

BLINCYTO® ▼ (blinatumomab)

Informations importantes de réduction des risques à l'intention des infirmiers/ères

Brochure diffusée sous l'autorité de l'ANSM

Les informations contenues dans cette brochure ne sont pas destinées à se substituer à celles du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

Veillez à lire le RCP de BLINCYTO en parallèle de cette brochure.

Le RCP de BLINCYTO est disponible sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments, à l'adresse suivante :

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/blincyto#product-information-section> ou sur le site de la base de données publique des médicaments

<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/> ou en flashant ce QR Code :



Cette brochure a été élaborée dans le cadre du plan de gestion des risques (PGR) et de l'autorisation de mise sur le marché de BLINCYTO dans l'Union européenne (UE), à l'intention des infirmiers/ères participant à la prise en charge des patients traités par BLINCYTO, pour fournir un complément d'information **visant à réduire ou prévenir les événements indésirables neurologiques, y compris le syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité (ICANS), associés à l'utilisation de BLINCYTO.**

Pour obtenir des exemplaires supplémentaires de cette brochure destinée aux infirmiers/ères, de la brochure éducationnelle pour les patients et le personnel accompagnant, de la Carte patient, du RCP et de la notice d'information aux patients de BLINCYTO, **veuillez contacter le service d'Information Médicale d'Amgen au 0 969 363 363.**



Une version interactive en ligne de cette brochure est également disponible à l'adresse suivante : <https://www.blincytoquide.com/fr>


▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament. Vous pouvez déclarer les effets indésirables directement via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé : <https://signalement.social-sante.gouv.fr>. Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>.

TABLE DES MATIÈRES

1	Présentation	3
2	Informations importantes concernant les événements indésirables neurologiques, ICANS inclus	3
3	Détermination du grade de l'ICANS et gestion des toxicités	4
4	Accompagnement du patient	10
4.1	Description des événements indésirables neurologiques, ICANS inclus	10
4.2	Vérifier que le patient a reçu le matériel éducationnel	10

1 PRÉSENTATION

 Afin de réduire le risque d'événements indésirables neurologiques, incluant le syndrome de neurotoxicité lié aux cellules effectrices de l'immunité (ICANS), veillez à ce que le patient en ait été informé lors de l'instauration du traitement (voir rubrique 2 de cette brochure pour plus d'informations), et qu'il **reçoive** les éléments suivants et en **comprenne** le contenu :

- Brochure éducationnelle pour les patients et le personnel accompagnant
- Carte patient
- Notice d'information aux patients

Veillez déclarer tout effet indésirable avéré ou suspecté que vos patients présenteraient (voir page 1 de cette brochure pour connaître les instructions)

2 INFORMATIONS IMPORTANTES CONCERNANT LES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES NEUROLOGIQUES, ICANS INCLUS

- Des événements indésirables neurologiques, ICANS inclus, pouvant être fatals, ont été observés au cours du traitement par BLINCYTO. Ces événements comprenaient : encéphalopathies, crises convulsives, troubles de l'élocution, altération de l'état de conscience, confusion et désorientation, et troubles de la coordination et de l'équilibre.
- Avant les cycles de traitement et tout au long des cycles, évaluer les patients afin d'identifier les éventuels signes et symptômes d'événements indésirables neurologiques, ICANS inclus (voir rubrique 4.4 du RCP de BLINCYTO pour plus d'informations)
- Les signes et symptômes peuvent être :
 - Aphasie
 - Crises convulsives
 - Troubles cognitifs
 - Troubles de la mémoire
 - Somnolence
 - Altération de l'état de conscience
 - Symptômes moteurs/faiblesse
 - Augmentation de la pression intracrânienne (PIC)
 - Œdème cérébral
 - Dysgraphie
- Il est recommandé d'effectuer un examen neurologique, y compris une évaluation du score d'encéphalopathie associée aux cellules effectrices de l'immunité (ICE)/score de delirium pédiatrique de Cornell (CAPD), chez les patients avant de débiter le traitement par BLINCYTO et de pratiquer une surveillance clinique pour détecter tout signe ou symptôme d'événements indésirables neurologiques (par ex. test d'écriture).

3 DÉTERMINATION DU GRADE DE L'ICANS ET PRISE EN CHARGE DES TOXICITÉS

L'évaluation de la sévérité de l'ICANS rapporté au cours du traitement par blinatumomab se fonde sur les critères de 2019 de l'American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT ; Lee et al., 2019).

Veuillez suivre les étapes 1 à 3 ci-dessous pour déterminer le grade de l'ICANS et la prise en charge recommandée :

1. Évaluer le score d'encéphalopathie associée aux cellules effectrices de l'immunité (ICE)/score de delirium pédiatrique de Cornell (CAPD) selon l'âge du patient, de la façon suivante :
 - a. Utiliser l'évaluation du score ICE (tableau 1) pour les patients âgés de ≥ 12 ans
 - b. Utiliser l'évaluation du score CAPD (tableau 2) pour les patients âgés de < 12 ans, ou pour les patients âgés de ≥ 12 ans présentant un retard de développement lors de l'évaluation initiale
2. Déterminer le grade de l'ICANS :
 - a. Après avoir calculé le score ICE/CAPD, utiliser le tableau 3 pour déterminer la sévérité globale de l'ICANS (grade)
 - b. Si le patient ne peut pas être réveillé et n'est pas en mesure d'effectuer l'évaluation ICE ou CAPD, on considère qu'il s'agit d'un ICANS de grade 4
 - c. Le grade est établi en fonction de l'événement le plus sévère, ne pouvant être attribué à aucune autre cause.
3. Consulter le médecin prescripteur concernant la prise en charge de l'ICANS :
 - a. Après avoir déterminé le grade de l'ICANS, consulter immédiatement le médecin prescripteur pour déterminer les mesures appropriées pour la gestion du traitement par BLINCYTO. Veuillez-vous référer au tableau 4 de cette brochure ou au tableau 6 de la rubrique 4.2 du RCP de BLINCYTO pour consulter les recommandations relatives à la prise en charge de l'ICANS.

Tableau 1. Évaluation de l'encéphalopathie chez les patients âgés de 12 ans et plus à l'aide du score ICE¹

Score ICE

Orientation : connaît l'année, le mois, la ville, l'hôpital : *4 points*

Dénomination : peut nommer 3 objets (par ex. désigner une horloge, un stylo, un bouton) : *3 points*

Suivre des instructions : Réalisation d'instructions simples (par ex. « montrez-moi deux doigts » ou « fermez les yeux et tirez la langue ») : *1 point*

Écriture : capacité à écrire une phrase simple : *1 point*

Attention : compter à rebours par dizaines depuis 100 : *1 point*

¹ Reproduit avec l'autorisation d'Elsevier

Tableau 2. Évaluation de l'encéphalopathie chez les enfants de moins de 12 ans à l'aide du score CAPD²

Répondre aux questions selon l'interaction que vous avez eue avec l'enfant durant votre quart de travail

Remarque: Pour les patients âgés de 1 à 2 ans, le texte en italique sert de guide pour la question correspondante ; pour les patients de moins d'un an, se référer au tableau 2 de la publication l'échelle d'évaluation du delirium pédiatrique de Cornell : traduction et validation de l'échelle d'évaluation du delirium pédiatrique de Cornell en version française³

	Jamais (4)	Rarement (3)	Parfois (2)	Souvent (1)	Toujours (0)
1. L'enfant établit-il un contact visuel avec le personnel soignant ? <i>Soutient le regard, préfère ses parents, regarde celui qui parle</i>					
2. Les mouvements de l'enfant sont-ils volontaires et organisés ? <i>Attrape et manipule les objets, tente de changer de position ; si mobile, tente de se lever</i>					
3. L'enfant est-il conscient de son environnement ? <i>Préfère sa mère aux autres, Contrarié à la séparation, Réconforté par des objets familiers tels que son doudou ou sa peluche</i>					
4. L'enfant communique-t-il ses besoins et désirs ? <i>S'exprime avec des mots simples ou des signes</i>					
	Jamais (0)	Rarement (1)	Parfois (2)	Souvent (3)	Toujours (4)
5. L'enfant est-il agité ? <i>Pas de période d'éveil calme</i>					
6. L'enfant est-il inconsolable ? <i>Ne se calme pas malgré les moyens de réconfort usuels (chanter, le prendre dans ses bras, parler, lire)</i>					
7. L'enfant est-il hypoactif - très peu de mouvements quand il est éveillé ? <i>Pas ou peu de jeux, d'efforts pour s'asseoir, se lever ; si mobile, peu d'efforts pour ramper ou marcher</i>					
8. L'enfant est-il lent à réagir aux interactions ? <i>Ne suit pas les ordres simples. Si verbal, n'engage pas de dialogue simple avec des mots ou du babillage</i>					

² Reproduit avec l'autorisation d'Elsevier

³ Traduction et validation de l'échelle d'évaluation du delirium pédiatrique de Cornell en version française (<https://revue-mir.srff.org/index.php/mir/article/view/1373/1335>)

Tableau 3. Critères de consensus de l'ASTCT pour déterminer de grade de l'ICANS⁴

Domaine de neurotoxicité	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Score ICE pour les patients âgés de ≥ 12 ans*	7–9	3–6	0–2	0 (Patient non réveillable et incapable de réaliser l'évaluation ICE)
Score CAPD pour les patients âgés de < 12 ans	1–8	1–8	≥9	Le patient n'est pas en mesure d'effectuer l'évaluation CAPD
Altération de l'état de conscience [†]	Se réveille spontanément	Se réveille à la voix	Se réveille uniquement aux stimuli tactiles	Le patient n'est pas réveillable ou nécessite des stimuli tactiles vigoureux ou répétitifs pour se réveiller. Stupeur ou coma
Crises convulsives (à tout âge)	N/A	N/A	Toute crise clinique focale ou généralisée qui se résout rapidement ou crises non convulsives à l'EEG qui se résolvent après intervention.	Crise prolongée (> 5 min) mettant en jeu le pronostic vital ou crises cliniques ou électriques répétitives sans retour à l'état initial entre les deux
Symptômes moteurs [‡]	N/A	N/A	N/A	Faiblesse motrice focale profonde telle qu'une hémiparésie ou une paraparésie.
Augmentation de la pression intracrânienne/ œdème cérébral	N/A	N/A	Œdème focal/local à la neuro-imagerie ^x	Posture de décérébration ou décortication, paralysie du nerf crânien VI, œdème papillaire, triade de Cushing, ou signes d'œdème cérébral diffus à la neuro-imagerie

⁴ Reproduit avec l'autorisation d'Elsevier

CAPD = Cornell Assessment of Pediatric Delirium (échelle d'évaluation du délirium pédiatrique de Cornell)

Le grade de l'ICANS est établi en fonction de l'événement le plus sévère (score ICE ou CAPD, état de conscience, crise convulsive, troubles moteurs, élévation de la PIC/œdème cérébral) ne pouvant être attribué à aucune autre cause. Le score CAPD initial doit être pris en compte avant d'envisager le lien avec un ICANS.

* Un patient ayant un score ICE de 0 peut être classé comme ICANS de grade 3 s'il est éveillé et présente une aphasie globale, mais un patient ayant un score ICE de 0 sera classé comme ICANS de grade 4 s'il ne peut pas être réveillé.

† La diminution de l'état de conscience ne doit pas pouvoir être attribuée à une autre cause (par ex. la prise de sédatifs).

‡ Les tremblements et les myoclonies associés aux thérapies par cellules effectrices de l'immunité peuvent être classés selon les CTCAE v 5.0, mais ils n'influent pas sur le grade de l'ICANS.

^x L'hémorragie intracrânienne avec ou sans œdème associé n'est pas considérée comme une caractéristique de neurotoxicité et est donc exclue de l'évaluation du grade de l'ICANS. Elle peut être classée selon les CTCAE v 5.0.

Tableau 4. Recommandations relatives à la prise en charge de l'ICANS

Extrait de la rubrique 4.2 (tableau 6) du RCP de Blincyto.

Grade	
Grade 1	Symptômes présentés
	Score ICE de 7 à 9 Score CAPD de 1 à 8* <i>ou altération de l'état de conscience^a : se réveille spontanément.</i>
	Conduite à tenir (à discuter avec le médecin)
	Interrompre l'administration de BLINCYTO jusqu'à la résolution de l'ICANS. Surveiller les symptômes neurologiques et envisager de consulter un neurologue pour un examen et une prise en charge approfondis. Envisager une prophylaxie par des médicaments antiépileptiques et non sédatifs (p. ex. lévétiracétam). Conduite à tenir chez les patients pesant 45 kg ou plus : Envisager un traitement par dexaméthasone ^b jusqu'à 8 mg/dose et jusqu'à 3 doses administrées sur 24 heures. Pour la reprise du traitement, réaliser une prémédication avec une dose allant jusqu'à 20 mg de dexaméthasone 1 à 3 heures avant la reprise de BLINCYTO. Conduite à tenir chez les patients pesant moins de 45 kg : Envisager un traitement par dexaméthasone ^b à une dose journalière totale de 0,2 à 0,4 mg/kg/jour (jusqu'à un maximum de 24 mg/jour). Pour la reprise du traitement, réaliser une prémédication avec une dose de 5 mg/m ² de dexaméthasone (dose maximale de 20 mg) 1 à 3 heures avant la reprise de BLINCYTO.
Grade 2	Symptômes présentés
	Score ICE de 3 à 6 Score CAPD de 1 à 8* <i>ou altération de l'état de conscience^a : se réveille à la voix.</i>
	Conduite à tenir (à discuter avec le médecin)
	<ul style="list-style-type: none">• Interrompre l'administration de BLINCYTO• Administrer de la dexaméthasone^b : Chez les patients pesant 45 kg ou plus : Administrer de la dexaméthasone à raison de 8 mg/dose jusqu'à 3 doses/jour (24 mg/jour maximum) jusqu'à résolution de l'événement, sans dépasser un maximum de 2 jours de traitement. Chez les patients pesant moins de 45 kg : Administrer de la dexaméthasone à une dose journalière totale d'au moins 0,2 à 0,4 mg/kg/jour (24 mg/jour maximum), administrée en 3 doses journalières, jusqu'à résolution de l'événement, sans dépasser un maximum de 2 jours de traitement.• Surveiller les symptômes neurologiques et envisager de consulter un neurologue et d'autres spécialistes pour un examen et une prise en charge approfondis.• Envisager d'utiliser des médicaments antiépileptiques et non sédatifs (p. ex. lévétiracétam) pour prévenir les crises convulsives. Conduite à tenir chez les patients pesant 45 kg ou plus : Interrompre l'administration de BLINCYTO jusqu'à la résolution de l'ICANS, 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 allant jusqu'à 20 mg de dexaméthasone ^b 1 à 3 heures avant la reprise de BLINCYTO. Conduite à tenir chez les patients pesant moins de 45 kg : Interrompre l'administration de BLINCYTO jusqu'à la résolution de l'ICANS, 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. Pour la reprise du traitement, réaliser une prémédication avec une dose de 5 mg/m ² de dexaméthasone ^b (dose maximale de 20 mg) 1 à 3 heures avant la reprise de BLINCYTO.

Grade 3**Symptômes présentés**

Score ICE de 0 à 2

Score CAPD \geq 9

ou altération de l'état de conscience^a :

- *se réveille uniquement aux stimuli tactiles,*

ou crises convulsives^a :

- *toute crise convulsive, focale ou généralisée, qui se résout rapidement, ou*
- *toute crise non convulsive visible à l'électroencéphalogramme (EEG) qui se résout avec intervention,*

ou augmentation de la pression intracrânienne :

- *œdème focal/local à la neuro-imagerie^a*

Conduite à tenir (à discuter avec le médecin)**• Interrompre l'administration de BLINCYTO****• Administrer de la dexaméthasone^b :*****Chez les patients pesant 45 kg ou plus :***

Administrer de la dexaméthasone à raison de 8 mg/dose avec 3 doses/jour (24 mg/jour maximum) jusqu'à la résolution de l'événement au grade 1 ou moins, puis réaliser une décroissance progressive selon les pratiques cliniques en vigueur.

Chez les patients pesant moins de 45 kg :

Administrer de la dexaméthasone à une dose journalière totale d'au moins 0,2 à 0,4 mg/kg/jour (24 mg/jour maximum) jusqu'à la résolution de l'événement au grade 1 ou moins, puis réaliser une décroissance progressive selon les pratiques cliniques en vigueur.

- Surveiller les symptômes neurologiques et envisager de consulter un neurologue et d'autres spécialistes pour un examen et une prise en charge approfondis.
- Envisager d'utiliser des médicaments antiépileptiques et non sédatifs (p. ex. lévétiracétam) pour prévenir les crises convulsives.
- Mettre en place un traitement de support, pouvant inclure des soins intensifs.

Conduite à tenir chez les patients pesant 45 kg ou plus :

Interrompre l'administration de BLINCYTO jusqu'à la résolution de l'ICANS, 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 allant jusqu'à 20 mg de dexaméthasone^b 1 à 3 heures avant la reprise de BLINCYTO. 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.

Conduite à tenir chez les patients pesant moins de 45 kg :

Interrompre l'administration de BLINCYTO jusqu'à la résolution de l'ICANS, puis reprendre le traitement par BLINCYTO à la dose de 5 microgrammes/m²/jour. Augmenter à 15 microgrammes/m²/jour après 7 jours si la toxicité ne réapparaît pas. Pour la reprise du traitement, réaliser une prémédication avec une dose de 5 mg/m² de dexaméthasone^b (dose maximale de 20 mg) 1 à 3 heures avant la reprise de BLINCYTO. Si la toxicité est survenue à la dose de 5 microgrammes/m²/jour ou si elle n'est pas résolue en 7 jours, arrêter définitivement le traitement par BLINCYTO.

Conduite à tenir chez tous les patients :

Arrêter définitivement le traitement par BLINCYTO en cas de survenue de plus d'une crise convulsive.

Grade 4**Symptômes présentés**

Score ICE de 0

Impossible de calculer le score CAPD*

ou altération de l'état de conscience^a :

- le patient n'est pas réveillable ou nécessite des stimuli tactiles vigoureux ou répétitifs pour se réveiller, ou
- stupeur ou coma,

ou crises convulsives^a :

- crise convulsive prolongée mettant en jeu le pronostic vital (> 5 minutes), ou
- crises convulsives répétées ou crises électriques sans retour à la normale entre les épi-
- sodes,

ou symptômes moteurs^a :

- faiblesse motrice focale profonde, telle qu'une hémiparésie ou une paraparésie,

ou augmentation de la pression intracrânienne/cœdème cérébral^a, avec signes/symptômes tels que :

- œdème cérébral diffus à la neuro-imagerie, ou
- posture de décérébration ou de décortication, ou
- paralysie du nerf crânien VI, ou
- œdème papillaire, ou
- triade de Cushing

Conduite à tenir (à discuter avec le médecin)**• Arrêter définitivement le traitement par BLINCYTO****• Administrer de la dexaméthasone^b :*****Chez les patients pesant 45 kg ou plus :***

Administrer de la dexaméthasone à raison de 8 mg/dose avec 3 doses/jour jusqu'à la résolution de l'événement au grade 1 ou moins, puis réaliser une décroissance progressive selon les pratiques cliniques en vigueur.

De manière alternative, envisager l'administration de méthylprednisolone à raison de 1 000 mg par jour en doses fractionnées par voie intraveineuse pendant 3 jours puis réaliser une décroissance progressive selon les pratiques cliniques en vigueur.

Chez les patients pesant moins de 45 kg :

Administrer de la dexaméthasone à une dose journalière totale d'au moins 0,2 à 0,4 mg/kg/jour jusqu'à la résolution de l'événement au grade 1 ou moins, puis réaliser une décroissance progressive selon les pratiques cliniques en vigueur.

Sinon, envisager un traitement par méthylprednisolone à raison de 30 mg/kg/jour (dose maximale de 1 000 mg/jour) administré en plusieurs injections intraveineuses, pendant 3 jours ; puis réaliser une décroissance progressive selon les pratiques cliniques en vigueur.

- Surveiller les symptômes neurologiques et envisager de consulter un neurologue et d'autres spécialistes pour un examen et une prise en charge approfondis.
- Envisager d'utiliser des médicaments antiépileptiques et non sédatifs (p. ex. lévétiracétam) pour prévenir les crises convulsives.
- Mettre en place un traitement de support, pouvant inclure des soins intensifs.

^a Attribuable à aucune autre cause.

^b Toutes les mentions d'administration de dexaméthasone désignent la dexaméthasone elle-même ou des médicaments équivalents.

* Des scores entre 1 et 8 peuvent représenter une absence d'atteinte, un ICANS de grade 1 ou de grade 2, et doivent être associés à une évaluation clinique.

4 ACCOMPAGNEMENT DU PATIENT

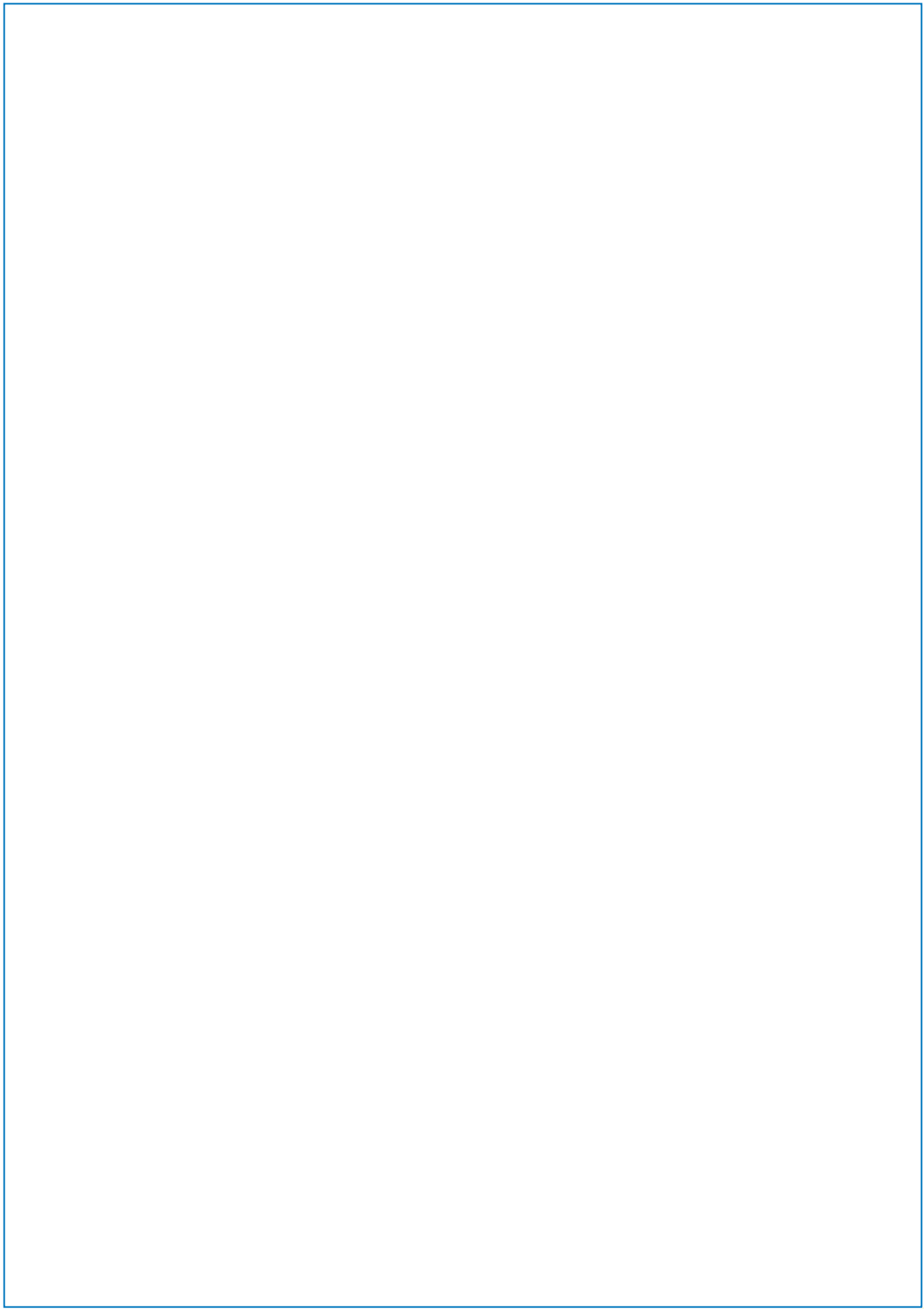
Il est essentiel d'accompagner vos patients concernant les événements indésirables neurologiques, ICANS inclus, au cours du traitement par BLINCYTO.

4.1 Description des événements indésirables neurologiques, ICANS inclus

- Conseiller au patient d'appeler immédiatement un professionnel de santé pour solliciter une assistance médicale d'urgence en cas de survenue de l'un des événements indésirables neurologiques suivants :
 - Secousses (ou tremblements) incontrôlés
 - Confusion
 - Perturbations des fonctions cérébrales (encéphalopathie)
 - Difficultés pour communiquer (aphasie) et/ou écrire (dysgraphie)
 - Crises convulsives (convulsions)
- Conseiller au patient de ne pas conduire, utiliser des véhicules/machines lourdes ou effectuer des activités dangereuses pendant le traitement par BLINCYTO.

4.2 Vérifier que le patient a reçu le matériel éducationnel

- S'assurer que le patient a reçu un exemplaire des documents listés ci-dessous et lui demander s'il a des questions au sujet de leur contenu :
 - Brochure éducationnelle pour les patients et le personnel accompagnant
 - Carte patient
 - Notice d'information aux patients



Cette brochure destinée aux infirmiers/ères remplit les conditions définies par l'autorisation de mise sur le marché et a été approuvée par l'ANSM.

*AMGEN SAS, Société par Actions Simplifiée au capital de 307.500 euros
377 998 679 RCS Nanterre 25 Quai du Président Paul Doumer, 92400 Courbevoie.*

Imprimé par HH France SAS - 25 rue Anatole France 92300 Levallois-Perret

