

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Dénomination Commune Internationale

BLINATUMOMAB

Nom commercial

BLINCYTO®

MEDICAMENT ORPHELIN

OMEDIT IDF 2021

Version : 8

Création : Mars 2016

Révision : **Juillet 2021**

Classe pharmaco thérapeutique : Code ATC : L01XC19

MAJ EXTRAITS EMA-EPAR [Rév 14 du 13/07/2021](#)

MODALITÉS DE PRESCRIPTION

LISTE I

- Médicament réservé à l'usage hospitalier
- Médicament orphelin (24/07/2009), prescription réservée aux spécialistes en hématologie, ou aux médecins compétents en maladies du sang.
- Médicament faisant l'objet d'une surveillance renforcée : le patient recevra la brochure éducationnelle et **la Carte d'Alerte Patient**.

POSOLOGIE ET MODALITÉS D'ADMINISTRATION

L'administration en **milieu hospitalier** sous **surveillance stricte** est recommandée :

- LAL à précurseurs B, en **rechute ou réfractaire** : hospitalisation recommandée les **9 premiers jours du cycle 1 et les deux premiers jours du cycle 2** (et lors de toute reprise de traitement).
- **LAL à précurseurs B en première rechute à haut risque chez les patients pédiatriques** : l'hospitalisation est recommandée au moins pendant les **3 premiers jours du cycle**.
- LAL à précurseurs B, philadelphie-, avec **MRD positive** : hospitalisation recommandée au minimum pendant les **3 premiers jours du cycle 1 et les 2 premiers jours des cycles suivants**.

La durée d'administration sous surveillance étroite est étendue à 14 jours lors du premier cycle si le patient présente ou a des antécédents d'atteinte du système nerveux central. 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 1^{er} cycle. Une attention particulière doit être exercée, car des cas d'apparition tardive de premiers événements neurologiques ont été observés.

Une administration sous surveillance stricte est également recommandée pour toute initiation des cycles ultérieurs et reprises de traitement après interruption (≥ 4 heures).

- Administration en perfusion intraveineuse continue délivrée à un débit constant à l'aide d'une pompe à perfusion (programmable, verrouillable, non élastomérique et équipée d'une alarme), pendant une durée allant jusqu'à 96 heures.

- LAL à précurseurs B en rechute ou réfractaire :

- Les patients peuvent recevoir **2 cycles de traitement** (un cycle de traitement est constitué de 28 jours de perfusion IV continue suivis par une période de repos sans traitement de 14 jours). Les patients ayant obtenu une **rémission complète après 2 cycles de traitement peuvent recevoir jusqu'à 3 cycles supplémentaires** de traitement de consolidation par Blincyto®.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Dénomination Commune Internationale

BLINATUMOMAB

Nom commercial

BLINCYTO®

MEDICAMENT ORPHELIN

OMEDIT IDF 2021

Version : 8

Création : Mars 2016

Révision : Juillet 2021

La dose journalière recommandée est calculée en fonction du poids du patient. Les patients pesant ≥ 45 kg reçoivent une dose fixe et, pour les patients pesant moins de 45 kg, la dose est calculée en fonction de la surface corporelle.

Poids	Cycle 1			Cycles ultérieurs	
	Jours 1 à 7	Jours 8 à 28	Jours 29 à 42	Jours 1 à 28	Jours 29 à 42
≥ 45 kg (dose fixe)	9 $\mu\text{g}/\text{jour}$ en perfusion continue	28 $\mu\text{g}/\text{jour}$ en perfusion continue	Période de repos sans traitement de 14 jours	28 $\mu\text{g}/\text{jour}$ en perfusion continue	Période de repos sans traitement de 14 jours
<45 kg (dose en fonction de la surface corporelle)	5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{jour}$ en perfusion continue sans dépasser 9 $\mu\text{g}/\text{jour}$	15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{jour}$ en perfusion continue sans dépasser 28 $\mu\text{g}/\text{jour}$		15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{jour}$ en perfusion continue sans dépasser 28 $\mu\text{g}/\text{jour}$	

- LAL à précurseurs B, Philadelphie négatif, en 1^{ère} rechute à haut risque

Les patients peuvent recevoir 1 cycle de traitement par Blincyto® après l'induction et 2 blocs de chimiothérapie de consolidation. Un cycle de traitement est constitué de 28 jours (4 semaines) de perfusion continue.

Un cycle de consolidation	≥ 45 kg (dose fixe)	<45 kg (dose en fonction de la surface corporelle)
Jours 1 à 28	28 $\mu\text{g}/\text{jour}$ en perfusion continue	15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{jour}$ (sans dépasser 28 $\mu\text{g}/\text{jour}$) en perfusion continue

Prémédication et traitements additionnels (LAL à précurseurs B en rechute ou réfractaire et LAL à précurseurs B, Philadelphie négatif, en 1^{ère} rechute à haut risque)

- Patients adultes : administrer 20 mg de dexaméthasone en IV 1h avant le début de chaque cycle.
- Patients pédiatriques : dose de 10mg/m² (sans dépasser 20 mg) de dexaméthasone par voie orale ou IV 6 à 12 heures avant le début du traitement (cycle 1, J1). Une dose de 5 mg/m² de dexaméthasone doit ensuite être administrée par voie orale ou IV dans les 30 minutes précédant le début du traitement (cycle 1, J1).
- Utilisation d'un antipyrétique (ex : paracétamol) recommandée pendant les 48 premières heures de chaque cycle.
- Chimio prophylaxie intrathécale recommandée avant et pendant le traitement par Blincyto® (prévention d'une rechute neuro-méningée de la LAL).

Cas des patients ayant une charge tumorale élevée (taux de blastes leucémiques médullaires ≥ 50 % ou un taux de blastes leucémiques dans le sang périphérique $> 15\ 000/\text{microlitre}$) :

Traitement de pré-phase par de la dexaméthasone (sans dépasser 24 mg/jour) recommandé.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Dénomination Commune Internationale
BLINATUMOMAB

Nom commercial
BLINCYTO®
MEDICAMENT ORPHELIN

OMEDIT IDF 2021

Version : 8

Création : Mars 2016
 Révision : Juillet 2021

- LAL à précurseurs B avec MRD positive :

- Un cycle de traitement d'induction suivi d'un maximum de 3 cycles supplémentaires de traitement de consolidation (un cycle de traitement est constitué de 28 jours de perfusion IV continue suivis par une période de repos sans traitement de 14 jours). La majorité des patients ayant répondu au blinatumomab ont obtenu une réponse après un cycle. 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 un cycle de traitement doivent être évalués par le médecin traitant.

Dose recommandée (patients ≥45kg) :

Poids	Cycle 1 : induction		Cycles 2 à 4 : consolidation	
	Jours 1 à 28	Jours 29 à 42	Jours 1 à 28	Jours 29 à 42
≥45kg	28 µg/jour en perfusion continue	Période de repos sans traitement de 14 jours	28 µg/jour en perfusion continue	Période de repos sans traitement de 14 jours

Prémédication et traitements additionnels :

- Une injection de **100 mg de prednisone** (ou équivalent, ex : 16 mg de dexaméthasone) en IV doit être administré **une heure avant** le début de chaque cycle.
- L'utilisation d'un **antipyrétique** (ex : 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.

- Ajustement de la posologie :

Situation	Conduite à tenir	
	Patients ≥45 kg	Patients < 45 kg
Survenue de toxicités sévères (grade 3) ou engageant le pronostic vital (grade 4) : - <i>Syndrome de relargage de cytokines,</i> - <i>Syndrome de lyse tumorale,</i> - <i>Toxicité neurologique,</i>	Grade 3 : Interrompre jusqu'à résolution, puis reprendre à la dose de 9µg/jr. Augmenter à 28 µg/jr après 7 jours si la toxicité ne réapparaît pas. Grade 4 : Arrêt définitif.	Grade 3 : Interrompre jusqu'à résolution, puis reprendre à la dose de 5µg/m ² /jr. Augmenter à 15 µg/m ² /jr après 7 jours si la toxicité ne réapparaît pas. Grade 4 : Arrêt définitif.
	Convulsions : arrêt définitif si survenue de plus d'une série de convulsions. Grade 3 : Interrompre jusqu'à ce que la toxicité soit de grade ≤1 pendant au moins 3 jours, puis reprendre à la dose de 9µg/jr. Augmenter à 28 µg/jr après 7	Convulsions : arrêt définitif si survenue de plus d'une série de convulsions. Grade 3 : Interrompre jusqu'à ce que la toxicité soit de grade ≤1 pendant au moins 3 jours, puis reprendre à la dose de 5µg/m ² /jr. Augmenter à

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Dénomination Commune Internationale

BLINATUMOMAB

Nom commercial

BLINCYTO®

MEDICAMENT ORPHELIN

OMEDIT IDF 2021

Version : 8

Création : Mars 2016

Révision : **Juillet 2021**

	<p>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 9µg/jr ou si elle n'est pas résolue en 7 jours, arrêter définitivement le traitement.</p> <p>Grade 4 : Arrêt définitif.</p>	<p>15µg/m²/jr après 7 jours si la toxicité ne réapparaît pas. Si la toxicité est survenue à la dose de 5µg/m²/jr ou si elle n'est pas résolue en 7 jours, arrêter définitivement le traitement.</p>
- <i>Elévation des enzymes hépatiques,</i>	<p>Grade 3 : Si cliniquement pertinent, interrompre jusqu'à ce que la toxicité soit de grade ≤1, puis reprendre à la dose de 9µg/jr. Augmenter à 28 µg/jr après 7 jours si la toxicité ne réapparaît pas.</p> <p>Grade 4 : Arrêt définitif à envisager.</p>	<p>Grade 3 : Si cliniquement pertinent, interrompre jusqu'à ce que la toxicité soit de grade ≤1, puis reprendre à la dose de 5µg/m²/jr. Augmenter à 15 µg/m²/jr après 7 jours si la toxicité ne réapparaît pas.</p> <p>Grade 4 : Arrêt définitif à envisager.</p>
- <i>toute autre toxicité cliniquement pertinente.</i>	<p>Grade 3 : Interrompre jusqu'à ce que la toxicité soit de grade ≤1, puis reprendre à la dose de 9µg/jr. Augmenter à 28 µg/jr après 7 jours si la toxicité ne réapparaît pas.</p> <p>Grade 4 : Arrêt définitif à envisager.</p>	<p>Grade 3 : Interrompre jusqu'à ce que la toxicité soit de grade ≤1, puis reprendre à la dose de 5µg/m²/jr. Augmenter à 15 µg/m²/jr après 7 jours si la toxicité ne réapparaît pas.</p> <p>Grade 4 : Arrêt définitif à envisager.</p>
Reprise de traitement après interruption pour toxicité	<p>Posologie réduite à 9 µg/jour avec un retour progressif à 28 µg/jour (à adapter pour chaque patient)</p>	
Interruption du traitement après un événement indésirable	<p><u>Interruption < 7 jours</u> : 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. <u>Interruption > 7 jours</u> : démarrer un nouveau cycle</p> <p>Si la toxicité n'est pas résolue en 14 jours : arrêt définitif du traitement, à l'exception des cas décrits différemment dans le tableau ci-dessus ;</p>	

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Dénomination Commune Internationale

BLINATUMOMAB

Nom commercial

BLINCYTO®

MEDICAMENT ORPHELIN

OMEDIT IDF 2021

Version : 8

Création : Mars 2016

Révision : [Juillet 2021](#)

*[ANSM/lettre aux professionnels de santé du 28/10/16](#) : Des cas de pancréatite engageant le pronostic vital ou d'issue fatale ont été rapportés chez des patients traités par Blincyto®. Des traitements par corticoïdes à forte dose ont pu contribuer, dans certains cas, à la survenue de ces pancréatites.

→ Surveillance et information des patients

→ Si toxicité de grade 3 : interruption jusqu'à résolution à un grade 1 puis reprise progressive. Arrêt définitif si toxicité de grade 4.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Dénomination Commune Internationale

BLINATUMOMAB

Nom commercial

BLINCYTO®

MEDICAMENT ORPHELIN

OMEDIT IDF 2021

Version : 8

Création : Mars 2016

Révision : **Juillet 2021**

MISES EN GARDES SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Précaution d'emploi	Conduite à tenir
Avant le début du traitement	Examen neurologique Contrôle des transaminases, de la gamma-GT et de la bilirubinémie totale
Durant le traitement	Contrôle des transaminases, de la gamma-GT et de la bilirubinémie totale Surveillance signes et symptômes d'événements neurologiques, d'infections, de syndrome de relargage des cytokines, de pancréatite
Syndrome de lyse tumorale	Mesures prophylactiques appropriées incluant une hydratation intensive et un traitement hypo-uricémiant (tel que l'allopurinol ou la rasburicase), en particulier chez les patient présentant une leucocytose élevée ou une charge tumorale élevée. Surveillance fonction rénale et équilibre hydrique pendant les 48 premières heures suivant la 1 ^{ère} perfusion.
Vaccination avec vaccins vivants	Déconseillée (voir « Interactions médicamenteuses ») Chez le nouveau-né exposé <i>in utero</i> au blinatumomab : risque de déplétion en cellules B → Report des vaccinations par vaccins vivant jusqu'à récupération du nombre de cellules B du nourrisson.
Réaction à la perfusion	Surveillance (en particulier au début des premier et deuxième cycle) et utilisation d'antipyrétiques notamment lors des 48 premières heures de chaque cycle.
Neutropénie et neutropénie fébrile	Surveillance de la NFS (taux de leucocytes et polynucléaires neutrophiles) en routine pendant la perfusion de Blincyto®, en particulier pendant les 9 premiers jours du premier cycle.
Hypogammaglobulinémie	LAL avec MRD positive : Risque plus élevé d'hypogammaglobulinémie chez les patients âgés que chez les patients plus jeunes. → Surveillance des taux d'immunoglobulines chez les patients âgés au cours du traitement.
Leucoencéphalopathie (incluant leucoencéphalopathie multifocale progressive)	Surveillance pour détecter signes et symptômes. En cas d'événements suspects, consultation avec un neurologue, IRM cérébrale et analyse LCR
Changements observés chez des patients en rechute recevant Blincyto® : négativité du CD19 et changement de lignée d'une LAL en LAM	Attention particulière à l'évaluation de l'expression de CD19. Surveillance de façon à détecter la présence d'une LAM.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Source EPAR et ANSM/thésaurus des IAM 10/2020

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.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Dénomination Commune Internationale

BLINATUMOMAB

Nom commercial

BLINCYTO®

MEDICAMENT ORPHELIN

OMEDIT IDF 2021

Version : 8

Création : Mars 2016

Révision : [Juillet 2021](#)

L'instauration du traitement par blinatumomab est responsable de la libération transitoire de cytokines pendant les **premiers jours du traitement**, ce qui **peut inhiber les enzymes CYP450**.

→ **Surveillance** chez les patients recevant des médicaments **substrats du CYP450 à marge thérapeutique étroite** (ex : warafarine, ciclosporine) et adaptation de la dose du médicament concomitant si nécessaire.

En l'absence de données, 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.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Dénomination Commune Internationale

BLINATUMOMAB

Nom commercial

BLINCYTO®

MEDICAMENT ORPHELIN

OMEDIT IDF 2021

Version : 8

Création : Mars 2016

Révision : **Juillet 2021**

FECONDITE GROSSESSE ALLAITEMENT

Aucune donnée disponible sur le CRAT le **28/07/21**.

	Conduite à tenir	Niveau de preuve
Contraception	Femmes en âge de procréer : contraception efficace durant le traitement et jusqu'à 48 heures après l'arrêt.	
Grossesse	Administration déconseillée*	Chez l'animal : Pas d'embryotoxicité ou de tératogénicité observé. Chez l'homme : pas de données. <i>Risque de déplétion en cellules B chez les nouveaux-nés → surveillance et report des vaccinations avec vaccins à virus vivant jusqu'à la récupération du nombre de cellules B.</i>
Allaitement	CONTRE INDICATION	Pas de données sur l'excrétion dans le lait maternel. D'après ses propriétés pharmacologiques, un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu.
Fertilité	Chez l'animal : pas de toxicité observé Chez l'homme : effet sur la fertilité masculine et féminine inconnu	

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