ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

BLINCYTO 38,5 microgrammes poudre pour solution à diluer et solution pour solution pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de poudre contient 38,5 microgrammes de blinatumomab.

La reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables aboutit à une concentration finale de blinatumomab de 12,5 microgrammes/mL.

Le blinatumomab est produit à partir de cellules ovariennes de hamster chinois par la technique de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer et solution pour solution pour perfusion.

Poudre de BLINCYTO (poudre pour solution à diluer) : Poudre de couleur blanche à blanc cassé.

Solution (stabilisant) : Solution limpide, incolore à légèrement jaune de pH 7,0.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

BLINCYTO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B exprimant le CD19 en rechute ou réfractaire. Les patients présentant une LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie positif doivent être en échec d'au moins deux traitements avec inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) et n'avoir aucune autre option de traitement.

BLINCYTO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant une LAL à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif en première ou seconde rémission complète avec une maladie résiduelle minimale (MRD) supérieure ou égale à 0,1 %.

BLINCYTO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients pédiatriques à partir de l'âge de 1 mois, présentant une LAL à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif, réfractaire ou en rechute après au moins deux traitements antérieurs ou en rechute après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques antérieure.

BLINCYTO est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients pédiatriques à partir de l'âge de 1 mois, présentant une LAL à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif en première rechute à haut risque dans le cadre du traitement de consolidation (voir rubrique 4.2).

BLINCYTO est indiqué en monothérapie dans le cadre du traitement de consolidation des patients adultes nouvellement diagnostiqués atteints d'une LAL à précurseurs B exprimant le CD19 avec chromosome Philadelphie négatif.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans le traitement des hémopathies malignes. Les patients traités par BLINCYTO doivent recevoir la brochure éducationnelle destinée aux patients et au personnel accompagnant, ainsi que la carte patient.

Pour le traitement de la LAL à précurseurs B en rechute ou réfractaire, l'hospitalisation est recommandée pour l'instauration du traitement au minimum pendant les 9 premiers jours du premier cycle et les 2 premiers jours du deuxième cycle.

Pour le traitement de la LAL à précurseurs B avec MRD positive et chromosome Philadelphie négatif, l'hospitalisation est recommandée au minimum pendant les 3 premiers jours du premier cycle et les 2 premiers jours des cycles suivants.

Pour le traitement de la LAL à précurseurs B lors de la phase de consolidation, l'hospitalisation est recommandée pendant les 3 premiers jours du premier cycle et les 2 premiers jours du deuxième cycle.

Chez les patients présentant ou ayant des antécédents d'atteinte du système nerveux central (SNC) cliniquement significative (voir rubrique 4.4), l'hospitalisation est recommandée au minimum pendant les 14 premiers jours du premier cycle. Lors du second cycle, l'hospitalisation est recommandée au minimum pendant 2 jours et l'évaluation clinique doit être basée sur la tolérance à BLINCYTO lors du premier cycle. Une attention particulière doit être exercée, car des cas d'apparition tardive de premiers événements neurologiques ont été observés.

Pour toutes les initiations des cycles ultérieurs et les reprises de traitement (par exemple si le traitement a été interrompu pendant 4 heures ou plus), la surveillance par un professionnel de santé ou une hospitalisation est recommandée.

<u>Posologie</u>

LAL à précurseurs B en rechute ou réfractaire

Les patients présentant une LAL à précurseurs B en rechute ou réfractaire peuvent recevoir 2 cycles de traitement. Un cycle de traitement est constitué de 28 jours (4 semaines) de perfusion continue. Chaque cycle de traitement est séparé par une période de repos sans traitement de 14 jours (2 semaines).

Les patients qui ont obtenu une rémission complète (RC/RCh*) après 2 cycles de traitement peuvent recevoir jusqu'à 3 cycles supplémentaires de traitement de consolidation par BLINCYTO, sur la base d'une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque.

La dose journalière recommandée est calculée en fonction du poids corporel (voir tableau 1). Les patients pesant 45 kg ou plus reçoivent une dose fixe et, pour les patients pesant moins de 45 kg, la dose est calculée en fonction de la surface corporelle (SC).

Tableau 1. Dose recommandée de BLINCYTO en cas de LAL à précurseurs B en rechute ou réfractaire

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

Recommandations concernant la prémédication et les traitements additionnels

Chez les patients adultes, une injection par voie intraveineuse de 20 mg de dexaméthasone doit être administrée 1 heure avant le début de chaque cycle de traitement par BLINCYTO.

Chez les patients pédiatriques, une dose de 10 mg/m^2 (sans dépasser 20 mg) de dexaméthasone doit être administrée par voie orale ou intraveineuse 6 à 12 heures avant le début du traitement par BLINCYTO (cycle 1, jour 1). Une dose de 5 mg/m^2 de dexaméthasone doit ensuite être administrée par voie orale ou intraveineuse dans les 30 minutes précédant le début du traitement par BLINCYTO (cycle 1, jour 1).

L'utilisation d'un antipyrétique (par exemple paracétamol) est recommandée pour diminuer la fièvre pendant les 48 premières heures de chaque cycle de traitement.

Une chimioprophylaxie intrathécale est recommandée avant et pendant le traitement par BLINCYTO pour prévenir une rechute neuro-méningée de la LAL.

Traitement de pré-phase chez les patients ayant une charge tumorale élevée

Chez les patients ayant un taux de blastes leucémiques médullaires ≥ 50 % ou un taux de blastes leucémiques dans le sang périphérique > 15 000/microlitre, traiter par la dexaméthasone (sans dépasser 24 mg/jour).

LAL à précurseurs B avec MRD positive

Lorsque l'utilisation de BLINCYTO est envisagée comme traitement de la LAL à précurseurs B avec MRD positive et chromosome Philadelphie négatif, une MRD quantifiable doit être confirmée par une méthode validée avec une sensibilité minimale de 10^{-4} (voir rubrique 5.1). Le test clinique de la MRD, indépendamment du choix de la technique, doit être effectué par un laboratoire qualifié et expérimenté avec cette technique, conformément à des directives techniques bien établies.

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

traitement doivent être évalués par le médecin traitant. Voir le tableau 2 pour la dose journalière recommandée.

Tableau 2. Dose recommandée de BLINCYTO pour les patients adultes présentant une LAL à précurseurs B avec MRD positive

Poids corporel	Cycle(s) de traitement	
	Jours 1 à 28	**Jours 29 à 42**
Supérieur ou égal à 45 kg *(dose fixe)*	28 microgrammes/jour	Période de repos sans traitement de 14 jours
Inférieur à 45 kg *(dose selon la SC)*	15 microgrammes/m^2/jour *(sans dépasser 28 microgrammes/jour)*	Période de repos sans traitement de 14 jours

Recommandations concernant la prémédication et les traitements additionnels

Une injection par voie intraveineuse de 100 mg de prednisone ou un traitement équivalent (par exemple 16 mg de dexaméthasone) doit être administré 1 heure avant le début de chaque cycle de traitement par BLINCYTO.

L'utilisation d'un antipyrétique (par exemple paracétamol) est recommandée pour diminuer la fièvre pendant les 48 premières heures de chaque cycle de traitement.

Une chimioprophylaxie intrathécale est recommandée avant et pendant le traitement par BLINCYTO pour prévenir une rechute neuro-méningée de la LAL.

LAL à précurseurs B en phase de consolidation

BLINCYTO est administré en perfusion intraveineuse continue délivrée à un débit constant à l'aide d'une pompe à perfusion. Un cycle de traitement est constitué de 28 jours (4 semaines) de perfusion continue suivi par une période de repos sans traitement de 14 jours (2 semaines). Les patients peuvent recevoir jusqu'à 4 cycles de traitement de consolidation par BLINCYTO.

Voir le tableau 3 pour la dose journalière recommandée en fonction du poids corporel pour les adultes. Les patients pesant 45 kg ou plus reçoivent une dose fixe et, pour les patients pesant moins de 45 kg, la dose est calculée en fonction de la surface corporelle (SC).

Tableau 3. Dose recommandée de BLINCYTO en cas de LAL à précurseurs B chez les adultes en phase de consolidation

Poids corporel	Cycles de consolidation (Cycles 1 à 4)	
	Jours 1 à 28	**Jours 29 à 42**
Supérieur ou égal à 45 kg *(dose fixe)*	28 microgrammes/jour	Période de repos sans traitement de 14 jours
Inférieur à 45 kg *(dose selon la SC)*	15 microgrammes/m^2/jour *(sans dépasser 28 microgrammes/jour)*	Période de repos sans traitement de 14 jours

LAL à précurseurs B en première rechute à haut risque

Les patients pédiatriques présentant une LAL à précurseurs B en première rechute à haut risque peuvent recevoir 1 cycle de traitement par BLINCYTO après l'induction et 2 blocs de chimiothérapie de consolidation. Un seul cycle de traitement représente 28 jours (4 semaines) de perfusion continue. Voir le tableau 4 pour la dose journalière recommandée en fonction du poids corporel chez les patients pédiatriques.

Tableau 4. Dose recommandée de BLINCYTO pour les patients pédiatriques présentant une LAL à précurseurs B en première rechute à haut risque après l'induction de la chimiothérapie

Un cycle de consolidation	**Poids corporel supérieur ou égal à 45 kg** ***(dose fixe)***	**Poids corporel inférieur à 45 kg** ***(dose selon la SC)***
Jours 1 à 28	28 microgrammes/jour	15 microgrammes/m^2/jour *(sans dépasser 28 microgrammes/jour)*

Recommandations concernant la prémédication et les traitements additionnels

Chez les patients adultes, une injection par voie intraveineuse de 20 mg de dexaméthasone doit être administrée dans l'heure qui précède le début de chaque cycle de traitement par BLINCYTO.

Chez les patients pédiatriques, une dose de 5 mg/m^2 (sans dépasser 20 mg) de dexaméthasone doit être administrée avant la première dose de BLINCYTO au cours du premier cycle et au moment de réinstaurer une perfusion après une interruption de 4 heures ou plus dans le premier cycle.

Une chimioprophylaxie intrathécale est recommandée avant et pendant le traitement par BLINCYTO pour prévenir une rechute neuro-méningée de la LAL.

Adaptations posologiques

L'arrêt temporaire ou définitif, le cas échéant, du traitement par BLINCYTO doit être envisagé en cas de survenue des toxicités sévères (grade 3) ou engageant le pronostic vital (grade 4) suivantes (voir rubrique 4.4) : syndrome de relargage de cytokines, syndrome de lyse tumorale, toxicité neurologique, élévation des enzymes hépatiques et toutes autres toxicités cliniquement pertinentes.

Si l'interruption du traitement après un effet indésirable n'excède pas 7 jours, poursuivre le même cycle jusqu'à un total de 28 jours de perfusion en incluant les jours avant et après l'interruption de ce cycle. Si le traitement est interrompu pendant plus de 7 jours en raison d'un effet indésirable, démarrer un nouveau cycle. Si la toxicité n'est pas résolue en 14 jours, arrêter définitivement le traitement par BLINCYTO, à l'exception des cas décrits différemment dans le tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5. Adaptation de la dose de BLINCYTO

Toxicité	**Grade***	**Conduite à tenir chez les patients pesant 45 kg ou plus**	**Conduite à tenir chez les patients pesant moins de 45 kg**
Syndrome de relargage de cytokines, syndrome de lyse tumorale	Grade 3	Interrompre l'administration de BLINCYTO jusqu'à résolution, puis reprendre le traitement par BLINCYTO à la dose de 9 microgrammes/jour. Augmenter à 28 microgrammes/jour après 7 jours si la toxicité ne réapparaît pas.	Interrompre l'administration de BLINCYTO jusqu'à résolution, puis reprendre le traitement par BLINCYTO à la dose de 5 microgrammes/m^2/jour. Augmenter à 15 microgrammes/m^2/jour après 7 jours si la toxicité ne réapparaît pas.
	Grade 4	Arrêter définitivement le traitement par BLINCYTO.	Arrêter définitivement le traitement par BLINCYTO.

Toxicité	Grade*	Conduite à tenir chez les patients pesant 45 kg ou plus	Conduite à tenir chez les patients pesant moins de 45 kg
Toxicité neurologique	Convulsions	Arrêter définitivement le traitement par BLINCYTO en cas de survenue de plus d'une série de convulsions.	Arrêter définitivement le traitement par BLINCYTO en cas de survenue de plus d'une série de convulsions.
	Grade 3	Interrompre l'administration de BLINCYTO jusqu'à ce que la toxicité soit de grade ≤ 1 (légère) pendant au moins 3 jours, puis reprendre le traitement par BLINCYTO à la dose de 9 microgrammes/jour. Augmenter à 28 microgrammes/jour après 7 jours si la toxicité ne réapparaît pas. Pour la reprise du traitement, réaliser une prémédication avec une dose de 24 mg de dexaméthasone. Ensuite réduire la dexaméthasone par étapes sur 4 jours. Si la toxicité est survenue à la dose de 9 microgrammes/jour ou si elle n'est pas résolue en 7 jours, arrêter définitivement le traitement par BLINCYTO.	Interrompre l'administration de BLINCYTO jusqu'à ce que la toxicité soit de grade ≤ 1 (légère) pendant au moins 3 jours, puis reprendre le traitement par BLINCYTO à la dose de 5 microgrammes/m^2/jour. Augmenter à 15 microgrammes/-m^2/jour après 7 jours si la toxicité ne réapparaît pas. Si la toxicité est survenue à la dose de 5 microgrammes/m^2/jour ou si elle n'est pas résolue en 7 jours, arrêter définitivement le traitement par BLINCYTO.
	Grade 4	Arrêter définitivement le traitement par BLINCYTO.	Arrêter définitivement le traitement par BLINCYTO.
Élévation des enzymes hépatiques	Grade 3	Si cliniquement pertinent, interrompre l'administration de BLINCYTO jusqu'à ce que la toxicité soit de grade ≤ 1 (légère), puis reprendre le traitement par BLINCYTO à la dose de 9 microgrammes/jour. Augmenter à 28 microgrammes/jour après 7 jours si la toxicité ne réapparaît pas.	Si cliniquement pertinent, interrompre l'administration de BLINCYTO jusqu'à ce que la toxicité soit de grade ≤ 1 (légère), puis reprendre le traitement par BLINCYTO à la dose de 5 micro-grammes/m^2/jour. Augmenter à 15 microgrammes/m^2/jour après 7 jours si la toxicité ne réapparaît pas.
	Grade 4	Envisager l'arrêt définitif du traitement par BLINCYTO.	Envisager l'arrêt définitif du traitement par BLINCYTO.
Autres effets indésirables cliniquement pertinents (selon l'appréciation du médecin traitant)	Grade 3	Interrompre l'administration de BLINCYTO jusqu'à ce que la toxicité soit de grade ≤ 1 (légère), puis reprendre le traitement par BLINCYTO à la dose de 9 microgrammes/jour. Augmenter à 28 microgrammes/jour après 7 jours si la toxicité ne réapparaît pas.	Interrompre l'administration de BLINCYTO jusqu'à ce que la toxicité soit de grade ≤ 1 (légère), puis reprendre le traitement par BLINCYTO à la dose de 5 microgrammes/m^2/jour. Augmenter à 15 micro-grammes/m^2/jour après 7 jours si la toxicité ne réapparaît pas.
	Grade 4	Envisager l'arrêt définitif du traitement par BLINCYTO.	Envisager l'arrêt définitif du traitement par BLINCYTO.

* D'après les critères de terminologie communs pour les événements indésirables (CTCAE) version 4.0 du National Cancer Institute (NCI). Grade 3 = effet indésirable sévère et grade 4 = effet indésirable engageant le pronostic vital.

Populations particulières

Patients âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (≥ 65 ans), voir rubrique 5.1. L'expérience avec BLINCYTO chez les patients ≥ 75 ans est limitée.

Insuffisance rénale

D'après les données de pharmacocinétique, une adaptation posologique n'est pas nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubrique 5.2). La sécurité et l'efficacité de BLINCYTO n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Insuffisance hépatique

D'après les données de pharmacocinétique, aucun effet de la fonction hépatique initiale sur l'exposition au blinatumomab n'est attendu et une adaptation de la dose initiale n'est pas nécessaire (voir rubrique 5.2). La sécurité et l'efficacité de BLINCYTO n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Population pédiatrique

L'expérience avec BLINCYTO chez les enfants âgés de moins de 1 an est limitée. Les données actuellement disponibles chez l'enfant sont décrites aux rubriques 4.8 et 5.1.

Mode d'administration

BLINCYTO est destiné à une administration par voie intraveineuse.

Pour les instructions concernant la manipulation et la préparation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

Administrer BLINCYTO en perfusion intraveineuse continue délivrée à un débit constant à l'aide d'une pompe à perfusion pendant une durée allant jusqu'à 96 heures. La pompe doit être programmable, verrouillable, non élastomérique et équipée d'une alarme.

Le volume initial (270 mL) est supérieur au volume administré au patient (240 mL) afin de prendre en compte l'amorçage de la tubulure intraveineuse et pour faire en sorte que le patient reçoive la totalité de la dose de BLINCYTO.

Perfuser la solution pour perfusion finale de BLINCYTO préparée en suivant les instructions figurant sur l'étiquette de la pharmacie collée sur la poche préparée, selon l'un des débits constants de perfusion suivants :

- Débit de perfusion de 10 mL/h pendant une durée de 24 heures
- Débit de perfusion de 5 mL/h pendant une durée de 48 heures
- Débit de perfusion de 3,3 mL/h pendant une durée de 72 heures
- Débit de perfusion de 2,5 mL/h pendant une durée de 96 heures

Administrer la solution pour perfusion finale de BLINCYTO préparée en utilisant une tubulure intraveineuse équipée d'un filtre en ligne de 0,2 micron, stérile, apyrogène, à faible pouvoir de fixation protéique.

Remarque importante : Ne pas purger la tubulure de BLINCYTO, en particulier lors du remplacement de la poche à perfusion. Effectuer une purge au moment du remplacement de la poche ou à la fin de la perfusion peut entraîner l'administration d'une dose excessive et la survenue de complications

associées. En cas d'administration au moyen d'un cathéter veineux multi-voies, BLINCYTO doit être perfusé sur une voie dédiée.

La durée de perfusion doit être choisie par le médecin traitant en tenant compte de la fréquence de changement de la poche à perfusion et du poids du patient. La dose thérapeutique cible de BLINCYTO délivrée ne change pas.

Changement de la poche à perfusion

Pour des raisons de stérilité, la poche à perfusion doit être changée au moins toutes les 96 heures par un professionnel de santé.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Événements neurologiques

Des événements neurologiques incluant des événements fatals ont été observés. Les événements neurologiques de grade ≥ 3 (sévères ou engageant le pronostic vital) (CTCAE version 4.0) survenus suite à l'initiation de l'administration du blinatumomab incluaient : encéphalopathie, crises convulsives, troubles de l'élocution, troubles de la conscience, confusion et désorientation, et troubles de la coordination et de l'équilibre. Chez les patients ayant présenté un événement neurologique, le délai médian de survenue du premier événement n'excédait pas les 2 premières semaines de traitement ; les événements se sont majoritairement résolus après l'interruption du traitement et n'ont entraîné que peu fréquemment l'arrêt définitif du traitement par BLINCYTO.

Les patients âgés peuvent être plus susceptibles de présenter des événements neurologiques graves tels que troubles cognitifs, encéphalopathie et confusion.

Un taux plus élevé d'événements neurologiques (tels que tremblements, sensations vertigineuses, état confusionnel, encéphalopathie et ataxie) a été observé chez les patients ayant des antécédents médicaux de signes et symptômes neurologiques (tels que sensations vertigineuses, hypoesthésie, hyporéflexie, tremblements, dysesthésie, paresthésie et troubles de la mémoire). Chez ces patients, le délai médian de survenue du premier événement neurologique n'excédait pas le premier cycle de traitement.

L'expérience chez les patients présentant ou ayant des antécédents de pathologie cliniquement significative du SNC (par exemple épilepsie, crises convulsives, parésie, aphasie, accident vasculaire cérébral, atteintes cérébrales sévères, démence, maladie de Parkinson, syndrome cérébelleux, syndrome cérébral organique et psychoses) est limitée du fait qu'ils étaient exclus des études cliniques. Le taux d'événements neurologiques pourrait être plus élevé dans cette population. Les bénéfices potentiels du traitement doivent être attentivement évalués au regard du risque d'événements neurologiques et une attention accrue doit être exercée lorsque BLINCYTO est administré à ces patients.

L'expérience avec le blinatumomab chez les patients présentant une LAL active, documentée et propagée au SNC ou au liquide céphalo-rachidien (LCR) est limitée. Cependant, des patients ont été traités par le blinatumomab dans des études cliniques après élimination complète des blastes présents

dans le LCR par une thérapie spécifique du SNC (telle qu'une chimiothérapie intrathécale). Par conséquent, une fois le LCR exempt de blastes, le traitement par BLINCYTO peut être initié.

Il est recommandé qu'un examen neurologique soit réalisé chez les patients avant d'initier le traitement par BLINCYTO et que les patients soient surveillés pour détecter les signes et symptômes d'événements neurologiques (par exemple test d'écriture). La prise en charge de ces signes et symptômes jusqu'à leur résolution peut nécessiter une interruption temporaire ou l'arrêt définitif du traitement par BLINCYTO (voir rubrique 4.2). En cas de crises convulsives, une prophylaxie secondaire par des médicaments anticonvulsivants appropriés (par exemple lévétiracétam) est recommandée.

Infections

Des infections graves incluant sepsis, pneumonies, bactériémies, infections opportunistes et infections au niveau du site du cathéter, dont certaines engageant le pronostic vital ou fatales, ont été observées chez des patients recevant le blinatumomab. L'incidence des infections graves était plus élevée chez les patients adultes ayant un score de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) initial de 2 que chez les patients ayant un score de performance ECOG < 2. L'expérience avec BLINCYTO chez les patients présentant une infection active non contrôlée est limitée.

Les patients recevant BLINCYTO doivent être surveillés pour détecter les signes et symptômes d'infection et traités de façon appropriée. La prise en charge des infections peut nécessiter une interruption temporaire ou l'arrêt définitif du traitement par BLINCYTO (voir rubrique 4.2).

Syndrome de relargage de cytokines et réactions à la perfusion

Un syndrome de relargage de cytokines (SRC), pouvant engager le pronostic vital ou être fatal (grade ≥ 4), a été rapporté chez des patients recevant BLINCYTO (voir rubrique 4.8).

Les effets indésirables graves pouvant être des signes et symptômes de SRC étaient : fièvre, asthénie, céphalées, hypotension, augmentation de la bilirubine totale et nausées ; ces événements ont entraîné peu fréquemment l'arrêt définitif du traitement par BLINCYTO. Le délai médian de survenue d'un événement de SRC était de 2 jours. Les patients doivent être surveillés étroitement pour détecter des signes ou symptômes de ces événements.

Une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) et un syndrome de fuite capillaire (SFC, par exemple hypotension, hypoalbuminémie, œdème et hémoconcentration) ont été associés fréquemment au SRC (voir rubrique 4.8). Les patients présentant un syndrome de fuite capillaire doivent être pris en charge immédiatement.

Un syndrome d'activation macrophagique (SAM)/histiocytose hémophagocytaire a été rapporté peu fréquemment dans le contexte d'un SRC.

Le tableau clinique des réactions à la perfusion ne permet pas toujours de les distinguer des manifestations du SRC (voir rubrique 4.8). Les réactions à la perfusion ont été généralement rapides, survenant dans les 48 heures après le début de la perfusion. Chez certains patients toutefois, les réactions à la perfusion ont été plus tardives ou sont survenues lors des cycles ultérieurs. Les patients doivent être surveillés étroitement pour détecter les réactions à la perfusion, en particulier au début des premier et deuxième cycles de traitement et traités de façon appropriée. L'utilisation d'antipyrétique (par exemple paracétamol) est recommandée pour aider à diminuer la fièvre pendant les 48 premières heures de chaque cycle. Afin de réduire le risque de SRC, il est important d'initier le traitement par BLINCYTO (cycle 1, jours 1 à 7) à la dose initiale recommandée en rubrique 4.2.

La prise en charge de ces événements peut nécessiter une interruption temporaire ou l'arrêt définitif du traitement par BLINCYTO (voir rubrique 4.2).

Syndrome de lyse tumorale

Un syndrome de lyse tumorale (SLT), pouvant engager le pronostic vital ou être fatal (grade ≥ 4), a été observé chez des patients recevant BLINCYTO.

Des mesures prophylactiques appropriées incluant une hydratation intensive et un traitement hypo-uricémiant (tel que l'allopurinol ou la rasburicase) doivent être prises pour prévenir et traiter un SLT pendant le traitement par BLINCYTO, en particulier chez les patients présentant une leucocytose élevée ou une charge tumorale élevée. Les patients doivent être étroitement surveillés pour détecter des signes ou symptômes de SLT, avec notamment une surveillance de la fonction rénale et de l'équilibre hydrique pendant les 48 premières heures suivant la première perfusion. Dans les études cliniques, l'incidence de SLT était accrue chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée par rapport aux patients présentant une insuffisance rénale légère ou ayant une fonction rénale normale. La prise en charge de ces événements peut nécessiter une interruption temporaire ou l'arrêt définitif du traitement par BLINCYTO (voir rubrique 4.2).

Neutropénie et neutropénie fébrile

Des cas de neutropénie et de neutropénie fébrile, dont certains engageant le pronostic vital, ont été observés chez des patients recevant BLINCYTO. Les paramètres biologiques (incluant, mais de façon non exhaustive, les taux de leucocytes et de polynucléaires neutrophiles) doivent être surveillés en routine pendant la perfusion de BLINCYTO, en particulier pendant les 9 premiers jours du premier cycle, et les anomalies traitées de façon appropriée.

Élévation des enzymes hépatiques

Le traitement par BLINCYTO a été associé à des élévations transitoires des enzymes hépatiques. Dans la majorité des cas, les événements ont été observés au cours de la première semaine suivant l'initiation du traitement et n'ont pas nécessité l'interruption ou l'arrêt définitif du traitement par BLINCYTO (voir rubrique 4.8).

Les taux d'alanine aminotransférase (ALAT), d'aspartate aminotransférase (ASAT), de gamma-glutamyl transférase (GGT) et de bilirubinémie totale doivent être contrôlés avant le début du traitement et pendant le traitement par BLINCYTO, en particulier pendant les 48 premières heures des 2 premiers cycles. La prise en charge de ces événements peut nécessiter une interruption temporaire ou l'arrêt définitif du traitement par BLINCYTO (voir rubrique 4.2).

Pancréatite

Des cas de pancréatite engageant le pronostic vital ou fatals ont été rapportés chez des patients traités par BLINCYTO dans le cadre des études cliniques et depuis la commercialisation. Des traitements par corticoïdes à forte dose ont pu contribuer dans certains cas à la survenue de pancréatite.

Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter l'apparition de signes et symptômes de pancréatite. Le diagnostic repose sur un examen clinique du patient, un dosage de l'amylase et la lipase sériques et une imagerie abdominale, telle que l'échographie et autres techniques diagnostiques appropriées. La prise en charge de l'évènement pancréatite peut nécessiter une interruption temporaire ou l'arrêt définitif du traitement par BLINCYTO (voir rubrique 4.2).

Leucoencéphalopathie incluant leucoencéphalopathie multifocale progressive

Des anomalies de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale montrant une leucoencéphalopathie ont été observées chez des patients traités par BLINCYTO, en particulier chez des patients ayant reçu antérieurement une irradiation crânienne et une chimiothérapie antileucémique (incluant le méthotrexate à dose élevée par voie systémique ou la cytarabine par voie intrathécale). La signification clinique de ces anomalies de l'imagerie n'est pas connue.

Compte tenu de la possibilité de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), les patients doivent être surveillés pour détecter des signes et symptômes. En cas d'événements suspects, la consultation d'un neurologue, une IRM cérébrale et une analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR) doivent être envisagées, voir rubrique 4.8.

CD19 négatif en rechute

Une LAL à précurseurs B avec CD19 négatif a été signalée chez des patients en rechute recevant BLINCYTO. Une attention particulière doit être accordée à l'évaluation de l'expression de CD19 au moment de l'analyse de la moelle osseuse.

Changement de lignée d'une LAL en leucémie aiguë myéloïde (LAM)

Un changement de lignée d'une LAL en LAM a rarement été observé chez des patients en rechute recevant BLINCYTO, y compris chez ceux ne présentant pas d'anomalies immunophénotypiques et/ou cytogénétiques lors du diagnostic initial. Tous les patients en rechute doivent être surveillés de façon à détecter la présence d'une LAM.

Vaccinations

L'innocuité de la vaccination avec des vaccins à virus vivant pendant ou après le traitement par BLINCYTO n'a pas été étudiée. La vaccination avec des vaccins à virus vivant n'est pas recommandée pendant au moins les 2 semaines précédant le début du traitement par BLINCYTO, pendant le traitement et jusqu'à la récupération d'un taux normal de lymphocytes B après le dernier cycle de traitement.

Compte tenu de la possibilité de déplétion en cellules B chez les nouveau-nés suite à l'exposition au blinatumomab pendant la grossesse, les nouveau-nés doivent être surveillés pour détecter une déplétion en cellules B et les vaccinations avec des vaccins à virus vivant doivent être reportées jusqu'à la récupération du nombre de cellules B du nourrisson (voir rubrique 4.6).

Contraception

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par BLINCYTO et pendant au moins 48 heures après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.6).

Erreurs médicamenteuses

Des erreurs médicamenteuses ont été observées lors du traitement par BLINCYTO. Il est très important de suivre scrupuleusement les instructions pour la préparation (y compris la reconstitution et la dilution) et l'administration afin de minimiser les erreurs médicamenteuses (incluant sous-dosage et surdosage) (voir rubrique 4.2).

Excipients à effet notoire

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium pour une durée de perfusion de 24 heures, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude formelle d'interaction n'a été réalisée. Les résultats d'un test *in vitro* sur des hépatocytes humains semblent indiquer que le blinatumomab n'a pas d'effet sur les activités enzymatiques des CYP450.

L'instauration du traitement par BLINCYTO est responsable d'un relargage transitoire de cytokines pendant les premiers jours du traitement, ce qui peut inhiber les enzymes CYP450. Chez les patients

recevant des médicaments qui sont des substrats du CYP450 et des protéines de transport, avec une marge thérapeutique étroite, les effets indésirables (par exemple warfarine) et les concentrations du médicament (par exemple ciclosporine) doivent être surveillés pendant cette période. La dose du médicament concomitant doit être adaptée si nécessaire.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par le blinatumomab et pendant au moins 48 heures après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

Grossesse

Aucune étude de toxicité sur la reproduction avec le blinatumomab n'a été réalisée. Dans une étude de toxicité sur le développement embryo-fœtal réalisée chez la souris, la molécule murine de substitution a traversé la barrière placentaire et n'a pas induit d'embryotoxicité ou de tératogénicité (voir rubrique 5.3). Les déplétions attendues en cellules B et T ont été observées chez les souris gestantes, mais les effets hématologiques n'ont pas été évalués chez les fœtus.

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du blinatumomab chez les femmes enceintes.

Le blinatumomab ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que le bénéfice potentiel soit supérieur au risque potentiel pour le fœtus.

En cas d'exposition durant la grossesse, une déplétion en cellules B peut être attendue chez les nouveau-nés compte tenu des propriétés pharmacologiques du produit. Par conséquent, les nouveau-nés doivent être surveillés pour détecter une déplétion en cellules B et les vaccinations avec des vaccins à virus vivant doivent être reportées jusqu'à la récupération du nombre de cellules B du nourrisson (voir rubrique 4.4).

Allaitement

L'excrétion du blinatumomab dans le lait maternel ou de ses métabolites n'est pas connue. D'après ses propriétés pharmacologiques, un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Par conséquent, par mesure de précaution, l'allaitement est contre-indiqué pendant le traitement par le blinatumomab et pendant au moins 48 heures après l'arrêt du traitement.

Fertilité

Les effets du blinatumomab sur la fertilité n'ont pas été étudiés. Dans les études de toxicologie de 13 semaines menées avec la molécule murine de substitution, aucun effet indésirable sur les organes reproducteurs mâles ou femelles n'a été observé (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le blinatumomab a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Une confusion et une désorientation, des troubles de la coordination et de l'équilibre, des crises convulsives et des troubles de la conscience peuvent survenir (voir rubrique 4.4). Compte tenu de la possibilité d'événements neurologiques, les patients recevant le blinatumomab doivent s'abstenir de conduire ou d'exercer des professions ou activités à risque telles que la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines lourdes ou potentiellement dangereuses pendant l'administration du blinatumomab. Les patients doivent être avertis qu'ils peuvent développer des événements neurologiques.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables présentés dans cette rubrique ont été identifiés dans des études cliniques réalisées chez des patients présentant une LAL à précurseurs B (N = 1 045).

Les effets indésirables les plus graves qui peuvent survenir pendant le traitement par le blinatumomab sont : infections (22,6 %), événements neurologiques (12,2 %), neutropénie/neutropénie fébrile (9,1 %), syndrome de relargage de cytokines (2,7 %) et syndrome de lyse tumorale (0,8 %).

Les effets indésirables les plus fréquents ont été : fièvre (70,8 %), infections à pathogène non précisé (41,4 %), réactions liées à la perfusion (33,4 %), céphalées (32,7 %), nausées (23,9 %), anémie (23,3 %), thrombopénie (21,6 %), œdème (21,4 %), neutropénie (20,8 %), neutropénie fébrile (20,4 %), diarrhée (19,7 %), vomissements (19,0 %), rash (18,0 %), enzymes hépatiques augmentées (17,2 %), toux (15,0 %), infections bactériennes (14,1 %), tremblements (14,1 %), syndrome de relargage de cytokines (13,8 %), leucopénie (13,8 %), constipation (13,5 %), immunoglobulines diminuées (13,4 %), infections virales (13,3 %), hypotension (13,0 %), douleurs dorsales (12,5 %), frissons (11,7 %), douleurs abdominales (10,6 %), tachycardie (10,6 %), insomnie (10,4 %), douleurs dans les extrémités (10,1 %) et infections fongiques (9,6 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et catégorie de fréquence. Les catégories de fréquence ont été déterminées à partir du taux d'incidence brut rapporté pour chaque effet indésirable dans des études cliniques réalisées chez des patients atteints de LAL à précurseurs B (N = 1 045). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de système d'organes MedDRA	**Très fréquent (≥ 1/10)**	**Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)**	**Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)**
Infections et infestations	Infections bactériennes[a, b] Infections virales[a, b] Infections à pathogène non précisé[a, b]	Sepsis Pneumonie Infections fongiques[a, b]	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie fébrile Anémie[1] Neutropénie[2] Thrombopénie[3] Leucopénie[4]	Leucocytose[5] Lymphopénie[6]	Lymphadénopathie Histiocytose hémophagocytaire
Affections du système immunitaire	Syndrome de relargage de cytokines[a]	Hypersensibilité	Tempête cytokinique
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Syndrome de lyse tumorale	
Affections psychiatriques[a]	Insomnie	État confusionnel Désorientation	

Classe de système d'organes MedDRA	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)
Affections du système nerveux[a]	Céphalées Tremblement	Encéphalopathie Aphasie Paresthésies Convulsions Troubles cognitifs Troubles de la mémoire Sensation vertigineuse Somnolence Hypoesthésie Affections des nerfs crâniens[b] Ataxie	Trouble de la parole
Affections cardiaques	Tachycardie[7]		
Affections vasculaires	Hypotension[8] Hypertension[9]	Bouffée congestive	Syndrome de fuite capillaire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	Dyspnée Toux productive Insuffisance respiratoire Respiration sifflante	Dyspnée d'effort Insuffisance respiratoire aiguë
Affections gastro-intestinales	Nausées Diarrhée Vomissements Constipation Douleurs abdominales		Pancréatite[a]
Affections hépatobiliaires		Hyperbilirubinémie[a, 10]	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash[11]		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleurs dorsales Douleurs dans les extrémités	Douleurs osseuses	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre[12] Frissons Œdème[13]	Douleur thoracique[14] Douleur	
Investigations	Enzymes hépatiques augmentées[a, 15] Immunoglobulines diminuées[16]	Prise de poids Phosphatases alcalines sanguines augmentées	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Réactions liées à la perfusion[17]		

[a] Des informations supplémentaires sont présentées dans la section « Description de certains effets indésirables ».
[b] Groupes de termes de haut niveau MedDRA (MedDRA version 23.0).

Les termes désignant des événements se rapportant au même concept médical ou à la même affection médicale ont été regroupés et rapportés comme un seul effet indésirable dans le tableau ci-dessus. Les termes contribuant aux effets indésirables en question sont indiqués ci-dessous :
[1] Anémie inclut anémie et hémoglobine diminuée.
[2] Neutropénie inclut neutropénie et numération des neutrophiles diminuée.
[3] Thrombopénie inclut numération des plaquettes diminuée et thrombopénie.
[4] Leucopénie inclut leucopénie et numération des globules blancs diminuée.
[5] Leucocytose inclut leucocytose et numération des globules blancs augmentée.
[6] Lymphopénie inclut numération des lymphocytes diminuée et lymphopénie.
[7] Tachycardie inclut tachycardie sinusale, tachycardie supraventriculaire, tachycardie, tachycardie auriculaire et tachycardie ventriculaire.

[8] Hypotension inclut pression artérielle diminuée et hypotension.
[9] Hypertension inclut pression artérielle augmentée et hypertension.
[10] Hyperbilirubinémie inclut bilirubine sanguine augmentée et hyperbilirubinémie.
[11] Rash inclut érythème, rash, rash érythémateux, rash généralisé, rash maculeux, rash maculopapuleux, rash prurigineux, rash au site du cathéter, rash pustuleux, rash génital, rash papuleux et rash vésiculeux.
[12] Fièvre inclut température corporelle augmentée et fièvre.
[13] Œdème inclut œdème de la moelle osseuse, œdème périorbitaire, œdème palpébral, œdème de l'œil, œdème des lèvres, œdème du visage, œdème localisé, œdème généralisé, œdème, œdème périphérique, œdème au site de perfusion, rein œdématié, œdème du scrotum, œdème génital, œdème pulmonaire, œdème laryngé, angio-œdème, œdème péribuccal et lymphœdème.
[14] Douleur thoracique inclut gêne thoracique, douleur thoracique, douleur musculo-squelettique du thorax et douleur thoracique non cardiaque.
[15] Enzymes hépatiques augmentées incluent alanine aminotransférases augmentées, aspartate aminotransférases augmentées, gamma-glutamyl-transférases augmentées, enzymes hépatiques augmentées, élévation des tests hépatiques et transaminases augmentées.
[16] Immunoglobulines diminuées incluent immunoglobulines G sanguines diminuées, immunoglobulines A sanguines diminuées, immunoglobulines M sanguines diminuées, globulines diminuées, hypogammaglobulinémie, hypoglobulinémie et immunoglobulines diminuées.
[17] Réactions liées à la perfusion est un terme composite qui inclut le terme réaction liée à la perfusion et les événements suivants survenant au cours des 48 heures suivant la perfusion et durant ≤ 2 jours : fièvre, syndrome de relargage de cytokines, hypotension, myalgie, insuffisance rénale aiguë, hypertension, rash, tachypnée, gonflement du visage, œdème du visage et rash érythémateux.

Description de certains effets indésirables

Événements neurologiques

Dans l'étude clinique de phase III randomisée (N = 267) et l'étude clinique de phase II à bras unique (N = 189) chez des patients présentant une LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire traités par BLINCYTO, 66,0 % des patients ont présenté un ou plusieurs effets indésirables neurologiques (incluant des troubles psychiatriques), impliquant essentiellement le SNC. Des effets indésirables neurologiques graves et de grade ≥ 3 ont été observés respectivement chez 11,6 % et 12,1 % des patients ; les effets indésirables graves les plus fréquents étaient : encéphalopathie, tremblement, aphasie et état confusionnel. La majorité des événements neurologiques (80,5 %) a été cliniquement réversible et s'est résolue après l'interruption de BLINCYTO. Le délai médian de survenue du premier événement n'excédait pas les 2 premières semaines de traitement. Un cas d'encéphalopathie fatale a été rapporté dans le cadre d'une étude clinique antérieure de phase II à bras unique.

Des événements neurologiques ont été rapportés chez 62,2 % des patients adultes présentant une LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie positif en rechute ou réfractaire (N = 45). Des événements neurologiques graves et de grade ≥ 3 ont chacun été rapportés chez 13,3 % des patients adultes présentant une LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie positif en rechute ou réfractaire.

Des événements neurologiques ont été rapportés chez 71,5 % des patients adultes présentant une LAL à précurseurs B avec MRD positive (N = 137), des événements graves ont été rapportés chez 22,6 % des patients. Des événements de grade ≥ 3 et ≥ 4 ont été rapportés respectivement chez 16,1 % et 2,2 % des patients adultes présentant une LAL à précurseurs B avec MRD positive.

Des événements neurologiques ont été rapportés chez 61,2 % des patients adultes présentant une LAL à précurseur B exprimant le CD19 en phase de consolidation lorsque BLINCYTO était administré en alternance avec la chimiothérapie (N = 147). Des événements de grade ≥ 3 et ≥ 4 ont été rapportés respectivement chez 28,6 % et 2,0 % des patients adultes présentant une LAL à précurseurs B exprimant le CD19 en phase de consolidation.

Pour la prise en charge clinique des événements neurologiques, voir rubrique 4.4.

Infections

Des infections fongiques, bactériennes et virales engageant le pronostic vital ou fatales (grade ≥ 4) ont été rapportées chez des patients traités par BLINCYTO. De plus, des réactivations d'infections virales (par exemple Polyomavirus (BK)) ont été observées dans l'étude clinique de phase II réalisée chez des adultes présentant une LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire. L'incidence des infections graves était plus élevée chez les patients présentant une LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire ayant un score de performance ECOG initial de 2 que chez les patients ayant un score de performance ECOG < 2.

Des infections ont été rapportées chez 34,7 % des patients adultes présentant une LAL à précurseurs B exprimant le CD19 en phase de consolidation lorsque BLINCYTO était administré en alternance avec la chimiothérapie (N = 147). Des événements de grade ≥ 3 et ≥ 4 ont été rapportés respectivement chez 28,6 % et 10,2 % des patients adultes présentant une LAL à précurseurs B exprimant le CD19 en phase de consolidation.

Pour la prise en charge clinique des infections, voir rubrique 4.4.

Syndrome de relargage de cytokines (SRC)

Dans l'étude clinique de phase III randomisée (N = 267) et l'étude clinique de phase II à bras unique (N = 189) chez des patients présentant une LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire traités par BLINCYTO, un SRC a été rapporté chez 14,7 % des patients. Des réactions graves de SRC ont été rapportées chez 2,4 % des patients, le délai médian de survenue étant de 2 jours.

Un syndrome de relargage de cytokines a été rapporté chez 8,9 % des patients adultes présentant une LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie positif en rechute ou réfractaire (N = 45), des événements graves ont été rapportés chez 2,2 % des patients. Aucun événement de grade ≥ 3 ou ≥ 4 n'a été rapporté.

Un syndrome de relargage de cytokines a été rapporté chez 2,9 % des patients adultes présentant une LAL à précurseurs B avec MRD positive (N = 137). Des événements de grade 3 et des événements graves ont chacun été rapportés chez 1,5 % des patients adultes présentant une LAL à précurseurs B avec MRD positive ; aucun événement de grade ≥ 4 n'a été rapporté.

Un syndrome de relargage de cytokines a été rapporté chez 15,6 % des patients adultes présentant une LAL à précurseurs B exprimant le CD19 en phase de consolidation lorsque BLINCYTO était administré en alternance avec la chimiothérapie (N = 147). Des événements de grade ≥ 3 et ≥ 4 ont été rapportés respectivement chez 4,1 % et 0,7 % des patients adultes présentant une LAL à précurseurs B exprimant le CD19 en phase de consolidation.

Un syndrome de fuite capillaire a été observé chez 1 patient dans le cadre de l'étude clinique de phase II réalisée chez des patients adultes présentant une LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire et chez 1 patient dans le cadre de l'étude clinique de phase II réalisée chez des patients adultes présentant une LAL à précurseurs B avec MRD positive. Aucun syndrome de fuite capillaire n'a été observé chez les patients adultes dans le cadre de l'étude clinique de phase II réalisée chez des patients présentant une LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie positif en rechute ou réfractaire. Un syndrome de fuite capillaire a été rapporté chez 1 patient (0,7 %) présentant une LAL à précurseurs B exprimant le CD19 en phase de consolidation lorsque BLINCYTO était administré en alternance avec la chimiothérapie (N = 147) ; l'événement était de grade 3.

Pour la prise en charge clinique du SRC, voir rubrique 4.4.

Élévation des enzymes hépatiques

Dans l'étude clinique de phase III randomisée (N = 267) et l'étude clinique de phase II à bras unique (N = 189) chez des patients présentant une LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire traités par BLINCYTO, des élévations des enzymes hépatiques et des signes/symptômes associés ont été rapportés chez 22,4 % des patients. Des effets indésirables graves et de grade ≥ 3 (tels qu'augmentation des ALAT, augmentation des ASAT et augmentation de la bilirubinémie) ont été observés respectivement chez 1,5 % et 13,6 % des patients. Le délai médian jusqu'au premier événement était de 4 jours à compter du début du traitement d'initiation par BLINCYTO.

Des cas d'augmentation des enzymes hépatiques ont été rapportés chez 17,8 % des patients adultes présentant une LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie positif en rechute ou réfractaire (N = 45), des événements graves ont été rapportés chez 2,2 % des patients. Des événements de grade ≥ 3 et ≥ 4 ont été rapportés respectivement chez 13,3 % et 6,7 % des patients adultes présentant une LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie positif en rechute ou réfractaire.

Des cas d'augmentation des enzymes hépatiques ont été rapportés chez 12,4 % des patients adultes présentant une LAL à précurseurs B avec MRD positive (N = 137). Des événements de grade ≥ 3 et ≥ 4 ont été rapportés respectivement chez 8,0 % et 4,4 % des patients adultes présentant une LAL à précurseurs B avec MRD positive.

Des cas d'augmentation des enzymes hépatiques ont été rapportés chez 15,6 % des patients adultes présentant une LAL à précurseurs B exprimant le CD19 en phase de consolidation lorsque BLINCYTO était administré en alternance avec la chimiothérapie (N = 147). Des événements de grade ≥ 3 et ≥ 4 ont été rapportés respectivement chez 8,8 % et 2,7 % des patients adultes présentant une LAL à précurseurs B exprimant le CD19 en phase de consolidation.

Les effets indésirables hépatiques ont été généralement de courte durée et se sont résolus rapidement, souvent sans interruption du traitement par BLINCYTO.

Pour la prise en charge clinique de l'élévation des enzymes hépatiques, voir rubrique 4.4.

Pancréatite

Des cas de pancréatite engageant le pronostic vital ou fatale ont été rapportés chez des patients traités par BLINCYTO dans le cadre des études cliniques et depuis la commercialisation. Le délai médian de survenue était de 7,5 jours. Pour la prise en charge clinique de la pancréatite, voir rubrique 4.4.

Leucoencéphalopathie incluant leucoencéphalopathie multifocale progressive

La leucoencéphalopathie a été rapportée. Les patients dont l'IRM ou la TDM cérébrale était évocatrice d'une leucoencéphalopathie présentaient des effets indésirables graves concomitants incluant état confusionnel, tremblement, troubles cognitifs, encéphalopathie et convulsions. Bien qu'il existe un risque de développement de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), aucun cas confirmé de LEMP n'a été rapporté dans les études cliniques.

<u>Population pédiatrique</u>

La sécurité et l'efficacité de BLINCYTO ont été établies chez les patients pédiatriques présentant une LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire dans deux études en ouvert : une étude de phase I/II à un seul bras (MT103-205) et une étude de phase III randomisée, contrôlée (20120215).

L'étude MT103-205 est une étude de phase I/II de recherche de dose/à doses croissantes chez des patients pédiatriques présentant une LAL à précurseurs B en rechute ou réfractaire au cours de laquelle 70 patients, âgés de 7 mois à 17 ans, étaient traités selon le schéma posologique recommandé.

Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés étaient la fièvre (11,4 %), la neutropénie fébrile (11,4 %), le syndrome de relargage de cytokines (5,7 %), le sepsis (4,3 %), les infections sur dispositif (4,3 %), le surdosage (4,3 %), les convulsions (2,9 %), l'insuffisance respiratoire (2,9 %), l'hypoxie (2,9 %), la pneumonie (2,9 %), et la défaillance multiviscérale (2,9 %).

Les effets indésirables survenus chez des patients pédiatriques traités par BLINCYTO étaient de type similaire à ceux observés chez les patients adultes. Les effets indésirables observés plus fréquemment (différence ≥ 10 %) dans la population pédiatrique que dans la population adulte étaient l'anémie, la thrombopénie, la leucopénie, la fièvre, les réactions liées à la perfusion, la prise de poids et l'hypertension.

Le type et la fréquence des effets indésirables étaient similaires entre les différents sous-groupes pédiatriques (sexe, âge et région géographique).

À une dose plus élevée que la dose recommandée dans l'étude MT103-205, un cas d'insuffisance cardiaque fatale est survenu dans le contexte d'un syndrome de lyse tumorale (SLT) et d'un syndrome de relargage de cytokines (SRC) engageant le pronostic vital, voir rubrique 4.4.

BLINCYTO a également été évalué chez des patients pédiatriques présentant une LAL à précurseurs B en première rechute à haut risque dans le cadre d'une étude de phase III randomisée, contrôlée, en ouvert (20120215) au cours de laquelle 54 patients, âgés de 1 à 18 ans, étaient traités selon le schéma posologique recommandé pour une LAL à précurseurs B en première rechute à haut risque. Le profil de sécurité de BLINCYTO dans l'étude 20120215 est cohérent avec celui de la population pédiatrique étudiée présentant une LAL à précurseurs B en rechute ou réfractaire.

Autres populations particulières

L'expérience avec BLINCYTO chez les patients ≥ 75 ans est limitée. En général, la sécurité a été comparable chez les patients âgés (≥ 65 ans) et chez les patients de moins de 65 ans traités par BLINCYTO. Cependant, les patients âgés peuvent être plus susceptibles de présenter des événements neurologiques graves tels que troubles cognitifs, encéphalopathie et confusion.

Les patients âgés présentant une LAL avec MRD positive traités par BLINCYTO peuvent être susceptibles de présenter un risque plus élevé d'hypogammaglobulinémie que les patients plus jeunes. Il est recommandé que les taux d'immunoglobulines soient surveillés chez les patients âgés au cours du traitement par BLINCYTO.

La sécurité de BLINCYTO chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère n'a pas été étudiée.

Immunogénicité

Dans les études cliniques chez des patients adultes atteints de LAL traités par BLINCYTO, moins de 2 % des patients ont obtenu un résultat positif au test de détection d'anticorps anti-blinatumomab. Parmi les patients ayant développé des anticorps anti-blinatumomab, la majorité présentait une activité neutralisante *in vitro*. Aucun anticorps anti-blinatumomab n'a été détecté au cours des études cliniques chez des patients pédiatriques atteints de LAL en rechute ou réfractaire traités par le blinatumomab.

Le développement d'anticorps anti-blinatumomab peut affecter la pharmacocinétique de BLINCYTO.

D'une manière générale, l'ensemble des données cliniques suggère que la présence d'anticorps anti-blinatumomab n'a pas d'impact clinique sur la sécurité ou l'efficacité de BLINCYTO.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Des surdosages ont été observés, dont un cas chez un patient qui a reçu une dose représentant 133 fois la dose thérapeutique recommandée de BLINCYTO administrée sur une courte durée. Les surdosages ont entraîné des effets indésirables qui étaient cohérents avec les réactions observées à la dose thérapeutique recommandée et consistaient notamment en fièvre, tremblements et céphalées. En cas de surdosage, la perfusion doit être interrompue temporairement et le patient doit être surveillé. La reprise du traitement par BLINCYTO à la dose thérapeutique correcte doit être envisagée après la résolution de toutes les toxicités et au moins 12 heures après l'interruption de la perfusion (voir rubrique 4.2).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques, autres anticorps monoclonaux et conjugués anticorps-médicament, Code ATC : L01FX07.

Mécanisme d'action

Le blinatumomab est une molécule bispécifique engageant les lymphocytes T (Bi-specific T cell engager) qui se lie sélectivement au CD19 exprimé à la surface des cellules de lignée B et au CD3 exprimé à la surface des lymphocytes T. Il active les lymphocytes T endogènes en liant le CD3 dans le complexe TCR (*T-cell receptor*) et le CD19 présent sur les cellules B saines et malignes. L'activité antitumorale de l'immunothérapie par le blinatumomab ne dépend pas des lymphocytes T portant un TCR spécifique ou des peptides antigéniques présentés par les cellules cancéreuses, mais est de nature polyclonale et indépendante des molécules HLA (*human leukocyte antigen*) présentes sur les cellules cibles. Le blinatumomab induit la formation d'une synapse cytolytique entre le lymphocyte T et la cellule tumorale libérant des enzymes protéolytiques pour tuer les cellules cibles en prolifération et quiescentes. Le blinatumomab est associé à une régulation positive transitoire des molécules d'adhérence cellulaire, la synthèse de protéines cytolytiques, le relargage de cytokines inflammatoires et la prolifération des lymphocytes T, et entraîne l'élimination des cellules CD19+.

Effets pharmacodynamiques

Des réponses pharmacodynamiques immunitaires uniformes ont été observées chez les patients étudiés. Pendant la perfusion intraveineuse continue de 4 semaines, la réponse pharmacodynamique a été caractérisée par une activation et une redistribution initiale des lymphocytes T, une déplétion rapide en cellules B périphériques et une élévation transitoire des cytokines.

La redistribution des lymphocytes T périphériques (c'est-à-dire l'adhésion des lymphocytes T à l'endothélium vasculaire et/ou transmigration dans les tissus) est survenue après le début de la perfusion du blinatumomab ou après une augmentation de la dose. Les taux de lymphocytes T ont d'abord diminué pendant 1 à 2 jours puis sont revenus aux valeurs initiales dans les 7 à 14 jours pour la majorité des patients. Une augmentation du taux de lymphocytes T au-dessus de la valeur initiale (expansion des lymphocytes T) a été observée chez quelques patients.

Pour la majorité des patients, le taux de cellules B périphériques a diminué rapidement à une valeur indétectable pendant le traitement aux doses ≥ 5 microgrammes/m^2/jour ou ≥ 9 microgrammes/jour. Aucune récupération des taux de cellules B périphériques pendant la période de repos de 2 semaines entre les cycles de traitement n'a été observée. Une déplétion incomplète en cellules B a été constatée

aux doses de 0,5 microgrammes/m^2/jour et 1,5 microgrammes/m^2/jour et chez quelques patients non-répondeurs à des doses plus élevées.

Les taux de lymphocytes périphériques n'ont pas été mesurés chez les patients pédiatriques.

Les taux de cytokines incluant IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF-α et IFN-γ ont été mesurés et l'IL-6, l'IL-10 et l'IFN-γ étaient les plus élevés. Une élévation transitoire des taux de cytokines a été observée au cours des 2 premiers jours suivant le début de la perfusion du blinatumomab. Les taux élevés de cytokines sont revenus aux valeurs initiales dans les 24 à 48 heures pendant la perfusion. Lors des cycles suivants, une élévation des cytokines est survenue chez un nombre plus faible de patients, et avec une intensité moindre que pendant les 48 heures initiales du premier cycle de traitement.

Efficacité et sécurité cliniques

LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire

Au total, 456 patients âgés de ≥ 18 ans présentant une LAL à précurseurs B en rechute ou réfractaire ont été exposés à BLINCYTO lors des études cliniques de phase II et de phase III décrites ci-dessous.

La sécurité et l'efficacité de BLINCYTO ont été évaluées par rapport à une chimiothérapie conventionnelle dans le cadre d'une étude de phase III randomisée, multicentrique, en ouvert (TOWER). Les patients éligibles étaient âgés de ≥ 18 ans, avaient un score ECOG ≤ 2 et étaient atteints d'une LAL à précurseurs B en rechute ou réfractaire (avec > 5 % de blastes médullaires et présentant soit une rechute à tout moment après une allogreffe de CSH, soit une première rechute non traitée avec une durée de première rémission < 12 mois, soit une maladie réfractaire au dernier traitement).

Les patients étaient randomisés selon un rapport de 2 : 1 pour recevoir BLINCYTO ou 1 des 4 protocoles de chimiothérapie conventionnelle prédéfinis au choix de l'investigateur. La randomisation était stratifiée en fonction de l'âge (< 35 ans *versus* ≥ 35 ans), du recours antérieur à un traitement de rattrapage (oui *versus* non) et des antécédents d'allogreffe de CSH (oui *versus* non) tels qu'évalués au moment du consentement. Les caractéristiques démographiques à l'inclusion étaient bien équilibrées entre les deux bras (voir tableau 6).

Tableau 6. Caractéristiques démographiques à l'inclusion dans l'étude de phase III (TOWER)

Caractéristiques	**BLINCYTO (N = 271)**	**Chimiothérapie conventionnelle (N = 134)**
Âge		
Médiane, ans (min, max)	37 (18, 80)	37 (18, 78)
Moyenne, ans (ET)	40,8 (17,1)	41,1 (17,3)
≥ 65 ans, n (%)	33 (12,2)	15 (11,2)
Traitement de rattrapage antérieur	164 (60,5)	80 (59,7)
0	114 (42,1)	65 (48,5)
1	91 (33,6)	43 (32,1)
≥ 2	66 (24,3)	26 (19,4)
Antécédents d'allogreffe de CSH	94 (34,7)	46 (34,3)
Score ECOG - n (%)		
0	96 (35,4)	52 (38,8)
1	134 (49,4)	61 (45,5)
2	41 (15,1)	20 (14,9)

Caractéristiques	BLINCYTO (N = 271)	Chimiothérapie conventionnelle (N = 134)
Statut réfractaire - n (%)		
Réfractaire au traitement d'induction	46 (17,0)	27 (20,1)
Réfractaire au traitement de rattrapage	87 (32,1)	34 (25,4)
Taux maximal central/local de blastes médullaires - n (%)		
≥ 50 %	201 (74,2)	104 (77,6)

Allogreffe de CSH = greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques

BLINCYTO était administré en perfusion intraveineuse continue. Lors du premier cycle, la dose initiale était de 9 microgrammes/jour pendant la semaine 1, puis de 28 microgrammes/jour pendant les 3 semaines suivantes. La dose cible de 28 microgrammes/jour était administrée lors du cycle 2 et des cycles suivants en commençant le jour 1 de chaque cycle. Une adaptation posologique était possible en cas d'effets indésirables. Chez les 267 patients ayant reçu BLINCYTO, le nombre moyen de cycles de traitement terminés était de 2,0 ; chez les 109 patients ayant reçu la chimiothérapie conventionnelle, le nombre moyen de cycles de traitement était de 1,3.

Le critère d'évaluation principal était la survie globale (SG). La SG médiane était de 4,0 mois (IC 95 % : 2,9 ; 5,3) dans le bras chimiothérapie conventionnelle, comparé à 7,7 mois (IC 95 % : 5,6 ; 9,6) dans le bras BLINCYTO. Le rapport de risque [hazard ratio, HR] (IC 95 %) de 0,71 (0,55 ; 0,93) entre les bras de traitements, en faveur du BLINCYTO, indiquait une réduction de 29 % du risque dans le bras BLINCYTO (valeur p = 0,012 [test du log-rank stratifié]), voir figure 1. Les résultats en termes de SG étaient cohérents dans les sous-groupes selon les facteurs de stratification.

Des résultats cohérents ont été observés après censure au moment de la greffe de CSH ; la SG médiane, censurée au moment de la greffe de CSH, était de 6,9 mois (IC 95 % : 5,3 ; 8,8) dans le bras BLINCYTO et 3,9 mois (IC 95 % : 2,8 ; 4,9) dans le bras chimiothérapie conventionnelle (HR 0,66 ; IC 95 % : 0,50 ; 0,88 ; valeur *p* = 0,004). Le taux de mortalité après allogreffe de CSH chez l'ensemble des patients qui avait répondu sans avoir reçu d'autre thérapie antileucémique était de 10/38 (26,3 % ; IC 95 % : 13,4 % ; 43,1 %) dans le bras BLINCYTO et 3/12 (25 % ; IC 95 % : 5,5 % ; 57,2 %) dans le bras chimiothérapie conventionnelle ; ce taux de mortalité à 100 jours après allogreffe de CSH était de 4/38 (12,4 % ; IC 95 % : 4,8 % ; 29,9 %) dans le bras BLINCYTO et 0/12 (0 % ; IC 95 % : non estimable) dans le bras chimiothérapie conventionnelle. Les résultats d'efficacité pour les autres critères clés de l'étude sont résumés dans le tableau 7.

Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale

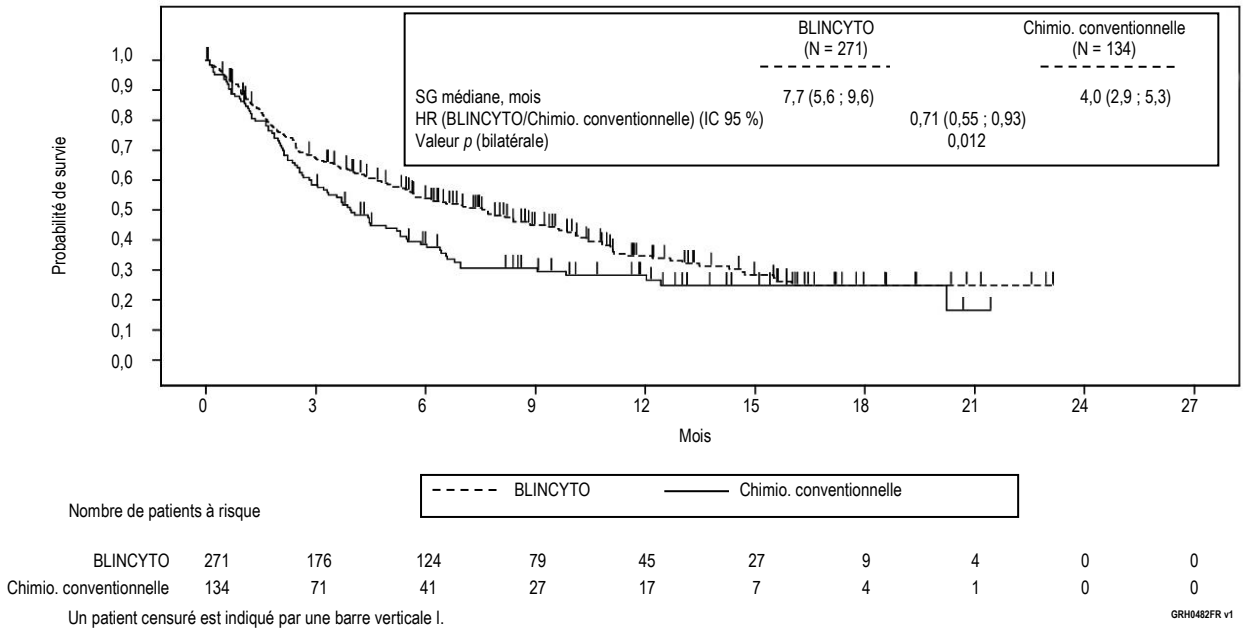


Tableau 7. Résultats d'efficacité chez les patients âgés de ≥ 18 ans présentant une LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire (TOWER)

	BLINCYTO (N = 271)	**Chimiothérapie conventionnelle (N = 134)**
Rémission complète (RC)		
RC[a]/RCh*[b]/RCi[c], n (%) [IC 95 %]	119 (43,9) [37,9 ; 50,0]	33 (24,6) [17,6 ; 32,8]
Différence entre les traitements [IC 95 %]	19,3 [9,9 ; 28,7]	
Valeur *p*	< 0,001	
RC, n (%) [IC 95 %]	91 (33,6) [28,0 ; 39,5]	21 (15,7) [10,0 ; 23,0]
Différence entre les traitements [IC 95 %]	17,9 [9,6 ; 26,2]	
Valeur *p*	< 0,001	
Survie sans événement (SSE)[d]		
Estimation à 6 mois en % [IC 95 %]	30,7 [25,0 ; 36,5]	12,5 [7,2 ; 19,2]
Estimation à 18 mois en % [IC 95 %]	9,5 [5,1 ; 15,6]	7,9 [3,7 ; 14,2]
HR [IC 95 %]	0,55 [0,43 ; 0,71]	
Durée de la réponse hématologique Délai médian jusqu'à un événement [IC 95 %]		
RC	8,3 [5,7 ; 10,7]	7,8 [2,2 ; 19,0]
RC/RCh*/RCi	7,3 [5,8 ; 9,9]	4,6 [1,8 ; 19,0]
Réponse MRD[e] chez les patients avec RC/RCh*/RCi		
Patients évaluables pour la MRD (%) [IC 95 %][f]	74/97 (76,3) [66,6 ; 84,3]	16/33 (48,5) [30,8 ; 66,5]
Durée de la réponse MRD Délai médian jusqu'à un événement [IC 95 %]	4,5 mois [3,6 ; 9,0]	3,8 mois [1,9 ; 19,0]
Allogreffe de CSH après inclusion - n (%)		
Ensemble des patients	65 (24)	32 (23,9)
Répondeurs hématologiques (RC/RCh*/RCi)	50 (42,0)	18 (54,5)
Délai jusqu'à l'allogreffe de CSH chez tous les patients transplantés Délai médian jusqu'à l'événement (écart interquartile)	3,7 mois (3,0 ; 5,3) (N = 65)	3,1 mois (2,6 ; 4,3) (N = 32)
Délai jusqu'à l'allogreffe de CSH chez les répondeurs RC/RCh*/RCi Délai médian jusqu'à l'événement [IC 95 %] (estimation KM)	11,3 mois [5,2 ; NE] (N = 119)	3,6 mois [2,3 ; 7,2] (N = 33)
Mortalité à 100 jours après allogreffe de CSH		
n/N (%), [IC 95 %]	4/38, 12,4 % [4,8 ; 29,9]	0/12, 0,0 % [0,0 ; NE]

[a] La RC était définie comme un taux de blastes médullaires ≤ 5 %, une absence de signes cliniques de la maladie et une récupération complète des valeurs de la numération sanguine périphérique (plaquettes > 100 000/microlitre et nombre absolu de polynucléaires neutrophiles [PNN] > 1 000/microlitre).
[b] La RCh* (rémission complète avec récupération hématologique partielle) était définie comme un taux de blastes médullaires ≤ 5 %, une absence de signes cliniques de la maladie et une récupération partielle des valeurs de la numération sanguine périphérique (plaquettes > 50 000/microlitre et PNN > 500/microlitre).
[c] La RCi (rémission complète avec récupération hématologique incomplète) était définie par un taux de blastes médullaires ≤ 5 %, une absence de signes cliniques de la maladie et une récupération incomplète des valeurs de la numération sanguine périphérique (plaquettes > 100 000/microlitre ou PNN > 1 000/microlitre).
[d] La durée de SSE était calculée de la date de randomisation jusqu'à la date de l'évaluation de la maladie indiquant une rechute après l'obtention d'une RC/RCh*/RCi ou du décès, selon l'événement survenant en premier. Les patients n'ayant pas pu obtenir une RC/RCh*/RCi au cours des 12 semaines suivant l'instauration

du traitement étaient considérés comme étant en échec thérapeutique et une durée de SSE de 1 jour leurs a été assignée.
[e] La réponse MRD (maladie résiduelle minimale) était définie comme un taux de MRD < 1×10^{-4} par PCR ou cytométrie en flux.
[f] Patients ayant obtenu une RC/RCh*/RCi et pour lesquels une évaluation de la MRD après inclusion a pu être réalisée.

Qualité de vie liée à la santé

Dans cette étude en ouvert, la qualité de vie liée à la santé (QdVLS) rapportée par les patients était mesurée à l'aide du questionnaire d'évaluation de la qualité de vie en 30 points de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC QLQ-C30). Lors d'une analyse post-hoc de sensibilité, par rapport à la chimiothérapie conventionnelle, BLINCYTO a retardé de façon constante la survenue d'une détérioration cliniquement significative de la QdVLS (détérioration ≥ 10 points par rapport à l'évaluation initiale) pour l'état de santé global [médiane pour BLINCYTO *versus* chimiothérapie conventionnelle : 8,1 mois *versus* 1,0 mois ; HR = 0,60 (IC 95 % = 0,42 ; 0,85)], les échelles fonctionnelles, les échelles symptomatiques et les items individuels. Les résultats de qualité de vie liée à la santé étant issus d'une analyse post-hoc de sensibilité, ils doivent être interprétés avec prudence.

BLINCYTO a également été évalué dans une étude de phase II multicentrique, en ouvert, à un seul bras, menée chez 189 patients (MT103-211). Les critères d'inclusion étaient : patients ≥ 18 ans présentant une LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire (en rechute avec une première rémission d'une durée ≤ 12 mois lors du premier traitement de rattrapage, ou en rechute ou réfractaire après le premier traitement de rattrapage, ou en rechute dans les 12 mois suivant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), et avec un taux de blastes médullaires ≥ 10 %).

La prémédication, la dose de BLINCYTO par cycle de traitement et la voie d'administration étaient identiques à celles utilisées dans l'étude de phase III. Les patients avaient reçu une prémédication avec une prophylaxie obligatoire du liquide céphalorachidien consistant en un traitement intrathécal conformément aux recommandations nationales ou institutionnelles, dans la semaine précédant le début du traitement par BLINCYTO. BLINCYTO était administré en perfusion intraveineuse continue. Lors du premier cycle, la dose initiale était de 9 microgrammes/jour pendant la semaine 1, puis de 28 microgrammes/jour pendant les 3 semaines suivantes. La dose cible de 28 microgrammes/jour était administrée lors du cycle 2 et des cycles suivants en commençant le jour 1 de chaque cycle. Une adaptation posologique était possible en cas d'effets indésirables. La population traitée incluait 189 patients ayant reçu au moins une perfusion de BLINCYTO ; le nombre moyen de cycles par patient était de 1,6. Les patients qui avaient répondu à BLINCYTO mais avaient rechuté ensuite avaient la possibilité d'être traités à nouveau par BLINCYTO. Chez les patients traités, l'âge médian était de 39 ans (intervalle : 18 à 79 ans, dont 25 patients ≥ 65 ans), 64 patients sur 189 (33,9 %) avaient reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) avant le traitement par BLINCYTO et 32 sur 189 (16,9 %) avaient reçu antérieurement plus de 2 traitements de rattrapage.

Le critère d'évaluation principal était le taux de rémission complète/rémission complète avec récupération hématologique partielle (RC/RCh*) au cours de 2 cycles de traitement par BLINCYTO. Quatre-vingt-un patients sur 189 (42,9 %) ont obtenu une RC/RCh* au cours des 2 premiers cycles de traitement, la majorité des réponses (64 sur 81) étant observée pendant le premier cycle de traitement. Dans la population âgée (≥ 65 ans), 11 patients sur 25 (44,0 %) ont obtenu une RC/RCh* au cours des 2 premiers cycles de traitement (voir rubrique 4.8 pour les données de sécurité chez les patients âgés). Quatre patients ont obtenu une RC pendant les cycles de consolidation, soit un taux cumulé de RC de 35,4 % (67/189 ; IC 95 % : 28,6 % ; 42,7 %). Trente-deux patients sur 189 (17 %) ont reçu une allogreffe de CSH pendant la RC/RCh* induite par BLINCYTO (voir tableau 8).

Tableau 8. Résultats d'efficacité chez des patients ≥ 18 ans présentant une LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire (MT103-211)

	n (%) **n = 189**	**IC 95 %**
Rémission complète (RC)[1]/Rémission complète avec récupération hématologique partielle (RCh*)[2]	81 (42,9 %)	[35,7 % ; 50,2 %]
RC	63 (33,3 %)	[26,7 % ; 40,5 %]
RCh*	18 (9,5 %)	[5,7 % ; 14,6 %]
Moelle osseuse hypoplasique ou aplasique non blastique[3]	17 (9,0 %)	[5,3 % ; 14,0 %]
Rémission partielle[4]	5 (2,6 %)	[0,9 % ; 6,1 %]
Survie sans rechute[5] (SSR) chez les patients présentant une RC/RCh*	5,9 mois	[4,8 à 8,3 mois]
Survie globale	6,1 mois	[4,2 à 7,5 mois]

[1] La RC était définie comme un taux de blastes médullaires ≤ 5 %, pas de signes de la maladie et une récupération complète des valeurs de la numération sanguine (plaquettes > 100 000/microlitre et nombre absolu de polynucléaires neutrophiles [PNN] > 1 000/microlitre).
[2] La RCh* était définie comme un taux de blastes médullaires ≤ 5 %, pas de signes de la maladie et une récupération partielle des valeurs de la numération sanguine (plaquettes > 50 000/microlitre et PNN > 500/microlitre).
[3] La moelle osseuse hypoplasique ou aplasique non blastique était définie comme un taux de blastes médullaires ≤ 5 %, pas de signes de la maladie et une récupération insuffisante des valeurs de la numération sanguine : plaquettes ≤ 50 000/microlitre et/ou PNN ≤ 500/microlitre.
[4] La rémission partielle était définie comme un taux de blastes médullaires de 6 % à 25 % avec une diminution d'au moins 50 % par rapport à la valeur initiale.
[5] La rechute était définie comme une rechute hématologique (taux de blastes médullaires supérieur à 5 % après RC) ou comme une rechute extramédullaire.

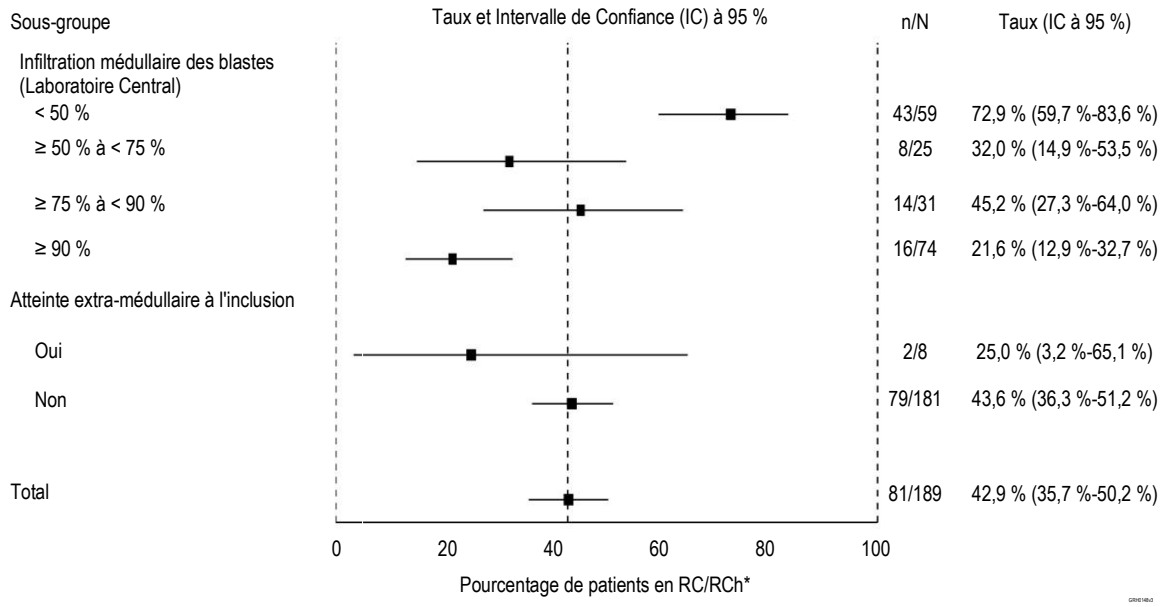
Dans une analyse exploratoire prédéfinie, 60 des 73 patients présentant une RC/RCh* (82,2 %), chez lesquels la maladie résiduelle minimale (MRD) était évaluable, ont également obtenu une réponse de la MRD (définie comme une MRD par PCR < 1×10^{-4}).

Les taux de réponse ont été comparables chez les patients ayant reçu préalablement ou non une allogreffe de CSH, chez les patients âgés et chez les patients plus jeunes, et il n'a pas été observé de différences substantielles dans les taux de rémission en fonction du nombre de lignes du traitement de rattrapage reçu antérieurement.

Les taux de réponses cliniques (25 % [IC 95 % : 3,2 % ; 65,1 %]) étaient plus faibles chez les patients présentant une atteinte extra-médullaire hors SNC/hors testicules (définie par au moins 1 lésion ≥ 1,5 cm) lors de la sélection (N = 8/189) que chez les patients ne présentant pas de signe d'atteinte extra-médullaire (N = 181, 43,6 % [IC 95 % : 36,3 % ; 51,2 %]) (voir figure 2).

Les patients ayant les charges tumorales les plus élevées, mesurées par le pourcentage initial de cellules blastiques médullaires (≥ 90 %) obtenaient également une réponse clinique significative avec un taux de RC/RCh* de 21,6 % (IC à 95 % : 12,9 ; 32,7) (voir figure 2). Les patients ayant une faible charge tumorale (< 50 %) ont mieux répondu au traitement par BLINCYTO avec un taux de RC/RCh* de 72,9 % (IC à 95 % : 59,7 ; 83,6).

Figure 2. Représentation graphique du taux de RC/RCh* au cours des 2 premiers cycles dans l'étude MT103-211 (analyse primaire)



n = nombre de patients ayant obtenu une RC ou une RCh* au cours des 2 premiers cycles de traitement dans le sous-groupe spécifié.
N = nombre total de patients dans le sous-groupe spécifié.

Les données sont limitées chez les patients présentant une LAL à précurseur B en première rechute tardive, définie comme une rechute survenant plus de 12 mois après la première rémission ou plus de 12 mois après une allogreffe de CSH au cours de la première rémission. Dans les essais cliniques de phase II, 88,9 % (8/9) des patients présentant une première rechute tardive comme définie dans chaque essai ont obtenu une RC/RCh* au cours des 2 premiers cycles de traitement avec 62,5 % (6/9) obtenant une réponse de la MRD et avec 37,5 % (3/9) recevant une allogreffe de CSH après le traitement par BLINCYTO. La médiane de survie globale (SG) était de 17,7 mois (IC à 95 % : 3,1 – non estimable).

Dans l'étude de phase III randomisée, multicentrique, menée en ouvert (TOWER), 70 % (7/10) des patients ayant été transplantés au cours de leur première rechute tardive et traités par BLINCYTO ont obtenu une RC/RCh* au cours des 2 premiers cycles de traitement comparé à 20 % (1/5) des patients traités par chimiothérapie conventionnelle. Cinquante pourcents (5/10) ont obtenu une réponse de la MRD comparé à 0 % (0/5) et 20 % (2/10) ont reçu une allogreffe de CSH après le traitement comparé à 40 % (2/5). La SG médiane était de 15,6 mois (IC à 95 % : 5,5 ; non estimable) pour le groupe sous BLINCYTO et de 5,3 mois (IC à 95 % : 1,1 ; non estimable) pour le groupe sous chimiothérapie conventionnelle.

LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie positif en rechute ou réfractaire chez des patients adultes

La sécurité et l'efficacité de BLINCYTO ont été évaluées dans une étude ouverte de phase II multicentrique, à un seul bras (ALCANTARA). Les patients éligibles étaient âgés de ≥ 18 ans, présentaient une LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie positif : en rechute ou réfractaire à au moins 1 inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) de deuxième génération ou de génération ultérieure ; OU intolérante aux ITK de deuxième génération et intolérante ou réfractaire au mésilate d'imatinib.

BLINCYTO était administré en perfusion intraveineuse continue. Lors du premier cycle, la dose initiale était de 9 microgrammes/jour pendant la semaine 1, puis de 28 microgrammes/jour pendant les 3 semaines suivantes. La dose de 28 microgrammes/jour était administrée lors du cycle 2 et des cycles suivants en commençant le jour 1 de chaque cycle. Une adaptation posologique était possible en cas

d'effets indésirables. La population traitée incluait 45 patients ayant reçu au moins une perfusion de BLINCYTO ; le nombre moyen de cycles de traitement était de 2,2 (voir tableau 9 pour les caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion).

Tableau 9. Caractéristiques démographiques à l'inclusion dans l'étude de phase II (ALCANTARA)

Caractéristiques	BLINCYTO (N = 45)
Âge	
Médiane, ans (min, max)	55 (23, 78)
Moyenne, ans (ET)	52,8 (15)
≥ 65 ans et < 75 ans, n (%)	10 (22,2)
≥ 75 ans, n (%)	2 (4,4)
Hommes, n (%)	24 (53,3)
Ethnie, n (%)	
Asiatique	1 (2,2)
Noir (ou Afro-Américain)	3 (6,7)
Autre	2 (4,4)
Blanc	39 (86,7)
Historique de la maladie, n (%)	
Traitement par ITK antérieur[a]	
1	7 (15,6)
2	21 (46,7)
≥ 3	17 (37,8)
Traitement de rattrapage antérieur	31 (61,9)
Antécédents d'allogreffe de CSH[b]	20 (44,4)
Blastes médullaires[c], n (%)	
≥ 50 % à < 75 %	6 (13,3)
≥ 75 %	28 (62,2)

[a] Nombre de patients chez qui le ponatinib a échoué = 23 (51,1 %)
[b] Allogreffe de CSH = greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques
[c] Évalué au niveau central

Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients avant obtenu une RC/RCh* après maximum 2 cycles de traitement par BLINCYTO. Seize patients sur 45 (35,6 %) ont obtenu une RC/RCh* au cours des 2 premiers cycles de traitement. Parmi les 16 patients ayant obtenu une RC/RCh* au cours des 2 premiers cycles, 12 des 14 (85,7 %) patients ayant obtenu une RC et 2 des 2 (100 %) patients ayant obtenu une RCh* ont également obtenu une réponse complète de la MRD (voir tableau 10).

Deux patients ont obtenu une RC au cours des cycles suivants, soit un taux cumulé de RC de 35,6 % (16/45 ; IC 95 % : 21,9 – 51,2). Cinq patients sur 16 (31,3 %) ont reçu une allogreffe de CSH pendant la RC/RCh* induite par BLINCYTO.

Tableau 10. Résultats d'efficacité chez des patients ≥ 18 ans présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B avec chromosome Philadelphie positif en rechute ou réfractaire (ALCANTARA)

	N = 45
Rémission complète (RC)[a]/Rémission complète avec récupération hématologique partielle (RCh*)[b], n (%) [IC 95 %]	16 (35,6) [21,9 ; 51,2]
RC	14 (31,1) [18,2 ; 46,6]
RCh*	2 (4,4) [0,5 ; 15,1]
RCi[c] (sans RCh*), n (%) [IC 95 %]	2 (4,4) [0,5 ; 15,1]
Hypoplasie ou aplasie médullaire sans blastes (sans RCi)[d], n (%) [IC 95 %]	3 (6,7) [1,4 ; 18,3]

	N = 45
Rémission partielle[e], n (%) [IC 95 %]	2 (4,4) [0,5 ; 15,1]
Réponse complète de la MRD[f], n (%), [IC 95 %]	18 (40,0) [25,7 ; 55,7]
Médiane de la survie sans rechute[g] (SSR) chez les patients présentant une RC/RCh* [IC 95 %]	6,7 mois [4,4 ; NE[h]]
Médiane de la survie globale [IC 95 %]	7,1 mois [5,6 ; NE[h]]

[a] La RC était définie comme un taux de blastes médullaires ≤ 5 %, pas de signes de la maladie et une récupération complète des valeurs de la numération sanguine (plaquettes > 100 000/microlitre et nombre absolu de polynucléaires neutrophiles [PNN] > 1 000/microlitre).
[b] La RCh* était définie comme un taux de blastes médullaires ≤ 5 %, pas de signes de la maladie et une récupération partielle des valeurs de la numération sanguine (plaquettes > 50 000/microlitre et PNN > 500/microlitre).
[c.] La RCi (rémission complète avec récupération hématologique incomplète) était définie par un taux de blastes médullaires ≤ 5 %, pas de signes de la maladie et une récupération incomplète des valeurs de la numération sanguine périphérique (plaquettes > 100 000/microlitre ou PNN > 1 000/microlitre).
[d] La moelle osseuse hypoplasique ou aplasique non blastique était définie comme un taux de blastes médullaires ≤ 5 %, pas de signes de la maladie et une récupération insuffisante des valeurs de la numération sanguine : plaquettes ≤ 50 000/microlitre et/ou PNN ≤ 500/microlitre.
[e] La rémission partielle était définie comme un taux de blastes médullaires de 6 % à 25 % avec une diminution d'au moins 50 % par rapport à la valeur initiale.
[f] La réponse complète de la MRD était définie par l'absence de MRD détectable confirmée par une méthode avec une sensibilité minimale de 10^{-4}
[g] La rechute était définie comme une rechute hématologique (taux de blastes médullaires supérieur à 5 % après RC) ou comme une rechute extramédullaire.
[h] NE = non estimable.

Les patients ayant les charges tumorales les plus élevées, mesurées par le pourcentage initial de cellules blastiques médullaires (≥ 50 %) ont également obtenu une réponse cliniquement significative avec un taux de RC/RCh* de 26,5 % (IC à 95 % : 12,9 ; 44,4). Les patients ayant une faible charge tumorale (< 50 %) ont mieux répondu au traitement par BLINCYTO avec un taux de RC/RCh* de 63,6 % (IC à 95 % : 30,8 ; 89,1). Chez les patients présentant une numération des globules blancs dans le sang périphérique élevée (≥ 3,0 × 10^9/L), le taux de réponse était de 27,3 % (IC à 95 % : 10,7 ; 50,2) tandis que le pourcentage de réponse chez ceux présentant une numération des globules blancs plus faible (< 3,0 × 10^9/L) était de 43,5 % (IC à 95 % : 23,2 ; 65,5).

Les effets associés au traitement dans les sous-groupes évaluables (par ex. statut mutationnel, nombre d'ITK antérieurs, statut de GCSH antérieure et rechute sans GCSH antérieure) étaient en général cohérents avec les résultats de la population globale. Les patients présentant une mutation T315I, d'autres mutations ou d'autres anomalies cytogénétiques additionnelles ont répondu avec un taux similaire à ceux qui ne présentaient pas ces mutations ou anomalies.

LAL à précurseurs B avec MRD positive

La sécurité et l'efficacité de BLINCYTO chez les patients adultes présentant une LAL à précurseurs B avec MRD positive ont été évaluées dans une étude de phase II multicentrique, en ouvert, à un seul bras (BLAST). Les patients éligibles étaient âgés de ≥ 18 ans, sans antécédent d'allogreffe de CSH, avaient reçu au moins 3 blocs de traitement d'induction standard pour une LAL, étaient en rémission hématologique complète (définie comme un taux de blastes médullaires < 5 %, un nombre absolu de polynucléaires neutrophiles ≥ 1 000/microlitre, un taux de plaquettes ≥ 50 000/microlitre et un taux d'hémoglobine ≥ 9 g/dL) et présentaient un échec ou une rechute moléculaire (définis comme une MRD ≥ 10^{-3}), voir tableau 11. Le statut de la MRD lors de la sélection était déterminé à partir d'aspirations de moelle osseuse à l'aide de la cytométrie en flux ou de l'amplification en chaîne par polymérase (PCR) à une sensibilité minimale de 10^{-4} basée sur les évaluations locales du site. Un laboratoire central confirmait par la suite les taux de MRD par PCR. L'interprétation finale des résultats concernant la MRD respectait les directives de l'EuroMRD Consortium.

Tableau 11. Caractéristiques démographiques à l'inclusion dans l'étude de la MRD (BLAST)

Caractéristiques	BLINCYTO (N = 116)
Âge	
Médiane, ans (min, max)	45 (18, 76)
Moyenne, ans (ET)	44,6 (16,4)
≥ 65 ans, n (%)	15 (12,9)
Hommes, n (%)	68 (58,6)
Ethnie, n (%)	
Asiatique	1 (0,9)
Autre (mix)	1 (0,9)
Blanc	102 (87,9)
Inconnu	12 (10,3)
Antécédent de rechute, n (%)	
Patients en 1ère RC	75 (64,7)
Patients en 2ème RC	39 (33,6)
Patients en 3ème RC	2 (1,7)
Taux de MRD à l'inclusion*, n (%)	
$\geq 10^{-1}$ et < 1	9 (7,8)
$\geq 10^{-2}$ et $< 10^{-1}$	45 (38,8)
$\geq 10^{-3}$ et $< 10^{-2}$	52 (44,8)
$< 10^{-3}$	3 (2,6)
En dessous de la limite inférieure de quantification	5 (4,3)
Inconnu	2 (1,7)

* Évalué au niveau central dans un dosage avec une sensibilité minimale de 10^{-4}

BLINCYTO était administré en perfusion intraveineuse continue. Les patients ont reçu une dose constante de BLINCYTO de 15 microgrammes/m^2/jour (équivalente à la dose recommandée de 28 microgrammes/jour) pendant tous les cycles de traitement. Les patients pouvaient recevoir jusqu'à 4 cycles de traitement. Une adaptation posologique était possible en cas d'effets indésirables. La population traitée incluait 116 patients ayant reçu au moins une perfusion de BLINCYTO ; le nombre moyen de cycles de traitement reçus était de 1,8 (intervalle : 1 à 4).

Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients ayant obtenu une réponse complète de la MRD en un cycle de traitement par BLINCYTO. Quatre-vingt-huit patients sur 113 évaluables (77,9 %) ont obtenu une réponse complète de la MRD après un cycle de traitement ; voir tableau 12. Deux patients ont obtenu une réponse complète de la MRD après 1 cycle supplémentaire de BLINCYTO. Les taux de réponse de la MRD selon les sous-groupes de l'âge et du taux de MRD à l'inclusion étaient cohérents avec les résultats de la population globale. Chez les patients présentant une LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif, la SSR à 18 mois, censurée au moment de la greffe de CSH ou après la chimiothérapie par BLINCYTO, était de 54 % (33 % ; 70 %). La SSR à 18 mois non censurée au moment de la greffe de CSH ou après la chimiothérapie par BLINCYTO était de 53 % (44 % ; 62 %).

Tableau 12. Résultats d'efficacité chez les patients âgés de ≥ 18 ans présentant une LAL à précurseurs B avec MRD positive (BLAST)

Réponse complète de la MRD[a], n/N (%), [IC 95 %]	88/113[b] (77,9) [69,1 ; 85,1]
≥ 65 ans	12/15 (80,0) [51,9 ; 95,7]
Patients en 1ère RC	60/73 (82,2) [71,5 ; 90,2]
Patients en 2ème RC	27/38 (71,1) [54,1 ; 84,6]
Patients en 3ème RC	1/2 (50,0) [1,3 ; 98,7]
Durée de la réponse complète de la MRD [IC 95 %]	17,3 mois [12,6 ; 23,3]

[a] La réponse complète de la MRD était définie par l'absence de MRD détectable confirmée par une méthode avec une sensibilité minimale de 10^{-4}.
[b] Cent-treize patients (97,4 % ; 113/116) ont été inclus dans l'analyse complète du critère d'évaluation principal.

LAL à précurseurs B en phase de consolidation

L'efficacité de BLINCYTO dans le traitement en phase de consolidation de la LAL à précurseurs B chez les patients adultes et pédiatriques a été évaluée dans l'étude E1910 et l'étude 20120215. Les résultats d'efficacité de l'étude E1910 sont présentés ci-dessous et les études sur des patients pédiatriques et jeunes adultes sont présentées dans la rubrique Population pédiatrique.

Dans l'étude E1910 (20129152), la sécurité et l'efficacité de BLINCYTO ont été évaluées dans une étude de phase III randomisée contrôlée menée chez des patients adultes nouvellement diagnostiqués présentant une LAL à précurseurs B et avec chromosome Philadelphie négatif. Les patients éligibles ont reçu une chimiothérapie d'induction. Après l'induction, les patients en rémission complète (RC) hématologique ou en RC avec une récupération incomplète des valeurs de la numération sanguine périphérique (RCi) ont poursuivi l'étude et ont reçu une chimiothérapie d'intensification. Après un traitement d'intensification, 286 patients ont été randomisés ou assignés à recevoir BLINCYTO en alternance avec une chimiothérapie de consolidation (n = 152) ou une chimiothérapie de consolidation conventionnelle seule (n = 134). Les schémas de chimiothérapie utilisés dans l'étude E1910 étaient basés sur le protocole UKALL12/ECOG2993. Dans chacun des bras, les patients recevaient un traitement d'entretien pour une durée totale de 2,5 ans après le début de l'intensification. La randomisation a été stratifiée selon le statut de la MRD (une MRD négative étant définie comme $< 1 \times 10^{-4}$), l'âge (< 55 ans contre ≥ 55 ans), le statut CD20, l'utilisation de rituximab et l'intention de recevoir une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH).

Le traitement à l'étude dans le bras BLINCYTO consistait en 4 cycles de blinatumomabet 4 cycles de chimiothérapie dans l'ordre suivant. Il comprenait 2 cycles de BLINCYTO (chaque cycle consistait en une perfusion intraveineuse continue de 28 microgrammes/jour de BLINCYTO pendant 28 jours, avec une période de repos sans traitement de 14 jours entre les cycles), suivis de 3 cycles de chimiothérapie de consolidation, d'un troisième cycle de BLINCYTO suivi d'un cycle supplémentaire de chimiothérapie de consolidation, puis d'un quatrième cycle de BLINCYTO. Dans une analyse post-hoc chez des patients n'ayant pas reçu d'allogreffe de CSH, une SG numériquement plus élevée a été observée chez les patients ayant reçu 4 cycles contre 1 à 2 cycles de BLINCYTO en consolidation de première ligne. Les patients ont reçu une moyenne de 3,04 cycles de BLINCYTO. Pour les patients devant recevoir une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), il était fortement recommandé que les patients randomisés dans le bras BLINCYTO reçoivent les deux cycles de traitement par BLINCYTO avant de procéder à l'allogreffe de CSH. Le bras chimiothérapie conventionnelle de l'étude consistait en 4 cycles de chimiothérapie de consolidation. Les patients de chaque bras ont reçu le même nombre de cycles et de doses de chimiothérapie de consolidation. Les patients randomisés dans le bras chimiothérapie conventionnelle ont pu passer directement à une allogreffe de CSH ou à une chimiothérapie de consolidation.

Les données démographiques et les caractéristiques à l'inclusion étaient similaires entre les bras de traitement. Le tableau 13 fournit des renseignements sur les données démographiques et les caractéristiques.

Tableau 13. Données démographiques et caractéristiques (E1910)

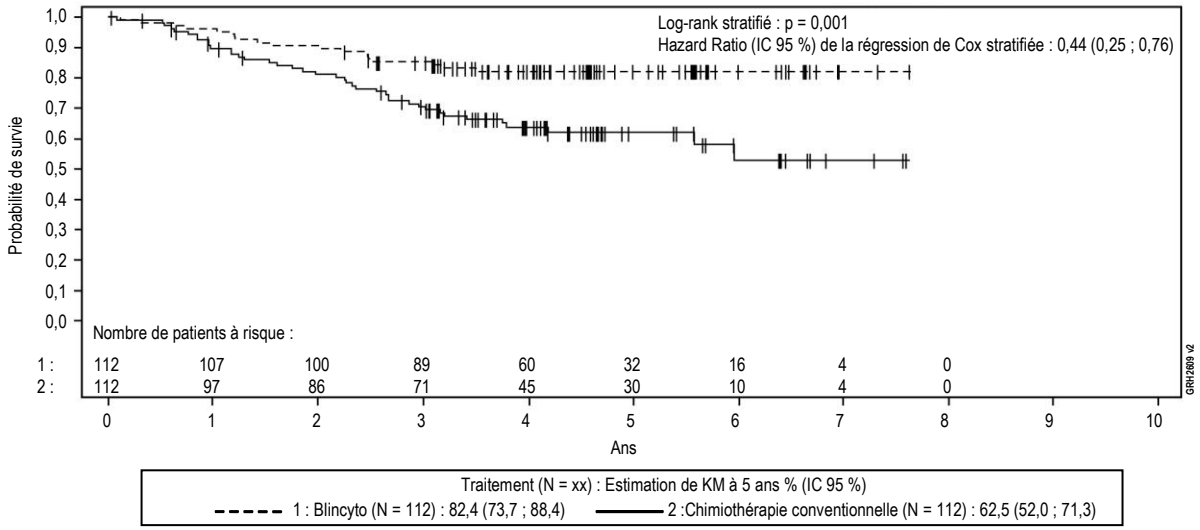
Caractéristiques	Bras BLINCYTO (N = 152)		Bras chimiothérapie conventionnelle (N = 134)	
	MRD positive (N = 40)	MRD négative (N = 112)	MRD positive (N = 22)	MRD négative (N = 112)
Âge				
Moyenne, ans (min, max)	49,6 (30 ; 69)		50,2 (30 ; 70)	
Hommes, n (%)	69 (45,4)		70 (52,2)	
Ethnie, n (%)				
Amérindien ou natif de l'Alaska	2 (1,3)		1 (0,7)	
Asiatique	4 (2,6)		2 (1,5)	
Noir (ou Afro-Américain)	12 (7,9)		5 (3,7)	
Hispanique (ou Latino)	21 (13,8)		15 (11,2)	
Natif d'Hawaï ou d'autres îles du Pacifique	1 (0,7)		0 (0,0)	
Blanc	117 (77,0)		110 (82,1)	
Ayant reçu une allogreffe de CSH [a], n (%)	37 (24,3)		28 (20,9)	
Nombre moyen de cycles de BLINCYTO chez les patients ayant reçu une allogreffe de CSH [a], n (cycles)	15 (1,93)	22 (1,95)		
Nombre moyen de cycles de BLINCYTO chez les patients n'ayant pas reçu une allogreffe de CSH[a], n (cycles)	21 (2,90)	89 (3,30)		

[a] allogreffe de CSH= allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)

Le critère d'évaluation principal était la survie globale (SG) chez les patients avec MRD négative. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la survie sans rechute (SSR) chez les patients avec MRD négative, la SG et la SSR chez les patients avec MRD positive.

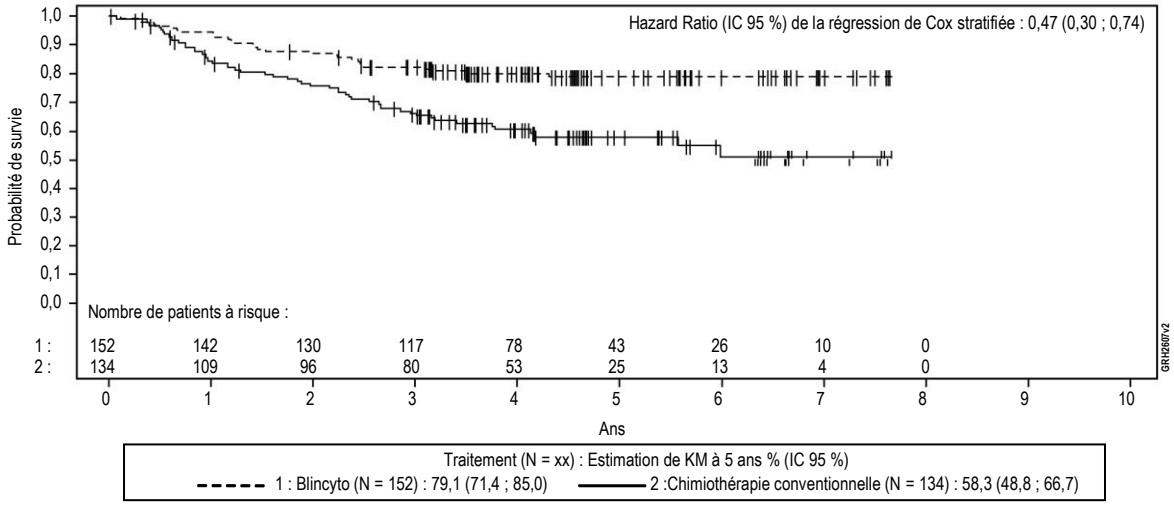
L'étude a démontré une amélioration de la SG et de la SSR. Le tableau 14 présente les rapports de risque stratifiés et les estimations de Kaplan-Meier pour la SG et la SSR chez les patients avec MRD négative, les patients avec MRD positive et tous les patients quel que soit leur statut de MRD. La courbe de Kaplan-Meier pour la SG chez les patients avec MRD négative est présentée à la figure 3. La courbe de Kaplan-Meier pour la SG chez tous les patients quel que soit leur statut de MRD est présentée à la figure 4.

Figure 3. Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale chez les patients avec MRD négative à la randomisation (avant le début de la consolidation) (E1910)



KM = Kaplan-Meier, IC = intervalle de confiance, N = nombre de patients dans l'analyse, censure indiquée par une barre verticale.

Figure 4. Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale combinant les patients avec MRD positive et avec MRD négative à la randomisation (avant le début de la consolidation) (E1910)



KM = Kaplan-Meier, IC = intervalle de confiance, N = nombre de patients dans l'analyse, censure indiquée par une barre verticale.

Tableau 14. Survie globale et survie sans rechute chez les patients avec MRD positive et avec MRD négative (E1910)

	Bras BLINCYTO	Bras chimiothérapie conventionnelle
MRD négative		
Nombre de patients	112	112
Durée médiane de suivi (ans)[a, b]	4,5	4,5
Survie globale		
Estimation de Kaplan-Meier à 5 ans (%) [IC 95 %]	82,4 [73,7 ; 88,4]	62,5 [52,0 ; 71,3]
Hazard ratio [IC 95 %][c]	0,44 [0,25 ; 0,76]	
Valeur p	0,003	
Survie sans rechute		
Estimation de Kaplan-Meier à 5 ans (%) [IC 95 %]	77,0 [67,8 ; 83,8]	60,5 [50,1 ; 69,4]
Hazard ratio [IC 95 %][d]	0,53 [0,32 ; 0,88]	
MRD positive		
Nombre de patients	40	22
Durée médiane de suivi (ans)[e, b]	4,6	5,0
Survie globale		
Estimation de Kaplan-Meier à 5 ans (%) [IC 95 %]	70,1 [52,0 ; 82,5]	37,8 [17,8 ; 57,7]
Hazard ratio [IC 95 %][f]	0,40 [0,14 ; 1,12]	
Survie sans rechute		
Estimation de Kaplan-Meier à 5 ans (%) [IC 95 %]	71,8 [54,8 ; 83,3]	39,4 [19,3 ; 59,0]
Hazard ratio [IC 95 %][g]	0,37 [0,13 ; 1,03]	
MRD négative et MRD positive combinées		
Nombre de patients	152	134
Durée médiane de suivi (ans)[a, b, e]	4,5	4,5
Survie globale		
Estimation de Kaplan-Meier à 5 ans (%) [IC 95 %]	79,1 [71,4 ; 85,0]	58,3 [48,8 ; 66,7]
Hazard ratio [IC 95 %][f]	0,47 [0,30 ; 0,74]	
Survie sans rechute		
Estimation de Kaplan-Meier à 5 ans (%) [IC 95 %]	75,6 [67,8 ; 81,8]	57,2 [47,9 ; 65,4]
Hazard ratio [IC 95 %][g]	0,53 [0,35 ; 0,81]	

L'analyse complète comprend tous les patients randomisés ou assignés avec une MRD ayant été évaluée au niveau central comme négative ou positive après une chimiothérapie d'induction et d'intensification.
IC = intervalle de confiance. La survie sans rechute (SSR) est calculée à partir de la randomisation ou de l'inclusion jusqu'à la date de rechute ou de décès toutes causes confondues. La survie globale (SG) est calculée à partir de la randomisation ou de l'inclusion jusqu'au décès toutes causes confondues.
Une MRD positive est définie comme une valeur de MRD $\geq 1 \times 10^{-4}$ et une MRD négative est définie comme une valeur de MRD $< 1 \times 10^{-4}$.
[a] Les années ont été calculées en jours entre la date de randomisation et la date de l'événement/de censure, divisés par 365,25.
[b] Le délai jusqu'à la censure mesure la durée de suivi, calculée en inversant l'indicateur de statut pour les données censurées et les événements.

[c] Les estimations du hazard ratio sont obtenues à partir d'un modèle de régression de Cox stratifiée. Un hazard ratio < 1,0 indique un taux moyen de mortalité plus faible et une survie plus longue pour les patients du bras BLINCYTO par rapport aux patients du bras chimiothérapie conventionnelle.
[d] Les estimations du hazard ratio sont obtenues à partir d'un modèle de régression de Cox stratifiée. Un hazard ratio < 1,0 indique un taux moyen d'événement plus faible et une survie sans rechute plus longue pour les patients du bras BLINCYTO par rapport aux patients du bras chimiothérapie conventionnelle.
[e] Les années ont été calculées en jours, de la date de randomisation ou d'inclusion à la date de l'événement/de censure, divisés par 365,25.
[f] Les estimations du hazard ratio sont obtenues à partir d'un modèle de risque proportionnel de Cox stratifiée. Un hazard ratio < 1,0 indique un taux moyen de mortalité plus faible et une survie plus longue pour les patients du bras BLINCYTO par rapport aux patients du bras chimiothérapie conventionnelle.
[g] Les estimations du hazard ratio sont obtenues à partir d'un modèle de risque proportionnel de Cox stratifiée. Un hazard ratio < 1,0 indique un taux moyen d'événement plus faible et une survie sans rechute plus longue pour les patients du bras BLINCYTO par rapport aux patients du bras chimiothérapie conventionnelle.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de BLINCYTO ont été établies chez les patients pédiatriques présentant une LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en rechute ou réfractaire dans deux études en ouvert : une étude de phase I/II à un seul bras (MT103-205) et une étude de phase III randomisée, contrôlée (20120215).

La sécurité et l'efficacité de BLINCYTO ont été évaluées par rapport à une chimiothérapie de consolidation conventionnelle dans le cadre d'une étude randomisée, contrôlée, multicentrique, en ouvert (20120215). Les patients éligibles étaient âgés de 28 jours à 18 ans et présentaient une LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif en première rechute à haut risque et un taux de blastes médullaires < 25 %. Les patients à haut risque étaient définis selon les critères du protocole IntReALL. Les patients qui présentaient une pathologie du SNC avec manifestations cliniques significatives nécessitant un traitement (par ex. épilepsie non stabilisée) ou des signes d'atteinte du SNC par la LAL en cours, ont été exclus de l'étude. Les patients étaient recrutés et randomisés après l'induction et 2 blocs de chimiothérapie de consolidation.

Les patients étaient randomisés selon un rapport de 1 : 1 pour recevoir BLINCYTO ou un troisième bloc de chimiothérapie de consolidation conventionnelle (consolidation à haut risque 3, HC3). Les patients du bras BLINCYTO ont reçu un cycle de BLINCYTO en perfusion intraveineuse continue à la dose de 15 microgrammes/m^2/jour pendant 4 semaines (la dose quotidienne maximale ne devait pas dépasser 28 microgrammes/jour). Une adaptation posologique était possible en cas d'effets indésirables. La randomisation était stratifiée en fonction de l'âge (< 1 an, 1 à 9 ans, et > 9 ans), du statut médullaire déterminé à la fin du deuxième bloc de chimiothérapie de consolidation et du statut de la MRD déterminé à la fin de l'induction (blastes < 5 % avec taux de MRD < 10^{-3}, blastes < 5 % avec taux de MRD ≥ 10^{-3}, et blastes ≥ 5 % et < 25 %). Les caractéristiques démographiques à l'inclusion étaient bien équilibrées entre les deux bras (voir tableau 15). Aucun sujet ne présentait d'antécédent d'allogreffe de CSH.

Tableau 15. Caractéristiques démographiques à l'inclusion dans l'étude 20120215

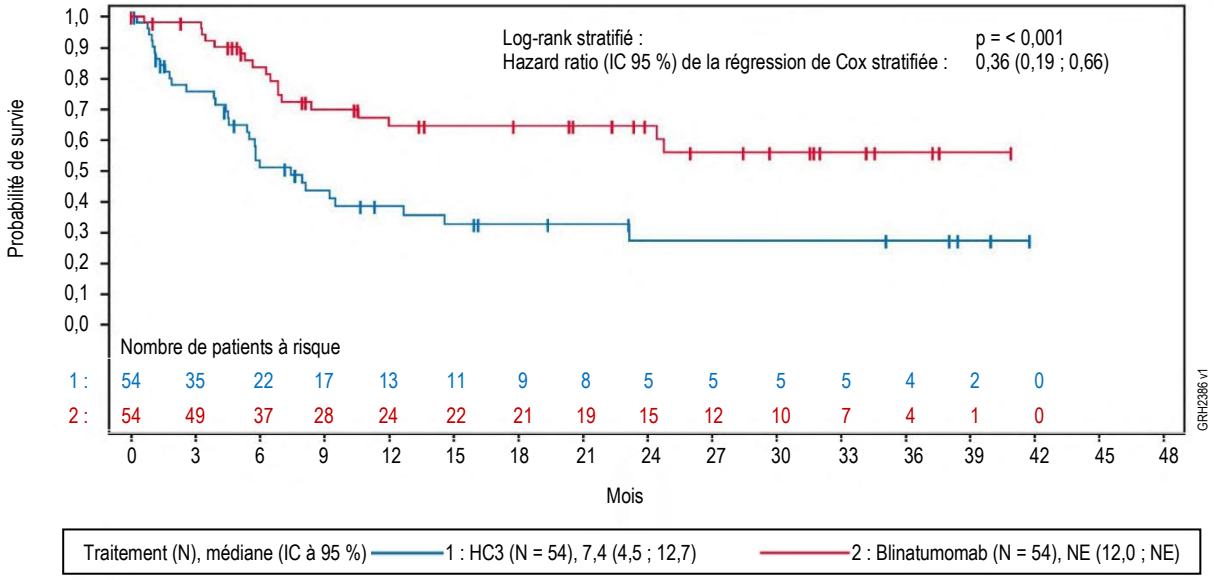
Caractéristiques	BLINCYTO (N = 54)	Chimiothérapie conventionnelle (N = 54)
Âge, n (%)		
< 1 an	0 (0,0)	0 (0,0)
1 à 9 ans	39 (72,2)	38 (70,4)
≥ 10 à 18 ans	15 (27,8)	16 (29,6)
Hommes, n (%)	30 (55,6)	22 (40,7)

Caractéristiques	BLINCYTO (N = 54)	Chimiothérapie conventionnelle (N = 54)
Ethnie, n (%)		
Amérindien ou natif de l'Alaska	0 (0,0)	0 (0,0)
Asiatique	1 (1,9)	3 (5,6)
Noir (ou Afro-Américain)	0 (0,0)	3 (5,6)
Natif d'Hawaï ou d'autres îles du Pacifique	0 (0,0)	0 (0,0)
Autre	3 (5,6)	5 (9,3)
Blanc	50 (92,6)	43 (79,6)
Fréquence et type de toute anomalie génétique, n (%)		
Non	34 (63,0)	29 (53,7)
Oui	20 (37,0)	25 (46,3)
Hyperdiploïdie	6 (11,1)	6 (11,1)
Hypodiploïdie	1 (1,9)	0 (0,0)
t(v;11q23)/MLL réarrangée	0 (0,0)	4 (7,4)
t(12;21)(p13;q22)/TEL-AML1	2 (3,7)	3 (5,6)
t(1;19)(q23;p13.3)/E2A-PBX1	2 (3,7)	2 (3,7)
t(5;14)(q31;32)/IL3-IGH	0 (0,0)	0 (0,0)
Autre	9 (16,7)	10 (18,5)
Maladie extramédullaire en rechute, n (%)		
Non	44 (81,5)	40 (74,1)
Oui	10 (18,5)	14 (25,9)
Cytomorphologie, n (%)		
Blastes < 5 %	54 (100,0)	51 (94,4)
Blastes ≥ 5 % et < 25 %	0 (0,0)	2 (3,7)
Blastes ≥ 25 %	0 (0,0)	0 (0,0)
Non évaluable	0 (0,0)	1 (1,9)
Valeur MRD PCR, n (%)		
$\geq 10^{-4}$	10 (18,5)	13 (24,1)
$< 10^{-4}$	20 (37,0)	22 (40,7)
Délai entre le premier diagnostic et la rechute (mois), n (%)		
< 18 mois	19 (35,2)	22 (40,7)
≥ 18 mois et ≤ 30 mois	32 (59,3)	28 (51,9)
> 30 mois	3 (5,6)	4 (7,4)

N = nombre de patients dans l'analyse ; n = nombre de patients avec des données observées ; MRD = maladie résiduelle minimale ; PCR = amplification en chaîne par polymérase.

Le critère d'évaluation principal était la survie sans événement (SSE). L'étude a montré une amélioration statistiquement significative de la SSE chez les patients traités par BLINCYTO comparé à la chimiothérapie de consolidation conventionnelle. Les effets associés au traitement dans les sous-groupes (par ex. âge, charge tumorale/statut de la MRD, délai entre le premier diagnostic et la rechute) étaient en général cohérents avec les résultats de la population globale. Voir la figure 5 et le tableau 16 pour les résultats d'efficacité de l'analyse principale de l'étude 20120215.

Figure 5. Courbe de Kaplan-Meier pour la survie sans événement



IC = intervalle de confiance, HC3 = consolidation à haut risque 3, N = nombre de patients dans l'analyse, NE = non évaluable.

Tableau 16. Résultats d'efficacité chez les patients pédiatriques présentant une LAL à précurseurs B en première rechute à haut risque (20120215)

	BLINCYTO (N = 54)	**Chimiothérapie conventionnelle (N = 54)**
Survie sans événement[a]		
Événements (%)	18 (33,3)	31 (57,4)
Médiane, mois [IC 95 %]	NE[b] [12,0 ; NE[b]]	7,4 [4,5 ; 12,7]
Hazard ratio [IC 95 %][c]	0,36 [0,19 ; 0,66]	
Valeur p[d]	< 0,001	
Survie globale		
Nombre de décès (%)	8 (14,8)	16 (29,6)
Estimation à 36 mois (%) [IC 95 %]	81,1 [65,5 ; 90,2]	55,8 [36,9 ; 71,0]
Hazard ratio [IC 95 %][c,d]	0,43 [0,18 ; 1,01]	
Valeur p[e,f]	0,047	
Réponse de la MRD[g]		
Nombre de réponses de la MRD, n1/n2[h] (%)	44/49 (89,8)	26/48 (54,2)
[IC 95 %]	[77,8 ; 96,6]	[39,2 ; 68,6]
Valeur p[f,i]	< 0,001	

Remarque : Résultats d'efficacité de l'analyse principale (date limite de recueil des données : 17 juillet 2019).
[a] La durée de SSE était calculée de la date de randomisation jusqu'à la date de rechute ou d'une charge tumorale avec un taux de blastes ≥ 5 % et < 25 % après l'obtention d'une rémission complète (RC), l'absence de RC à la fin du traitement, l'apparition d'une tumeur maligne secondaire ou le décès toutes causes confondues, selon l'événement survenant en premier.
[b] NE = non estimable.
[c] D'après le modèle de COX stratifié.
[d] Le hazard ratio actualisé pour la SG (date limite de recueil des données : 14 septembre 2020) était de 0,33 (IC 95 % : 0,15 à 0,72).
[e] La valeur p était calculée à l'aide du test du log-rank stratifié.
[f] Critère d'évaluation non formellement testé. La valeur p n'a pas été ajustée pour la multiplicité.
[g] La réponse MRD (maladie résiduelle minimale) était définie comme un taux de MRD < 1×10^{-4} par PCR.
[h] n1 : nombre de patients ayant obtenu une réponse de la MRD après une MRD à l'inclusion ≥ 10^{-4} ou < 10^{-4} ; n2 : nombre de patients évalués.
[i] La valeur p était calculée à l'aide du test de Cochran-Mantel-Haenszel.

La durée médiane globale de suivi pour la SSE était de 51,9 mois (IC 95 % : 47,2 ; 62,1). Chez les patients ayant reçu une chimiothérapie de consolidation conventionnelle (HC3), l'estimation de Kaplan-Meier pour la SSE à 5 ans était de 27,6 % (IC 95 % : 16,2 ; 40,3) contre 57,8 % (IC 95 % : 42,5 ; 70,4) chez les patients ayant reçu BLINCYTO et le hazard ratio (IC 95 %) était de 0,35 (0,20 ; 0,61).

La durée médiane de suivi pour la SG était de 55,2 mois pour la population globale et était comparable entre les bras de traitement. L'estimation de Kaplan-Meier pour la SG à 5 ans était de 41,4 % (IC 95 % : 26,3 à 55,9) dans le bras chimiothérapie (HC3) et de 78,4 % (IC 95 % : 64,2 à 87,4) dans le bras BLINCYTO et le hazard ratio (IC 95 %) était de 0,33 (0,16 ; 0,66). Le délai médian jusqu'à la greffe était de 1,7 mois (intervalle : 1 à 4 mois) dans le bras HC3 et de 1,9 mois (intervalle : 1 à 3 mois) dans le bras BLINCYTO.

Une incidence plus élevée d'allogreffe de CSH après inclusion a été rapportée dans le bras BLINCYTO par rapport au bras HC3 : 82,5 % des patients (47 sur 57) dans le bras HC3 et 94,4 % des patients (51 sur 54) dans le bras BLINCYTO. Dans le bras HC3, 39 patients sur 57 (68,4 %) ont reçu une greffe alors qu'ils étaient en rémission complète, tandis que dans le bras BLINCYTO, 51 patients sur 54 (94,4 %) ont reçu une greffe alors qu'ils étaient en rémission complète.

100 jours après la greffe, les taux de mortalité ont atteint 3,9 % (IC 95 % : 1,0 à 14,8) dans le bras BLINCYTO et 5,1 % (IC 95 % : 1,3 à 19,0) dans le bras chimiothérapie (HC3). Selon l'estimation de Kaplan-Meier, le délai médian jusqu'au décès était de 1 558,0 jours dans le bras HC3 (IC 95 % : 431,0 jours à NE) et non atteint dans le bras blinatumomab (IC 95 % : NE ; NE).

La sécurité et l'efficacité de BLINCYTO ont également été évaluées dans une étude multicentrique, en ouvert, à un seul bras, menée chez 93 patients pédiatriques présentant une LAL à précurseurs B en rechute ou réfractaire (en deuxième rechute médullaire ou plus, en rechute médullaire après une allogreffe de CSH, ou en cas de maladie réfractaire aux autres traitements, et en présence de > 25 % de blastes dans la moelle osseuse) (MT103-205). Il s'agissait d'une étude en deux parties, composée d'une phase de recherche de dose visant à déterminer le schéma posologique approprié, suivie d'une phase à un seul bras évaluant l'efficacité de ce même schéma.

BLINCYTO était administré en perfusion intraveineuse continue. Lors de la phase de recherche de dose, des doses allant jusqu'à 30 microgrammes/m^2/jour ont été évaluées. La dose recommandée pour les phases d'extension d'analyse de la pharmacocinétique (PK) et d'évaluation de l'efficacité a été fixée à 5 microgrammes/m^2/jour les jours 1 à 7 et 15 microgrammes/m^2/jour les jours 8 à 28 pour le cycle 1, et à 15 microgrammes/m^2/jour les jours 1 à 28 pour les cycles ultérieurs. Une adaptation posologique était possible en cas d'effets indésirables. Les patients qui avaient répondu à BLINCYTO mais avaient rechuté ensuite, avaient la possibilité d'être traités à nouveau par BLINCYTO.

La population traitée (au cours des phases de recherche de dose, d'extension d'analyse de la PK, et d'évaluation de l'efficacité) incluait 70 patients ayant reçu au moins 1 perfusion de BLINCYTO à la dose recommandée ; le nombre moyen de cycles de traitement était de 1,5. Chez les patients traités, l'âge médian était de 8 ans (intervalle : 7 mois à 17 ans), 40 patients sur 70 (57,1 %) avaient subi une allogreffe de CSH avant de recevoir BLINCYTO, et 39 patients sur 70 (55,7 %) présentaient une maladie réfractaire. La plupart des patients avaient une charge tumorale initiale élevée (≥ 50 % de blastes leucémiques dans la moelle osseuse), la médiane étant de 75,5 % de blastes médullaires.

Vingt patients sur 70 (28,6 %) ont obtenu une RC/RCh* au cours des 2 premiers cycles de traitement, survenue chez 17 patients sur 20 (85 %) pendant le premier cycle de traitement. Chez quatre patients, l'atteinte médullaire a régressé au stade M1 mais les critères de récupération des valeurs de la numération sanguine périphérique pour la RC ou la RCh* n'étaient pas remplis. Onze des 20 patients (55 %) ayant obtenu une RC/RCh* ont subi une allogreffe de CSH. Les taux de RC/RCh* était de 40,0 % (4/10) chez les patients âgés de moins de 2 ans, de 30,0 % (6/20) chez les patients âgés de 2 à 6 ans, et de 25,0 % (10/40) chez les patients âgés de 7 à 17 ans. Trois patients âgés de moins de 1 an dont la maladie était réfractaire au traitement antérieur et n'ayant pas subi d'allogreffe antérieure

de CSH ont reçu un cycle de BLINCYTO à une dose comprise entre 5 et 15 microgrammes/m^2/jour. Aucun des 3 patients âgés de moins de 1 an n'a obtenu une RC/RCh*, 1 patient a présenté une progression de la maladie (SG 2,3 mois) et 2 étaient non-répondeurs (SG 1,1 mois et 8,7 mois, respectivement). Les effets indésirables observés chez le nourrisson étaient de type similaire à ceux observés dans la population pédiatrique globale. Voir le tableau 17 pour les résultats d'efficacité.

Tableau 17. Résultats d'efficacité chez les patients âgés de < 18 ans présentant une LAL à précurseurs B en rechute ou réfractaire (MT103-205)

	N = 70
RC[a]/RCh*[b], n (%) [IC 95 %]	20 (28,6 %) [18,4 % ; 40,6 %]
RC, n (%) [IC 95 %]	11 (15,7 %) [8,1 % ; 26,4 %]
RCh*, n (%) [IC 95 %]	9 (12,9 %) [6,1 % ; 23,0 %]
Réponse complète de la MRD chez les patients présentant une RC/RCh*[c], n1/n2[d] (%) [IC 95 %]	11/20 (55,0 %) [31,5 ; 76,9]
RC, n1/n2[d] (%) [IC 95 %]	6/11 (54,5 %) [23,4 ; 83,3]
RCh*, n1/n2[d] (%) [IC 95 %]	5/9 (55,6 %) [21,2 ; 86,3]
Médiane de la survie sans rechute[e] (SSR)[e] chez les patients présentant une RC/RCh* [IC 95 %]	6,8 mois [2,2 à 12,0 mois]
Médiane de la survie globale [IC 95 %]	7,5 mois [4,0 à 11,8 mois]
Mortalité à 100 jours après allogreffe de CSH[f]	
n/N (%), [IC 95 %]	1/6 (16,7 %) [2,5 % ; 72,7 %]

[a] La RC était définie par une moelle de stade M1 (taux de blastes médullaires ≤ 5 %), une absence de blastes circulants ou de maladie extramédullaire, une récupération complète des valeurs de la numération sanguine périphérique (plaquettes > 100 000/microlitre et nombre absolu de polynucléaires neutrophiles [PNN] > 1 000/microlitre), et une absence de rechute pendant 28 jours.
[b] La RCh* était définie par une moelle de stade M1 (taux de blastes médullaires ≤ 5 %), une absence de blastes circulants ou de maladie extramédullaire, une récupération partielle des valeurs de la numération sanguine périphérique (plaquettes > 50 000/microlitre et PNN > 500/microlitre), et une absence de rechute pendant 28 jours.
[c] Réponse complète de la MRD : définie comme l'absence de signe détectable de cellules leucémiques soit par PCR soit par cytométrie en flux.
[d] n1 : nombre de patients ayant obtenu une réponse de la MRD et le statut de rémission correspondant ; n2 : nombre de patients ayant obtenu le statut de rémission correspondant. Un répondeur ayant obtenu une RC/RCh* mais dont les données de MRD étaient manquantes a été considéré comme non-répondeur pour la MRD.
[e] La rechute était définie comme une rechute hématologique (taux de blastes médullaires supérieur à 25 % après RC) ou comme une rechute extramédullaire.
[f] Seuls les patients ayant subi une greffe de CSH en rémission RC/RCh* (sans traitement de la leucémie avant la greffe de CSH) sont inclus.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Chez les patients adultes, la pharmacocinétique du blinatumomab semble linéaire sur une échelle de doses allant de 5 à 90 microgrammes/m^2/jour (correspondant environ aux doses de 9 à 162 microgrammes/jour). Après une perfusion intraveineuse continue, la concentration sérique à l'état d'équilibre (Css) était atteinte en un jour et était restée stable au cours du temps. L'augmentation des valeurs moyennes de la Css était à peu près dose-proportionnelle sur l'intervalle des doses testées. Aux doses cliniques de 9 microgrammes/jour et 28 microgrammes/jour dans le traitement de la LAL en rechute ou réfractaire, la Css moyenne (ET) était respectivement de 228 (356) pg/mL et 616 (537) pg/mL. La pharmacocinétique du blinatumomab chez les patients présentant une LAL à précurseurs B avec MRD positive était similaire à celle chez les patients présentant une LAL en rechute ou réfractaire. La pharmacocinétique du blinatumomab en phase de consolidation chez les adultes présentant une LAL à précurseurs B, y compris les patients atteints d'une LAL nouvellement diagnostiquée ou d'une LAL en première rechute, était similaire à celle des patients adultes présentant une LAL en rechute ou réfractaire.

Distribution

Le volume de distribution moyen (ET) estimé sur la base de la phase terminale (Vz) était de 5,27 (4,37) L lors de la perfusion intraveineuse continue de blinatumomab.

Biotransformation

La voie métabolique du blinatumomab n'a pas été caractérisée. Comme les autres protéines thérapeutiques, il est vraisemblable que le blinatumomab soit catabolisé en petits peptides et acides aminés.

Élimination

La clairance systémique moyenne (ET) estimée lors d'une perfusion intraveineuse continue chez les patients recevant le blinatumomab dans les études cliniques était de 3,10 (2,94) L/heure. La demi-vie moyenne (ET) était de 2,20 (1,34) heures. Des quantités négligeables de blinatumomab ont été excrétées dans les urines aux doses cliniques testées.

Populations particulières

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée dans la pharmacocinétique du blinatumomab en fonction de l'âge, du sexe, de l'ethnie, du statut du chromosome Philadelphie ou de l'insuffisance hépatique légère (bilirubine totale ≤ limite supérieure de la normale [LSN] et taux d'ASAT > LSN ou bilirubine totale > 1 à 1,5 × LSN et n'importe quel taux d'ASAT) ou modérée (bilirubine totale > 1,5 à 3 × LSN et n'importe quel taux d'ASAT). La surface corporelle (0,4 à 2,9 m^2) a une incidence sur la pharmacocinétique du blinatumomab, ce qui justifie une dose selon la SC chez les patients pesant moins de 45 kg.

Insuffisance rénale

Aucune étude formelle pharmacocinétique du blinatumomab n'a été réalisée chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Les analyses de pharmacocinétique ont montré une différence dans les valeurs moyennes de la clairance du blinatumomab d'environ 2 fois entre les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et ceux ayant une fonction rénale normale. Cependant, étant donné qu'une grande variabilité inter-patients a été observée (CV% allant jusqu'à 98,4 %), et que les valeurs de clairance chez les patients présentant une insuffisance rénale étaient, pour l'essentiel, dans l'intervalle observé chez les patients ayant une fonction rénale normale, la fonction rénale ne devrait pas avoir d'impact cliniquement significatif sur les résultats cliniques. L'effet d'une insuffisance rénale sévère sur la pharmacocinétique du blinatumomab n'a pas été étudié.

Insuffisance hépatique

Aucune étude formelle de pharmacocinétique sur le blinatumomab n'a été réalisée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'effet de l'insuffisance hépatique sur la clairance du blinatumomab a été évalué par une analyse pharmacocinétique de population chez des patients présentant une dysfonction hépatique légère et modérée par rapport à une fonction hépatique normale en utilisant les critères définis par le groupe de travail sur la dysfonction des organes du National Cancer Institute. Aucune différence cliniquement significative n'a été observée dans la clairance du blinatumomab entre les patients présentant une dysfonction hépatique légère et modérée et les patients ayant une fonction hépatique normale. L'effet d'une insuffisance hépatique sévère sur la pharmacocinétique du blinatumomab n'a pas été étudié.

Population pédiatrique

Chez les patients pédiatriques, la pharmacocinétique du blinatumomab semble linéaire sur une échelle de doses allant de 5 à 30 microgrammes/m^2/jour. Aux doses recommandées de 5 et 15 microgrammes/m^2/jour pour le traitement de la LAL à précurseurs B en rechute ou réfractaire, les valeurs moyennes (ET) de concentration à l'état d'équilibre (Css) étaient respectivement de 162 (179) et 533 (392) pg/mL. Les valeurs moyennes (ET) estimées pour le volume de distribution (Vz), la clairance (CL) et la demi-vie terminale ($t_{1/2,z}$) étaient respectivement de 4,14 (3,32) L/m^2, 1,65 (1,62) L/heure/m^2 et 2,14 (1,44) heures.

La pharmacocinétique du blinatumomab en phase de consolidation chez les patients pédiatriques présentant une LAL à précurseurs B, y compris les patients atteints d'une LAL à précurseurs B en première rechute, était similaire à celle des patients pédiatriques présentant d'une LAL à précurseurs B en rechute ou réfractaire.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données des études de toxicologie en administration répétée menées avec le blinatumomab et avec l'anticorps murin de substitution ont confirmé les effets pharmacologiques attendus (incluant un relargage de cytokines, des diminutions des taux de leucocytes, une déplétion en cellules B, des diminutions des lymphocytes T, une diminution de la cellularité dans les tissus lymphoïdes). Ces modifications ont été réversibles après l'arrêt du traitement.

Aucune étude de toxicité sur la reproduction avec le blinatumomab n'a été réalisée. Dans une étude de toxicité sur le développement embryo-fœtal réalisée chez la souris, il a été observé un passage limité de la molécule murine de substitution à travers la barrière placentaire (rapport des concentrations sériques fœtale/maternelle < 1 %), sans que ceci induise une toxicité embryonnaire ou fœtale ou une tératogénicité. Les déplétions attendues en cellules B et T ont été observées chez les souris gestantes, mais les effets hématologiques n'ont pas été évalués chez les fœtus. Aucune étude de l'effet du traitement sur la fertilité n'a été réalisée. Les études de toxicologie menées avec l'anticorps murin de substitution n'ont pas mis en évidence d'effets sur les organes reproducteurs mâles ou femelles.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre

Acide citrique monohydraté (E330)
Tréhalose dihydraté
Chlorhydrate de lysine
Polysorbate 80 (E433)
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

Solution (stabilisant)

Acide citrique monohydraté (E330)
Chlorhydrate de lysine
Polysorbate 80 (E433)
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacons non ouverts

5 ans

Solution reconstituée

La stabilité physico-chimique après reconstitution a été démontrée pendant 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C et pendant 4 heures à une température ne dépassant pas 27 °C.

D'un point de vue microbiologique, la solution reconstituée doit être diluée immédiatement, sauf si la méthode de reconstitution permet d'exclure tout risque de contamination microbienne. Si elle n'est pas diluée immédiatement, les durées et conditions de conservation après reconstitution relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

Solution diluée (poche à perfusion préparée)

La stabilité physico-chimique après dilution a été démontrée pendant 10 jours à une température comprise entre 2 °C et 8 °C et pendant 96 heures à une température ne dépassant pas 27 °C.

D'un point de vue microbiologique, les poches à perfusion préparées doivent être utilisées immédiatement. Si elles ne sont pas utilisées immédiatement, les durées et conditions de conservation après dilution relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, sauf si la dilution a été effectuée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver et transporter réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler.
Conserver les flacons dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chaque boîte de BLINCYTO contient 1 flacon de poudre pour solution à diluer pour perfusion et 1 flacon de solution (stabilisant) :

- 38,5 microgrammes de poudre de blinatumomab dans un flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc élastomère), d'une bague (aluminium) et d'un opercule amovible, et
- 10 mL de solution dans un flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc élastomère), d'une bague (aluminium) et d'un opercule amovible.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Préparation aseptique

Des conditions aseptiques doivent être assurées lors de la préparation de la perfusion. La préparation de BLINCYTO :

- doit être réalisée en conditions aseptiques par du personnel formé conformément aux règles des bonnes pratiques concernant en particulier la préparation aseptique des médicaments administrés par voie parentérale.
- doit être réalisée sous hotte à flux laminaire ou dans une enceinte de sécurité biologique en prenant les précautions habituelles pour la manipulation sécurisée des agents intraveineux.

Il est très important de suivre scrupuleusement les instructions pour la préparation et l'administration figurant dans cette section afin de minimiser les erreurs médicamenteuses (incluant sous-dosage et surdosage).

Autres instructions

- BLINCYTO est compatible avec les poches à perfusion et cassettes pour pompe en polyoléfine, en PVC sans di-2-éthylhexylphtalate (sans DEHP) ou en éthylène-acétate de vinyle (EVA).
- À la fin de la perfusion, tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

Préparation de la solution pour perfusion

Les matériels suivants sont également nécessaires, mais **ne sont pas** inclus dans la boîte :
- Seringues stériles à usage unique
- Aiguille(s) 21-23 G (recommandées)
- Eau pour préparations injectables
- Poche à perfusion de 250 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ;
  - Pour minimiser le nombre de transferts aseptiques, utiliser une poche à perfusion préremplie de 250 mL. **Les calculs de la dose de BLINCYTO sont basés sur un volume de surremplissage habituel de 265 à 275 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).**
  - Utiliser uniquement des poches à perfusion et cassettes pour pompe en polyoléfine, en PVC sans di-2-éthylhexylphtalate (sans DEHP) ou en éthylène-acétate de vinyle (EVA).
- Tubulure intraveineuse en polyoléfine, en PVC sans DEHP ou en EVA munie d'un filtre en ligne, stérile, apyrogène, à faible pouvoir de fixation protéique de 0,2 micron.
  - Vérifier que la tubulure est compatible avec la pompe à perfusion.

Reconstituer BLINCYTO avec de l'eau pour préparations injectables. Ne pas reconstituer les flacons de BLINCYTO avec la solution (stabilisant).

Pour amorcer la tubulure intraveineuse, utiliser exclusivement la solution dans la poche contenant la solution pour perfusion FINALE de BLINCYTO préparée. Ne pas amorcer avec la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

Reconstitution de BLINCYTO

1. Déterminer le nombre de flacons de BLINCYTO requis pour une dose et la durée de perfusion.
2. À l'aide d'une seringue, reconstituer chaque flacon de poudre pour solution à diluer de BLINCYTO avec 3 mL d'eau pour préparations injectables. Orienter l'eau le long des parois du flacon de BLINCYTO et non pas directement sur la poudre lyophilisée.
   - **Ne <u>pas</u> reconstituer la poudre pour solution à diluer de BLINCYTO avec la solution (stabilisant).**
   - Après ajout d'eau pour préparations injectables à la poudre pour solution à diluer, le volume total est de 3,08 mL pour une concentration finale de BLINCYTO de 12,5 microgrammes/mL.
3. Faire tourner doucement le contenu pour éviter une formation de mousse excessive.
   - **Ne pas agiter.**
4. Pendant la reconstitution et avant la perfusion, inspecter visuellement la solution reconstituée pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. La solution reconstituée doit être limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune.
   - **Si la solution est trouble ou a précipité, ne pas l'utiliser.**

Préparation d'une poche à perfusion de BLINCYTO

Vérifier la dose et la durée de perfusion prescrites pour chaque poche à perfusion de BLINCYTO. Afin de minimiser les erreurs, **utiliser les volumes spécifiques indiqués dans les tableaux 18 et 19 pour préparer la poche à perfusion de BLINCYTO**.

- Tableau 18 pour les patients pesant 45 kg ou plus
- Tableau 19 pour les patients pesant moins de 45 kg

1. Utiliser une poche à perfusion préremplie de 250 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) qui contient habituellement un volume total de 265 à 275 mL.
2. Afin de tapisser l'intérieur de la poche à perfusion, à l'aide d'une seringue, transférer en conditions aseptiques 5,5 mL de la solution (stabilisant) dans la poche à perfusion. Mélanger doucement le contenu de la poche pour éviter la formation de mousse. Éliminer la solution (stabilisant) restante.
3. À l'aide d'une seringue, transférer en conditions aseptiques le volume requis de solution de BLINCYTO reconstitué dans la poche à perfusion contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) et la solution (stabilisant). Mélanger doucement le contenu de la poche pour éviter la formation de mousse.
   - Voir le tableau 18 pour connaître le volume spécifique de BLINCYTO reconstitué requis pour les patients pesant 45 kg ou plus.
   - Voir le tableau 19 pour connaître le volume spécifique de BLINCYTO reconstitué requis pour les patients pesant moins de 45 kg (dose selon la SC).
   - Eliminer le flacon contenant la solution reconstituée de BLINCYTO non utilisée.
4. En conditions aseptiques, fixer la tubulure intraveineuse avec le filtre en ligne stérile de 0,2 micron à la poche à perfusion. Vérifier que la tubulure intraveineuse est compatible avec la pompe à perfusion.
5. Éliminer l'air de la poche à perfusion. Ceci est particulièrement important en cas d'utilisation d'une pompe à perfusion ambulatoire.
6. **Amorcer la ligne de perfusion intraveineuse exclusivement avec la solution dans la poche contenant la solution pour perfusion FINALE de BLINCYTO préparée.**
7. Si la solution pour perfusion n'est pas utilisée immédiatement, elle doit être conservée réfrigérée entre 2 °C et 8 °C.

Tableau 18. Pour les patients pesant 45 kg ou plus : volumes de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), de solution (stabilisant) et de BLINCYTO reconstitué à ajouter dans la poche à perfusion

Solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) (volume initial)			250 mL (volume de surremplissage habituel de 265 à 275 mL)	
Solution (stabilisant) (volume fixe pour des durées de perfusion de 24, 48, 72 et 96 heures)			5,5 mL	
Durée de perfusion	**Dose**	**Débit de perfusion**	**BLINCYTO reconstitué**	
			Volume	**Flacons**
24 heures	9 microgrammes/jour	10 mL/heure	0,83 mL	1
	28 microgrammes/jour	10 mL/heure	2,6 mL	1
48 heures	9 microgrammes/jour	5 mL/heure	1,7 mL	1
	28 microgrammes/jour	5 mL/heure	5,2 mL	2
72 heures	9 microgrammes/jour	3,3 mL/heure	2,5 mL	1
	28 microgrammes/jour	3,3 mL/heure	8 mL	3
96 heures	9 microgrammes/jour	2,5 mL/heure	3,3 mL	2
	28 microgrammes/jour	2,5 mL/heure	10,7 mL	4

Tableau 19. Pour les patients pesant moins de 45 kg : volumes de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), de solution (stabilisant) et de BLINCYTO reconstitué à ajouter dans la poche à perfusion

Solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) (volume initial)				250 mL (volume de surremplissage habituel de 265 à 275 mL)	
Solution (stabilisant) (volume fixe pour des durées de perfusion de 24, 48, 72 et 96 heures)				5,5 mL	
Durée de perfusion	**Dose**	**Débit de perfusion**	**SC (m^2)***	**BLINCYTO reconstitué**	
				Volume	**Flacons**
24 heures	5 microgrammes/ 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 microgrammes /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

Solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) (volume initial)				250 mL (volume de surremplissage habituel de 265 à 275 mL)	
Solution (stabilisant) (volume fixe pour des durées de perfusion de 24, 48, 72 et 96 heures)				5,5 mL	
Durée de perfusion	**Dose**	**Débit de perfusion**	**SC (m^2)***	**BLINCYTO reconstitué**	
				Volume	**Flacons**
48 heures	5 microgrammes/ 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 microgrammes /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

Solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) (volume initial)				250 mL (volume de surremplissage habituel de 265 à 275 mL)	
Solution (stabilisant) (volume fixe pour des durées de perfusion de 24, 48, 72 et 96 heures)				5,5 mL	
Durée de perfusion	**Dose**	**Débit de perfusion**	**SC (m^2)***	**BLINCYTO reconstitué**	
				Volume	**Flacons**
72 heures	5 microgrammes/ 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 microgrammes /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

Solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) (volume initial)				250 mL (volume de surremplissage habituel de 265 à 275 mL)	
Solution (stabilisant) (volume fixe pour des durées de perfusion de 24, 48, 72 et 96 heures)				5,5 mL	
Durée de perfusion	**Dose**	**Débit de perfusion**	**SC (m^2)***	**BLINCYTO reconstitué**	
				Volume	**Flacons**
96 heures	5 microgrammes/ 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 microgrammes/ 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

SC = surface corporelle
*La sécurité d'administration de BLINCYTO pour une surface corporelle (SC) inférieure à 0,4 m^2 n'a pas été établie.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1047/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 23 novembre 2015
Date du dernier renouvellement : 9 mars 2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu.

ANNEXE II

A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants de la substance active d'origine biologique

Lonza Biologics plc
228 Bath Road
Slough
Berkshire, SL1 4DX
Royaume-Uni

Amgen Inc
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, CA 91320
USA

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Pays-Bas

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgique

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :
- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant le lancement de BLINCYTO dans chaque Etat Membre, le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) doit se mettre d'accord avec l'Autorité Nationale Compétente sur le contenu et le format du programme éducationnel, incluant les supports de communication, les modalités de distribution et tous les autres aspects du programme.

Le programme éducationnel vise à informer sur les risques importants associés à BLINCYTO, à savoir les erreurs médicamenteuses et les événements neurologiques.

Le titulaire de l'AMM doit s'assurer que, dans chaque Etat Membre où BLINCYTO est commercialisé, les matériels éducationnels suivants soient fournis à tous les professionnels de santé (PS) et patients/personnel accompagnant susceptibles de prescrire, dispenser ou utiliser BLINCYTO :
- Matériel éducationnel médecin
- Matériel éducationnel pharmacien
- Matériel éducationnel infirmier/ère
- Matériel éducationnel patient/personnel accompagnant
- Carte patient

Le matériel éducationnel médecin doit comprendre :
1. Un lien vers le **Résumé des Caractéristiques du Produit** (RCP)
2. Le **guide pour les médecins** doit contenir les éléments clés suivants :
    - Remarques sur l'importance de rapporter les effets indésirables
    - Informations clés sur le traitement par BLINCYTO, l'administration et la posologie, la durée d'hospitalisation, l'interruption et/ou l'arrêt définitif du traitement
    - Demande de fourniture du matériel éducationnel aux pharmaciens, aux infirmiers/ères et aux patients/au personnel accompagnant
    - Demande de conseil aux patients et de fourniture du matériel éducationnel aux patients/au personnel accompagnant

<u>Erreurs médicamenteuses (EM)</u>
- Informations clés sur les erreurs médicamenteuses observées avec BLINCYTO

<u>Evénements neurologiques</u>
- Informations clés sur les événements neurologiques observés avec BLINCYTO et la prise en charge de la neurotoxicité
- Recommandation de surveiller les patients pour détecter les signes et symptômes de neurotoxicité

Conseil au patient

- Informations clés à transmettre lors du conseil aux patients, notamment la recommandation aux patients :
  - Ne pas conduire durant le traitement par BLINCYTO
  - Comment réduire le risque d'erreurs médicamenteuses pendant l'utilisation de la pompe à perfusion
  - Contacter le médecin traitant ou l'infirmier/ère en cas de symptômes neurologiques ou de problèmes avec la pompe à perfusion

Le matériel éducationnel pharmacien doit comprendre :

1. Un lien vers le **Résumé des Caractéristiques du Produit** (RCP)
2. Le **guide pour les pharmaciens**, contenant les éléments clés suivants :
   - Remarques sur l'importance de rapporter les effets indésirables
   - Informations clés sur les erreurs médicamenteuses observées avec BLINCYTO et la posologie de BLINCYTO
   - Informations clés sur les procédures de reconstitution et de préparation de la solution pour perfusion de BLINCYTO pour administration intraveineuse, dans des conditions d'asepsie en utilisant des techniques aseptiques

Le matériel éducationnel infirmier/ère doit comprendre :

1. Un lien vers le **Résumé des Caractéristiques du Produit** (RCP)
2. Le **guide éducationnel infirmier/ère,** incluant les éléments clés suivants :
   - Remarques sur l'importance de rapporter les effets indésirables
   - Description des procédures d'administration spécifiques à BLINCYTO
   - Informations clés sur les événements neurologiques, la surveillance du patient et la prise en charge des signes et symptômes précoces d'événements neurologiques
   - Informations clés sur les erreurs médicamenteuses observées avec BLINCYTO
   - Informations clés à transmettre lors du conseil aux patients, notamment la recommandation aux patients :
     - Ne pas conduire durant le traitement par BLINCYTO
     - Comment réduire le risque d'erreurs médicamenteuses pendant l'utilisation de la pompe à perfusion
     - Contacter le médecin traitant ou l'infirmier/ère en cas de symptômes neurologiques ou de problèmes avec la pompe à perfusion

Le matériel éducationnel patient (incluant le personnel accompagnant) doit comprendre :

1. Le **guide d'information patient**, incluant les éléments clés suivants :
   - Remarques sur l'importance de rapporter les effets indésirables
   - Description des procédures d'administration de BLINCYTO et de la façon de réduire les risques d'erreurs médicamenteuses pendant l'utilisation de la pompe à perfusion
   - Description des principaux signes et/ou symptômes des événements neurologiques et de l'importance d'informer le médecin traitant ou l'infirmier/ère si des symptômes surviennent
   - Recommandation pour les patients de ne pas conduire lorsqu'ils reçoivent BLINCYTO
2. Un lien vers la **notice**

La **carte patient** doit comprendre :

- Un message d'avertissement à l'attention de tous les professionnels de santé traitant le patient à un moment ou à un autre, incluant les conditions d'urgence, indiquant que le patient reçoit BLINCYTO
- Coordonnées du prescripteur de BLINCYTO
- Date de début de traitement par BLINCYTO
- Informations sur quand contacter le médecin ou l'infirmier/ère
- Remarques sur l'importance de rapporter les effets indésirables

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description	Date
Etude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS) : Étude 20150136 : une étude observationnelle sur l'efficacité et la sécurité du blinatumomab, son utilisation et les pratiques de traitement*.	Q1 2025

* Le protocole de l'étude devra être développé et présenté pour une revue du PRAC dans les 2 mois suivants la Décision de la Commission de l'UE.

Description	Date
Etude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS) : Étude 20180130 : une étude observationnelle afin de mieux caractériser la sécurité à long terme de BLINCYTO, notamment sur les aspects de développement, greffe de CSH et tumeur maligne secondaire chez les patients pédiatriques présentant une LAL à précurseurs B ayant été traités soit par blinatumomab soit par chimiothérapie suivie d'une greffe*.	Q4 2038

* Le protocole de l'étude devra être développé et présenté pour une revue du PRAC dans les 3 mois suivants la Décision de la Commission de l'UE.

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

BLINCYTO 38,5 microgrammes poudre pour solution à diluer et solution pour solution pour perfusion
blinatumomab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon de poudre contient 38,5 microgrammes de blinatumomab.
Après reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables, chaque flacon contient 12,5 microgrammes/mL de blinatumomab.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Poudre : acide citrique monohydraté (E330), tréhalose dihydraté, chlorhydrate de lysine, polysorbate 80 (E433) et hydroxyde de sodium.
Solution (stabilisant) : acide citrique monohydraté (E330), chlorhydrate de lysine, polysorbate 80 (E433), hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer et solution pour solution pour perfusion.
1 flacon de poudre.
1 flacon de solution (stabilisant). A ajouter uniquement à la poche de chlorure de sodium.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse après reconstitution et dilution.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas agiter la solution reconstituée.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver et transporter réfrigéré.
Ne pas congeler.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1047/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

FLACON DE POUDRE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

BLINCYTO 38,5 microgrammes poudre pour solution à diluer
blinatumomab
IV après reconstitution et dilution

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

FLACON DE SOLUTION (STABILISANT)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Solution (stabilisant).
BLINCYTO

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

10 mL

6. AUTRE

A ajouter uniquement à la poche de chlorure de sodium.

B. NOTICE

Notice : Information du patient

BLINCYTO 38,5 microgrammes poudre pour solution à diluer et solution pour solution pour perfusion
blinatumomab

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Votre médecin vous donnera également le matériel éducationnel suivant :
  - Brochure éducationnelle destinée aux patients et au personnel accompagnant, qui contient d'importantes consignes de sécurité que vous devez connaître avant et durant le traitement par BLINCYTO.
  - Carte patient avec les coordonnées de votre équipe médicale et des informations sur quand contacter votre médecin ou infirmier/ère. Vous devez toujours garder cette carte patient sur vous.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que BLINCYTO et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser BLINCYTO
3. Comment administrer BLINCYTO
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver BLINCYTO
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que BLINCYTO et dans quels cas est-il utilisé

La substance active contenue dans BLINCYTO est le blinatumomab. Celui-ci appartient à un groupe de médicaments appelés agents antinéoplasiques, qui ciblent les cellules cancéreuses.

BLINCYTO est utilisé pour traiter les adultes, les enfants et les jeunes adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique. La leucémie aiguë lymphoblastique est un cancer du sang dans lequel un type particulier de globules blancs, appelé « lymphocyte B », prolifère de façon incontrôlée. Ce médicament agit en permettant à votre système immunitaire d'attaquer et détruire ces globules blancs anormaux cancéreux. BLINCYTO est utilisé lorsque la leucémie aiguë lymphoblastique réapparait ou si celle-ci n'a pas répondu au traitement précédent (on appelle cela une leucémie aiguë lymphoblastique en rechute ou réfractaire).

Il est également utilisé chez les patients adultes atteints d'une leucémie aiguë lymphoblastique et présentant encore un petit nombre de cellules cancéreuses après le traitement précédent (on appelle cela une maladie résiduelle minimale).

BLINCYTO est également utilisé lors du traitement de consolidation. Le traitement de consolidation de la leucémie aiguë lymphoblastique est une phase de traitement qui intervient après la phase initiale de traitement. Son objectif est de détruire toutes les cellules leucémiques persistantes qui pourraient encore être présentes après la première phase de traitement.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser BLINCYTO

N'utilisez jamais BLINCYTO
- si vous êtes allergique au blinatumomab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- si vous allaitez.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser BLINCYTO si l'un des cas ci-dessous vous concerne. BLINCYTO pourrait ne pas vous convenir :
- si vous avez déjà présenté des troubles neurologiques, par exemple secousses (ou tremblements), sensations anormales, crises convulsives, perte de mémoire, confusion, désorientation, perte d'équilibre ou difficultés pour parler. Si vous souffrez encore de troubles ou problèmes neurologiques actifs, informez votre médecin. Si votre leucémie s'est étendue à votre cerveau et/ou moelle épinière, votre médecin peut avoir à traiter cela dans un premier temps avant que vous ne puissiez démarrer le traitement par BLINCYTO. Votre médecin évaluera votre système nerveux et réalisera des tests avant de décider si vous devez recevoir BLINCYTO. Votre médecin devra peut-être mettre en place une surveillance particulière pendant votre traitement par BLINCYTO.
- si vous présentez une infection active.
- si vous avez déjà présenté une réaction à la perfusion lors d'une administration précédente de BLINCYTO. Les symptômes peuvent inclure respiration sifflante, rougeur, gonflement du visage, difficulté pour respirer, pression artérielle basse ou élevée.
- si vous pensez que vous pourrez avoir besoin de vaccinations dans un avenir proche, y compris les vaccinations nécessaires pour des voyages à l'étranger. Certains vaccins ne doivent pas être administrés dans les deux semaines précédant le traitement, pendant le traitement ou les mois suivant l'arrêt du traitement par BLINCYTO. Votre médecin vérifiera si vous devez être vacciné.

Informez immédiatement votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous présentez l'une des réactions suivantes pendant que vous recevez BLINCYTO, car il pourra être nécessaire de les traiter et d'adapter votre dose :
- si vous présentez des crises convulsives, des difficultés pour parler ou des troubles de l'élocution, une confusion et une désorientation, ou une perte d'équilibre.
- en cas d'apparition de frissons ou tremblements, ou d'une sensation de chaleur ; vous devrez prendre votre température car vous pourriez avoir de la fièvre – ces signes peuvent être des symptômes d'une infection.
- si vous développez une réaction à tout moment pendant votre perfusion, pouvant inclure des sensations vertigineuses, une sensation de faiblesse, de nausée, un gonflement du visage, des difficultés pour respirer, une respiration sifflante ou une éruption cutanée.
- si vous présentez des maux d'estomac sévères et persistants, avec ou sans nausées et vomissements, dans la mesure où ils peuvent être des symptômes d'une affection grave et potentiellement fatale appelée pancréatite (inflammation du pancréas).

Votre médecin ou infirmier/ère vous surveillera pour détecter les signes et symptômes de ces réactions.

Informez immédiatement votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous tombez enceinte pendant que vous recevez BLINCYTO. Votre médecin vous expliquera quelles sont les précautions à prendre pour les vaccinations de votre enfant.

Avant chaque cycle de perfusion de BLINCYTO, vous recevrez des médicaments qui aident à réduire une complication pouvant engager le pronostic vital appelée syndrome de lyse tumorale, qui est causée

par des perturbations chimiques dans le sang dues à la destruction des cellules cancéreuses en train de mourir. Vous pourrez également recevoir des médicaments pour diminuer la fièvre.

Pendant le traitement, en particulier durant les premiers jours après le début du traitement, vous pourrez présenter une diminution sévère du taux de globules blancs (neutropénie), une diminution sévère du taux de globules blancs accompagnée de fièvre (neutropénie fébrile), une élévation des enzymes hépatiques ou une élévation du taux d'acide urique. Votre médecin demandera des analyses de sang régulières pour surveiller votre numération sanguine pendant le traitement par BLINCYTO.

Enfants et adolescents

L'expérience avec BLINCYTO pour le traitement des enfants âgés de moins de 1 an est limitée.

Autres médicaments et BLINCYTO

Informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou infirmier/ère avant de prendre ce médicament.

Contraception

Les femmes susceptibles de tomber enceintes doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 48 heures après votre dernier traitement. Discutez avec votre médecin ou infirmier/ère des méthodes de contraception appropriées.

Grossesse

Les effets de BLINCYTO chez la femme enceinte ne sont pas connus mais, selon son mécanisme d'action, BLINCYTO peut nuire à votre enfant à naître. Vous ne devez pas utiliser BLINCYTO pendant la grossesse, à moins que votre médecin pense qu'il s'agit du médicament le plus approprié pour vous.

Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant le traitement par BLINCYTO, informez votre médecin ou votre infirmier/ère. Votre médecin vous expliquera quelles sont les précautions à prendre pour les vaccinations de votre enfant.

Allaitement

Vous ne devez pas allaiter pendant votre traitement et pendant au moins 48 heures après votre dernier traitement. L'excrétion dans le lait maternel du BLINCYTO n'est pas connue, mais un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vous ne devez pas conduire, utiliser des machines lourdes ou effectuer des activités dangereuses pendant que vous recevez BLINCYTO. BLINCYTO peut provoquer des troubles neurologiques tels que sensations vertigineuses, crises convulsives, confusion et troubles de la coordination et de l'équilibre.

BLINCYTO contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium pour une durée de perfusion de 24 heures, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment administrer BLINCYTO

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère en cas de doute.

BLINCYTO vous sera administré dans une veine (voie intraveineuse) en continu pendant 4 semaines à l'aide d'une pompe à perfusion (ceci représente 1 cycle de traitement). Vous aurez ensuite une pause de 2 semaines pendant laquelle vous ne recevrez pas la perfusion. Vous porterez votre cathéter de perfusion en permanence pendant chaque cycle de votre traitement. Votre médecin déterminera quand votre poche à perfusion de BLINCYTO doit être changée ; cela peut aller de tous les jours à tous les 4 jours. Le débit de perfusion pourra être plus ou moins rapide selon la fréquence à laquelle la poche est changée.

Combien de temps recevrez-vous le traitement par BLINCYTO

BLINCYTO est généralement administré pendant 2 cycles de traitement si vous présentez une leucémie aiguë lymphoblastique en rechute ou réfractaire ou pendant 1 cycle de traitement si vous présentez une leucémie aiguë lymphoblastique résiduelle minimale. Si vous répondez à ce traitement, votre médecin pourra décider de vous administrer jusqu'à 3 cycles supplémentaires de traitement.

Si vous souffrez de leucémie aiguë lymphoblastique et que vous recevez BLINCYTO dans le cadre d'un traitement de consolidation, votre médecin déterminera le nombre de cycles de BLINCYTO à administrer.

Le nombre de cycles de traitement et la dose que vous recevrez dépendront de la façon dont vous tolérez et répondez au BLINCYTO. Votre médecin discutera avec vous de la durée de votre traitement. Votre traitement pourra également être interrompu en fonction de la façon dont vous tolérez BLINCYTO.

Combien de temps devrez-vous rester à l'hôpital

Si vous présentez une leucémie aiguë lymphoblastique en rechute ou réfractaire, il est recommandé que les 9 premiers jours de traitement et les 2 premiers jours du second cycle vous soient administrés à l'hôpital ou dans une clinique sous la surveillance d'un médecin ou infirmier/ère ayant l'expérience de l'utilisation des médicaments anticancéreux.

Si vous présentez une leucémie aigüe lymphoblastique résiduelle minimale, il est recommandé que les 3 premiers jours de traitement et les 2 premiers jours des cycles suivants vous soient administrés à l'hôpital ou dans une clinique sous la surveillance d'un médecin ou infirmier/ère ayant l'expérience de l'utilisation des médicaments anticancéreux.

Si vous présentez une leucémie aiguë lymphoblastique et que vous recevez BLINCYTO dans le cadre d'un traitement de consolidation, il est recommandé que les 3 premiers jours de votre premier cycle de traitement et les 2 premiers jours de votre second cycle vous soient administrés à l'hôpital ou dans une clinique sous la surveillance d'un médecin ou infirmier/ère ayant l'expérience de l'utilisation des médicaments anticancéreux.

Si vous avez ou avez eu des troubles neurologiques, il est recommandé que les 14 premiers jours de traitement vous soient administrés dans un hôpital ou une clinique. Votre médecin discutera avec vous de la possibilité de poursuivre le traitement à votre domicile après votre séjour initial à l'hôpital. Le traitement peut inclure un changement de la poche par une infirmière.

Quelle quantité de BLINCYTO sera administrée

Si vous présentez une leucémie aiguë lymphoblastique en rechute ou réfractaire et si vous pesez 45 kilogrammes ou plus, la dose initiale recommandée pendant votre premier cycle est de 9 microgrammes par jour pendant 1 semaine. Votre médecin pourra décider ensuite d'augmenter votre dose à 28 microgrammes par jour pendant les semaines 2, 3 et 4 de votre traitement. Si votre médecin détermine que vous devez recevoir plus de cycles de BLINCYTO, votre pompe à perfusion sera réglée pour perfuser une dose de 28 microgrammes par jour pour tous les cycles de traitement suivants.

Si vous pesez moins de 45 kilogrammes, la dose initiale recommandée pendant votre premier cycle sera calculée en fonction de votre poids et votre taille. Pendant la première semaine du traitement par BLINCYTO, votre pompe à perfusion sera réglée pour perfuser une dose de 5 microgrammes/m^2/jour. Votre dose doit être augmentée pour perfuser 15 microgrammes/m^2/jour pendant les semaines 2, 3 et 4 en fonction de votre réponse au traitement par BLINCYTO. Si votre médecin détermine que vous devez recevoir plus de cycles de BLINCYTO, votre pompe à perfusion sera réglée pour perfuser une dose de 15 microgrammes/m^2/jour pour tous les cycles de traitement suivants. Il se peut que vous ne remarquiez pas de différence entre la dose perfusée lors de la première semaine de votre premier cycle et la dose augmentée perfusée pour le reste du premier cycle et les cycles suivants.

Si vous présentez une leucémie aiguë lymphoblastique résiduelle minimale et si vous pesez 45 kilogrammes ou plus, votre dose de BLINCYTO sera de 28 microgrammes par jour pendant tous les cycles de traitement. Si vous pesez moins de 45 kilogrammes, la pompe à perfusion sera réglée pour perfuser 15 microgrammes/m^2/jour en fonction de votre poids et de votre taille pendant tous les cycles de traitement.

Si vous présentez une leucémie aiguë lymphoblastique et que vous recevez BLINCYTO dans le cadre d'un traitement de consolidation, et si vous pesez 45 kilogrammes ou plus, votre dose de BLINCYTO sera de 28 microgrammes par jour pendant tous les cycles de traitement. Si vous pesez moins de 45 kilogrammes, la pompe à perfusion sera réglée pour perfuser 15 microgrammes/m^2/jour en fonction de votre poids et de votre taille pendant tous les cycles de traitement.

Médicaments administrés avant chaque cycle de BLINCYTO

Avant votre traitement par BLINCYTO, vous recevrez d'autres médicaments (prémédication) pour aider à diminuer les réactions à la perfusion et les autres effets indésirables possibles. Ces médicaments peuvent inclure des corticoïdes (par exemple dexaméthasone).

Avant et pendant le traitement par BLINCYTO, une chimiothérapie peut vous être administrée par injection intrathécale (injection dans l'espace qui entoure la moelle épinière et le cerveau) pour aider à prévenir une rechute neuro-méningée de la leucémie aiguë lymphoblastique. Si vous avez des questions concernant votre traitement, discutez-en avec votre médecin.

Cathéter de perfusion

Si vous portez un cathéter pour la perfusion, il est très important que la zone entourant le cathéter reste propre ; sinon, vous pourriez développer une infection. Votre médecin ou votre infirmier/ère vous montrera quels sont les soins à effectuer au niveau du site du cathéter.

Pompe à perfusion et tubulure intraveineuse

Ne modifiez pas les réglages de la pompe, même en cas de problème ou si l'alarme de la pompe retentit. Des modifications des réglages de la pompe pourraient entraîner l'administration d'une dose trop élevée ou trop faible.

Contactez immédiatement votre médecin ou infirmier/ère :

- en cas de problème avec la pompe ou si l'alarme de la pompe retentit

- si la poche à perfusion se vide avant le changement programmé de la poche
- si la pompe à perfusion s'arrête de façon inattendue. N'essayez pas de faire redémarrer votre pompe.

Votre médecin ou infirmier/ère vous conseillera sur la façon de gérer vos activités quotidiennes tout en portant votre pompe à perfusion. Pour toutes questions, contactez votre médecin ou infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Certains de ces effets indésirables peuvent être graves.

Informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un ou une combinaison des effets indésirables suivants :
- frissons, tremblements, fièvre, fréquence cardiaque rapide, diminution de la pression artérielle, muscles douloureux, sensation de fatigue, toux, difficulté pour respirer, confusion, rougeur, gonflement ou écoulement dans la zone affectée ou au niveau du site de la ligne de perfusion – ces effets peuvent être les signes d'une infection.
- événements neurologiques : secousses (ou tremblements), confusion, perturbations des fonctions cérébrales (encéphalopathies), difficultés pour communiquer (aphasie), crises convulsives (convulsions).
- fièvre, gonflement, frissons, diminution ou augmentation de la pression artérielle et présence de liquide dans les poumons, pouvant devenir sévères – ces effets peuvent être les signes d'un syndrome de relargage de cytokines.
- si vous présentez des maux d'estomac sévères et persistants, avec ou sans nausées et vomissements, dans la mesure où ils peuvent être des symptômes d'une affection grave et potentiellement fatale appelée pancréatite (inflammation du pancréas).

Le traitement par BLINCYTO peut entraîner une diminution du taux de certains types de globules blancs avec ou sans fièvre (neutropénie ou neutropénie fébrile) ou peut conduire à une augmentation des taux sanguins de potassium, d'acide urique et de phosphate et une diminution des taux sanguins de calcium (syndrome de lyse tumorale). Votre médecin demandera des analyses de sang régulières pendant le traitement par BLINCYTO.

Les autres effets indésirables incluent :

Effets indésirables très fréquents (peuvent affecter plus de 1 patient sur 10) :
- infections dans le sang incluant des infections par des bactéries, des virus ou d'autres types d'infections
- diminution du taux de certains globules blancs avec ou sans fièvre (neutropénie (fébrile), leucopénie), diminution du taux de globules rouges, diminution du taux de plaquettes
- fièvre, gonflement, frissons, diminution ou augmentation de la pression artérielle et présence de liquide dans les poumons, pouvant devenir sévères (syndrome de relargage de cytokines)
- incapacité à dormir
- maux de tête, secousses (ou tremblements)
- fréquence cardiaque rapide (tachycardie)
- pression artérielle basse
- pression artérielle élevée (hypertension)
- toux
- nausées, diarrhée, vomissements, constipation, douleurs abdominales
- éruption cutanée
- douleurs dorsales, douleurs dans les extrémités
- fièvre (pyrexie), gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge, pouvant causer des difficultés pour avaler ou respirer (œdème), frissons

- taux faibles d'anticorps appelés « immunoglobulines » qui aident le système immunitaire à lutter contre les infections (diminution des immunoglobulines)
- augmentation des taux d'enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, GGT)
- réactions liées à la perfusion pouvant inclure : respiration sifflante, rougeur, gonflement du visage, difficultés pour respirer, pression artérielle basse, pression artérielle élevée.

Effets indésirables fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10) :
- infection grave pouvant entraîner une défaillance organique, un choc ou pouvant être fatale (sepsis)
- infection pulmonaire (pneumonie)
- infection fongique
- augmentation des taux de globules blancs (leucocytose), diminution des taux de certains globules blancs (lymphopénie)
- réaction allergique
- complications survenant après le traitement anticancéreux entraînant une augmentation des taux sanguins de potassium, d'acide urique et de phosphate et une diminution du taux sanguin de calcium (syndrome de lyse tumorale)
- confusion, désorientation
- perturbations des fonctions cérébrales (encéphalopathies) telles que difficultés pour communiquer (aphasie), sensations de picotements sur la peau (paresthésies), convulsions, difficultés pour réfléchir ou dans le processus de réflexion, troubles de la mémoire, difficultés pour coordonner les mouvements (ataxie)
- envie de dormir (somnolence), engourdissement, sensation vertigineuse
- atteintes des nerfs affectant la tête et le cou telles que des troubles visuels, une paupière tombante et/ou un relâchement des muscles sur un côté du visage, une difficulté à entendre ou une difficulté à avaler (affections des nerfs crâniens)
- respiration sifflante ou difficultés pour respirer (dyspnée), essoufflement (insuffisance respiratoire)
- bouffée congestive
- toux avec mucosités
- augmentation de la bilirubine sanguine
- douleurs osseuses
- douleur thoracique ou autre douleur
- taux élevés de certaines enzymes, y compris des enzymes sanguines
- prise de poids

Effets indésirables peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100) :
- activation excessive des globules blancs associés à une inflammation (histiocytose hémophagocytaire)
- ganglions lymphatiques gonflés (lymphadénopathie)
- fièvre, gonflement, frissons, diminution ou augmentation de la pression artérielle et présence de liquide dans les poumons, pouvant être sévères voire fatals (tempête cytokinique)
- affection entraînant une fuite de liquide des petits vaisseaux sanguins à l'intérieur de votre corps (syndrome de fuite capillaire)
- difficulté pour parler

De plus, les effets indésirables survenant plus souvent chez les adolescents et les enfants incluent :
- diminution du taux de globules rouges (anémie), diminution du taux de plaquettes (thrombopénie), diminution du taux de certains globules blancs (leucopénie)
- fièvre (pyrexie)
- réactions associées à la perfusion, pouvant inclure gonflement du visage, pression artérielle basse, pression artérielle élevée (réaction liée à la perfusion)
- prise de poids
- pression artérielle élevée (hypertension)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver BLINCYTO

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Flacons non ouverts :
- A conserver et transporter réfrigérés (entre 2 °C et 8 °C).
- Ne pas congeler.
- A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Solution reconstituée (solution de BLINCYTO) :
- Lorsqu'elle est réfrigérée, la solution reconstituée doit être utilisée dans les 24 heures. Sinon, les flacons peuvent être conservés à température ambiante (jusqu'à 27 °C) pendant 4 heures maximum.

Solution diluée (poche à perfusion préparée) :
Si votre poche à perfusion est changée à domicile :
- Les poches à perfusion contenant la solution pour perfusion de BLINCYTO seront livrées dans un emballage spécial contenant des blocs réfrigérants.
  - Ne pas ouvrir l'emballage.
  - Conserver l'emballage à température ambiante (jusqu'à 27 °C).
  - Ne pas mettre l'emballage au réfrigérateur. Ne pas le congeler.
- L'emballage sera ouvert par votre infirmier/ère et les poches à perfusion seront conservées au réfrigérateur jusqu'à la perfusion.
- Lorsqu'elles sont réfrigérées, les poches à perfusion doivent être utilisées dans les 10 jours suivant la préparation.
- Une fois à température ambiante (jusqu'à 27 °C), la solution sera perfusée dans les 96 heures.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient BLINCYTO

- La substance active est le blinatumomab. Chaque flacon de poudre contient 38,5 microgrammes de blinatumomab. La reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables aboutit à une concentration finale de blinatumomab de 12,5 microgrammes/mL.
- Les autres composants contenus dans la poudre sont : acide citrique monohydraté (E330), tréhalose dihydraté, chlorhydrate de lysine, polysorbate 80 (E433) et hydroxyde de sodium.
- La solution (stabilisant) contient : acide citrique monohydraté (E330), chlorhydrate de lysine, polysorbate 80 (E433), hydroxyde de sodium et eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que BLINCYTO et contenu de l'emballage extérieur

BLINCYTO est une poudre pour solution à diluer et solution pour solution pour perfusion.
Chaque boîte de BLINCYTO contient :

- 1 flacon de verre contenant une poudre de couleur blanche à blanc cassé.
- 1 flacon en verre contenant une solution limpide, incolore à légèrement jaune.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Pays-Bas

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Pays-Bas

Fabricant
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien
s.a. Amgen n.v.
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

България
Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika
Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Danmark
Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf: +45 39617500

Deutschland
Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Lietuva
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg
s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Magyarország
Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Malta
Amgen S.r.l.
Italy
Tél: +39 02 6241121

Nederland
Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge
Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Ελλάδα
Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ: +30 210 3447000

España
Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France
Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska
Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland
Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741 741

Latvija
Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Österreich
Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska
Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal
Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România
Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija
AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika
Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland
Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige
Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom (Northern Ireland)
Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : https://www.ema.europa.eu.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

La solution pour perfusion de BLINCYTO est administrée en perfusion intraveineuse continue délivrée à un débit constant à l'aide d'une pompe à perfusion, pendant une durée allant jusqu'à 96 heures.

LAL à précurseurs B en rechute ou réfractaire

La dose journalière recommandée est calculée en fonction du poids corporel. Les patients pesant 45 kg ou plus reçoivent une dose fixe et, pour les patients pesant moins de 45 kg, la dose est calculée en

fonction de la surface corporelle (SC). Voir le tableau ci-dessous pour la dose journalière recommandée en cas de LAL à précurseurs B en rechute ou réfractaire.

Poids corporel	**Cycle 1**			**Cycles ultérieurs**	
	Jours 1 à 7	**Jours 8 à 28**	**Jours 29 à 42**	**Jours 1 à 28**	**Jours 29 à 42**
Supérieur ou égal à 45 kg *(dose fixe)*	9 micro-grammes/jour en perfusion continue	28 micro-grammes/jour en perfusion continue	Période de repos sans traitement de 14 jours	28 micro-grammes/jour en perfusion continue	Période de repos sans traitement de 14 jours
Inférieur à 45 kg *(dose selon la SC)*	5 micro-grammes/m^2/ jour en perfusion continue *(sans dépasser 9 micro-grammes/jour)*	15 micro-grammes/m^2/ jour en perfusion continue *(sans dépasser 28 micro-grammes/jour)*		15 micro-grammes/m^2/ jour en perfusion continue *(sans dépasser 28 micro-grammes/jour)*	

Les patients pédiatriques présentant une LAL à précurseurs B en première rechute à haut risque peuvent recevoir 1 cycle de traitement par BLINCYTO après l'induction et 2 blocs de chimiothérapie de consolidation. Voir le tableau ci-dessous pour la dose journalière recommandée en fonction du poids corporel chez les patients pédiatriques présentant une LAL à précurseurs B en première rechute à haut risque après la chimiothérapie d'induction.

Un cycle de consolidation	**Poids corporel supérieur ou égal à 45 kg *(dose fixe)***	**Poids corporel inférieur à 45 kg *(dose selon la SC)***
Jours 1 à 28	28 microgrammes/jour	15 microgrammes/m^2/jour *(sans dépasser 28 microgrammes/jour)*

<u>LAL à précurseurs B avec MRD positive</u>

La dose journalière recommandée est calculée en fonction du poids corporel. La dose recommandée de BLINCYTO chez les patients pesant 45 kg ou plus au cours de chaque cycle de traitement de 4 semaines est de 28 microgrammes/jour. Pour les patients pesant moins de 45 kg, la dose est calculée en fonction de la SC. La dose recommandée de BLINCYTO au cours de chaque cycle de traitement de 4 semaines est de 15 microgrammes/m^2/jour.

<u>LAL à précurseurs B chez les adultes en phase de consolidation</u>

La dose journalière recommandée est calculée en fonction du poids corporel. La dose recommandée de BLINCYTO chez les patients pesant 45 kg ou plus au cours de chaque cycle de traitement de 4 semaines est de 28 microgrammes/jour. Pour les patients pesant moins de 45 kg, la dose est calculée en fonction de la SC. La dose recommandée de BLINCYTO au cours de chaque cycle de traitement de 4 semaines est de 15 microgrammes/m^2/jour.

Le volume initial (270 mL) est supérieur au volume administré au patient (240 mL) afin de prendre en compte l'amorçage de la tubulure intraveineuse et pour faire en sorte que le patient reçoive la totalité de la dose de BLINCYTO.

Perfuser la solution pour perfusion finale de BLINCYTO préparée en suivant les instructions figurant sur l'étiquette de pharmacie collée sur la poche préparée, selon l'un des débits constants de perfusion suivants :

- Débit de perfusion de 10 mL/h pendant une durée de 24 heures

- Débit de perfusion de 5 mL/h pendant une durée de 48 heures
- Débit de perfusion de 3,3 mL/h pendant une durée de 72 heures
- Débit de perfusion de 2,5 mL/h pendant une durée de 96 heures

La durée de perfusion doit être choisie par le médecin traitant en tenant compte de la fréquence de changement de la poche à perfusion et du poids du patient. La dose thérapeutique cible de BLINCYTO délivrée ne change pas.

Préparation aseptique

Des conditions aseptiques doivent être assurées lors de la préparation de la perfusion. La préparation de BLINCYTO :
- doit être réalisée en conditions aseptiques par du personnel formé conformément aux règles des bonnes pratiques concernant en particulier la préparation aseptique des médicaments administrés par voie parentérale.
- doit être réalisée sous hotte à flux laminaire ou dans une enceinte de sécurité biologique en prenant les précautions habituelles pour la manipulation sécurisée des agents intraveineux.

Il est très important de suivre scrupuleusement les instructions pour la préparation et l'administration figurant dans cette section afin de minimiser les erreurs médicamenteuses (incluant sous-dosage et surdosage).

Autres instructions

- BLINCYTO est compatible avec les poches à perfusion et cassettes pour pompe en polyoléfine, en PVC sans di-2-éthylhexylphtalate (sans DEHP) ou en éthylène-acétate de vinyle (EVA).
- À la fin de la perfusion, tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

Préparation de la solution pour perfusion

Les matériels suivants sont également nécessaires, mais **ne sont pas** inclus dans la boîte :
- Seringues stériles à usage unique
- Aiguille(s) 21-23 G (recommandées)
- Eau pour préparations injectables
- Poche à perfusion de 250 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ;
  - Pour minimiser le nombre de transferts aseptiques, utiliser une poche à perfusion préremplie de 250 mL. **Les calculs de la dose de BLINCYTO sont basés sur un volume de surremplissage habituel de 265 à 275 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).**
  - Utiliser uniquement des poches à perfusion et cassettes pour pompe en polyoléfine, en PVC sans di-2-éthylhexylphtalate (sans DEHP) ou en éthylène-acétate de vinyle (EVA).
- Tubulure intraveineuse en polyoléfine, en PVC sans DEHP ou en EVA munie d'un filtre en ligne, stérile, apyrogène, à faible pouvoir de fixation protéique de 0,2 micron.
  - Vérifier que la tubulure est compatible avec la pompe à perfusion.

Reconstituer BLINCYTO avec de l'eau pour préparations injectables. Ne pas reconstituer les flacons de BLINCYTO avec la solution (stabilisant).

Pour amorcer la tubulure intraveineuse, utiliser exclusivement la solution dans la poche contenant la solution pour perfusion FINALE de BLINCYTO préparée. Ne pas amorcer avec la solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

Reconstitution de BLINCYTO

1. Déterminer le nombre de flacons de BLINCYTO requis pour une dose et la durée de perfusion.

2. À l'aide d'une seringue, reconstituer chaque flacon de poudre pour solution à diluer de BLINCYTO avec 3 mL d'eau pour préparations injectables. Orienter l'eau le long des parois du flacon de BLINCYTO et non pas directement sur la poudre lyophilisée.
   - **Ne <u>pas</u> reconstituer la poudre pour solution à diluer de BLINCYTO avec la solution (stabilisant).**
   - Après ajout d'eau pour préparations injectables à la poudre pour solution à diluer, le volume total est de 3,08 mL pour une concentration finale de BLINCYTO de 12,5 microgrammes/mL.
3. Faire tourner doucement le contenu pour éviter une formation de mousse excessive.
   - **Ne pas agiter.**
4. Pendant la reconstitution et avant la perfusion, inspecter visuellement la solution reconstituée pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. La solution reconstituée doit être limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune.
   - **Si la solution est trouble ou a précipité, ne pas l'utiliser.**

Préparation d'une poche à perfusion de BLINCYTO

Vérifier la dose et la durée de perfusion prescrites pour chaque poche à perfusion de BLINCYTO. Afin de minimiser les erreurs, **utiliser les volumes spécifiques indiqués dans les tableaux 1 et 2 pour préparer la poche à perfusion de BLINCYTO**.

- Tableau 1 pour les patients pesant 45 kg ou plus
- Tableau 2 pour les patients pesant moins de 45 kg

1. Utiliser une poche à perfusion préremplie de 250 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) qui contient habituellement un volume total de 265 à 275 mL.
2. Afin de tapisser l'intérieur de la poche à perfusion, à l'aide d'une seringue, transférer en conditions aseptiques 5,5 mL de la solution (stabilisant) dans la poche à perfusion. Mélanger doucement le contenu de la poche pour éviter la formation de mousse. Éliminer la solution (stabilisant) restante.
3. À l'aide d'une seringue, transférer en conditions aseptiques le volume requis de solution de BLINCYTO reconstitué dans la poche à perfusion contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) et la solution (stabilisant). Mélanger doucement le contenu de la poche pour éviter la formation de mousse.
   - Voir le tableau 1 pour connaître le volume spécifique de BLINCYTO reconstitué requis pour les patients pesant 45 kg ou plus.
   - Voir le tableau 2 pour connaître le volume spécifique de BLINCYTO reconstitué requis pour les patients pesant moins de 45 kg (dose selon la SC).
   - Eliminer le flacon contenant la solution reconstituée de BLINCYTO non utilisée.
4. En conditions aseptiques, fixer la tubulure intraveineuse avec le filtre en ligne stérile de 0,2 micron à la poche à perfusion. Vérifier que la tubulure intraveineuse est compatible avec la pompe à perfusion.
5. Éliminer l'air de la poche à perfusion. Ceci est particulièrement important en cas d'utilisation d'une pompe à perfusion ambulatoire.
6. **Amorcer la ligne de perfusion intraveineuse exclusivement avec la solution dans la poche contenant la solution pour perfusion FINALE de BLINCYTO préparée.**
7. Si la solution pour perfusion n'est pas utilisée immédiatement, elle doit être conservée réfrigérée entre 2 °C et 8 °C.

Tableau 1. Pour les patients pesant 45 kg ou plus : volumes de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), de solution (stabilisant) et de BLINCYTO reconstitué à ajouter dans la poche à perfusion

Solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) (volume initial)			250 mL (volume de surremplissage habituel de 265 à 275 mL)	
Solution (stabilisant) (volume fixe pour des durées de perfusion de 24, 48, 72 et 96 heures)			5,5 mL	
Durée de perfusion	**Dose**	**Débit de perfusion**	**BLINCYTO reconstitué**	
			Volume	**Flacons**
24 heures	9 microgrammes/jour	10 mL/heure	0,83 mL	1
	28 microgrammes/jour	10 mL/heure	2,6 mL	1
48 heures	9 microgrammes/jour	5 mL/heure	1,7 mL	1
	28 microgrammes/jour	5 mL/heure	5,2 mL	2
72 heures	9 microgrammes/jour	3,3 mL/heure	2,5 mL	1
	28 microgrammes/jour	3,3 mL/heure	8 mL	3
96 heures	9 microgrammes/jour	2,5 mL/heure	3,3 mL	2
	28 microgrammes/jour	2,5 mL/heure	10,7 mL	4

Tableau 2. Pour les patients pesant moins de 45 kg : volumes de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), de solution (stabilisant) et de BLINCYTO reconstitué à ajouter dans la poche à perfusion

Solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) (volume initial)				250 mL (volume de surremplissage habituel de 265 à 275 mL)	
Solution (stabilisant) (volume fixe pour des durées de perfusion de 24, 48, 72 et 96 heures)				5,5 mL	
Durée de perfusion	**Dose**	**Débit de perfusion**	**SC (m^2)***	**BLINCYTO reconstitué**	
				Volume	**Flacons**
24 heures	5 microgrammes/ 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 microgrammes/ 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

Solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) (volume initial)	250 mL (volume de surremplissage habituel de 265 à 275 mL)
Solution (stabilisant) (volume fixe pour des durées de perfusion de 24, 48, 72 et 96 heures)	5,5 mL

Durée de perfusion	**Dose**	**Débit de perfusion**	**SC (m^2)***	**BLINCYTO reconstitué**	
				Volume	**Flacons**
48 heures	5 microgrammes/ 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 microgrammes/ 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

Solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) (volume initial)	250 mL (volume de surremplissage habituel de 265 à 275 mL)
Solution (stabilisant) (volume fixe pour des durées de perfusion de 24, 48, 72 et 96 heures)	5,5 mL

Durée de perfusion	**Dose**	**Débit de perfusion**	**SC (m^2)***	**BLINCYTO reconstitué**	
				Volume	**Flacons**
72 heures	5 microgrammes/ 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 microgrammes/ 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

Solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) (volume initial)	250 mL (volume de surremplissage habituel de 265 à 275 mL)
Solution (stabilisant) (volume fixe pour des durées de perfusion de 24, 48, 72 et 96 heures)	5,5 mL

Durée de perfusion	**Dose**	**Débit de perfusion**	**SC (m^2)***	**BLINCYTO reconstitué**	
				Volume	**Flacons**
96 heures	5 microgrammes/ 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 microgrammes/ 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

SC = surface corporelle
*La sécurité d'administration de BLINCYTO pour une surface corporelle (SC) inférieure à 0,4 m^2 n'a pas été établie.

Pour les instructions concernant l'administration, voir rubrique 4.2 du Résumé des Caractéristiques du Produit.

Mode d’administration

Remarque importante : Ne pas purger la tubulure de BLINCYTO, en particulier lors du remplacement de la poche à perfusion. Effectuer une purge au moment du remplacement de la poche ou à la fin de la perfusion peut entraîner l'administration d'une dose excessive et la survenue de complications associées. En cas d’administration au moyen d’un cathéter veineux multi-voies, BLINCYTO doit être perfusé sur une voie dédiée.

La solution pour perfusion de BLINCYTO est administrée en perfusion intraveineuse continue délivrée à un débit constant à l’aide d’une pompe à perfusion pendant une durée allant jusqu’à 96 heures.

La solution pour perfusion de BLINCYTO doit être administrée en utilisant une tubulure intraveineuse équipée d’un filtre en ligne, stérile, apyrogène, à faible pouvoir de fixation protéique de 0,2 micron.

Pour des raisons de stérilité, la poche à perfusion doit être changée au moins toutes les 96 heures par un professionnel de santé.

Conditions et durée de conservation

Flacons non ouverts :

5 ans (entre 2 °C et 8 °C)

Solution reconstituée :

La stabilité physico-chimique après reconstitution a été démontrée pendant 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C et pendant 4 heures à une température ne dépassant pas 27 °C.

D’un point de vue microbiologique, la solution reconstituée doit être diluée immédiatement, sauf si la méthode de reconstitution permet d’exclure tout risque de contamination microbienne. Si elle n’est pas diluée immédiatement, les durées et conditions de conservation après reconstitution relèvent de la responsabilité de l’utilisateur.

Solution diluée (poche à perfusion préparée) :

La stabilité physico-chimique après dilution a été démontrée pendant 10 jours à une température comprise entre 2 °C et 8 °C et pendant 96 heures à une température ne dépassant pas 27 °C.

D’un point de vue microbiologique, les poches à perfusion préparées doivent être utilisées immédiatement. Si elles ne sont pas utilisées immédiatement, les durées et conditions de conservation après dilution relèvent de la responsabilité de l’utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, sauf si la dilution a été effectuée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.