. **Amorcer la tubulure de perfusion en utilisant uniquement la solution FINALE de BLINCYTO préparée pour la perfusion.**
 8. Si la solution n'est pas employée immédiatement, la conserver au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C (voir la section [11, ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION](#)).

Tableau 6. Pour une perfusion sur 7 jours : Volumes à ajouter au sac à perfusion intraveineuse pour obtenir des doses de 28 mcg/jour et de 15 mcg/m²/jour

Chlorure de sodium à 0,9 % bactériostatique (volume initial)		90 mL			
Agent stabilisant de solution i.v. (volume fixe pour la perfusion sur 7 jours)		2,2 mL			
BLINCYTO reconstitué		Volume exact précisé ci-dessous dans le tableau			
Chlorure de sodium à 0,9 % en quantité suffisante pour un volume final de 110 mL		Volume exact précisé ci-dessous dans le tableau			
Durée de la perfusion		7 jours			
Débit de perfusion		0,6 mL/heure			
Poids du patient	Dose	Surface corporelle (m ²)	BLINCYTO reconstitué		Chlorure de sodium à 0,9 % en quantité suffisante pour un volume final de 110 mL
			Volume	Flacons	
Dose fixe					
45 kg ou plus	28 mcg/jour	s.o.	16,8 mL	6	1 mL
Dose en fonction de la surface corporelle					
De 22 kg à moins de 45 kg	15 mcg/m ² /jour	1,5 – 1,59	14 mL	5	3,8 mL
		1,4 – 1,49	13,1 mL	5	4,7 mL
		1,30 – 1,39	12,2 mL	5	5,6 mL
		1,20 – 1,29	11,3 mL	5	6,5 mL
		1,10 – 1,19	10,4 mL	4	7,4 mL
		1 – 1,09	9,5 mL	4	8,3 mL
		0,9 – 0,99	8,6 mL	4	9,2 mL
Moins de 22 kg	La perfusion sur 7 jours n'est pas recommandée.				

4.4 Administration

Administration de BLINCYTO par perfusion de 24 heures, de 48 heures, de 72 heures ou de 96 heures

- BLINCYTO est administré par perfusion intraveineuse continue à débit constant à l'aide d'une pompe à perfusion. La pompe à perfusion utilisée doit être programmable, verrouillable, sans élastomère et munie d'une alarme.
- Le volume initial (270 mL) est supérieur au volume administré au patient (240 mL) afin de tenir compte du volume nécessaire pour amorcer la tubulure de perfusion intraveineuse et d'assurer que le patient recevra la pleine dose de BLINCYTO.

- La solution finale de BLINCYTO préparée pour la perfusion est administrée conformément aux directives apposées sur le sac à perfusion par la pharmacie, à l'un des débits constants suivants :
 - Débit de perfusion de 10 mL/h pour une durée de 24 heures
 - Débit de perfusion de 5 mL/h pour une durée de 48 heures
 - Débit de perfusion de 3,3 mL/h pour une durée de 72 heures
 - Débit de perfusion de 2,5 mL/h pour une durée de 96 heures
- La solution finale de BLINCYTO préparée pour la perfusion est administrée à l'aide d'une tubulure de perfusion intraveineuse munie d'un filtre intégré stérile à pores de 0,2 à 0,22 micron, non pyrogène et à faible liaison protéique. Pour obtenir de l'information sur l'administration d'une perfusion sur 7 jours, voir Administration de BLINCYTO par une perfusion de 7 jours ci-après.
- **Remarque importante : Ne pas rincer la tubulure de perfusion utilisée pour BLINCYTO, en particulier lors du changement de sac à perfusion. Le fait de rincer la tubulure lors du changement de sac ou après la fin de la perfusion peut entraîner l'administration d'une dose trop élevée et les complications qui en découlent. Quand un cathéter intraveineux multilumière est utilisé, administrer BLINCYTO par une voie d'accès qui lui est réservée.**
- À la fin de la perfusion, éliminer toute solution BLINCYTO inutilisée qui se trouve dans le sac à perfusion et la tubulure de perfusion, conformément aux exigences locales.

Administration de BLINCYTO par une perfusion de 7 jours

L'administration de BLINCYTO par une perfusion de 7 jours n'est pas recommandée chez les patients qui pèsent moins de 22 kg (voir les sections [7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Toxicité de l'alcool benzylique](#) et [7.1.3, Enfants](#), Toxicité de l'alcool benzylique chez l'enfant).

- BLINCYTO est administré par perfusion intraveineuse continue à débit constant à l'aide d'une pompe à perfusion. La pompe à perfusion utilisée doit être programmable, verrouillable, sans élastomère et munie d'une alarme.
- Le volume final (110 mL) est supérieur au volume administré au patient (100 mL) afin de tenir compte du volume nécessaire pour amorcer la tubulure de perfusion et d'assurer que le patient recevra la pleine dose de BLINCYTO.
- **Ne pas utiliser une tubulure munie d'un filtre intégré pour les perfusions administrées sur 7 jours.**
- La solution finale de BLINCYTO préparée pour la perfusion est administrée conformément aux directives apposées sur le sac à perfusion par la pharmacie, à un débit de perfusion de 0,6 mL/h pour une durée de 7 jours.
- **Remarque importante : Ne pas rincer la tubulure de perfusion utilisée pour BLINCYTO, en particulier lors du changement de sac à perfusion. Le fait de rincer la tubulure lors du changement de sac ou après la fin de la perfusion peut entraîner l'administration d'une dose trop élevée et les complications qui en découlent. Quand un cathéter intraveineux multilumière est utilisé, administrer BLINCYTO par une voie d'accès qui lui est réservée.**

- À la fin de la perfusion, éliminer toute solution BLINCYTO inutilisée qui se trouve dans le sac à perfusion et la tubulure de perfusion, conformément aux exigences locales.

4.5 Dose oubliée

Si l'interruption du traitement en raison de l'oubli d'une dose ne dépasse pas 7 jours, poursuivre le même cycle de traitement de manière à compter 28 jours de perfusion, en incluant les jours qui précèdent et ceux qui suivent la dose oubliée de ce cycle. Par contre, si l'interruption du traitement en raison de l'oubli d'une dose dépasse 7 jours, il faut commencer un nouveau cycle de traitement.

5 SURDOSAGE

Des cas de surdosage ont été constatés, y compris chez 1 patient qui a reçu 133 fois la dose thérapeutique recommandée de BLINCYTO sur une courte période. Les surdoses ont entraîné des effets indésirables qui concordaient avec ceux observés à la dose thérapeutique recommandée et comprenaient de la fièvre, des tremblements et des céphalées. En cas de surdosage, la perfusion doit être interrompue temporairement et le patient doit être surveillé (voir la section 4, [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour assurer la traçabilité des produits biologiques, les professionnels de la santé doivent consigner la marque nominative, le nom non exclusif (principe actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, tels que le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 7. Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Poudre lyophilisée pour solution pour perfusion, 38,5 mcg	Acide citrique monohydraté, chlorhydrate de lysine, hydroxyde de sodium, polysorbate 80 et tréhalose dihydraté

Contenu de chaque boîte :

- BLINCYTO est présenté dans un flacon à usage unique sous forme de poudre lyophilisée stérile blanche à blanc cassé contenant 38,5 mcg de blinatumomab par flacon, sans agent de conservation. Le flacon contient les ingrédients non médicinaux suivants : acide citrique monohydraté, tréhalose dihydraté, chlorhydrate de lysine, polysorbate 80 et hydroxyde de sodium.
- L'agent stabilisant de solution intraveineuse est présenté dans un flacon de verre à usage unique de 10 mL sous forme de solution stérile limpide, incolore à jaunâtre, sans agent de conservation. **Ne pas utiliser l'agent stabilisant de solution intraveineuse pour reconstituer BLINCYTO.** Le flacon contient les ingrédients non médicinaux suivants : acide citrique monohydraté, chlorhydrate de lysine, polysorbate 80, hydroxyde de sodium et eau pour injection.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter la section [3, ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

Généralités

Réactions liées à la perfusion

Les réactions liées à la perfusion peuvent être impossibles à distinguer sur le plan clinique des manifestations du syndrome de libération des cytokines (SLC) (voir la section [7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, Syndrome de libération des cytokines](#)). Une prémédication par la dexaméthasone est recommandée (voir la section [4.2, Dose recommandée et modification posologique](#)).

Les patients doivent être étroitement surveillés pour détecter les réactions liées à la perfusion, surtout pendant la première perfusion des premier et deuxième cycles, et être traités de manière appropriée. La prise en charge des réactions liées à la perfusion peut nécessiter soit l'interruption temporaire, soit l'abandon définitif du traitement par BLINCYTO (voir la section [4, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Erreurs d'administration

Des erreurs d'administration sont survenues lors du traitement par BLINCYTO. Il est très important que les instructions pour la préparation (y compris le mélange) et l'administration du produit soient rigoureusement suivies afin de réduire au minimum les erreurs d'administration (y compris les doses excessives ou insuffisantes) (voir les sections [4, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [5, SURDOSAGE](#)).

Chez les patients dont le poids est inférieur à 45 kg, BLINCYTO doit être administré à une dose calculée en fonction de la surface corporelle (mcg/m²/jour), et non selon un schéma posologique fixe établi en mcg/jour (voir la section 4, [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Toxicité de l'alcool benzylique

Des événements indésirables graves et des décès (y compris le « syndrome de respiration haletante ») peuvent se produire chez les enfants, plus particulièrement chez les nouveau-nés et les nourrissons qui ont reçu la solution pour perfusion BLINCYTO contenant de l'alcool benzylique comme agent de conservation. Le « syndrome de respiration haletante » se caractérise par une dépression du système nerveux central, une acidose métabolique et une respiration superficielle.

Le praticien qui prescrit la solution pour perfusion BLINCYTO contenant de l'alcool benzylique comme agent de conservation doit prendre en considération le fardeau métabolique quotidien total de l'alcool benzylique, c'est-à-dire provenant de l'ensemble des médicaments contenant de l'alcool benzylique. La quantité minimale d'alcool benzylique pouvant entraîner des effets toxiques demeure inconnue. Les nourrissons prématurés et ceux ayant un faible poids à la naissance sont plus susceptibles de subir ces réactions indésirables (voir les sections [7.1.1, Femmes enceintes](#) et [7.1.3, Enfants](#)).

En raison de l'ajout de solution saline bactériostatique, les sacs de solution BLINCYTO pour perfusion sur 7 jours contiennent de l'alcool benzylique; leur emploi n'est donc pas recommandé pour les patients qui pèsent moins de 22 kg (voir les sections [4.4, Administration](#), [Administration de BLINCYTO par une perfusion de 7 jours](#) ainsi que [7.1.1, Femmes enceintes](#) et [7.1.3, Enfants](#)).

Rechute CD19-

Des cas de rechute de LAL à précurseurs de cellules B CD19- ont été signalés chez des patients traités par BLINCYTO dans le cadre d'essais cliniques et après la commercialisation du produit. Le traitement par BLINCYTO n'est pas recommandé chez les patients atteints de LAL CD19-, y compris chez ceux qui présentent une rechute CD19- après avoir reçu un traitement par anti-CD19. Une attention particulière doit être portée à l'évaluation de l'expression de CD19 lors de l'analyse de la moelle osseuse.

Transformation de la LAL en leucémie myéloïde aiguë (LMA)

Des cas de transformation de la LAL en LMA (changement de lignée) ont été signalés chez des patients traités par BLINCYTO dans le cadre d'essais cliniques et après la commercialisation du produit. Les patients chez qui des anomalies immunophénotypiques et/ou cytogénétiques sont confirmées au moment du diagnostic initial de LAL à précurseurs de cellules B devraient faire l'objet d'une étroite surveillance afin de déceler la présence d'une LMA, car ils présentent une prédisposition à un changement de lignée.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Généralités

Le traitement par BLINCYTO a été associé à des hausses transitoires des enzymes hépatiques. La majorité de ces événements ont été observés durant la première semaine de traitement par BLINCYTO et n'ont pas nécessité l'interruption ni l'abandon du traitement par BLINCYTO. Il faut surveiller les taux sanguins d'alanine aminotransférase (ALAT), d'aspartate aminotransférase (ASAT), de gamma-glutamyl transférase (GGT) et de bilirubine totale avant et pendant le traitement par BLINCYTO, surtout lorsque BLINCYTO est administré à des patients qui reçoivent d'autres médicaments connus pour être associés à des hausses des

enzymes hépatiques. Il faut interrompre l'administration de BLINCYTO si les transaminases augmentent à plus de 5 fois la limite supérieure de la normale ou si la bilirubine augmente à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale (voir la section 4.2, [Dose recommandée et modification posologique](#)).

Pancréatite

Une pancréatite, menaçant la vie ou mortelle, a été signalée chez des patients traités par BLINCYTO dans le cadre d'essais cliniques ou après la commercialisation du produit. Dans certains cas, une corticothérapie à dose élevée pourrait avoir contribué à la pancréatite.

Les patients chez qui des signes ou des symptômes de pancréatite se manifestent doivent faire l'objet d'une évaluation. Il faut envisager un diagnostic de pancréatite chez les patients traités par BLINCYTO qui ressentent une douleur abdominale haute intense s'accompagnant de nausées, de vomissements ou de sensibilité abdominale. Si une pancréatite est soupçonnée, il faut soit interrompre temporairement le traitement par BLINCYTO, soit l'abandonner définitivement (voir la section 4.2, [Dose recommandée et modification posologique](#)).

Troubles immunitaires

Syndrome de libération des cytokines

Des cas de syndrome de libération des cytokines (SLC), un trouble qui peut être grave, menacer la vie ou entraîner la mort, ont été rapportés chez des patients recevant BLINCYTO. Les événements indésirables graves qui peuvent être associés au SLC comprennent la pyrexie, l'asthénie, les céphalées, l'hypotension, une hausse de la bilirubine totale, une hausse des enzymes hépatiques (ASAT et ALAT) et les nausées.

La durée médiane de la période précédant l'apparition du SLC était de 2 jours. Les patients doivent être suivis de près pour déceler tout signe ou symptôme de ces événements.

Une prémédication par la dexaméthasone est recommandée. La dose et la durée de la prémédication sont déterminées en fonction de l'âge et de la charge tumorale (voir la section 4.2, [Dose recommandée et modification posologique](#)).

La coagulation intravasculaire disséminée et le syndrome de fuite capillaire (SFC) ont été couramment associés au SLC. Des cas de SFC mettant la vie en danger ont été signalés chez des patients recevant BLINCYTO. Les patients doivent être suivis de près pour déceler tout signe ou symptôme de ces événements.

De rares cas d'histiocytose hémophagocytaire ou de syndrome d'activation macrophagique ont été signalés dans le contexte du SLC.

Pour réduire le risque de SLC, il est important d'instaurer le traitement par BLINCYTO (premier cycle, jours 1 à 7) aux doses initiales recommandées au [Tableau 1](#). La prise en charge des événements liés au SLC peut nécessiter soit l'interruption temporaire, soit l'abandon définitif du traitement par BLINCYTO (voir la section 4.2, [Dose recommandée et modification posologique](#)).

Syndrome de lyse tumorale

Des cas de syndrome de lyse tumorale (SLT), un trouble qui peut être grave, menacer la vie ou entraîner la mort, ont été signalés chez des patients recevant BLINCYTO. Les mesures prophylactiques appropriées, y compris une hydratation et un traitement antihyperuricémique énergiques (tels que l'allopurinol ou la rasburicase), doivent être prises pour prévenir le SLT pendant le traitement par BLINCYTO, en particulier chez les patients ayant une leucocytose plus élevée ou une charge tumorale importante. Les patients doivent être suivis de près pour

déceler les signes ou les symptômes du SLT, y compris en ce qui concerne la fonction rénale et l'équilibre hydrique, dans les 48 heures suivant la première perfusion. Dans le cadre des études cliniques, une fréquence accrue de SLT a été constatée chez les patients qui présentaient une insuffisance rénale modérée (CICr de 30 à < 60 mL/min), par rapport à ceux qui présentaient une insuffisance rénale légère (CICr de 60 à < 90 mL/min) ou une fonction rénale normale (CICr ≥ 90 mL/min).

La prise en charge de ces événements peut nécessiter soit l'interruption temporaire, soit l'abandon définitif du traitement par BLINCYTO (voir la section [4.2, Dose recommandée et modification posologique](#)).

Infections

Généralités

Les patients atteints de LAL sont immunodéprimés et, par conséquent, exposés à un risque accru d'infections graves. Chez les patients recevant BLINCYTO, des infections graves (notamment une sepsie, une pneumonie, une bactériémie, des infections opportunistes et des infections au point d'insertion du cathéter) ont été constatées, certaines menaçant la vie ou mortelles. Les infections mortelles comprenaient la sepsie, la pneumonie, l'infection à *Fusarium*, la pneumonie fongique, le choc septique, l'aspergillose, la bronchopneumonie, l'infection à *Candida*, la bactériémie entérococcique, la sepsie à *Escherichia* et l'infection pulmonaire. Il y a peu de données sur l'utilisation de BLINCYTO chez les patients présentant des infections évolutives non maîtrisées.

Il faut surveiller les patients pour déceler les signes et les symptômes d'infection et les traiter de manière appropriée. La prise en charge des infections peut nécessiter l'interruption temporaire ou l'abandon définitif du traitement par BLINCYTO (voir la section [4.2, Dose recommandée et modification posologique](#)).

BLINCYTO doit être préparé par du personnel ayant reçu une formation adéquate sur les techniques de manipulation aseptique et le mélange des médicaments anticancéreux. L'asepsie doit être strictement respectée lors de la préparation de la solution pour perfusion et de l'entretien courant du cathéter (voir la section [4, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Neutropénie et neutropénie fébrile

Des cas de neutropénie et de neutropénie fébrile, dont certains mettant la vie en danger, ont été signalés chez des patients recevant BLINCYTO. Il faut surveiller les résultats des analyses biologiques (y compris, mais sans s'y limiter, le nombre de leucocytes et le nombre absolu de neutrophiles) durant la perfusion de BLINCYTO et administrer le traitement approprié.

Effets neurologiques

Généralités

Des effets toxiques neurologiques, y compris le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (ICANS), qui peuvent être graves, menacer la vie ou entraîner la mort ont été observés chez des patients qui ont reçu BLINCYTO. Des événements neurologiques (de tous grades) ont été observés chez environ 50 % des adultes et environ 25 % des enfants traités par BLINCYTO. La fréquence des signes et symptômes évoquant l'ICANS au cours des essais cliniques a été de 7,5 %. L'apparition d'un ICANS peut coïncider avec un SLC, ou elle peut survenir à la suite de la résorption d'un SLC ou en l'absence d'un SLC. Chez les patients qui ont subi un événement neurologique, la durée médiane de la période précédant l'apparition du premier événement neurologique était de moins de 2 semaines après le début du traitement par BLINCYTO; la majorité de ces événements se sont résolus. Dans de rares cas,

l'événement neurologique a entraîné l'abandon du traitement. Les événements neurologiques de grade 3 ou plus (graves, menaçant la vie et mortels) survenus après le début du traitement par BLINCYTO chez les adultes comprenaient : encéphalopathie, convulsions, trouble de la parole, trouble de la conscience, confusion, désorientation et troubles de la coordination et de l'équilibre; chez les enfants, ces événements comprenaient : somnolence, état confusionnel et névralgie (voir la section [8.1, Aperçu des effets indésirables](#)).

Il y a peu de données sur l'utilisation de BLINCYTO chez les patients qui sont atteints de LAL évolutive touchant le système nerveux central (SNC) ou qui ont des antécédents d'événements neurologiques. Les patients qui avaient présenté antérieurement ou qui présentaient un état pathologique d'importance clinique touchant le SNC ont été exclus des essais cliniques.

Il est recommandé d'effectuer un examen neurologique avant de commencer le traitement par BLINCYTO. Les patients qui reçoivent BLINCYTO doivent faire l'objet d'un suivi clinique visant à déceler tout signe ou symptôme d'événement neurologique, y compris l'ICANS. La prise en charge de ces signes et symptômes peut nécessiter soit l'interruption temporaire, soit l'abandon définitif du traitement par BLINCYTO (voir la section [4.2, Dose recommandée et modification posologique](#)).

Leucoencéphalopathie

Des changements indiquant la présence d'une leucoencéphalopathie ont été observés à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) crânienne chez des patients recevant BLINCYTO, en particulier les patients ayant reçu un traitement antérieur d'irradiation crânienne et de chimiothérapie antileucémique (y compris des doses élevées de méthotrexate par voie générale ou de cytarabine par voie intrathécale). Toutefois, la portée clinique de ces observations est inconnue.

Étant donné le risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive, il faut surveiller les patients pour en déceler les signes et les symptômes. Dans le cas d'événements suspects, il faut envisager la consultation d'un neurologue, un examen d'IRM cérébrale et une analyse du liquide céphalorachidien.

Effets sur la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines

En raison du risque d'événements neurologiques, y compris de convulsions, les patients recevant BLINCYTO sont exposés au risque de subir une perte de conscience (voir la section [7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets neurologiques](#)).

Il faut conseiller aux patients de s'abstenir de conduire et de se livrer à des activités dangereuses comme l'utilisation de machinerie lourde ou potentiellement dangereuse pendant le traitement par BLINCYTO, y compris dans le cadre de leur travail.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'innocuité et l'efficacité de BLINCYTO chez la femme enceinte n'ont pas été établies. Une étude de toxicité développementale réalisée chez la souris a montré qu'une molécule de substitution murine a traversé la barrière placentaire, ce qui indique qu'une lymphopénie pourrait survenir. Les enfants nés de mères exposées au blinatumomab pourraient connaître un risque accru d'infection. Néanmoins, aucun signe de toxicité maternelle, d'embryotoxicité ou de tératogénicité n'a été constaté. L'épuisement attendu des lymphocytes B et T a été observé chez les souris gravides, mais les effets hématologiques n'ont pas été évalués chez le fœtus.

Les études chez l'animal ne permettent pas toujours de prédire la réaction chez l'humain. Par conséquent, on ne sait pas si BLINCYTO est nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. BLINCYTO ne devrait être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits potentiels l'emportent sur les risques pour le fœtus.

Les femmes aptes à procréer devraient utiliser une méthode de contraception pendant le traitement par BLINCYTO et durant au moins 48 heures après la fin du traitement.

Compte tenu de la possibilité d'une diminution de la quantité de lymphocytes B chez le nourrisson à la suite de l'exposition à BLINCYTO pendant la grossesse, il faut vérifier l'état des lymphocytes B du nourrisson avant de commencer l'administration de vaccins à virus vivants. Les vaccins à virus vivants peuvent toutefois être administrés si le nombre de lymphocytes B se situe dans les limites normales.

Toxicité de l'alcool benzylique

En raison de l'ajout de solution saline bactériostatique, les sacs de solution BLINCYTO pour perfusion sur 7 jours contiennent de l'alcool benzylique (voir la section [4, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), Dose recommandée et modification posologique, Considérations particulières relatives à la préparation). Le risque pour le fœtus exposé à l'alcool benzylique (utilisé comme agent de conservation) lors de l'administration du médicament à la mère demeure inconnu; cependant, l'alcool benzylique peut causer des événements indésirables graves, voire le décès, quand il est administré par voie intraveineuse à des nouveau-nés et à des nourrissons (voir les sections [7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Généralités, [Toxicité de l'alcool benzylique](#) et [7.1.3, Enfants](#)).

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si BLINCYTO passe dans le lait maternel humain. Comme BLINCYTO pourrait causer des effets indésirables chez le nourrisson, il faut mettre fin à l'allaitement pendant le traitement par BLINCYTO et s'abstenir d'allaiter durant au moins 48 heures après la fin du traitement.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans)

Des enfants atteints de LAL à précurseurs de cellules B sans chromosome Philadelphie, récidivante ou réfractaire, ont reçu BLINCYTO dans le cadre de trois études ouvertes : une étude de phase I/II comportant un seul groupe (étude MT103-205), une étude comparative de phase III à répartition aléatoire (étude 20120215) et une étude comparative de phase III à répartition aléatoire menée auprès de sujets présentant une première récurrence de LAL à cellules B apparue pendant l'enfance (étude AALL1331). Des enfants atteints de LAL à précurseurs de cellules B présentant une MRM figuraient parmi les sujets des deux études à répartition aléatoire, l'étude 20120215 et l'étude AALL1331.

Dans le cadre de l'étude de phase I/II comportant un seul groupe (étude MT103-205) à laquelle ont participé 93 enfants atteints de LAL récidivante ou réfractaire, 70 patients (âgés de 7 mois à 17 ans) ont reçu la dose recommandée de BLINCYTO en mcg/m²/jour (voir les sections [4, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [14, ESSAIS CLINIQUES](#)). En général, les effets indésirables survenus chez les enfants traités par BLINCYTO étaient semblables à ceux observés chez les adultes (voir la section [8.1, Aperçu des effets indésirables](#)).

Dans la phase de l'étude portant sur l'évaluation de la dose, 1 patient a succombé à une insuffisance cardiaque dans le contexte du syndrome de libération des cytokines (SLC) et du

syndrome de lyse tumorale (SLT), et 1 patient a présenté un syndrome de fuite capillaire ayant mis sa vie en danger, ce qui a occasionné l'arrêt de BLINCYTO. Les deux patients recevaient la dose de 30 mcg/m²/jour (une dose plus élevée que la dose maximale tolérée/recommandée) (voir la section 7, **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, Syndrome de libération des cytokines et Syndrome de lyse tumorale**).

Une étude ouverte et comparative de phase III, à répartition aléatoire (étude 20120215), a été menée auprès de 111 enfants (âgés de 1 à 18 ans) à risque élevé présentant une première récurrence de LAL à précurseurs de cellules B. Après la répartition aléatoire, qui s'effectuait une fois que les patients en récurrence avaient reçu un traitement d'induction et deux blocs d'une chimiothérapie de consolidation, 54 patients (y compris 11 patients présentant une MRM [MRM ≥ 0,1 %] au moment de la répartition aléatoire) ont reçu un seul cycle de traitement par BLINCYTO à la dose recommandée dans le cadre du traitement de consolidation (troisième bloc), et 57 patients (y compris 19 patients présentant une MRM [MRM ≥ 0,1 %] au moment de la répartition aléatoire) ont reçu un troisième bloc d'une chimiothérapie de consolidation de référence pour patients à risque élevé. Le profil d'innocuité de BLINCYTO dans le cadre de l'étude 20120215 concordait avec celui qui a été observé chez la population d'enfants atteints de LAL à précurseurs de cellules B récidivante ou réfractaire au cours des études antérieures sur BLINCYTO.

Une étude ouverte et comparative de phase III, à répartition aléatoire (étude AALL1331), a été menée auprès de 669 sujets (enfants et jeunes adultes de ≥ 1 à < 31 ans) présentant une première récurrence de LAL à cellules B apparue pendant l'enfance. Après avoir reçu un bloc de traitement d'induction, 228 sujets (y compris 61 sujets présentant une MRM [MRM ≥ 0,1 %]) ont continué à recevoir la chimiothérapie, et 230 sujets (y compris 63 sujets présentant une MRM [MRM ≥ 0,1 %]) ont commencé soit un traitement par BLINCYTO suivi d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) planifiée, soit une chimiothérapie en association avec BLINCYTO; 23 patients ont reçu un traitement de sauvetage par BLINCYTO à la suite du premier bloc en raison de l'échec du traitement d'induction. Au total, 253 patients (enfants et jeunes adultes) ont reçu BLINCYTO. Le profil d'innocuité de BLINCYTO chez les enfants traités dans le cadre de l'étude AALL1331 concordait avec celui qui a été observé au cours des études antérieures sur BLINCYTO.

Toxicité de l'alcool benzylique chez l'enfant

En raison de l'ajout de solution saline bactériostatique, les sacs de solution BLINCYTO pour perfusion sur 7 jours contiennent de l'alcool benzylique; leur emploi n'est donc pas recommandé chez tout patient de moins de 22 kg. Pour les nouveau-nés, les nourrissons et les patients pesant moins de 22 kg, préparer la solution pour perfusion BLINCYTO avec une solution saline exempte d'agent de conservation (sacs pour perfusion sur 24 heures, 48 heures, 72 heures ou 96 heures) (voir la section 4, **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

L'alcool benzylique, un agent de conservation, a été associé à des événements indésirables graves et à des décès chez les enfants, plus particulièrement chez les nouveau-nés et les nourrissons prématurés. Le « syndrome de respiration haletante » (caractérisé par une dépression du système nerveux central, une acidose métabolique, une respiration superficielle et des taux élevés d'alcool benzylique et de ses métabolites dans le sang et l'urine) a été associé à des doses d'alcool benzylique supérieures à 99 mg/kg/jour. Des symptômes additionnels peuvent se manifester, entre autres une détérioration neurologique graduelle, des convulsions, une hémorragie intracrânienne, des anomalies hématologiques, une érosion cutanée, une insuffisance hépatique, une insuffisance rénale, une hypotension, une bradycardie et un collapsus cardiovasculaire. Les nourrissons prématurés et ceux ayant un

faible poids à la naissance sont plus susceptibles de subir ces réactions indésirables parce qu'ils pourraient avoir plus de difficulté à métaboliser l'alcool benzylique.

Les praticiens qui administrent ce produit et d'autres médicaments contenant de l'alcool benzylique doivent prendre en considération le fardeau métabolique quotidien de l'alcool benzylique provenant de l'ensemble des sources. La quantité minimale d'alcool benzylique pouvant entraîner des effets toxiques demeure inconnue.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Sur le nombre total d'adultes ayant participé aux études sur la LAL récidivante ou réfractaire, environ 13 % étaient âgés de 65 ans ou plus. Comparativement aux adultes plus jeunes (18 à 64 ans), les patients âgés ont connu un taux plus élevé d'événements neurologiques graves. Les événements indésirables neurologiques graves les plus fréquents qui sont survenus plus souvent chez les patients âgés que chez les adultes plus jeunes étaient l'encéphalopathie (13,3 %), l'état confusionnel (10,0 %) et les troubles cognitifs (6,7 %). Les infections graves ont également été plus fréquentes chez les patients âgés (voir la section [7, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets neurologiques](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Leucémie aiguë lymphoblastique chez l'adulte (voir la section [14.1, Essais cliniques par indication](#))

Les données sur l'innocuité décrites ci-après reflètent l'exposition à BLINCYTO dans le cadre d'une étude clinique ouverte, à répartition aléatoire et contrôlée par un produit actif (00103311, étude TOWER) au cours de laquelle 376 patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs de cellules B sans chromosome Philadelphie, récidivante ou réfractaire, ont reçu le traitement par BLINCYTO (n = 267) ou la chimiothérapie de référence (n = 109). L'âge médian des patients traités par BLINCYTO était de 37 ans (plage : de 18 à 80 ans).

Parmi les événements indésirables apparus en cours de traitement, les plus fréquents (≥ 20 %) ont été la pyrexie, les céphalées, l'anémie, la neutropénie fébrile et la diarrhée.

Parmi les événements indésirables graves apparus en cours de traitement, les plus fréquents (≥ 2 %) comprenaient la neutropénie fébrile, la pyrexie, la sepsie, la pneumonie, le surdosage, le choc septique, le syndrome de libération des cytokines, la sepsie bactérienne et l'infection liée au dispositif.

Des événements indésirables apparus en cours de traitement et ayant mené à l'abandon du traitement ont été signalés chez 12,4 % des sujets ayant reçu le blinatumomab. À l'exception de l'histiocytose hémaphagique qui a entraîné l'arrêt du traitement chez 2 sujets, tous les autres événements ayant mené à l'arrêt du traitement se sont produits chez 1 sujet chacun.

Des événements indésirables de grade 3 ou plus apparus en cours de traitement ont été signalés chez 86,5 % des patients. Des événements indésirables d'issue fatale apparus en cours de traitement sont survenus chez 19,1 % des patients. La majorité de ces événements étaient des infections.

Dans le cadre d'une autre étude de phase II comportant un seul groupe de traitement à laquelle ont pris part des adultes ayant une atteinte avec chromosome Philadelphie, récidivante ou réfractaire (étude 20120216), une évaluation de l'innocuité a été réalisée chez

45 adultes qui avaient reçu au moins 1 perfusion de blinatumomab. Le profil d'innocuité défini par les événements indésirables signalés était semblable à celui établi pour les patients ayant une atteinte sans chromosome Philadelphie qui ont pris part à l'étude TOWER. Vingt-huit patients ont subi des événements indésirables graves apparus en cours de traitement; les plus fréquents (> 5 %) étaient la neutropénie fébrile, l'infection liée au dispositif, la sepsie et les tremblements. Des événements indésirables de grade 3 ou supérieur apparus en cours de traitement se sont produits chez 82,2 % des sujets, tandis que les événements indésirables d'issue fatale suivants se sont produits chez 11,1 % des patients (5 cas), soit chez 1 sujet chacun : défaillance multiviscérale, insuffisance respiratoire, sepsie, choc septique et hémorragie cérébrale. Ces résultats appuient un profil d'innocuité chez les patients ayant une atteinte avec chromosome Philadelphie qui est comparable sur le plan qualitatif à celui constaté chez la population beaucoup plus vaste de l'étude TOWER qui avait une atteinte sans chromosome Philadelphie.

Des événements indésirables apparus en cours de traitement et liés au traitement ont été signalés chez 97,1 % des adultes atteints de LAL présentant une MRM, ce qui représente une fréquence plus élevée que chez les sujets atteints de LAL récidivante ou réfractaire (85,3 %). Les événements indésirables graves apparus en cours de traitement et liés au traitement étaient également plus fréquents chez les adultes atteints de LAL présentant une MRM (50,4 %) que chez les sujets atteints de LAL récidivante ou réfractaire (30,6 %). La fréquence des événements indésirables de grade 3 ou supérieur apparus en cours de traitement et liés au traitement était semblable dans les deux populations (53,3 % contre 54,2 %). Des événements indésirables d'issue fatale sont survenus dans 2 cas (1,5 %), soit une pneumonie atypique dans un cas, et une hémorragie sous-durale dans l'autre. La fréquence des événements indésirables apparus en cours de traitement et liés au traitement ayant mené à l'abandon du médicament à l'étude était plus élevée chez les adultes atteints de LAL présentant une MRM (11,7 %) que chez les sujets atteints de LAL récidivante ou réfractaire (7,9 %).

Les événements indésirables neurologiques graves apparus en cours de traitement dont la fréquence était plus élevée chez les adultes atteints de LAL présentant une MRM que chez les sujets atteints de LAL récidivante ou réfractaire étaient les suivants : tremblements (5,8 % contre 1,7 %), encéphalopathie (4,4 % contre 2,0 %), aphasie (4,4 % contre 1,3 %), convulsions (2,9 %, contre 1,4 %), ataxie (1,5 % contre 0,4 %) et paresthésie (0,7 % contre 0,4 %).

Les événements indésirables graves apparus en cours de traitement et liés au traitement les plus fréquents (≥ 2 %) chez les adultes atteints de LAL présentant une MRM, comparativement aux sujets atteints de LAL récidivante ou réfractaire, ont été la pyrexie (12,4 % contre 3,5 %), les tremblements (5,8 % contre 1,7 %), l'encéphalopathie (4,4 % contre 2,0 %), l'aphasie (4,4 % contre 1,3 %) et la lymphopénie (4,4 % contre 0,1 %).

Leucémie aiguë lymphoblastique chez l'enfant (voir la section [14.1, Essais cliniques par indication](#))

Les données d'innocuité présentées dans cette section reflètent l'exposition à BLINCYTO dans le cadre d'une étude ouverte de phase I/II comportant un seul groupe (étude MT103-205).

De façon générale, les effets indésirables survenus chez les enfants traités par BLINCYTO étaient de types semblables à ceux observés chez les adultes.

Dans le cadre de l'étude MT103-205, 70 enfants atteints de LAL récidivante ou réfractaire ont reçu des doses atteignant 15 mcg/m²/jour. Tous les patients ont reçu au moins une dose de

BLINCYTO. L'âge médian de la population à l'étude était de 8 ans (plage : de 7 mois à 17 ans) (voir la section 14, [ESSAIS CLINIQUES](#)).

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 20\%$) ont été la pyrexie (80 %), l'anémie (41,4 %), les nausées (32,9 %), les céphalées (30,0 %), l'hypertension (25,7 %), les vomissements (24,3 %), la thrombocytopénie (21,4 %), l'hypokaliémie (21,4 %), la neutropénie fébrile (20,0 %), la toux (20,0 %) et la dorsalgie (20,0 %).

Des effets indésirables de grade 3 ou plus ont été signalés chez 87,1 % des patients. L'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables (syndrome de libération des cytokines, leucémie récidivante ou infection fongique) est survenu chez 4 des 70 patients (5,7 %) traités par BLINCYTO. Des événements indésirables mortels sont survenus chez 8 des 70 patients (11,4 %); la majorité de ces événements sont survenus dans le contexte de l'évolution de la maladie.

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Leucémie aiguë lymphoblastique chez l'adulte

Les effets indésirables précisés dans le [Tableau 8](#) traduisent les résultats de l'étude ouverte à répartition aléatoire de phase III qui visait à comparer l'efficacité du blinatumomab, un anticorps bispécifique mobilisateur de lymphocytes T (BiTE[®], de *Bispecific T cell Engager*), avec celle de la chimiothérapie de référence chez des adultes atteints de LAL à précurseurs de cellules B récidivante ou réfractaire (étude TOWER).

Lors de l'étude de phase II portant sur des sujets ayant reçu un traitement antérieur plus important, les événements indésirables graves apparus en cours de traitement les plus fréquents ($\geq 2\%$) comprenaient la neutropénie fébrile, la pyrexie, la sepsie, la pneumonie, l'infection liée au dispositif, la neutropénie, l'état confusionnel, les tremblements, l'encéphalopathie, le surdosage, les céphalées, la bactériémie staphylococcique et d'autres infections. L'encéphalopathie a été signalée chez 10 patients (5,3 %). Les autres événements neurologiques (de tous grades) évocateurs d'une encéphalopathie qui ont été signalés chez plus de 5 % des patients de l'étude pivot comprenaient les tremblements (17,5 %), la faiblesse musculaire (7,9 %) et l'état confusionnel (7,4 %). Les événements indésirables apparus en cours de traitement qui ont été signalés le plus fréquemment comme le motif d'abandon du traitement comprenaient la sepsie et l'encéphalopathie (voir la section 14, [ESSAIS CLINIQUES](#)).

Tableau 8. Événements indésirables apparus en cours de traitement pendant l'étude clinique ouverte à répartition aléatoire de phase III menée chez les adultes (N = 376)

Effet indésirable	BLINCYTO (N = 267)			Chimiothérapie de référence (N = 109)	
	CIOMS Fréquence**	Tous grades* n (%)	Grade ≥ 3* n (%)	Tous grades* n (%)	Grade ≥ 3* n (%)
Troubles du sang et du système lymphatique					
Anémie ^{1,20}	Très fréquent	73 (27)	56 (21)	46 (42)	38 (35)
Neutropénie fébrile ^{2,20}	Très fréquent	64 (24)	57 (21)	43 (39)	38 (35)
Thrombocytopénie ^{2,20}	Très fréquent	64 (24)	50 (19)	45 (41)	43 (39)
Neutropénie ^{3,20}	Très fréquent	62 (23)	56 (21)	42 (39)	38 (35)
Leucopénie ^{4,20}	Fréquent	23 (9)	19 (7)	10 (9)	10 (9)
Leucocytose ^{5,19}	Fréquent	14 (5)	6 (2)	1 (1)	1 (1)
Lymphadénopathie ¹⁹	Fréquent	6 (2)	1 (< 1)	0 (0)	0 (0)
Lymphopénie ^{6,20}	Fréquent	5 (2)	4 (1)	4 (4)	4 (4)
Histiocytose hématophagique ¹⁹	Fréquent	4 (1)	4 (1)	0 (0)	0 (0)
Troubles cardiaques					
Tachycardie ^{7,20}	Très fréquent	35 (13)	3 (1)	16 (15)	1 (1)
Troubles généraux et réactions au point d'administration					
Pyrexie ^{8,19}	Très fréquent	161 (60)	19 (7)	49 (45)	5 (5)
Œdème ^{9,20}	Très fréquent	46 (17)	3 (1)	19 (17)	1 (1)
Frissons ²⁰	Fréquent	19 (7)	1 (< 1)	12 (11)	3 (3)
Douleur thoracique ^{10,20}	Fréquent	18 (7)	0 (0)	10 (9)	2 (2)
Douleur ¹⁹	Fréquent	16 (6)	6 (2)	6 (6)	0 (0)
Troubles hépatobiliaires					
Hyperbilirubinémie ^{11,20}	Fréquent	20 (7)	10 (4)	11 (10)	4 (4)
Troubles du système immunitaire					
Syndrome de libération des cytokines ¹⁹	Très fréquent	38 (14)	9 (3)	0 (0)	0 (0)
Hypersensibilité ²⁰	Fréquent	5 (2)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Tempête de cytokines ²⁰	Rare	1 (< 1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infections et infestations					
Infection - agent pathogène non précisé ²⁰	Très fréquent	116 (43)	63 (24)	56 (51)	38 (35)
Trouble infectieux bactérien ²⁰	Très fréquent	56 (21)	28 (10)	36 (33)	22 (20)
Trouble infectieux viral ¹⁹	Très fréquent	43 (16)	7 (3)	17 (16)	1 (1)
Trouble infectieux fongique ²⁰	Très fréquent	34 (13)	16 (6)	18 (17)	11 (10)

Tableau 8. Événements indésirables apparus en cours de traitement pendant l'étude clinique ouverte à répartition aléatoire de phase III menée chez les adultes (N = 376)

Effet indésirable	BLINCYTO (N = 267)			Chimiothérapie de référence (N = 109)	
	CIOMS Fréquence**	Tous grades* n (%)	Grade ≥ 3* n (%)	Tous grades* n (%)	Grade ≥ 3* n (%)
Lésion, empoisonnement et complications liées à une intervention					
Réaction liée à la perfusion ^{12,19}	Très fréquent	91 (34)	9 (3)	9 (8)	1 (1)
Surdose ¹⁹	Fréquent	8 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Surdose accidentelle ¹⁹	Fréquent	3 (1)	3 (1)	0 (0)	0 (0)
Examens					
Hausse des enzymes hépatiques ^{13,19}	Très fréquent	45 (17)	26 (10)	16 (15)	12 (11)
Baisse des immunoglobulines ^{14,19}	Fréquent	26 (10)	7 (3)	2 (2)	0 (0)
Gain pondéral ²⁰	Fréquent	8 (3)	1 (< 1)	4 (4)	0 (0)
Hausse des phosphatases alcalines ¹⁹	Fréquent	7 (3)	3 (1)	4 (4)	0 (0)
Troubles du métabolisme et de la nutrition					
Syndrome de lyse tumorale ¹⁹	Fréquent	10 (4)	8 (3)	1 (1)	1 (1)
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif					
Dorsalgie ¹⁹	Très fréquent	35 (13)	4 (1)	10 (9)	2 (2)
Douleur osseuse ¹⁹	Très fréquent	30 (11)	6 (2)	8 (7)	0 (0)
Douleur aux extrémités ¹⁹	Fréquent	25 (9)	3 (1)	8 (7)	0 (0)
Troubles du système nerveux					
Céphalées ^{20,21}	Très fréquent	77 (29)	1 (< 1)	32 (29)	3 (3)
Tremblements ^{19,21}	Fréquent	26 (10)	1 (< 1)	0 (0)	0 (0)
Étourdissements ^{20,21}	Fréquent	18 (7)	1 (< 1)	8 (7)	0 (0)
Somnolence ^{19,21}	Fréquent	14 (5)	3 (1)	1 (1)	0 (0)
Paresthésie ^{19,21}	Fréquent	13 (5)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Hypoesthésie ^{19,21}	Fréquent	7 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trouble de la mémoire ^{20,21}	Fréquent	5 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Convulsions ^{20,21}	Fréquent	5 (2)	2 (1)	4 (4)	3 (3)
Aphasie ^{20,21}	Fréquent	4 (1)	1 (< 1)	0 (0)	0 (0)
Trouble cognitif ^{20,21}	Fréquent	4 (1)	2 (1)	0 (0)	0 (0)
Encéphalopathie ^{19,21}	Fréquent	4 (1)	4 (1)	0 (0)	0 (0)
Trouble de la parole ^{20,21}	Rare	1 (< 1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Tableau 8. Événements indésirables apparus en cours de traitement pendant l'étude clinique ouverte à répartition aléatoire de phase III menée chez les adultes (N = 376)

Effet indésirable	BLINCYTO (N = 267)			Chimiothérapie de référence (N = 109)	
	CIOMS Fréquence**	Tous grades* n (%)	Grade ≥ 3* n (%)	Tous grades* n (%)	Grade ≥ 3* n (%)
Troubles psychiatriques					
Insomnie ^{20,21}	Très fréquent	28 (10)	1 (< 1)	10 (9)	0 (0)
État confusionnel ^{19,21}	Fréquent	9 (3)	3 (1)	3 (3)	0 (0)
Désorientation ^{20,21}	Fréquent	4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux					
Toux ¹⁹	Très fréquent	39 (15)	0 (0)	6 (6)	0 (0)
Dyspnée ^{15,20}	Fréquent	24 (9)	8 (3)	13 (12)	3 (3)
Toux productive ¹⁹	Fréquent	11 (4)	1 (< 1)	1 (1)	0 (0)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané					
Éruption cutanée ^{16,20}	Très fréquent	38 (14)	2 (1)	22 (20)	0 (0)
Troubles vasculaires					
Hypotension ^{17,20}	Très fréquent	33 (12)	3 (1)	13 (12)	3 (3)
Hypertension ^{18,20}	Fréquent	18 (7)	5 (2)	9 (8)	2 (2)
Bouffées vasomotrices ²⁰	Fréquent	6 (2)	0 (0)	1 (1)	0 (0)

* Les grades sont fondés sur les critères CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) du National Cancer Institute (NCI) des États-Unis, version 4.0.

** La fréquence selon le CIOMS reflète la fréquence dans le groupe blinatumomab.

CIOMS = Conseil des organisations internationales des sciences médicales

¹ L'anémie comprend l'anémie et la baisse du taux d'hémoglobine.

² La thrombocytopénie comprend la diminution du nombre de plaquettes et la thrombocytopénie.

³ La neutropénie comprend la neutropénie et la diminution du nombre de neutrophiles.

⁴ La leucopénie comprend la leucopénie et la diminution du nombre de leucocytes.

⁵ La leucocytose comprend la leucocytose et l'augmentation du nombre de leucocytes.

⁶ La lymphopénie comprend la diminution du nombre de lymphocytes et la lymphopénie.

⁷ La tachycardie comprend la tachycardie sinusale, la tachycardie supraventriculaire et la tachycardie.

⁸ La pyrexie comprend l'augmentation de la température corporelle et la pyrexie.

⁹ L'œdème comprend l'œdème de la face, l'œdème généralisé, l'œdème périphérique et l'œdème.

¹⁰ La douleur thoracique comprend la gêne thoracique, la douleur thoracique, la douleur thoracique musculosquelettique et la douleur thoracique non cardiaque.

¹¹ L'hyperbilirubinémie comprend la hausse de la bilirubinémie et l'hyperbilirubinémie.

¹² La réaction liée à la perfusion regroupe les réactions liées à la perfusion et les événements suivants survenus durant les 48 premières heures de la perfusion et ayant duré ≤ 2 jours : pyrexie, syndrome de libération des cytokines, hypotension, myalgie, lésion rénale aiguë, hypertension et éruption cutanée érythémateuse.

¹³ La hausse des enzymes hépatiques comprend la hausse des taux suivants : alanine aminotransférase, aspartate aminotransférase, gamma-glutamyltransférase, enzymes hépatiques et transaminases.

¹⁴ La baisse des taux d'immunoglobulines comprend la baisse des taux d'immunoglobuline G sanguine, de globulines et d'immunoglobulines ainsi que l'hypogammaglobulinémie et l'hypoglobulinémie.

¹⁵ La dyspnée comprend l'insuffisance respiratoire aiguë, la dyspnée, la dyspnée à l'effort, l'insuffisance respiratoire et la respiration sifflante.

¹⁶ L'éruption cutanée comprend l'érythème, l'éruption cutanée, l'éruption cutanée érythémateuse, l'éruption cutanée généralisée, l'éruption cutanée maculeuse, l'éruption cutanée maculopapuleuse et l'éruption cutanée prurigineuse.

- ¹⁷ L'hypotension comprend la baisse de la tension artérielle et l'hypotension.
- ¹⁸ L'hypertension comprend la hausse de la tension artérielle et l'hypertension.
- ¹⁹ Événements survenus à une fréquence plus élevée (différence ≥ 2 %, tous grades confondus, ou différence ≥ 1 % pour les événements de grade ≥ 3) chez les patients traités par le blinatumomab que chez ceux traités par la chimiothérapie de référence.
- ²⁰ Ces événements n'ont pas atteint le seuil défini ci-dessus, mais ils sont inclus comme des effets indésirables pour des raisons de plausibilité biologique.
- ²¹ Ces événements peuvent indiquer la présence d'un ICANS.

Le profil des effets indésirables survenus chez les patients traités par BLINCYTO au cours de cette étude était de type semblable à celui observé pendant l'étude complémentaire de phase II portant sur 225 patients atteints de LAL à précurseurs de cellules B sans chromosome Philadelphie, récidivante ou réfractaire. Trente-six de ces patients, ajoutés à partir de la cohorte initiale, ont eu un suivi plus approfondi visant à repérer les événements indésirables neurologiques. Aucun nouvel événement lié à l'innocuité n'a été mis en évidence au cours de cette étude, y compris dans la cohorte de 36 patients suivie de plus près. Par ailleurs, le profil de toxicité dans ces études était comparable à celui constaté dans les études de phases I et II à un seul groupe menées dans le cadre du programme de développement de BLINCYTO. Il y a eu 1 cas du syndrome de fuite capillaire pendant l'étude multicentrique ouverte de phase II qui visait à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'anticorps bispécifique mobilisateur de lymphocytes T (BiTE[®]), le blinatumomab, chez les adultes atteints de LAL à précurseurs de cellules B sans chromosome Philadelphie, récidivante ou réfractaire (étude MT103-211).

Quarante-cinq patients atteints de LAL à précurseurs de cellules B avec chromosome Philadelphie, récidivante ou réfractaire, ont participé à une étude de phase II à un seul groupe et ont reçu BLINCYTO (étude 20120216). Le profil des effets indésirables chez ces 45 patients traités par BLINCYTO était de type comparable à celui constaté lors de l'étude ouverte et à répartition aléatoire de phase III (étude TOWER). Plus précisément, les événements neurologiques étaient de type et de fréquence semblables, bien que moins de cas d'encéphalopathie (1 cas, 2,2 %) aient été signalés. Les événements indésirables suivants se sont produits chez 1 sujet chacun et ont mené à l'interruption du traitement : aphasie, état confusionnel, encéphalopathie et tremblements. Enfin, aucun patient n'a abandonné le traitement en raison d'un événement neurologique.

LAL à précurseurs de cellules B avec MRM chez l'adulte

L'innocuité de BLINCYTO chez les patients atteints de LAL à précurseurs de cellules B présentant une MRM a été évaluée dans le cadre de deux études cliniques comportant un seul groupe, au cours desquelles 137 patients ont reçu un traitement par BLINCYTO. L'âge médian de la population de l'étude était de 45 ans (plage : de 18 à 77 ans).

Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20 %) ont été la pyrexie, les réactions liées à la perfusion, les céphalées, les infections (agent pathogène non précisé), les tremblements et les frissons. Des effets indésirables graves ont été signalés chez 61 % des patients. Les effets indésirables graves les plus fréquents (≥ 2 %) comprenaient la pyrexie, les tremblements, l'encéphalopathie, l'aphasie, la lymphopénie, la neutropénie, le surdosage, l'infection liée au dispositif, les convulsions et l'infection à staphylocoque. Des effets indésirables de grade 3 ou plus ont été signalés chez 64 % des patients. Les effets indésirables ont entraîné l'abandon du traitement chez 17 % des patients; les événements neurologiques ont été le motif d'abandon signalé le plus souvent. Deux cas d'événements indésirables d'issue fatale sont survenus dans les 30 jours suivant l'arrêt du traitement par BLINCYTO (pneumonie atypique et hémorragie sous-durale).

Dans l'ensemble, la fréquence des événements indésirables apparus en cours de traitement était semblable chez les adultes atteints de LAL présentant une MRM et chez les sujets atteints de LAL récidivante ou réfractaire (99,2 % contre 100 %). Les événements indésirables apparus en cours de traitement qui ont été signalés à une fréquence plus élevée (≥ 5 %) chez les adultes atteints de LAL présentant une MRM que chez les sujets atteints de LAL récidivante ou réfractaire étaient les suivants : pyrexie (90,5 % contre 64,6 %), céphalées (39,4 % contre 31,6 %), tremblements (29,2 % contre 12,5 %), frissons (28,5 % contre 10,1 %), fatigue (26,3 % contre 14,6 %), vomissements (21,2 % contre 15,0 %), insomnie (16,1 % contre 9,6 %), baisse des taux sanguins d'immunoglobuline G (13,9 % contre 2,8 %), arthralgie (12,4 % contre 7,4 %), aphasie (11,7 % contre 3,0 %), augmentation du taux de protéine C réactive (12,4 % contre 4,5 %) et baisse des taux sanguins d'immunoglobuline A (10,2 % contre 1,4 %).

Dans l'ensemble, la fréquence des événements indésirables neurologiques de grade 3 ou plus était semblable chez les adultes atteints de LAL présentant une MRM et chez les sujets atteints de LAL récidivante ou réfractaire (16,1 % contre 12,7 %). Les événements indésirables neurologiques apparus en cours de traitement qui suivent ont été signalés à une fréquence plus élevée (≥ 5 %) chez les adultes atteints de LAL présentant une MRM que chez les sujets atteints de LAL récidivante ou réfractaire : céphalées (39,4 % contre 31,6 %), tremblements (29,2 % contre 12,5 %), insomnie (16,1 % contre 9,6 %) et aphasie (11,7 % contre 3,0 %).

Le [Tableau 9](#) fournit un aperçu des effets indésirables de tous grades survenus à une fréquence ≥ 10 % et des effets indésirables de grade 3 ou plus survenus à une fréquence ≥ 5 %.

Tableau 9. Effets indésirables de tous grades survenus à une fréquence ≥ 10 % et effets indésirables de grade 3 ou plus survenus à une fréquence ≥ 5 % chez les patients adultes atteints de LAL à précurseurs de cellules B présentant une MRM traités par BLINCYTO (N = 137)

Effet indésirable	Tous grades* n (%)	Grade ≥ 3 * n (%)
Troubles du sang et du système lymphatique		
Neutropénie ¹	21 (15)	21 (15)
Leucopénie ²	19 (14)	13 (9)
Thrombocytopénie ³	14 (10)	8 (6)
Troubles cardiaques		
Arythmie ⁴	17 (12)	3 (2)
Troubles généraux et réactions au point d'administration		
Pyrexie ⁵	125 (91)	9 (7)
Frissons	39 (28)	0 (0)
Infections et infestations		
Infection – agent pathogène non précisé	53 (39)	11 (8)
Lésion, empoisonnement et complications liées à une intervention		
Réaction liée à la perfusion ⁶	105 (77)	7 (5)
Examens		
Baisse des immunoglobulines ⁷	25 (18)	7 (5)
Gain pondéral	14 (10)	1 (<1)
Hypertransaminasémie ⁸	13 (9)	9 (7)

Tableau 9. Effets indésirables de tous grades survenus à une fréquence $\geq 10\%$ et effets indésirables de grade 3 ou plus survenus à une fréquence $\geq 5\%$ chez les patients adultes atteints de LAL à précurseurs de cellules B présentant une MRM traités par BLINCYTO (N = 137)

Effet indésirable	Tous grades* n (%)	Grade ≥ 3* n (%)
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif		
Dorsalgie	16 (12)	1 (<1)
Troubles du système nerveux		
Céphalées ⁹	54 (39)	5 (4)
Tremblements ^{9,10}	43 (31)	6 (4)
Aphasie ⁹	16 (12)	1 (<1)
Étourdissements ⁹	14 (10)	1 (<1)
Encéphalopathie ^{9,11}	14 (10)	6 (4)
Troubles psychiatriques		
Insomnie ^{9,12}	24 (18)	1 (<1)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	18 (13)	0 (0)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruption cutanée ¹³	22 (16)	1 (<1)
Troubles vasculaires		
Hypotension	19 (14)	1 (<1)

* Les grades sont fondés sur les critères CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) du National Cancer Institute (NCI) des États-Unis, version 4.0.

¹ La neutropénie comprend la neutropénie fébrile, la neutropénie et la diminution du nombre de neutrophiles.

² La leucopénie comprend la leucopénie et la diminution du nombre de leucocytes.

³ La thrombocytopénie comprend la diminution du nombre de plaquettes et la thrombocytopénie.

⁴ L'arythmie comprend la bradycardie, l'arythmie sinusale, la bradycardie sinusale, la tachycardie sinusale, la tachycardie et les extrasystoles ventriculaires.

⁵ La pyrexie comprend l'augmentation de la température corporelle et la pyrexie.

⁶ La réaction liée à la perfusion regroupe les réactions liées à la perfusion et les événements suivants survenus durant les 48 premières heures de la perfusion et ayant duré ≤ 2 jours : syndrome de libération des cytokines, enflure des yeux, hypertension, hypotension, myalgie, œdème périorbitaire, prurit généralisé, pyrexie et éruption cutanée.

⁷ La baisse des taux d'immunoglobulines comprend la baisse des taux sanguins d'immunoglobuline A, d'immunoglobuline G et d'immunoglobuline M, la baisse des taux d'immunoglobulines ainsi que l'hypogammaglobulinémie et l'hypoglobulinémie.

⁸ L'hypertransaminasémie comprend la hausse du taux d'alanine aminotransférase, la hausse du taux d'aspartate aminotransférase et la hausse des taux d'enzymes hépatiques.

⁹ Ces événements peuvent indiquer la présence d'un ICANS.

¹⁰ Les tremblements comprennent les tremblements essentiels, les tremblements intentionnels et les tremblements.

¹¹ L'encéphalopathie comprend les troubles cognitifs, la baisse du niveau de conscience, la perte d'attention, l'encéphalopathie, la léthargie, la leucoencéphalopathie, les troubles de la mémoire, la somnolence et l'encéphalopathie toxique.

¹² L'insomnie comprend l'insomnie initiale, l'insomnie et l'insomnie de fin de nuit.

¹³ L'éruption cutanée comprend la dermatite de contact, l'eczéma, l'érythème, l'éruption cutanée et l'éruption maculopapulaire.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

Leucémie aiguë lymphoblastique chez l'enfant

Les événements indésirables apparus en cours de traitement présentés dans le [Tableau 10](#) reflètent l'expérience acquise dans le cadre de l'étude MT103-205, une étude multicentrique ouverte de phase I/II comportant un seul groupe, qui a été menée auprès de 93 enfants atteints de LAL à précurseurs de cellules B récidivante ou réfractaire, et au cours de laquelle 70 patients ont reçu la dose recommandée de 5/15 mcg/m²/jour. Tous les patients ont reçu au moins une dose de BLINCYTO. L'âge médian de la population à l'étude était de 8 ans (plage : de 7 mois à 17 ans) (voir la section [14, ESSAIS CLINIQUES](#)). Les effets indésirables observés plus souvent dans la population pédiatrique que dans la population adulte ont été la rhinite (10 %), l'hypophosphatémie (14,3 %), l'hypocalcémie (11,4 %), l'hypertension (25,7 %), l'épistaxis (14,3 %) et l'augmentation du taux sanguin de lactate déshydrogénase (10 %).

Tableau 10. Événements indésirables de tous grades ou de grade 3 ou plus apparus en cours de traitement à une fréquence ≥ 5 % chez les enfants dans le cadre de l'étude MT103-205 (N = 70) (ensemble de données pour l'analyse de l'innocuité – cohorte de traitement à la dose de 5/15 mcg/m²/jour)

Classification par appareil, système ou organe Terme privilégié	MT103-205 5/15 mcg/m ² /jour	
	Tous grades (%)	Grade ≥ 3 (%)
Troubles du sang et du système lymphatique	62,9	54,3
Anémie	41,4	35,7
Thrombocytopénie	21,4	21,4
Neutropénie fébrile	20,0	17,1
Neutropénie	17,1	17,1
Leucopénie	12,9	10,0
Troubles cardiaques	15,7	1,4
Tachycardie sinusale	7,1	0,0
Troubles gastro-intestinaux	64,3	8,6
Nausées	32,9	0,0
Vomissements	24,3	1,4
Douleur abdominale	18,6	2,9
Diarrhée	12,9	1,4
Constipation	8,6	0,0
Stomatite	7,1	0,0
Troubles généraux et réactions au point d'administration	91,4	18,6
Pyrexie	80,0	14,3
Douleur	8,6	1,4
Fatigue	7,1	0,0
Œdème périphérique	7,1	0,0
Douleur thoracique non cardiaque	5,7	0,0
Troubles du système immunitaire	15,7	8,6
Syndrome de libération des cytokines	11,4	5,7

Tableau 10. Événements indésirables de tous grades ou de grade 3 ou plus apparus en cours de traitement à une fréquence $\geq 5\%$ chez les enfants dans le cadre de l'étude MT103-205 (N = 70) (ensemble de données pour l'analyse de l'innocuité – cohorte de traitement à la dose de 5/15 mcg/m²/jour)

Classification par appareil, système ou organe Terme privilégié	MT103-205 5/15 mcg/m ² /jour	
	Tous grades (%)	Grade ≥ 3 (%)
Infections et infestations	50,0	25,7
Infections – agent pathogène non précisé ¹	38,6	20,0
Troubles infectieux viraux ¹	10,0	2,9
Troubles infectieux bactériens ¹	8,6	4,3
Troubles infectieux fongiques ¹	5,7	4,3
Examens	61,4	34,3
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	18,6	15,7
Gain pondéral	17,1	4,3
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	14,3	11,4
Baisse de la numération plaquettaire	14,3	14,3
Baisse du nombre de neutrophiles	12,9	12,9
Baisse du nombre de globules blancs	11,4	10,0
Hausse du taux sanguin de lactate déshydrogénase	10,0	1,4
Hausse des dimères de fibrine D	8,6	0,0
Prolongation du temps de thromboplastine partielle activée	5,7	1,4
Hausse de la bilirubinémie	5,7	4,3
Perte pondérale	5,7	0,0
Troubles du métabolisme et de la nutrition	41,4	21,4
Hypokaliémie	21,4	17,1
Hypophosphatémie	14,3	4,3
Hypocalcémie	11,4	4,3
Hyperglycémie	8,6	2,9
Hypomagnésémie	8,6	0,0
Hyponatrémie	7,1	1,4
Hypoalbuminémie	5,7	0,0
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif	42,9	5,7
Dorsalgie	20,0	2,9
Douleur aux extrémités	11,4	2,9
Douleur osseuse	10,0	0,0
Arthralgie	5,7	0,0
Faiblesse musculaire	5,7	0,0
Troubles du système nerveux	48,6	8,6
Céphalées	30,0	2,9
Tremblements	5,7	0,0

Tableau 10. Événements indésirables de tous grades ou de grade 3 ou plus apparus en cours de traitement à une fréquence $\geq 5\%$ chez les enfants dans le cadre de l'étude MT103-205 (N = 70) (ensemble de données pour l'analyse de l'innocuité – cohorte de traitement à la dose de 5/15 mcg/m²/jour)

Classification par appareil, système ou organe Terme privilégié	MT103-205 5/15 mcg/m ² /jour	
	Tous grades (%)	Grade ≥ 3 (%)
Troubles psychiatriques	14,3	1,4
Anxiété	5,7	0,0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	41,4	12,9
Toux	20,0	1,4
Épistaxis	14,3	2,9
Atélectasie	5,7	1,4
Hypoxie	5,7	2,9
Troubles vasculaires	35,7	5,7
Hypertension	25,7	5,7
Hypotension	14,3	1,4

Événements indésirables codés à l'aide du MedDRA, version 17.1.

Les grades sont fondés sur les critères CTCAE, version 4.0.

Ce tableau présente les termes privilégiés pour les événements survenus à une fréquence $\geq 5\%$ pour ce qui est des colonnes réservées aux événements de tous grades ou de grade ≥ 3 .

¹ Groupes de termes de haut niveau du MedDRA.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

LAL à précurseurs de cellules B avec MRM chez l'adulte

Les autres effets indésirables survenus chez les patients atteints de LAL présentant une MRM et dont la fréquence n'atteignait pas le seuil d'inclusion au [Tableau 9](#) étaient les suivants :

Troubles du sang et du système lymphatique : anémie

Troubles généraux et réactions au point d'administration : œdème périphérique, douleur et douleur thoracique (comprend la douleur thoracique et la douleur thoracique musculosquelettique)

Troubles hépatobiliaires : hausse du taux sanguin de bilirubine

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité et syndrome de libération des cytokines

Infections et infestations : trouble infectieux viral, trouble infectieux bactérien et trouble infectieux fongique

Lésion, empoisonnement et complications liées à une intervention : erreur d'administration et surdose (comprend la surdose et la surdose accidentelle)

Examens : hausse du taux sanguin de phosphatase alcaline

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : douleur aux extrémités et douleur osseuse

Troubles du système nerveux : convulsions (comprend les convulsions et la crise convulsive tonico-clonique généralisée), trouble de la parole et hypoesthésie

Troubles psychiatriques : état confusionnel, désorientation et dépression

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : dyspnée et toux productive

Troubles vasculaires : hypertension (comprend la hausse de la tension artérielle et l'hypertension), bouffées vasomotrices (comprend les bouffées vasomotrices et les bouffées de chaleur) et syndrome de fuite capillaire

8.3.1 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques – enfants

Effets indésirables peu fréquents observés chez les enfants au cours des essais cliniques (< 5 %)

D'autres événements indésirables importants liés au traitement sont survenus dans l'étude MT103-205, mais n'ont pas atteint le seuil d'inclusion pour le [Tableau 10](#). En voici la liste :

Troubles du sang et du système lymphatique : leucocytose (2,9 %), histiocytose hémato-phagique (1,4 %), lymphopénie (1,4 %)

Troubles cardiaques : tachycardie (4,3 %)

Troubles généraux et réactions au point d'administration : frissons (4,3 %), œdème (4,3 %), asthénie (2,9 %), douleur thoracique (2,9 %)

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité au médicament (2,9 %)

Lésion, empoisonnement et complications liées à une intervention : surdose (4,3 %), réaction liée à la perfusion (1,4 %)

Examens : diminution du nombre de lymphocytes (4,3 %), diminution des immunoglobulines G dans le sang (1,4 %), diminution des immunoglobulines M dans le sang (1,4 %), diminution des immunoglobulines (1,4 %)

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyperuricémie (2,9 %)

Troubles du système nerveux : étourdissements (4,3 %), somnolence (4,3 %), convulsions (2,9 %), paresthésie (2,9 %), neuropathie motrice périphérique (2,9 %), encéphalopathie (1,4 %), hypoesthésie (1,4 %)

Troubles psychiatriques : agitation (4,3 %), insomnie (4,3 %), irritabilité (2,9 %), état confusionnel (1,4 %), instabilité psychomotrice (1,4 %)

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : tachypnée (4,3 %), dyspnée (2,9 %), toux productive (1,4 %)

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : éruption maculopapuleuse (4,3 %), éruption cutanée (1,4 %)

Troubles vasculaires : bouffées vasomotrices (4,3 %), syndrome de fuite capillaire (2,9 %)

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

Leucémie aiguë lymphoblastique chez l'adulte

Les résultats des analyses biologiques qui sont passés de valeurs normales au départ à un grade 3 ou 4 sont présentés dans le tableau ci-après.

Tableau 11. Résultats hématologiques et biochimiques : Nombre d'adultes dont les valeurs de départ sont passées à des valeurs de grade 3 ou 4 après le traitement par BLINCYTO (étude TOWER)

Catégorie d'analyse Paramètre	Intervalle de référence des critères CTCAE du NCI, version 4.03 (juin 2010)	Étude TOWER (N = 267)	
		Nombre de sujets dont une valeur est passée au grade 3 après le départ, n (%)	Nombre de sujets dont une valeur est passée au grade 4 après le départ, n (%)
Résultats hématologiques			
Diminution du nombre absolu de lymphocytes	Grade 3 : de 0,2 à < 0,5 x 10 ⁹ /L Grade 4 : < 0,2 x 10 ⁹ /L	43 (16,1)	55 (26,0)
Diminution du nombre absolu de granulocytes neutrophiles	Grade 3 : de 0,5 à < 1,0 x 10 ⁹ /L Grade 4 : < 0,5 x 10 ⁹ /L	24 (9,0)	56 (21,0)
Baisse du taux d'hémoglobine	Grade 3 : de 65 à < 80 g/L Grade 4 : < 65 g/L	2 (0,7)	0 (0,0)
Diminution du nombre de plaquettes	Grade 3 : de 25 à < 50 x 10 ⁹ /L Grade 4 : < 25 x 10 ⁹ /L	13 (4,9)	7 (2,6)
Diminution du nombre de globules blancs	Grade 3 : de 1,0 à < 2,0 x 10 ⁹ /L Grade 4 : < 1,0 x 10 ⁹ /L	29 (10,9)	32 (12,0)
Résultats biochimiques			
Baisse de la calcémie	Grade 3 : de < 7,0 à 6,0 mg/dL Grade 4 : < 6,0 mg/dL	3 (1,1)	1 (0,4)
Baisse de la kaliémie	Grade 3 : de < 3,0 à 2,5 mmol/L Grade 4 : < 2,5 mmol/L	7 (2,6)	1 (0,4)
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	Grade 3 : de > 5 à 20 fois la LSN Grade 4 : > 20 fois la LSN	12 (4,5)	0 (0,0)
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	Grade 3 : de > 5 à 20 fois la LSN Grade 4 : > 20 fois la LSN	14 (5,2)	2 (0,7)
Hausse du taux de gamma-glutamyl transférase	Grade 3 : de > 5 à 20 fois la LSN Grade 4 : > 20 fois la LSN	8 (3,0)	0 (0,0)
Hausse de la bilirubinémie totale	Grade 3 : de > 3 à 10 fois la LSN Grade 4 : > 10 fois la LSN	10 (3,7)	1 (0,4)

Leucémie aiguë lymphoblastique chez l'enfant

Tableau 12. Résultats hématologiques et biochimiques : Nombre d'enfants dont les valeurs de départ sont passées à des valeurs de grade 3 ou 4 après le traitement par BLINCYTO

Catégorie d'analyse Paramètre	Intervalle de référence des critères CTCAE du NCI, version 4.03 (juin 2010)	Étude MT103-205 (N = 70)	
		Nombre de patients dont une valeur est passée au grade 3 après le départ, n (%)	Nombre de patients dont une valeur est passée au grade 4 après le départ, n (%)
Résultats hématologiques			
Diminution du nombre absolu de lymphocytes	Grade 3 : de 0,2 à < 0,5 x 10 ⁹ /L Grade 4 : < 0,2 x 10 ⁹ /L	29 (41,4)	11 (15,7)
Diminution du nombre absolu de granulocytes neutrophiles	Grade 3 : de 0,5 à < 1,0 x 10 ⁹ /L Grade 4 : < 0,5 x 10 ⁹ /L	0 (0,0)	0 (0,0)
Baisse du taux d'hémoglobine	Grade 3 : de 65 à < 80 g/L Grade 4 : < 65 g/L	10 (14,3)	0 (0,0)
Diminution du nombre de plaquettes	Grade 3 : de 25 à < 50 x 10 ⁹ /L Grade 4 : < 25 x 10 ⁹ /L	4 (5,7)	3 (4,3)
Diminution du nombre de globules blancs	Grade 3 : de 1,0 à < 2,0 x 10 ⁹ /L Grade 4 : < 1,0 x 10 ⁹ /L	21 (30,0)	12 (17,1)
Résultats biochimiques			
Baisse de la calcémie (corrigée)	Grade 3 : de < 7,0 à 6,0 mg/dL Grade 4 : < 6,0 mg/dL	0 (0,0)	0 (0,0)
Baisse de la kaliémie	Grade 3 : de < 3,0 à 2,5 mmol/L Grade 4 : < 2,5 mmol/L	12 (17,1)	3 (4,3)
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	Grade 3 : de > 5 à 20 fois la LSN Grade 4 : > 20 fois la LSN	6 (8,6)	1 (1,4)
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase	Grade 3 : de > 5 à 20 fois la LSN Grade 4 : > 20 fois la LSN	3 (4,3)	1 (1,4)
Hausse du taux de gamma-glutamyl transférase	Grade 3 : de > 5 à 20 fois la LSN Grade 4 : > 20 fois la LSN	0 (0,0)	0 (0,0)
Hausse de la bilirubinémie totale	Grade 3 : de > 3 à 10 fois la LSN Grade 4 : > 10 fois la LSN	4 (5,7)	0 (0,0)

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Troubles gastro-intestinaux

Une pancréatite, menaçant la vie ou mortelle, a été signalée chez les patients traités par BLINCYTO (voir la section 7, [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique, Pancréatite](#)).

Troubles du système nerveux

Des événements graves ont été signalés chez des patients traités par BLINCYTO, y compris les suivants :

- troubles des nerfs crâniens;
- syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (ICANS).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Aucune interaction médicamenteuse grave n'a été établie.

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude en règle portant sur les interactions médicamenteuses n'a été effectuée pour BLINCYTO.

Immunisation

L'innocuité des vaccins à virus vivants pendant ou après le traitement par BLINCYTO n'a pas fait l'objet d'études.

Par conséquent, il est déconseillé d'administrer des vaccins à virus vivants durant au moins 2 semaines avant le début du traitement par BLINCYTO, pendant le traitement et jusqu'à ce que le nombre de lymphocytes B soit revenu dans les limites normales à la suite du dernier cycle de traitement par BLINCYTO.

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune étude en règle portant sur les interactions médicament-comportement n'a été effectuée pour BLINCYTO.

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune étude en règle portant sur les interactions médicament-médicament n'a été effectuée pour BLINCYTO. Les résultats des épreuves *in vitro* sur des hépatocytes humains laissent penser que le blinatumomab n'a pas d'effet sur l'activité des enzymes du CYP450; par conséquent, il ne devrait pas y avoir d'interaction pharmacocinétique entre le blinatumomab et les médicaments métabolisés par les enzymes du CYP450.

L'instauration du traitement par BLINCYTO provoque une libération transitoire de cytokines qui peuvent inhiber des enzymes du CYP450. Le risque d'interactions médicament-médicament est à son maximum pendant les 9 premiers jours du premier cycle et les 2 premiers jours du deuxième cycle chez les patients qui reçoivent en concomitance des substrats du CYP450, en particulier ceux dont l'index thérapeutique est étroit. Chez ces patients, il convient de surveiller la toxicité (p. ex., warfarine) et les concentrations des médicaments (p. ex., cyclosporine). Il faut ajuster la dose du médicament concomitant au besoin.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune étude en règle portant sur les interactions médicament-aliment n'a été effectuée pour BLINCYTO.

9.6 Interactions médicament- plante médicinale

Aucune étude en règle portant sur les interactions médicament- plante médicinale n'a été effectuée pour BLINCYTO.

9.7 Interactions médicament- tests de laboratoire

Aucune étude en règle portant sur les effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire n'a été effectuée pour BLINCYTO.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le blinatumomab est une molécule bispécifique mobilisatrice de lymphocytes T (*bispecific T-cell engager* [BiTE®]) qui se lie spécifiquement à l'antigène CD19 exprimé à la surface des cellules de la lignée B et à l'antigène CD3 exprimé à la surface des lymphocytes T. Il active les lymphocytes T endogènes en reliant le CD3 du complexe récepteur des lymphocytes T (RLT) au CD19 des lymphocytes B bénignes et malignes, y compris des cellules de LAL à précurseurs B. L'activité antitumorale de l'immunothérapie par le blinatumomab ne dépend pas de la présence d'un RLT spécifique sur les lymphocytes T ni de la présentation de peptides antigéniques par les cellules cancéreuses; elle est de nature polyclonale et indépendante des antigènes d'histocompatibilité (système HLA [de *human leucocyte antigen*]) sur les cellules cibles. Le blinatumomab intervient dans la formation d'une synapse cytolytique entre le lymphocyte T et la cellule tumorale, ce qui entraîne la libération d'enzymes protéolytiques (telles que la perforine et les granzymes) et la mort des cellules cibles en prolifération et quiescentes, ce qui ressemble étroitement à une réaction naturelle des lymphocytes T cytotoxiques. Le blinatumomab est associé à une augmentation transitoire des molécules d'adhésion cellulaire, à la production de protéines cytolytiques, à la libération de cytokines inflammatoires et à la prolifération des lymphocytes T; le résultat est l'élimination des cellules CD19+.

10.2 Pharmacodynamie

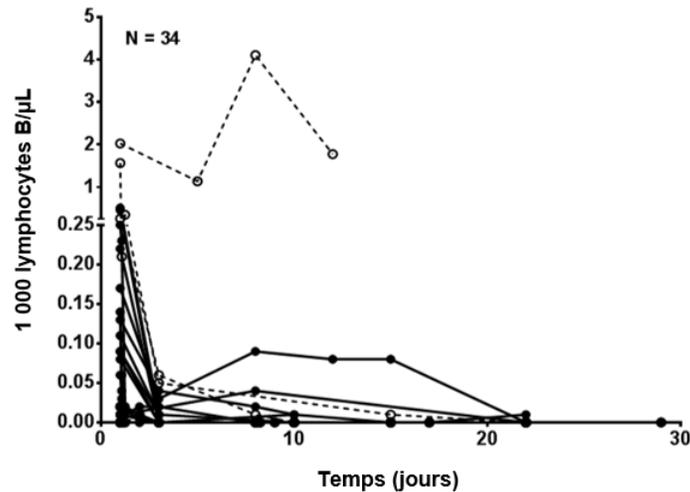
Des réponses immunopharmacodynamiques uniformes ont été observées chez les patients étudiés au moyen d'évaluations pharmacodynamiques comprenant la numération des lymphocytes et des sous-groupes de lymphocytes ainsi que la mesure des concentrations de cytokines. Au cours de la perfusion intraveineuse continue de 4 semaines, la réponse pharmacodynamique a été caractérisée par l'activation et la redistribution initiale des lymphocytes T, la déplétion rapide des lymphocytes B périphériques et une hausse transitoire des cytokines.

La redistribution des lymphocytes T périphériques (c'est-à-dire l'adhésion des lymphocytes T à l'endothélium vasculaire et/ou leur migration vers les tissus) s'est produite après le début de la perfusion de BLINCYTO ou l'augmentation de la dose. Le nombre de lymphocytes T a d'abord diminué jusqu'à de très faibles niveaux en 1 à 2 jours; il est ensuite revenu aux valeurs initiales dans les 7 à 14 jours chez la majorité des patients. Une augmentation du nombre de lymphocytes T au-delà de la valeur initiale (expansion des lymphocytes T) a été mesurée chez quelques patients. Des profils dynamiques semblables ont été constatés pour les lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺.

Le nombre de lymphocytes B périphériques a diminué rapidement (dans les 2 jours) jusqu'à devenir indétectable (≤ 10 cellules/microlitre) pendant le premier cycle de traitement à des doses ≥ 5 mcg/m²/jour ou ≥ 9 mcg/jour chez la majorité des patients (voir la figure ci-dessous).

Chez ces patients, aucun rétablissement du nombre de lymphocytes B périphériques n'a été observé pendant la période de 2 semaines sans BLINCYTO entre les cycles de traitement. Une déplétion incomplète des lymphocytes B s'est produite aux doses de 0,5 mcg/m²/jour et de 1,5 mcg/m²/jour, ainsi qu'à des doses plus élevées chez quelques non-répondants.

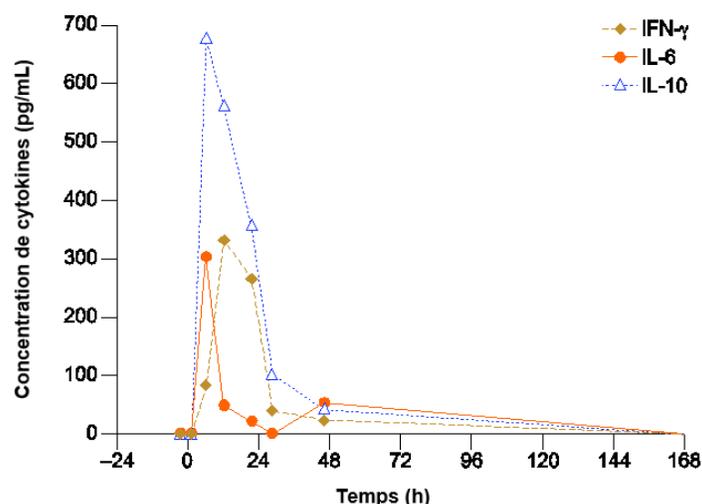
Figure 1. Variation du nombre de lymphocytes B CD19⁺ dans le sang périphérique pendant le traitement du cycle 1



Remarque : La figure présente le nombre de lymphocytes B détectés dans le sang périphérique des sujets pendant le premier cycle de 28 jours de perfusion intraveineuse continue de blinatumomab. Les lignes continues avec des cercles pleins représentent des patients ayant obtenu une rémission hématologique complète (RC ou RCh*) pendant les 2 premiers cycles de traitement par le blinatumomab; les lignes pointillées avec des cercles vides représentent des patients qui n'étaient pas en RC ou en RCh* pendant les 2 premiers cycles de traitement.

Les taux des cytokines – entre autres l'IL-2, l'IL-4, l'IL-6, l'IL-8, l'IL-10, l'IL-12, le TNF- α et l'IFN- γ – ont été mesurés et les taux d'IL-6, d'IL-10 et d'IFN- γ se sont révélés plus élevés. Une hausse transitoire des cytokines s'est produite au cours des 2 jours suivant le début de la perfusion de BLINCYTO. Cependant, les taux de cytokines sont revenus à leurs valeurs initiales dans les 24 à 48 heures, durant la perfusion (voir la figure ci-dessous). Au cours des cycles de traitement subséquents (voir le tableau ci-dessous), la hausse des cytokines s'est produite chez moins de patients et a été moins intense que celle observée au cours des 48 heures initiales du premier cycle de traitement.

Figure 2. Variation de la concentration des cytokines en fonction du temps après la perfusion i.v. continue de blinatumomab chez un sujet représentatif



Remarque : La figure présente les taux sériques des cytokines mesurés chez un sujet durant la première semaine d'un cycle de 28 jours de perfusion intraveineuse continue de blinatumomab. IFN- γ = interféron gamma; IL = interleukine

Tableau 13. Taux maximal moyen (\pm É.-T.) des cytokines sériques (pg/mL) après la perfusion i.v. continue de blinatumomab chez des patients atteints de LAL récidivante ou réfractaire

Cycle/ semaine	Dose (mcg/j)	N ^{bre} de patients	IL-10 (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	IFN- γ (pg/mL)	IL-2 (pg/mL)	TNF- α (pg/mL)
C1/S1	9	184	589 \pm 822	826 \pm 2390	93 \pm 409	25 \pm 45	30 \pm 125
C1/S2	28	175	96 \pm 136	234 \pm 681	27 \pm 83	11 \pm 5	10 \pm 3
C2/S1	28	95	397 \pm 633	315 \pm 952	23 \pm 46	11 \pm 5	12 \pm 15
C3/S1	28	41	428 \pm 941	69 \pm 114	22 \pm 28	10 \pm 2	12 \pm 7,8

C = cycle; É.-T. = écart-type; IFN- γ = interféron gamma; IL = interleukine; i.v. = intraveineuse; LAL = leucémie aiguë lymphoblastique ; S = semaine; TNF- α = facteur de nécrose tumorale alpha

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

La pharmacocinétique du blinatumomab semble linéaire sur un intervalle posologique de 5 à 90 mcg/m²/jour (équivalent à 9 à 162 mcg/jour) chez le patient adulte. Après la perfusion intraveineuse continue, la concentration sérique à l'état d'équilibre (C_{eq}) a été atteinte en une journée et est demeurée stable au fil du temps. Dans l'éventail des doses évaluées, les augmentations des valeurs moyennes de la C_{eq} étaient approximativement proportionnelles à la dose. Les valeurs de la C_{eq} dans le cas des patients ayant reçu les doses cliniques de 9 mcg/jour et de 28 mcg/jour pour le traitement de la LAL récidivante ou réfractaire lors d'études auxquelles ont pris part des patients sans chromosome Philadelphie ou avec

chromosome Philadelphie sont présentées dans le tableau ci-après. Les paramètres pharmacocinétiques ont été estimés au moyen d'une analyse non compartimentale.

La pharmacocinétique du blinatumomab chez les patients atteints de LAL à précurseurs de cellules B présentant une MRM était semblable à celle observée chez les patients atteints de LAL récidivante ou réfractaire.

Tableau 14. Valeurs moyennes (É.-T.) de la C_{eq} du blinatumomab chez des sujets atteints de LAL récidivante ou réfractaire (R ou R) ayant reçu les doses de 9 mcg/jour et de 28 mcg/jour

Étude (population)	Valeur moyenne (É.-T.) de la C _{eq} (pg/mL) (n)	
	9 mcg/jour	28 mcg/jour
MT103-211 Ph(-) – LAL R ou R	246 (305) (n = 178)	632 (510) (n = 188)
00103311 Ph(-) – LAL R ou R	211 (413) (n = 156)	592 (553) (n = 191)
20120216 Ph(+)- LAL R ou R	155 (106) (n = 8)	673 (614) (n = 28)
Moyenne globale	228 (356) (n = 342)	616 (537) (n = 407)

LAL = leucémie aiguë lymphoblastique; Ph(-) = sans chromosome Philadelphie; Ph(+)= avec chromosome Philadelphie; C_{eq} = concentration à l'état d'équilibre (la C_{eq} du 1^{er} cycle de chacune des études est présentée); n = nombre de sujets; É.-T. = écart-type

Distribution

Le volume de distribution moyen (É.-T.) estimé durant la phase terminale (V_z) était de 4,35 (2,45) L lors de la perfusion intraveineuse continue de blinatumomab, ce qui indique que le blinatumomab est distribué principalement dans l'espace vasculaire. La valeur équivalente en mL/kg est de 61,3 (34,5) mL/kg.

Métabolisme

La voie métabolique du blinatumomab n'a pas été caractérisée. Comme d'autres protéines thérapeutiques, BLINCYTO devrait être dégradé en petits peptides et en acides aminés par les voies cataboliques (p. ex., absorption dans les cellules par pinocytose).

Élimination

La clairance générale (Cl) moyenne (É.-T.) estimée et la demi-vie moyenne (É.-T.) durant la perfusion intraveineuse continue chez les patients recevant le blinatumomab dans le cadre des études cliniques étaient respectivement de 3,11 (2,98) L/h et de 2,10 (1,41) heures, ce qui indique que le blinatumomab est rapidement éliminé de l'organisme après l'administration.

Des quantités négligeables de blinatumomab ont été excrétées dans l'urine aux doses cliniques évaluées. La fraction moyenne estimée de blinatumomab excrété sous forme inchangée dans l'urine était d'environ 0,2 % à la dose de 60 mcg/m²/jour administrée par perfusion intraveineuse continue, ce qui témoigne de l'élimination rénale limitée du blinatumomab.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants**

Chez l'enfant (< 18 ans), la pharmacocinétique du blinatumomab semble linéaire pour un éventail de doses allant de 5 à 30 mcg/m²/jour. Aux doses de 5 mcg/m²/jour et de 15 mcg/m²/jour recommandées dans le traitement de la LAL à précurseurs de cellules B récidivante ou réfractaire, les valeurs moyennes de la C_{eq} ± É.-T. étaient respectivement de 162 ± 179 pg/mL et de 533 ± 392 pg/mL. Les valeurs moyennes estimées ± É.-T. du volume de distribution (V_z), de la clairance (Cl) et de la demi-vie terminale (t_{1/2z}) étaient respectivement de 3,91 ± 3,36 L/m², de 1,88 ± 1,90 L/h/m² et de 2,19 ± 1,53 heures.

- **Personnes âgées**

Une analyse pharmacocinétique de population¹ a été effectuée afin d'évaluer les effets des caractéristiques démographiques sur la pharmacocinétique du blinatumomab. Les résultats portent à croire que l'âge (de 18 à 80 ans) n'influe pas sur la pharmacocinétique du blinatumomab.

- **Sexe**

Une analyse pharmacocinétique de population a été effectuée afin d'évaluer les effets des caractéristiques démographiques sur la pharmacocinétique du blinatumomab. Les résultats portent à croire que le sexe n'influe pas sur la pharmacocinétique du blinatumomab.

- **Insuffisance hépatique**

Aucune étude en règle portant sur la pharmacocinétique du blinatumomab n'a été effectuée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique.

Les résultats d'une épreuve *in vitro* sur des hépatocytes humains portent à croire que le blinatumomab n'influe pas sur l'activité enzymatique du CYP450.

Les taux initiaux d'alanine aminotransférase [ALAT] et d'aspartate aminotransférase [ASAT] ont été utilisés pour évaluer l'effet de l'insuffisance hépatique sur la clairance du blinatumomab; les résultats n'ont révélé aucun effet. Une autre analyse pharmacocinétique de population indique qu'il n'y avait aucune association entre les taux d'ALAT ou d'ASAT et la clairance du blinatumomab.

- **Insuffisance rénale**

Aucune étude en règle portant sur la pharmacocinétique du blinatumomab n'a été effectuée chez des patients atteints d'insuffisance rénale.

¹ Fondée sur un modèle linéaire de perfusion intraveineuse à un compartiment ayant comme paramètres la clairance générale (Cl) et le volume de distribution (V) pour le compartiment central. Il a été supposé que les paramètres avaient une distribution log-normale, et un terme de variabilité interindividuelle exponentielle a été estimé pour la Cl. La variabilité résiduelle a été modélisée en utilisant un modèle d'erreur additif dans le domaine logarithmique.

Les analyses pharmacocinétiques ont révélé une différence du simple au double environ dans la clairance moyenne du blinatumomab entre les adultes présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine [ClCr] de 30 à 59 mL/min, N = 21) et ceux ayant une fonction rénale normale (ClCr > 90 mL/min, N = 215). Toutefois, une forte variabilité entre les patients (coefficient de variation [CV] en % allant jusqu'à 96,8 %) a été mesurée, ce qui réduit la différence entre les groupes. Il n'y a pas de données concernant les patients atteints d'insuffisance rénale grave (ClCr < 30 mL/min) ou sous hémodialyse.

- **Poids corporel et surface corporelle**

Une analyse pharmacocinétique de population a été effectuée afin d'évaluer les effets des caractéristiques démographiques sur la pharmacocinétique du blinatumomab chez l'adulte. Les résultats portent à croire que l'âge (de 18 à 80 ans), le sexe, le poids corporel (de 39 à 149 kg) et la surface corporelle (de 1,31 à 2,70 m²) n'influent pas sur la pharmacocinétique du blinatumomab.

Les valeurs moyennes de la C_{eq} à la dose établie selon la surface corporelle (dose initiale de 5 mcg/m²/jour portée ensuite à 15 mcg/m²/jour) et à dose fixe (dose initiale de 9 mcg/jour portée ensuite à 28 mcg/jour) étaient semblables, ce qui appuie l'utilisation d'une posologie fixe.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Protéger de la lumière. Ne pas congeler.

Flacon de BLINCYTO : réfrigérer entre 2 °C et 8 °C.

Flacon d'agent stabilisant de solution intraveineuse : réfrigérer entre 2 °C et 8 °C.

Tableau 15. Exigences d'entreposage pour le flacon de BLINCYTO et le sac à perfusion après sa préparation

Durée maximale de conservation du flacon de BLINCYTO lyophilisé et de l'agent stabilisant de solution intraveineuse*	Durée maximale de conservation du flacon de BLINCYTO reconstitué*		Durée maximale de conservation du sac à perfusion de BLINCYTO après sa préparation (sans agent de conservation)		Durée maximale de conservation du sac à perfusion de BLINCYTO après sa préparation (avec un agent de conservation)	
Température ambiante de 23 °C à 27 °C	Température ambiante de 23 °C à 27 °C	Au réfrigérateur, entre 2 °C et 8 °C	Température ambiante de 23 °C à 27 °C	Au réfrigérateur, entre 2 °C et 8 °C	Température ambiante de 23 °C à 27 °C	Au réfrigérateur, entre 2 °C et 8 °C
8 heures	4 heures	24 heures	96 heures [†]	10 jours [†]	7 jours [†]	14 jours [†]

* Pendant l'entreposage, protéger les flacons de BLINCYTO et d'agent stabilisant de solution intraveineuse de la lumière.

† Le temps d'entreposage comprend la durée de la perfusion. Si le sac contenant la solution pour perfusion BLINCYTO n'est pas utilisé dans les délais et aux températures indiqués, il doit être jeté; il ne devrait pas être de nouveau réfrigéré.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

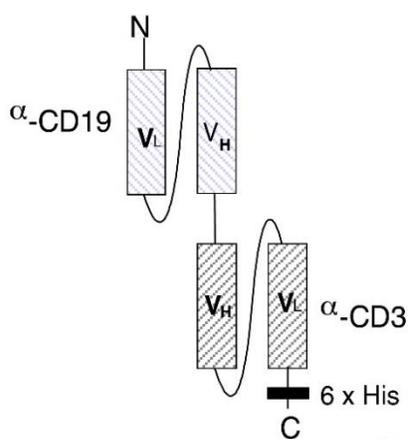
Substance pharmaceutique

Nom propre : blinatumomab pour injection

Formule moléculaire et masse moléculaire : le blinatumomab est constitué de 504 acides aminés et a un poids moléculaire d'environ 54 kilodaltons.

Formule de structure : BLINCYTO (blinatumomab) est une molécule bispécifique mobilisatrice de lymphocytes T (*bispecific T-cell engager* [BiTE[®]]) qui se lie sélectivement et avec une haute affinité à l'antigène CD19 (exprimé à la surface des cellules de la lignée B) et à l'antigène CD3 (exprimé à la surface des lymphocytes T).

Les domaines structuraux du blinatumomab sont illustrés dans la figure ci-dessous.



Caractéristiques du produit : À l'aide de techniques de recombinaison de l'ADN, BLINCYTO est produit en cultures de cellules de mammifère bien caractérisées (cellules d'ovaires de hamster chinois) et purifié par une série d'étapes comprenant des mesures permettant d'inactiver et d'éliminer les virus.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Leucémie aiguë lymphoblastique chez l'adulte

L'étude 00103311 était une étude de phase III visant à comparer l'efficacité et l'innocuité du blinatumomab, un anticorps bispécifique mobilisateur de lymphocytes T (BiTE[®], de *Bispecific T cell Engager*), avec celles de la chimiothérapie de référence chez des adultes atteints de LAL à précurseurs de cellules B, récidivante ou réfractaire (étude TOWER). Les patients admissibles à cette étude multicentrique, ouverte et à répartition aléatoire portant sur l'innocuité et l'efficacité de BLINCYTO avaient au moins 18 ans et présentaient au moins 5 % de blastes dans la moelle osseuse et soit une récurrence n'importe quand après l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), soit une première récurrence non traitée accompagnée d'une première rémission de durée inférieure à 12 mois, soit une maladie réfractaire au dernier traitement.

Après la répartition aléatoire selon un rapport de 2:1, les patients ont reçu BLINCYTO ou l'un des 4 schémas prédéfinis de chimiothérapie de référence choisis par le chercheur. La répartition aléatoire comportait des facteurs de stratification, soit l'âge (< 35 ans et ≥ 35 ans), le traitement de sauvetage antérieur (oui ou non) et l'allogreffe de CSH antérieure (oui ou non), selon l'évaluation réalisée au moment du consentement. Les caractéristiques démographiques et initiales des sujets étaient réparties de manière équilibrée entre les 2 groupes de traitement (voir le tableau ci-après).

Tableau 16. Aspects démographiques et caractéristiques initiales des sujets de l'étude TOWER

Caractéristique	BLINCYTO (N = 271^b)	Chimiothérapie de référence (N = 134^b)
Âge		
Médian, ans (min. - max.)	37 (18 - 80)	37 (18 - 78)
Moyen, ans (É.-T.)	40,8 (17,1)	41,1 (17,3)
< 35 ans, n (%)	123 (45,4)	60 (44,8)
≥ 35 ans, n (%)	148 (54,6)	74 (55,2)
≥ 65 ans, n (%)	33 (12,2)	15 (11,2)
≥ 75 ans, n (%)	10 (3,7)	2 (1,5)
Sexe masculin, n (%)	162 (59,8)	77 (57,5)
Origine ethnique, n (%)		
Autochtone d'Amérique ou de l'Alaska	4 (1,5)	1 (0,7)
Personne asiatique	19 (7,0)	9 (6,7)
Personne noire (ou afro-américaine)	5 (1,8)	3 (2,2)
Origine multiple	2 (0,7)	0
Personne originaire d'Hawaï ou d'une autre île du Pacifique	1 (0,4)	1 (0,7)
Autre	12 (4,4)	8 (6,0)
Personne blanche	228 (84,1)	112 (83,6)
Traitement de sauvetage antérieur	164 (60,5)	80 (59,7)
Allogreffe de CSH antérieure ^a	94 (34,7)	46 (34,3)
Indice ECOG (Eastern Cooperative Group), n (%)		
0	96 (35,4)	52 (38,8)
1	134 (49,4)	61 (45,5)
2	41 (15,1)	20 (14,9)
Inconnu	0	1 (0,7)
Réfractaire au traitement de sauvetage, n (%)		
Oui	87 (32,1)	34 (25,4)
Non	182 (67,2)	99 (73,9)
Inconnu	2 (0,7)	1 (0,7)

Caractéristique	BLINCYTO (N = 271 ^b)	Chimiothérapie de référence (N = 134 ^b)
Maximum de blastes dans la moelle osseuse ou dans le sang périphérique, n (%)		
≤ 5 %	0	0
De > 5 à < 10 %	9 (3,3)	7 (5,2)
De 10 à < 50 %	60 (22,1)	23 (17,2)
≥ 50 %	201 (74,2)	104 (77,6)
Inconnu	1 (0,4)	0

^a Allogreffe de CSH = greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques

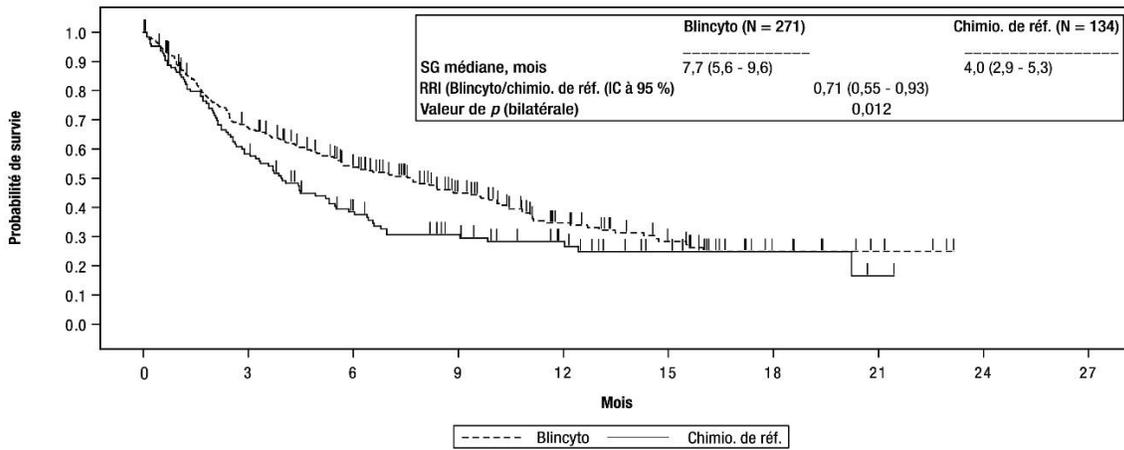
^b N = nombre de sujets répartis aléatoirement dans chaque groupe de traitement

BLINCYTO a été administré par perfusion intraveineuse continue. Pendant le premier cycle, la dose initiale était de 9 mcg/jour la première semaine, puis de 28 mcg/jour durant les 3 autres semaines. À partir du deuxième cycle, la dose cible de 28 mcg/jour a été administrée dès le premier jour de chaque cycle. Un ajustement posologique était possible en cas d'événements indésirables. Chez les 267 patients qui ont reçu BLINCYTO, le nombre médian de cycles de traitement a été de 2 (plage : de 0 à 9 cycles); chez les 109 patients qui ont reçu la chimiothérapie de référence, le nombre médian de cycles de traitement a été de 1 (plage : de 1 à 4 cycles).

Résultats de l'étude

Le paramètre d'évaluation principal de l'étude TOWER était la survie globale (SG). L'étude a mis en évidence une amélioration statistiquement significative de la survie globale chez les patients traités par BLINCYTO, comparativement à ceux ayant reçu la chimiothérapie de référence (rapport des risques instantanés, ou RRI [IC à 95 %] = 0,71 [0,55 - 0,93]; $p = 0,012$). Dans le cas des patients n'ayant jamais reçu de traitement de sauvetage, le RRI pour la survie globale était de 0,60 (0,39 – 0,91); ceux qui avaient reçu 1 traitement de sauvetage antérieur avaient un RRI de 0,59 (0,38 – 0,91); enfin, les patients qui avaient reçu plus de 2 traitements de sauvetage antérieurs avaient un RRI de 1,13 (0,64 – 1,99) pour la SG. Les bienfaits sur la SG n'avaient aucun lien avec la greffe; des résultats cohérents ont été constatés après la censure effectuée au moment de la greffe de CSH. Les résultats de l'étude TOWER sur l'efficacité sont présentés dans la figure et le tableau ci-après.

Figure 3. Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale (étude TOWER)



Nombre de sujets à risque

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27
Blincyto	271	176	124	79	45	27	9	4	0	0
Chimio. de réf.	134	71	41	27	17	7	4	1	0	0

Un sujet censuré est indiqué par un trait vertical.

GRH2534FR v1

Tableau 17. Résultats de l'évaluation de l'efficacité chez des patients d'au moins 18 ans atteints de LAL à précurseurs de cellules B sans chromosome Philadelphie, récidivante ou réfractaire (étude TOWER)

	BLINCYTO (N = 271)	Chimiothérapie de référence (N = 134)
Survie globale		
Médiane, mois [IC à 95 %]	7,7 [5,6 - 9,6]	4,0 [2,9 - 5,3]
Rapport des risques instantanés [IC à 95 %] ^a	0,71 [0,55 - 0,93]	
Valeur de <i>p</i> ^b	0,012	
Rémission complète (RC)		
RC ^c , RCh* ^d et RCi ^e , n (%) [IC à 95 %]	119 (43,9) [37,9 - 50]	33 (24,6) [17,6 - 32,8]
Différence entre les traitements [IC à 95 %]	19,3 [9,9 - 28,7]	
Valeur de <i>p</i> ^b	< 0,001	
RC, n (%) [IC à 95 %]	91 (33,6) [28,0 - 39,5]	21 (15,7) [10 - 23]
Différence entre les traitements [IC à 95 %]	17,9 [9,6 - 26,2]	
Valeur de <i>p</i> ^f	< 0,001	
Durée de la RC, de la RCh*, de la RCi^g		
Médiane, mois [IC à 95 %]	7,3 [5,8 - 9,9]	4,6 [1,8 - 19]
Survie sans événement^h		
Estimation à 6 mois, % [IC à 95 %]	30,7 [25 - 36,5]	12,5 [7,2 - 19,2]
Rapport des risques instantanés [IC à 95 %]	0,55 [0,43 - 0,71]	
RC, RCh* et RCi avec une MRMⁱ		
n1/n2 (%) [IC à 95 %]	74/97 (76,3) [66,6 - 84,3]	16/33 (48,5) [30,8 - 66,5]

^a Selon le modèle de Cox stratifié.

^b La valeur de *p* a été obtenue à l'aide du test logarithmique par rangs stratifié.

^c La RC était définie comme la présence de ≤ 5 % de blastes dans la moelle osseuse, l'absence de signes de la maladie et le rétablissement complet du nombre de cellules dans le sang périphérique (plaquettes > 100 000/microlitre et nombre absolu de neutrophiles [NAN] > 1 000/microlitre).

^d La RCh* (rémission complète avec rétablissement hématologique partiel) était définie comme la présence de ≤ 5 % de blastes dans la moelle osseuse, l'absence de signes de la maladie et le rétablissement partiel du nombre de cellules dans le sang périphérique (plaquettes > 50 000/microlitre et NAN > 500/microlitre).

^e La RCi (rémission complète avec rétablissement hématologique incomplet) était définie comme la présence de ≤ 5 % de blastes dans la moelle osseuse, l'absence de signes de la maladie et le rétablissement incomplet du nombre de cellules dans le sang périphérique (plaquettes > 100 000/microlitre ou NAN > 1 000/microlitre).

^f La valeur de *p* a été calculée à l'aide du test de Cochran-Mantel-Haenszel.

^g La durée de la RC, de la RCh* et de la RCi était définie comme l'intervalle entre la première réponse et la récurrence ou le décès, selon la première de ces éventualités. La récurrence était définie comme une récurrence hématologique (taux de blastes dans la moelle osseuse supérieur à 5 % après une RC) ou une récurrence extramédullaire.

^h La durée de la survie sans événement a été calculée à partir du moment de la répartition aléatoire jusqu'à la date d'évaluation de la maladie ayant révélé une récurrence après l'obtention d'une RC, d'une RCh* ou d'une RCi, ou la date du décès, selon la première de ces éventualités. Les sujets qui n'ont pas obtenu une RC, une RCh* ou une RCi dans les 12 semaines suivant le début du traitement ont été considérés comme des échecs du traitement; une durée de suivi sans événement de 1 journée leur a été attribuée.

ⁱ La réponse MRM (maladie résiduelle minimale) était définie comme une MRM à l'aide de la technique de réaction en chaîne par la polymérase (PCR) ou de la cytométrie de flux < 1 x 10⁻⁴.

^j n1 = nombre de patients ayant obtenu une RC, une RCh* ou une RCi avec une MRM; n2 = nombre de patients ayant obtenu une RC, une RCh* ou une RCi.

L'**étude MT103-211** était une étude multicentrique ouverte de phase II comportant un seul groupe et visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité du blinatumomab, un anticorps bispécifique mobilisateur de lymphocytes T (BiTE®), chez des adultes atteints de LAL à précurseurs de cellules B sans chromosome Philadelphie, récidivante ou réfractaire. Les patients admissibles avaient au moins 18 ans et présentaient une maladie récidivante après une première rémission d'une durée d'au plus 12 mois en premier traitement de sauvetage, une maladie récidivante ou réfractaire après un premier traitement de sauvetage ou encore une maladie récidivante dans les 12 mois suivant une allogreffe de CSH, et avaient au moins 10 % de blastes dans la moelle osseuse). Le paramètre d'évaluation principal était le taux de rémission complète ou de rémission complète avec réponse hématologique partielle (RC ou RCh*) en 1 ou 2 cycles de traitement par BLINCYTO. Les principaux paramètres d'évaluation secondaires étaient la survie sans récurrence et la survie globale.

BLINCYTO a été administré par perfusion intraveineuse continue. Pendant le premier cycle, la dose initiale était de 9 mcg/jour la première semaine, puis de 28 mcg/jour durant les 3 autres semaines. À partir du deuxième cycle, la dose cible de 28 mcg/jour a été administrée dès le premier jour de chaque cycle. Un ajustement posologique était possible en cas d'événements indésirables. La population traitée comprenait 189 patients qui ont reçu au moins 1 perfusion de BLINCYTO; le nombre médian de cycles de traitement a été de 2 (plage : de 1 à 5). Les patients qui ont répondu à BLINCYTO, mais qui ont ensuite présenté une récurrence avaient la possibilité d'être traités de nouveau par BLINCYTO. Parmi les patients traités : 70 étaient des femmes (37 %) et 119, des hommes (63 %); l'âge médian était de 39 ans (plage : de 18 à 79 ans); 64 patients sur 189 (33,9 %) avaient subi une greffe de CSH avant de recevoir BLINCYTO; 77 sur 189 (40,7 %) avaient reçu un traitement de sauvetage antérieur; 42 sur 189 (22,2 %) en avaient reçu 2 et 32 sur 189 (16,9 %) en avaient reçu plus de 2. Seize patients sur 189 (8,5 %) présentaient une maladie primitive réfractaire. Trente et un patients sur 189 (16,4 %) avaient un indice fonctionnel de 2 à l'échelle ECOG.

Résultats de l'étude

Dans le contexte de l'**étude MT103-211**, 81 patients sur 189 (42,9 %) ont obtenu une RC ou une RCh* au cours des 2 premiers cycles de traitement; la majorité des réponses (64 sur 81) se sont produites au cours du premier cycle. Les résultats de l'évaluation de l'efficacité sont présentés dans le tableau ci-après. Sur les 18 patients qui ont obtenu une RCh*, 3 ont obtenu une RC durant les cycles de consolidation. Trente-deux patients sur 189 (16,9 %) ont subi une allogreffe de CSH pendant la RC ou la RCh* induite par BLINCYTO. Les patients qui avaient reçu antérieurement une allogreffe de CSH avaient des taux de réponse numériquement semblables à ceux des patients qui n'avaient pas reçu une telle greffe; enfin, les patients plus âgés avaient des taux de réponse semblables à ceux des patients plus jeunes.

Tableau 18. Résultats de l'évaluation de l'efficacité chez des patients d'au moins 18 ans atteints de LAL à précurseurs B sans chromosome Philadelphie, récidivante ou réfractaire (étude MT103-211)

N = 189	
Rémission complète (RC) ^a ou rémission complète avec réponse hématologique partielle (RCh*) ^b , n (%) (IC à 95 %)	81 (42,9 %) (35,7 % - 50,2 %)
RC, n (%) (IC à 95 %)	63 (33,3 %) (26,7 % - 40,5 %)
RCh*, n (%) (IC à 95 %)	18 (9,5 %) (5,7 % - 14,6 %)

- a. La RC était définie comme $\leq 5\%$ de blastes dans la moelle osseuse, l'absence de signes de maladie et le rétablissement complet de la numération globulaire périphérique (nombre de plaquettes $> 100\,000/\text{microlitre}$ et nombre absolu de neutrophiles [NAN] $> 1\,000/\text{microlitre}$).
- b. La RCh* était définie comme $\leq 5\%$ de blastes dans la moelle osseuse, l'absence de signes de maladie et le rétablissement partiel de la numération globulaire périphérique (nombre de plaquettes $> 50\,000/\text{microlitre}$ et NAN $> 500/\text{microlitre}$).

L'**étude 20120216** (étude ALCANTARA [Étude multicentrique de phase II à un seul groupe et visant à évaluer l'efficacité du blinatumomab – un anticorps bispécifique mobilisateur de lymphocytes T, ou BiTE[®] – chez des adultes atteints de LAL à précurseurs de cellules B avec chromosome Philadelphie, récidivante ou réfractaire]) était une étude ouverte qui visait à évaluer l'innocuité et l'efficacité de BLINCYTO. Pour être admissibles à cette étude, les patients atteints de LAL à précurseurs de cellules B avec chromosome Philadelphie devaient avoir au moins 18 ans et soit présenter une maladie récidivante ou réfractaire à au moins 1 inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) de deuxième génération ou de génération ultérieure, soit être intolérants aux ITK de deuxième génération et être intolérants ou réfractaires au mésylate d'imatinib.

BLINCYTO a été administré par perfusion intraveineuse continue. Au cours du premier cycle, la dose initiale était de 9 mcg/jour la première semaine, puis de 28 mcg/jour durant les 3 autres semaines. Durant le deuxième cycle et les cycles subséquents, la dose de 28 mcg/jour a été administrée dès le premier jour de chaque cycle. En cas d'événements indésirables, il était possible d'ajuster la dose. La population traitée comprenait 45 patients qui ont reçu au moins 1 perfusion de BLINCYTO; le nombre médian de cycles de traitement a été de 2 (plage : de 1 à 5).

Les aspects démographiques et les caractéristiques initiales des sujets de l'**étude 20120216** sont présentés dans le tableau ci-après.

Tableau 19. Aspects démographiques et caractéristiques initiales des sujets de l'étude 20120216

Caractéristique	BLINCYTO (N = 45)
Âge	
Médian, ans (min. - max.)	55 (23 - 78)
Moyen, ans (É.-T.)	52,8 (15)
De ≥ 65 ans à < 75 ans, n (%)	10 (22,2)
≥ 75 ans, n (%)	2 (4,4)
Hommes, n (%)	24 (53,3)
Origine ethnique, n (%)	
Personne asiatique	1 (2,2)
Personne noire (ou afro-américaine)	3 (6,7)
Autre	2 (4,4)
Personne blanche	39 (86,7)
Histoire de la maladie	
Traitement antérieur par un ITK ^a , n (%)	
1	7 (15,6)
2	21 (46,7)
≥ 3	17 (37,8)
Traitement de sauvetage antérieur	31 (61,9)
Allogreffe de CSH antérieure ^b	20 (44,4)
Blastes dans la moelle osseuse ^c	
De ≥ 50 % à < 75 %	6 (13,3)
≥ 75 %	28 (62,2)

^a Nombre de patients chez qui le traitement par le ponatinib a échoué = 23 (51,1 %)

^b Allogreffe de CSH = greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques

^c Évalué par un laboratoire central
ITK = inhibiteur de la tyrosine kinase

Résultats de l'étude

Le paramètre d'évaluation principal de l'étude **20120216** était le taux de RC ou de RCh* en 1 ou 2 cycles de traitement par BLINCYTO. Seize des 45 patients (35,6 %) ont obtenu une RC ou une RCh* en 1 ou 2 cycles de traitement. Les résultats sur l'efficacité de l'étude 20120216 sont présentés dans le tableau ci-après.

Deux patients ont obtenu une RC au cours de cycles subséquents, ce qui a donné un taux cumulatif de RC de 35,6 % (16 sur 45; IC à 95 % : 21,9 – 51,2). Cinq des 16 patients (31,3 %) ont subi une allogreffe de CSH pendant la RC ou la RCh* induite par BLINCYTO.

Tableau 20. Résultats de l'évaluation de l'efficacité chez des patients d'au moins 18 ans atteints de LAL à précurseurs de cellules B avec chromosome Philadelphie, récidivante ou réfractaire (étude 20120216)

	N = 45
Rémission complète (RC) ^a ou rémission complète avec rétablissement hématologique partiel (RCh*) ^b , n (%) [IC à 95 %]	16 (35,6) [21,9 – 51,2]
RC, n (%) [IC à 95 %]	14 (31,1) [18,2 – 46,6]
RCh*, n (%) [IC à 95 %]	2 (4,4) [0,5 – 15,1]
Médiane de la survie sans récidive ^c (SSR) pour la RC et la RCh* [IC à 95 %]	6,7 mois [4,4 – n.é. ^d]

- ^a La RC était définie comme un taux $\leq 5\%$ de blastes dans la moelle osseuse, l'absence de signes de la maladie et le rétablissement complet du nombre de cellules dans le sang périphérique (plaquettes $> 100\ 000/\text{microlitre}$ et nombre absolu de neutrophiles [NAN] $> 1\ 000/\text{microlitre}$).
- ^b La RCh* était définie comme un taux $\leq 5\%$ de blastes dans la moelle osseuse, l'absence de signes de la maladie et le rétablissement partiel du nombre de cellules dans le sang périphérique (plaquettes $> 50\ 000/\text{microlitre}$ et NAN $> 500/\text{microlitre}$).
- ^c La récidive était définie comme une récidive hématologique (taux de blastes dans la moelle osseuse $> 5\%$ après une RC) ou une récidive extramédullaire.
- ^d n.é. = non évaluable

Dans l'ensemble, les effets du traitement dans les sous-groupes évaluable (p. ex., statut mutationnel, nombre d'ITK antérieurs, allogreffe de CSH antérieure et récidive sans allogreffe de CSH antérieure) concordait avec les résultats obtenus dans la population générale. Le taux de réponse au traitement chez les patients ayant une mutation T315I, d'autres mutations ou des anomalies cytogénétiques additionnelles a été comparable au taux constaté chez les patients exempts de ces mutations ou de ces anomalies.

L'étude **MT103-203** (étude BLAST) était une étude de confirmation multicentrique ouverte comportant un seul groupe et visant à évaluer l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité du blinatumomab, un anticorps bispécifique mobilisateur de lymphocytes T (BiTE[®]), chez des adultes atteints de LAL à précurseurs de cellules B présentant une maladie résiduelle minimale (MRM). Les patients admissibles avaient au moins 18 ans, avaient reçu au moins 3 blocs d'un traitement d'induction standard de la LAL, étaient en rémission hématologique complète (définie comme la présence de $< 5\%$ de blastes dans la moelle osseuse, un nombre absolu de neutrophiles $\geq 1\ 000/\text{microlitre}$, un taux de plaquettes $\geq 50\ 000/\text{microlitre}$ et un taux d'hémoglobine $\geq 9\ \text{g/dL}$) et avaient connu un échec moléculaire ou une récidive moléculaire (définie comme une MRM $\geq 10^{-3}$).

BLINCYTO a été administré par perfusion intraveineuse continue. Les patients ont reçu BLINCYTO à la dose constante de $15\ \text{mcg/m}^2/\text{jour}$ (ce qui correspond à la dose recommandée de $28\ \text{mcg/jour}$) lors de chaque cycle de traitement. Ils ont reçu un maximum de 4 cycles de traitement. Un ajustement posologique était possible en cas d'événements indésirables. La population traitée comprenait 116 patients qui ont reçu au moins 1 perfusion de BLINCYTO. Sur ces 116 patients, 113 (97,4 %) ont été inclus dans l'ensemble d'analyse intégral du paramètre d'évaluation principal, et 110 (94,8 %) ont été inclus dans l'ensemble d'analyse intégral du principal paramètre d'évaluation secondaire, ce qui exclut les sujets atteints de LAL avec chromosome Philadelphie. Le nombre médian de cycles de traitement était de 2 (plage : de 1 à 4). Les données démographiques et les caractéristiques initiales des sujets de l'étude MT103-203 sont présentées dans le tableau ci-après.

Tableau 21. Données démographiques et caractéristiques initiales des sujets de l'étude MT103-203

Caractéristique	BLINCYTO (N = 116)
Âge	
Médiane, années (min., max.)	45 (18, 76)
Moyenne, années (É-T)	44,6 (16,4)
≥ 65 ans, n (%)	15 (12,9)
Hommes, n (%)	68 (58,6)
Origine ethnique, n (%)	
Personne asiatique	1 (0,9)
Autre (personne métisse)	1 (0,9)
Personne blanche	102 (87,9)
Inconnue	12 (10,3)
Chromosome Philadelphie	
Présent (Ph+)	5 (4,3)
Absent (Ph-)	111 (95,7)
Antécédents de récurrence	
Patients ayant une 1 ^{re} RC	75 (64,7)
Patients ayant une 2 ^e RC	39 (33,6)
Patients ayant une 3 ^e RC	2 (1,7)
État de la MRM au départ*	
≥ 10 ⁻¹ et < 1	9 (7,8)
≥ 10 ⁻² et < 10 ⁻¹	45 (38,8)
≥ 10 ⁻³ et < 10 ⁻²	52 (44,8)
< 10 ⁻³	3 (2,6)
En deçà de la limite inférieure de quantification	5 (4,3)
Inconnu	2 (1,7)

* Évaluation dans un laboratoire central au moyen d'un test ayant une sensibilité minimale de 10⁻⁴.

Résultats de l'étude

Dans l'étude **MT103-203**, le paramètre d'évaluation principal était la proportion de patients obtenant une réponse complète de la MRM après un cycle de traitement par BLINCYTO. Quarante-vingt-huit patients sur 113 (77,9 %) ont obtenu une réponse complète de la MRM après un cycle de traitement. Chez les patients atteints de LAL à précurseurs de cellules B sans chromosome Philadelphie, l'estimation à 18 mois de la survie sans récurrence hématologique selon la méthode de Kaplan-Meier (données censurées à la greffe de CSH ou à la chimiothérapie suivant le traitement par le blinatumomab) était de 54 % (IC à 95 % : 33 – 70). Les taux de réponse de la MRM dans les sous-groupes établis en fonction de l'âge et de l'état de la MRM au départ concordaient avec les résultats observés dans l'ensemble de la population. Les résultats de l'évaluation de l'efficacité dans le cadre de l'étude MT103-203 sont présentés dans le tableau ci-après.

Tableau 22. Résultats de l'évaluation de l'efficacité chez des patients d'au moins 18 ans atteints de LAL à précurseurs de cellules B présentant une MRM (étude MT103-203)

Réponse complète de la MRM ^a , n/N (%) [IC à 95 %]	88/113 (77,9) [69,1 - 85,1]
Patients ayant une 1 ^{re} RC, n/N (%) [IC à 95 %]	60/73 (82,2) [71,5 - 90,2]
Patients ayant une 2 ^e RC, n/N (%) [IC à 95 %]	27/38 (71,1) [54,1 - 84,6]
Durée de la réponse complète de la MRM	17,3 mois [12,6 - 23,3]

^a La réponse complète de la MRM était définie comme l'absence de MRM détectable confirmée au moyen d'un test ayant une sensibilité minimale de 10⁻⁴.

Leucémie aiguë lymphoblastique chez l'enfant

L'innocuité et l'efficacité de BLINCYTO ont été évaluées dans le cadre de l'étude **MT103-205**, une étude multicentrique ouverte de phase I/II comportant un seul groupe, menée auprès de 93 enfants (< 18 ans) qui étaient atteints de LAL à précurseurs de cellules B, récidivante ou réfractaire. Les patients admissibles répondaient aux critères suivants : deuxième récidive ou plus dans la moelle osseuse, toute récidive dans la moelle osseuse à la suite d'une allogreffe de CSH ou maladie réfractaire aux autres traitements avec plus de 25 % de blastes dans la moelle osseuse selon la vérification par un laboratoire central et un indice fonctionnel ≥ 50 % à l'échelle de Karnofsky (patients de 16 ans ou plus) ou à l'échelle de Lansky (patients de moins de 16 ans).

Les patients étaient exclus s'ils répondaient aux critères suivants : présence d'une réaction du greffon contre hôte (GvH) évolutive et aiguë ou chronique et importante, ce qui comprenait la prise d'immunosuppresseurs pour prévenir ou traiter une réaction GvH au cours des 2 semaines précédant le traitement par BLINCYTO; atteinte présumée ou confirmée du système nerveux central (SNC) par la LAL; antécédents ou présence d'une atteinte pertinente du SNC; greffe de CSH au cours des 3 mois précédant le traitement par BLINCYTO; traitement du cancer par chimiothérapie, radiothérapie ou immunothérapie précédant immédiatement le traitement par BLINCYTO.

La dose recommandée durant cette étude a été établie à 5 mcg/m²/jour pour les jours 1 à 7 et à 15 mcg/m²/jour pour les jours 8 à 28 du premier cycle, puis à 15 mcg/m²/jour pour les jours 1 à 28 des cycles subséquents. La population traitée comprenait 70 patients qui ont reçu au moins 1 perfusion de BLINCYTO à cette dose recommandée; le nombre médian de cycles de traitement était de 1 (plage : de 1 à 5).

Parmi les patients traités, l'âge médian était de 8 ans (plage : de 7 mois à 17 ans); 40 patients sur 70 (57,1 %) avaient subi une allogreffe de CSH avant de recevoir BLINCYTO; 39 patients sur 70 (55,7 %) présentaient une maladie réfractaire. Au départ, la plupart des patients (52/70) avaient une charge tumorale élevée (≥ 50 % de blastes leucémiques dans la moelle osseuse) et la proportion médiane de blastes dans la moelle osseuse était de 75,5 %.

Le paramètre d'évaluation principal était le taux de RC, défini par la proportion de cas de moelle M1 (≤ 5 % de blastes dans la moelle osseuse) et l'absence de blastes dans le sang circulant ou de signes de maladie extramédullaire durant les 2 premiers cycles du traitement par BLINCYTO. Dans le cadre de cette étude, les enfants n'avaient pas à atteindre le rétablissement de la numération globulaire périphérique pour obtenir une RC.

Résultats de l'étude

Vingt-sept des 70 patients (38,6 %) ont satisfait au paramètre d'évaluation principal (voir le tableau ci-après). Treize de ces 27 patients (48,1 %) ont reçu une allogreffe de CSH. Dix des

18 patients (55,6 %) dont le taux de blastes initial était < 50 % ont atteint la RC, comparativement à 17 des 52 patients (32,7 %) dont le taux de blastes initial était ≥ 50 %. Le taux d'atteinte de la RC était de 60 % chez les patients de moins de 2 ans (6/10), de 40 % chez les patients de 2 à 6 ans (8/20), et de 32,5 % chez les patients de 7 à 17 ans (13/40).

Tableau 23. Résultats de l'évaluation de l'efficacité chez des patients de moins de 18 ans atteints de LAL à précurseurs de cellules B, récidivante ou réfractaire (étude MT103-205)

N = 70	
RC^a, n (%) [IC à 95 %]	27 (38,6 %) [27,2 % – 51,0 %]
RC avec rétablissement complet de la numération globulaire périphérique ^b	12 (17,1 %) [9,2 % – 28,0 %]
RC avec rétablissement partiel de la numération globulaire périphérique ^c	11 (15,7 %) [8,1 % – 26,4 %]
RC sans rétablissement partiel de la numération globulaire périphérique ^d	4 (5,7 %) [1,6 % – 14,0 %]
Médiane de la survie sans récidive^e (SSR) [IC à 95 %]	4,4 mois [2,3 – 12,1 mois]

- a. La RC était définie comme une moelle M1 (≤ 5 % de blastes dans la moelle osseuse) et l'absence de blastes dans le sang circulant ou de signes de maladie extramédullaire.
- b. RC avec rétablissement complet de la numération globulaire périphérique (taux de plaquettes > 100 000/microlitre et nombre absolu de neutrophiles [NAN] > 1 000/microlitre).
- c. RC avec rétablissement partiel de la numération globulaire périphérique (taux de plaquettes > 50 000/microlitre et NAN > 500/microlitre).
- d. RC sans rétablissement partiel de la numération globulaire périphérique (taux de plaquettes ≤ 50 000/microlitre et/ou NAN ≤ 500/microlitre).
- e. La récidive était définie comme une récidive hématologique (taux de blastes dans la moelle osseuse supérieur à 25 % après une RC) ou une récidive extramédullaire.

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Sans objet

14.3 Immunogénicité

Comme c'est le cas pour toutes les protéines thérapeutiques, ce médicament peut être associé à un risque d'immunogénicité. L'immunogénicité de BLINCYTO a été évaluée par immunodosage au moyen d'une technique de détection par électrochimiluminescence qui permet le dépistage des anticorps de liaison anti-blinatumomab. Les patients qui ont eu des résultats sériques positifs à l'immunodosage de dépistage ont été soumis à un dosage biologique *in vitro* visant à détecter les anticorps neutralisants.

Dans les études menées auprès d'adultes atteints de LAL et traités par BLINCYTO, moins de 2 % des sujets ont eu un résultat positif pour les anticorps anti-blinatumomab. Parmi les patients qui ont produit des anticorps anti-blinatumomab, la plupart ont produit des anticorps qui avaient une activité neutralisante *in vitro*.

La formation d'anticorps anti-blinatumomab peut influencer sur la pharmacocinétique de BLINCYTO.

Aucun anticorps anti-blinatumomab n'a été détecté au cours des études cliniques auxquelles ont participé des enfants (N = 93) atteints de LAL récidivante ou réfractaire qui ont été traités par BLINCYTO.

La détection des anticorps anti-blinatumomab est fortement liée à la sensibilité et à la spécificité de la technique de dosage. De plus, la fréquence des résultats positifs à un dosage des anticorps (y compris un dosage des anticorps neutralisants) peut dépendre de plusieurs facteurs tels que la méthodologie du dosage, la manipulation des échantillons, le moment de la collecte des échantillons, la prise concomitante d'autres médicaments et la présence d'une maladie sous-jacente. Par conséquent, une comparaison de la fréquence des anticorps dirigés contre le blinatumomab à celle des anticorps dirigés contre d'autres produits pourrait mener à des conclusions trompeuses.

Les anticorps anti-blinatumomab n'ont eu aucun effet identifié s'avérant important sur le plan clinique en ce qui concerne l'innocuité et l'efficacité de BLINCYTO.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Le blinatumomab ne présente de réaction croisée que chez le chimpanzé. Par conséquent, les données d'innocuité précliniques sur le blinatumomab sont limitées. Les résultats d'études chez la souris qui ont porté sur une molécule de substitution et ont duré jusqu'à 13 semaines se sont limités aux observations pharmacologiques attendues.

Cancérogénicité

Aucune étude sur la cancérogénicité du blinatumomab n'a été effectuée.

Génotoxicité

Aucune étude sur la mutagénicité du blinatumomab n'a été effectuée.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Aucune étude n'a été effectuée pour évaluer l'effet du blinatumomab sur la fertilité. L'administration d'une molécule de substitution à des souris durant 13 semaines n'a eu aucun effet sur le poids des organes reproducteurs mâles ou femelles, ni sur les résultats des examens macroscopique ou histopathologique.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrBLINCYTO^{MD} (blin-e-si-to)

blinatumomab pour injection

Lisez ce qui suit attentivement avant de commencer à prendre **BLINCYTO** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **BLINCYTO**.

Mises en garde et précautions importantes

BLINCYTO peut causer des effets secondaires importants qui peuvent être graves, mettre la vie en danger ou entraîner la mort. Ces effets sont, entre autres :

- le syndrome de libération des cytokines et les réactions à la perfusion (fièvre, fatigue ou faiblesse, étourdissements, maux de tête, baisse de la tension artérielle, nausées, vomissements, frissons, enflure du visage, respiration sifflante ou difficulté à respirer et éruption cutanée);
- le syndrome de lyse tumorale (complications survenant après le traitement anticancéreux et menant à une augmentation des taux sanguins de potassium, d'acide urique et de phosphore et à une diminution du taux sanguin de calcium);
- des troubles neurologiques, y compris le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (une perturbation des fonctions cérébrales causant, par exemple, une difficulté à communiquer, des picotements sur la peau, des convulsions, une difficulté à penser ou à traiter les pensées, un trouble de la mémoire);
- des infections (fièvre, courbatures, sensation de fatigue, toux);
- la pancréatite (inflammation du pancréas), qui comprend des symptômes de douleur intense et persistante à l'estomac, avec ou sans nausées et vomissements.

Pourquoi BLINCYTO est-il utilisé?

- Le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs de cellules B sans chromosome Philadelphie chez des patients qui présentent des traces détectables de cellules cancéreuses (maladie résiduelle minimale ou MRM) après une chimiothérapie.
- Le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs de cellules B sans chromosome Philadelphie chez les enfants, en cas de retour de la maladie après un traitement précédent (rechute) ou si le premier traitement n'a pas eu d'effet (maladie réfractaire).
- Le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique chez les adultes, en cas de retour de la maladie après un traitement précédent (rechute) ou si le premier traitement n'a pas eu d'effet (maladie réfractaire). La leucémie aiguë lymphoblastique (ou LAL) est un cancer du sang qui provoque une croissance excessive d'un type particulier de globules blancs.

Comment BLINCYTO agit-il?

BLINCYTO aide le système immunitaire à repérer et à éliminer les cellules cancéreuses dans le cas de la leucémie aiguë lymphoblastique.

Quels sont les ingrédients de BLINCYTO?

Ingrédient médicamenteux : blinatumomab

Ingrédients non médicamenteux : acide citrique monohydraté, chlorhydrate de lysine, hydroxyde de sodium, polysorbate 80 et tréhalose dihydraté.

BLINCYTO est vendu accompagné d'un flacon de liquide que le professionnel de la santé utilisera pour préparer votre dose de BLINCYTO. Ce liquide contient les ingrédients non médicamenteux suivants : acide citrique monohydraté, chlorhydrate de lysine, eau pour injection, hydroxyde de sodium et polysorbate 80.

BLINCYTO est disponible sous les formes posologiques suivantes :

BLINCYTO est vendu sous la forme d'une poudre lyophilisée contenue dans un flacon. Chaque flacon contient 38,5 microgrammes de poudre pour solution pour perfusion. Chaque emballage de BLINCYTO contient également un flacon de liquide que le professionnel de la santé utilisera pour préparer votre dose de BLINCYTO.

Ne prenez pas BLINCYTO si :

- Vous êtes allergique au blinatumomab ou à n'importe lequel des ingrédients de BLINCYTO.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre BLINCYTO afin de réduire le risque d'effets secondaires et d'assurer l'utilisation adéquate du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- Vous avez déjà reçu une radiothérapie du cerveau ou une chimiothérapie.
- Vous avez des antécédents de troubles neurologiques, y compris de syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices, par exemple tremblements, sensations anormales, convulsions, pertes de mémoire, confusion, désorientation, perte d'équilibre ou difficulté à parler. Si vous continuez de présenter ces problèmes ou troubles neurologiques évolutifs, informez-en votre médecin. Si la leucémie s'est propagée à votre cerveau et/ou à votre moelle épinière, il se pourrait que le médecin doive d'abord traiter ces lésions avant que vous ne commenciez le traitement par BLINCYTO. Avant de décider si vous devriez recevoir BLINCYTO, le médecin fera une évaluation de votre système nerveux et effectuera des examens. Il se pourrait que vous ayez besoin d'un suivi médical particulier durant votre traitement par BLINCYTO.
- Vous avez une infection.
- Vous avez déjà eu une réaction liée à la perfusion après avoir reçu BLINCYTO ou un autre médicament. Les symptômes d'une telle réaction sont, entre autres, une respiration sifflante, une rougeur de la face et du cou, une enflure du visage, une difficulté à respirer ou encore une baisse ou une hausse de la tension artérielle.

- Vous avez une douleur intense et persistante à l'estomac, avec ou sans nausées et vomissements, car il pourrait s'agir des symptômes d'un trouble grave et possiblement mortel appelé pancréatite (une inflammation du pancréas).
- Vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. BLINCYTO pourrait avoir des effets néfastes sur l'enfant à naître. Si vous devenez enceinte pendant le traitement par BLINCYTO, informez-en votre professionnel de la santé. Les femmes capables de concevoir devraient utiliser une méthode de contraception pendant le traitement ainsi que durant au moins 48 heures après le dernier traitement. Consultez votre professionnel de la santé pour connaître les méthodes de contraception appropriées.
- Vous devenez enceinte pendant le traitement par BLINCYTO, car le médecin pourra alors vous parler des précautions à prendre en ce qui concerne les vaccins de votre bébé.
- Vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter. Il n'a pas été établi si, oui ou non, BLINCYTO passe dans le lait maternel. Vous ne devriez pas allaiter pendant le traitement par BLINCYTO ni durant au moins 48 heures après le dernier traitement. Vous et votre professionnel de la santé devrez décider si vous prendrez BLINCYTO ou si vous allaiterez. Vous ne devriez pas faire les deux.

Autres mises en garde à connaître

Votre médecin demandera des analyses de sang afin de vérifier le fonctionnement de votre foie avant de commencer votre traitement par BLINCYTO ainsi que pendant le traitement.

Avant chaque cycle de perfusion de BLINCYTO, vous recevrez des médicaments qui aideront à diminuer la probabilité d'une complication appelée syndrome de lyse tumorale, laquelle peut mettre la vie en danger. Ce syndrome est causé par des perturbations chimiques dans le sang à la suite de la dégradation des cellules cancéreuses.

Durant le traitement, et plus particulièrement au cours des premiers jours du traitement, votre nombre de globules blancs pourrait chuter considérablement (neutropénie), et cette neutropénie pourrait s'accompagner de fièvre (neutropénie fébrile), ainsi que d'une hausse des taux d'enzymes hépatiques ou d'acide urique. Le médecin vous prescrira des analyses sanguines régulières pour surveiller le nombre de vos globules sanguins durant le traitement par BLINCYTO.

Ne conduisez pas, ne faites pas fonctionner de machinerie lourde et ne faites aucune autre activité dangereuse pendant que vous prenez BLINCYTO parce que BLINCYTO peut causer des symptômes neurologiques tels que des étourdissements, des convulsions et de la confusion.

Toxicité de l'alcool benzylique comme agent de conservation

Si la solution pour perfusion BLINCYTO vous a été prescrite en sacs à administrer sur 7 jours, elle contiendra de l'alcool benzylique comme agent de conservation. Des effets secondaires graves (p. ex., le syndrome de respiration haletante), y compris la mort, se sont produits chez des nouveau-nés ou des nourrissons qui ont reçu de l'alcool benzylique par voie intraveineuse. L'emploi de la solution pour perfusion BLINCYTO en sacs à administrer sur 7 jours n'est pas recommandé pour les patients qui pèsent moins de 22 kg (48 lb).

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Si vous pensez que vous ou votre enfant traité par BLINCYTO aurez besoin de vaccins dans un avenir prochain, y compris des vaccins requis pour voyager dans d'autres pays, informez-en votre professionnel de la santé. Certains vaccins ne peuvent pas être administrés au cours des 2 semaines qui précèdent le traitement, pendant le traitement ni au cours des mois qui suivent le traitement par BLINCYTO. Votre médecin vérifiera si vous devriez recevoir le vaccin.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec BLINCYTO :

- On ne sait pas quels médicaments peuvent interagir avec BLINCYTO.

Comment faut-il prendre BLINCYTO?

BLINCYTO vous sera donné par un professionnel de la santé dans un établissement de santé.

- Avant de recevoir BLINCYTO, vous recevrez un médicament (corticostéroïde) qui aidera à atténuer les effets secondaires (réactions à la perfusion et syndrome de libération des cytokines). La quantité de médicament que vous recevrez et la durée du traitement dépendront de votre âge et de l'étendue de votre cancer (charge tumorale).
- BLINCYTO vous sera administré par perfusion dans une veine à l'aide d'une pompe.
- Vous recevrez BLINCYTO en perfusion continue dans une veine durant 4 semaines (28 jours) qui seront suivies d'une pause de 2 semaines (14 jours) sans BLINCYTO. Cela constitue un cycle de traitement (42 jours). Après la pause de 2 semaines, votre professionnel de la santé décidera si vous recevrez d'autres cycles de traitement par BLINCYTO.
- Si vous avez certains effets secondaires, votre professionnel de la santé pourrait modifier votre dose de BLINCYTO, retarder le traitement par BLINCYTO ou l'arrêter complètement.
- Votre professionnel de la santé vous fera passer des analyses sanguines pendant le traitement par BLINCYTO afin de vérifier si vous avez des effets secondaires.
- Il est très important de vous assurer que la région autour du cathéter intraveineux demeure propre afin de réduire le risque d'infection. Votre professionnel de la santé vous enseignera comment prendre soin du cathéter et de son point d'insertion.
- Ne changez pas les réglages de la pompe à perfusion, même s'il y a un problème ou si l'alarme de la pompe sonne. Tout changement peut faire en sorte que vous receviez une dose trop élevée ou trop faible.

Communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé en cas de problème avec la pompe, si l'alarme de la pompe sonne, si le sac à perfusion se vide avant l'heure prévue pour le changement de sac ou si la pompe à perfusion cesse de fonctionner subitement.

Traitement de la LAL à précurseurs de cellules B récidivante ou réfractaire

Votre professionnel de la santé devrait vous administrer BLINCYTO à l'hôpital ou en clinique pour les 9 premiers jours du premier cycle de traitement et les 2 premiers jours du deuxième cycle, et ce, afin de vérifier si vous présentez des effets secondaires. Si vous recevez des cycles additionnels de BLINCYTO ou si votre traitement est arrêté pendant un certain temps puis recommencé, vous pourriez également recevoir votre traitement à l'hôpital ou en clinique.

Traitement de la LAL à précurseurs de cellules B en présence d'une MRM

Votre professionnel de la santé devrait vous administrer BLINCYTO à l'hôpital ou en clinique pour les 3 premiers jours du premier cycle de traitement et les 2 premiers jours du deuxième cycle, et ce, afin de vérifier si vous présentez des effets secondaires.

Dose habituelle

Traitement de la LAL à précurseurs de cellules B récidivante ou réfractaire

Patients pesant 45 kilogrammes ou plus

Vous recevrez 9 microgrammes de BLINCYTO par jour durant la première semaine du premier cycle. Vous recevrez ensuite 28 microgrammes par jour pour le reste du premier cycle, ainsi que pour tous les autres cycles. Votre médecin déterminera si d'autres cycles doivent vous être administrés ou si votre dose doit être modifiée.

Vous pourriez ne voir aucune différence entre les perfusions de 9 microgrammes par jour et celles de 28 microgrammes par jour.

Patients pesant moins de 45 kilogrammes

Votre pompe sera réglée afin de vous fournir une dose déterminée en fonction de votre masse corporelle (surface corporelle). Vous recevrez 5 microgrammes par mètre carré par jour durant la première semaine du premier cycle. Vous recevrez ensuite 15 microgrammes par mètre carré par jour pour le reste du premier cycle (du 8^e au 28^e jour), ainsi que pour tous les autres cycles. Votre médecin déterminera si d'autres cycles doivent vous être administrés ou si votre dose doit être modifiée.

Vous pourriez ne voir aucune différence entre les perfusions de 5 microgrammes par mètre carré par jour et celles de 15 microgrammes par mètre carré par jour.

Traitement de la LAL à précurseurs de cellules B en présence d'une MRM

Patients pesant 45 kilogrammes ou plus

Vous recevrez 28 microgrammes de BLINCYTO par jour pendant tous les cycles de traitement. Votre pompe sera réglée de manière à vous administrer une dose de 28 microgrammes par jour. Votre médecin déterminera le nombre de cycles de traitement par BLINCYTO qui doivent vous être administrés.

Patients pesant moins de 45 kilogrammes

Vous recevrez 15 microgrammes par mètre carré par jour pendant tous les cycles de traitement. Votre pompe sera réglée de manière à vous administrer une dose déterminée en fonction de votre masse corporelle (surface corporelle). Votre médecin déterminera le nombre de cycles de traitement par BLINCYTO qui doivent vous être administrés.

Surdosage

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez reçu trop de BLINCYTO, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous avez oublié une dose de BLINCYTO, communiquez avec votre professionnel de la santé dès que possible.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à BLINCYTO?

Voici certains des effets secondaires possibles associés à la prise de BLINCYTO. Si vous présentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé. Consultez également la section **Mises en garde et précautions**.

Effets secondaires très fréquents (peuvent survenir chez plus de 1 personne sur 10) :

- infections dans le sang – y compris celles causées par une bactérie, un champignon ou un virus – ou infections touchant d'autres organes
- faible taux de certains globules blancs accompagné de fièvre (neutropénie fébrile), diminution du nombre de globules rouges (anémie), diminution du nombre de globules blancs (neutropénie, leucopénie), diminution du nombre de plaquettes (thrombocytopénie)
- fièvre, enflure, frissons, baisse ou hausse de la tension artérielle et présence de liquide dans les poumons pouvant devenir graves (syndrome de libération des cytokines)
- problèmes de sommeil (insomnie)
- maux de tête
- battements cardiaques rapides (tachycardie)
- tension artérielle basse
- toux
- éruption cutanée
- douleur dans le dos, douleur osseuse
- fièvre (pyrexie), enflure des mains, des chevilles ou des pieds
- taux élevés d'enzymes hépatiques (alanine aminotransférase [ou ALAT], aspartate aminotransférase [ou ASAT])
- réactions à la perfusion, entre autres, respiration sifflante, rougeur de la face et du cou, enflure du visage, difficulté à respirer, tension artérielle basse, tension artérielle élevée

Effets secondaires fréquents (peuvent survenir chez jusqu'à 1 personne sur 10) :

- nombre élevé de globules blancs, faible taux de certains globules blancs (lymphopénie), enflure de ganglions lymphatiques
- douleur dans les membres, frissons, douleur à la poitrine
- complications pendant ou après le traitement anticancéreux et menant à des taux sanguins élevés de potassium, d'acide urique et de phosphore, et à un faible taux sanguin de calcium (syndrome de lyse tumorale)
- confusion, désorientation
- tremblements, étourdissements, somnolence, perturbation des fonctions cérébrales (encéphalopathie) causant, par exemple, une difficulté à communiquer (aphasie),

picotements sur la peau (paresthésie), diminution de la sensibilité à la douleur ou du toucher (hypoesthésie), convulsions, difficulté à penser ou à traiter les pensées ou, enfin, trouble de la mémoire; il peut s'agir de symptômes de troubles neurologiques liés au syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices

- tension artérielle élevée (hypertension), rougeur de la face et du cou
- toux grasse, essoufflement (dyspnée)
- enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge pouvant provoquer une difficulté à avaler ou à respirer (réaction allergique)
- faible taux des anticorps appelés « immunoglobulines », lesquels aident le système immunitaire à lutter contre les infections (diminution des immunoglobulines)
- taux élevés de bilirubine et d'enzymes hépatiques (gamma-glutamyl transférase [ou GGT])
- surdose

Effets secondaires rares (peuvent survenir chez jusqu'à 1 personne sur 100) :

- trouble causant une fuite de liquide hors des petits vaisseaux sanguins vers les tissus environnants (syndrome de fuite capillaire)
- fièvre, enflure, frissons, baisse ou hausse de la tension artérielle et présence de liquide dans les poumons pouvant être graves et possiblement mortels (tempête de cytokines)
- troubles touchant les nerfs de la tête et du cou, tels que troubles visuels, difficulté à exécuter les mouvements du visage, difficulté à entendre et difficulté à avaler (troubles des nerfs crâniens)

Certains effets secondaires ont été observés plus souvent chez les enfants et les adolescents, y compris les suivants :

- écoulement nasal (rhinite)
- faible taux de phosphore dans le sang (hypophosphatémie), faible taux de calcium dans le sang (hypocalcémie)
- saignements de nez (épistaxis)
- taux élevé de lactate déshydrogénase (une enzyme) dans le sang

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			
Syndrome de libération des cytokines et réactions à la perfusion (fièvre, fatigue ou faiblesse, étourdissements, maux de tête, baisse de la tension artérielle, nausées, vomissements, frissons, enflure du visage, respiration sifflante ou difficulté à respirer et éruption cutanée)		✓	
Infections (fièvre, courbatures, sensation de fatigue, toux)		✓	
COURANT			
Syndrome de lyse tumorale (complications survenant après le traitement anticancéreux et menant à une augmentation des taux sanguins de potassium, d'acide urique et de phosphore et à une diminution du taux sanguin de calcium)		✓	
Troubles neurologiques, y compris syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (convulsions, difficulté à parler ou trouble de l'élocution, perte de connaissance, confusion et désorientation, perte d'équilibre)		✓	
PEU COURANT			
Syndrome de fuite capillaire (trouble causant une fuite de liquide hors des petits vaisseaux sanguins vers les tissus environnants)		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada en :

- visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour vous informer sur la façon de faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur; ou en
- téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage

BLINCYTO sera préparé par un professionnel de la santé dans un sac pour perfusion intraveineuse. Les sacs contenant BLINCYTO pour perfusion intraveineuse seront conservés au réfrigérateur, à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, durant une période allant jusqu'à 10 jours (sacs sans agent de conservation) ou jusqu'à 14 jours (avec agent de conservation).

Ne jetez aucune quantité de BLINCYTO dans les ordures ménagères. Demandez à votre professionnel de la santé comment vous débarrasser de BLINCYTO et des fournitures usagées.

Garder hors de la vue et de la portée des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de BLINCYTO :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) et le site Web du fabricant (www.amgen.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-866-502-6436.

Ce dépliant a été rédigé par Amgen Canada Inc.

Dernière révision : 26 avril 2024