



Ressource pour la pratique clinique : Guide pratique de la perfusion continue de blinatumomab chez les patients adultes atteints de leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs de cellules B

REVUE DE LA LITTÉRATURE ACTUELLE : 25 novembre 2024 (Monographie de produit du blinatumomab à partir du 27 février 2026)
CORPS PROFESSIONNEL : Danielle Brandys, IP (Hamilton Health Sciences, Ontario), Kari Kolm, IP (Hamilton Health Sciences, Ontario),
Phillippe Bouchard, B. Pharm., M. Sc., BCOIP (Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Québec)

1.	Introduction : Blinatumomab dans le contexte de la leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs de cellules B	2
	Technologie BiTE ^{MD} et mécanisme d'action du blinatumomab	2
	Blinatumomab dans le contexte du traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs de cellules B (BCP-ALL) chez l'adulte	2
2.	Indications du blinatumomab dans le traitement des adultes atteints de BCP-ALL	3
3.	Posologie du blinatumomab	3
	Guide posologique du BCP-ALL en phase de consolidation	3
	MRM+ BCP-ALL conseils sur la posologie	4
	Guide posologique pour les BCP-ALL récidivantes ou réfractaires.....	5
4.	Administration	6
	Aperçu du traitement par blinatumomab	6
	Durée et débit de la perfusion	6
	Équipement et compatibilité	7
	Conseils d'administration	8
5.	Aperçu du profil d'innocuité	10
	Réactions indésirables les plus fréquentes.....	10
6.	Évaluation de base avant le début du traitement	11
7.	Interactions médicamenteuses	11
8.	Suivi suggéré	12
9.	Gestion des réactions indésirables	13
	Guide de modification des doses	13
	Syndrome de libération des cytokines (SLC).....	14
	Syndrome de lyse tumorale (SLT)	16
	Événements neurologiques, y compris le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (ICANS)	17
	Pancréatite.....	19
	Lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH) et de syndrome évoquant la LHH associé aux cellules immunitaires effectrices	19
	Neutropénie/infection grave	20
10.	Communication multidisciplinaire	21
	Liste de contrôle : Enseignement aux patients	22
11.	Acronymes et abréviations	22
12.	Remerciements et divulgation des conflits d'intérêts	23
13.	Références	23

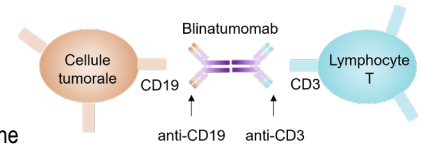
IMPORTANT:

- L'administration en toute sécurité du traitement par blinatumomab nécessite une attention particulière à la préparation, à l'administration, à la surveillance et à la coordination des soins.
- Les conseils fournis dans cette ressource concernent principalement les patients pesant 45 kg ou plus. Veuillez consulter la monographie BLINCYTO pour connaître la posologie, l'administration et la gestion de la toxicité chez les patients pesant moins de 45 kg et chez les enfants.
- Cette ressource clinique est destinée à fournir des conseils pratiques là où les ressources locales peuvent ne pas exister, y compris des directives institutionnelles concernant les réductions de dose et la gestion de la toxicité. Les soins des voies de perfusion et des cathéters i.v. doivent être suivis. Cependant, des précautions doivent être prises pour ÉVITER UN RINÇAGE DE LA TUBULURE DE PERFUSION. Le rinçage lors du changement du sac ou à la fin de la perfusion peut entraîner un surdosage et des complications (par ex., SLC, SLT). Avant de rincer le système de cathéter, il convient d'aspirer les quantités résiduelles de blinatumomab présentes dans le système afin d'éviter toute administration en bolus.
- Des exemples de soins des voies de perfusion et des cathéters i.v., provenant d'un seul centre, sont fournis à titre d'exemple là où des directives infirmières générales n'ont pas été publiées. Consultez les responsables locaux du personnel infirmier pour les protocoles des soins par cathéter intraveineux chez les patients recevant du blinatumomab.

1. Introduction : Blinatumomab dans le contexte de la leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs de cellules B

TECHNOLOGIE BiTE^{MD} ET MÉCANISME D'ACTION DU BLINATUMOMAB

- Le blinatumomab est un type d'agent immunothérapeutique bispécifique appelé mobilisateur de lymphocytes T (BiTE^{MD}).¹
- Les thérapies BiTE^{MD} sont des anticorps bispécifiques conçus pour reconnaître deux antigènes de surface cellulaire différents afin de faciliter la liaison des cellules T aux cellules tumorales, ce qui entraîne la lyse des cellules tumorales.¹
- Le blinatumomab reconnaît l'antigène CD19 (exprimé sur les cellules B, y compris les cellules tumorales) et l'antigène CD3 (exprimé sur les lymphocytes T cytotoxiques).¹
- La liaison des cellules CD19+ aux cellules CD3+ provoque la lyse des cellules B bénignes et malignes induite par les lymphocytes T.¹
- Environ 75 % des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) sont de la lignée des cellules B et 25 % de la lignée des lymphocytes T; le blinatumomab peut donc être utilisé dans la majorité des cas de LAL.²
- Le blinatumomab a une demi-vie de 2,20 heures et est donc rapidement éliminé de l'organisme.³



BLINATUMOMAB DANS LE CONTEXTE DU TRAITEMENT DE LA LEUCÉMIE AIGUË LYMPHOBLASTIQUE À PRÉCURSEURS DE CELLULES B (BCP-ALL) CHEZ L'ADULTE

- Le traitement conventionnel des BCP-ALL à l'aide de plusieurs agents chimiothérapeutiques conduit à une rémission complète initiale chez la plupart des patients adultes. Toutefois, l'efficacité à long terme est limitée en raison de la mauvaise tolérance à la chimiothérapie, de l'âge avancé et du taux plus élevé de rechute, puisque 30 à 60 % des patients atteints de LAL connaissent une rechute après avoir suivi des régimes de chimiothérapie conventionnels à plusieurs médicaments.^{4,5}
- De plus, avant les traitements ciblés sur les cellules B, les chimiothérapies de sauvetage précédentes présentaient des taux de rémission très faibles.⁶
- La greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) est recommandée comme approche curative pour de nombreux patients à haut risque atteints de LAL récidivante ou réfractaire.^{4,5} Cependant, une maladie résiduelle minimale détectable (MRM+) avant la GCSH est associée à un taux plus élevé de rechute après la GCSH.⁷
- Le blinatumomab pourrait permettre à un plus grand nombre de patients de bénéficier d'une GCSH; en tant qu'agent unique, le blinatumomab a démontré sa capacité à obtenir^{1,5} :
 - une rémission complète chez les patients atteints de BCP-ALL récidivante ou réfractaire^{1,5}
 - une absence de MRM chez les patients atteints de BCP-ALL sans chromosome Philadelphie (Ph[-]) en RC1 ou RC2 hématologique avec une MRM persistante (MRM+)^{1,5}
- En ciblant plus spécifiquement les cellules tumorales, le blinatumomab a également présenté moins d'événements indésirables globaux par rapport aux régimes de chimiothérapie conventionnels pour les BCP-ALL récidivantes ou réfractaires.⁵
- Récemment, l'ajout de blinatumomab à la chimiothérapie de consolidation, après une chimiothérapie d'induction et d'intensification, a démontré une amélioration de la survie globale chez les patients en rémission avec MRM(-) atteints de BCP-ALL.⁸

1.1 : Essais clés sur le blinatumomab chez les patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs de cellules B³

Nom de l'essai	Population	Interventions	Résultats associés aux paramètres d'évaluation principaux					
LAL NOUVELLEMENT DIAGNOSTIQUÉE								
ÉTUDE E1910 (20129152) (NCT02003222) Étude de phase 3, randomisée et contrôlée (N=224)	<ul style="list-style-type: none"> Patients adultes de BCP-ALL Ph(-) nouvellement diagnostiquée Rémission avec MRM négative après une chimiothérapie d'induction et d'intensification 	<ul style="list-style-type: none"> Blinatumomab en alternance avec la chimiothérapie de consolidation vs chimiothérapie de consolidation SU seules 	Survie globale, Estimation Kaplan-Meier à 5 ans (%) RR					
				<table border="1"> <tr> <td>BLIN</td> <td>SU</td> </tr> <tr> <td>82,4</td> <td>62,5</td> </tr> <tr> <td colspan="2">RR = 0.44</td> </tr> <tr> <td colspan="2">P = 0.001</td> </tr> </table>	BLIN	SU	82,4	62,5
BLIN	SU							
82,4	62,5							
RR = 0.44								
P = 0.001								
MRM+ LAL								
ÉTUDE BLAST (NCT01207388) MT102-203 Étude confirmatoire multicentrique de phase 2, ouverte et à un seul groupe (N=116)	<ul style="list-style-type: none"> Patients adultes atteints de BCP-ALL en RC avec une MRM persistante ($\geq 10^{-3}$) Inclus les Ph(+) and Ph(-) 	<ul style="list-style-type: none"> Blinatumomab IVC x 4 semaines suivies de 2 semaines de repos [Nombre médian de cycles = 2; intervalle de 1 à 4]	Réponse MRM complète en 1 cycle de traitement (%) 88/113 (77,9 %)					

BLIN, blinatumomab; IVC, perfusion i.v. continue; RC, rémission complète; RCh, rémission complète avec récupération hématologique partielle; MRM, maladie résiduelle minimale; Ph(-)/(+), chromosome Philadelphie négatif/positif; RR, Rapport de risque; SU, soins usuels.

Le tableau continue à la page suivante.

1.1 : Essais clés sur le blinatumomab chez les patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs de cellules B³ (continué de la page précédente)³

Nom de l'essai	Population	Interventions	Résultats associés aux paramètres d'évaluation principaux		
LAL RÉCIDIVANTE OU RÉFRACTAIRE					
ÉTUDE TOWER (NCT02013167) 00103311 Étude de phase 3, randomisée, ouverte (N=405)	<ul style="list-style-type: none"> Patients adultes atteints de BCP-ALL Ph(-) récidivante/réfractaire 	<ul style="list-style-type: none"> Blinatumomab contre chimiothérapie SU* Blinatumomab IVC x 4 semaines suivies de 2 semaines de repos [Nombre médian de cycles = 1; intervalle de 0 à 9]	Survie globale, médiane (mois) RRI	BLIN	SU*
				7,7	4,0
ÉTUDE ALCANTARA (NCT02000427) 20120216 Étude de phase 2, ouverte, à un seul groupe, multicentrique (N=45)	<ul style="list-style-type: none"> Sujets adultes présentant une BCP-ALL récidivante ou réfractaire avec chromosome Philadelphie 	<ul style="list-style-type: none"> Blinatumomab IVC x 4 semaines suivies de 2 semaines de repos [Nombre médian de cycles = 2; intervalle de 1 à 5]	RC/RCh pendant les 2 premiers cycles	16/45 (35,6 %)	

* SU, soins usuels (un des quatre schémas de chimiothérapie présélectionnés et sélectionnés par le chercheur).

BLIN, blinatumomab; IVC, perfusion i.v. continue; RC, rémission complète; RCh, rémission complète avec récupération hématologique partielle; Ph(-)/(+), chromosome Philadelphie négatif/positif.

2. Indications du blinatumomab dans le traitement des adultes atteints de BCP-ALL

2.1 : Indications de Santé Canada pour le blinatumomab dans le contexte de traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs de cellules B chez l'adulte³

BCP-ALL	<ul style="list-style-type: none"> Patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs de cellules B CD19+ sans chromosome Philadelphie dans la phase de consolidation d'une chimiothérapie multiphasique.
MRM+ BCP-ALL	<ul style="list-style-type: none"> Patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs de cellules B CD19+ sans chromosome Philadelphie présentant une première ou une deuxième rémission hématologique complète avec maladie résiduelle minimale (MRM) supérieure ou égale à 0,1 %. La décision d'administrer le traitement aux patients doit reposer sur la détection d'une MRM par un laboratoire agréé utilisant des techniques d'analyse validées.
BCP-ALL récidivante ou réfractaire	<ul style="list-style-type: none"> Patients adultes atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs de cellules B récidivante ou réfractaire.

Les directives relatives au traitement des patients pédiatriques dépassent le cadre de cette ressource.

3. Posologie du blinatumomab

GUIDE POSOLOGIQUE DU BCP-ALL EN PHASE DE CONSOLIDATION

- Le blinatumomab est administré en perfusion intraveineuse continue (IVC), délivrée à un débit constant à l'aide d'une pompe à perfusion couramment appelé une pompe à perfusion intelligente.³
- Un cycle unique de traitement de blinatumomab comprend 28 jours (4 semaines) de perfusion continue suivis d'un intervalle sans traitement de 14 jours (2 semaines).³
- Déroulement du traitement : les patients peuvent recevoir 4 cycles de blinatumomab en monothérapie intégrés dans la phase de consolidation de la chimiothérapie multiphasique.³

3.1: Déroulement du traitement par blinatumomab pour la BCP-ALL en phase de consolidation^{3*}

Blinatumomab (42 jours/cycle)	
4 cycles utilisés par intermittence en consolidation, chaque cycle comme suit :	
Jours 1 à 28	Jours 29 à 42
Blinatumomab	—

3.2: Conseils sur la posologie et la co-médication du blinatumomab dans les cas de BCP-ALL en phase de consolidation³

Cycle du blinatumomab : Consolidation (42 jours/cycle)	
Prophylaxie du SNC	<ul style="list-style-type: none"> Prophylaxie par chimiothérapie intrathécale recommandée avant et pendant le blinatumomab
Paramètres du traitement	<ul style="list-style-type: none"> L'hospitalisation est recommandée durant les 3 premiers jours du premier cycle et les 2 premiers jours du deuxième cycle La surveillance par un professionnel de la santé ou l'hospitalisation est recommandée au début de tous les cycles subséquents ainsi que durant les reprises
Prémédication	<ul style="list-style-type: none"> Prémédication : 20 mg de dexaméthasone par voie intraveineuse 1 heure avant la première dose de chaque cycle de traitement par blinatumomab
Dose de blinatumomab*	<ul style="list-style-type: none"> Jours 1 à 28 : 28 mcg/jour IVC
Intervalle sans traitement	<ul style="list-style-type: none"> Jours 29 à 42 (14 jours)
Conseils pour l'interruption du traitement	<ul style="list-style-type: none"> Si le traitement est interrompu pendant ≥ 4 heures : <ul style="list-style-type: none"> La supervision d'un professionnel de la santé ou l'hospitalisation est recommandée pour la réinitiation⁷ Si l'interruption du traitement est ≤ 7 jours, poursuivre le même cycle jusqu'à un total de 28 jours de perfusion (y compris les jours avant et après la dose manquée au cours de ce cycle).³ Si l'interruption du traitement est > 7 jours, commencer un nouveau cycle.³

* Poids du patient ≥ 45 kg (dose fixe). Consulter la monographie de produit de BLINCYTO pour les patients pesant < 45 kg.
IVC, perfusion i.v. continue; SNC, système nerveux central.

MRM+ BCP-ALL CONSEILS SUR LA POSOLOGIE

- Le blinatumomab est administré en perfusion intraveineuse continue (IVC), à un débit constant à l'aide d'une pompe à perfusion couramment appelé une pompe à perfusion intelligente.³
- Un cycle unique comprend 28 jours (4 semaines) de perfusion continue suivis d'un intervalle sans traitement de 14 jours.³
- Déroulement du traitement : les patients peuvent recevoir un cycle de blinatumomab comme traitement d'induction, suivi de trois cycles additionnels de blinatumomab comme traitement de consolidation.³

3.3 : Évolution du traitement des BCP-ALL MRM+³

Cycle 1 : Induction		Cycle 2 : Consolidation		Cycle 3 : Consolidation		Cycle 4 : Consolidation	
Jours 1 à 28	Jours 29 à 42	Jours 1 à 28	Jours 29 à 42	Jours 1 à 28	Jours 29 à 42	Jours 1 à 28	Jours 29 à 42
Blinatumomab	—	Blinatumomab	—	Blinatumomab	—	Blinatumomab	—

3.4 : Conseils sur la posologie et la co-médication du blinatumomab dans les cas de BCP-ALL MRM+³

	Cycle 1 : Induction (42 jours)	Cycles 2 : Consolidation (42 jours)	Cycles 3 à 4 : Consolidation (42 jours/cycle)
Prophylaxie du SNC	<ul style="list-style-type: none"> Prophylaxie par chimiothérapie intrathécale recommandée avant et pendant le blinatumomab 	<ul style="list-style-type: none"> Prophylaxie par chimiothérapie intrathécale recommandée avant et pendant le blinatumomab 	<ul style="list-style-type: none"> Prophylaxie par chimiothérapie intrathécale recommandée avant et pendant le blinatumomab
Paramètres du traitement	<ul style="list-style-type: none"> L'hospitalisation est recommandée durant les 3 premiers jours du premier cycle 	<ul style="list-style-type: none"> L'hospitalisation est recommandée durant les 2 premiers jours du deuxième cycle 	<ul style="list-style-type: none"> La supervision d'un professionnel de la santé ou l'hospitalisation est recommandée pour les débuts de cycle
Prémédication	<ul style="list-style-type: none"> Prémédication : Équivalent de 100 mg de prednisone (par exemple, 16 mg de dexaméthasone) i.v. une heure avant le blinatumomab le jour 1 	<ul style="list-style-type: none"> Prémédication : Équivalent de 100 mg de prednisone (par exemple, 16 mg de dexaméthasone) i.v. une heure avant le blinatumomab le jour 1 	<ul style="list-style-type: none"> Prémédication : Équivalent de 100 mg de prednisone (par exemple, 16 mg de dexaméthasone) i.v. une heure avant le blinatumomab le jour
Dose de blinatumomab : Poids du patient ≥ 45 kg (dose fixe)	<ul style="list-style-type: none"> Jours 1 à 28 : 28 mcg/jour IVC 	<ul style="list-style-type: none"> Jours 1 à 28 : 28 mcg/jour IVC 	<ul style="list-style-type: none"> Jours 1 à 28 : 28 mcg/jour IVC
Intervalle sans traitement	<ul style="list-style-type: none"> Jours 29 à 42 (14 jours) 	<ul style="list-style-type: none"> Jours 29 à 42 (14 jours) 	<ul style="list-style-type: none"> Jours 29 à 42 (14 jours)
Guide sur l'interruption du traitement	<ul style="list-style-type: none"> Si le traitement est interrompu pendant ≥ 4 heures : <ul style="list-style-type: none"> La supervision d'un professionnel de la santé ou l'hospitalisation est recommandée pour la réinitiation Si l'interruption du traitement est ≤ 7 jours, poursuivre le même cycle jusqu'à un total de 28 jours de perfusion (y compris les jours avant et après l'interruption au cours de ce cycle). Si l'interruption du traitement est > 7 jours, commencer un nouveau cycle. 		

* Poids du patient ≥ 45 kg (dose fixe). Consulter la monographie de produit de BLINCYTO³ pour les patients pesant < 45 kg.
IVC, perfusion i.v. continue; SNC, système nerveux central.

GUIDE POSOLOGIQUE POUR LES BCP-ALL RÉCIDIVANTES OU RÉFRACTAIRES

- Le blinatumomab est administré en perfusion intraveineuse continue (IVC), à un débit constant à l'aide d'une pompe à perfusion (couramment appelé une pompe à perfusion intelligente).³
- Un cycle unique comprend 28 jours (4 semaines) de perfusion continue suivis d'un intervalle sans traitement de 14 jours pour les phases d'induction et de consolidation; pour les cycles d'entretien, l'intervalle sans traitement est de 56 jours.³
- Déroulement du traitement : les patients peuvent recevoir 2 cycles de blinatumomab comme traitement d'induction, suivis de 3 cycles additionnels de blinatumomab comme traitement de consolidation, et jusqu'à 4 cycles de blinatumomab comme traitement d'entretien.³

3.5 : Schéma thérapeutique pour les BCP-ALL récidivantes ou réfractaires³

Cycle 1 et 2		Cycles 3, 4 et 5		Jusqu'à 4 cycles (cycles 6, 7, 8 et 9)	
Induction		Consolidation		Entretien	
Jours 1 à 28	Jours 29 à 42	Jours 1 à 28	Jours 29 à 42	Jours 1 à 28	Jour 29 à 84
Blinatumomab	—	Blinatumomab	—	Blinatumomab	—

3.6 : Conseils sur la posologie et la co-médication du blinatumomab dans les cas de BCP-ALL récidivante ou réfractaire³

	Cycle 1	Cycle 2	Cycles 3, 4 et 5	Jusqu'à 4 cycles (cycles 6, 7, 8 et 9)
	Induction (42 jours)	Induction (42 jours)	Consolidation (42 jours/cycle)	Entretien (84 jours/cycle)
Prophylaxie du SNC	<ul style="list-style-type: none"> Prophylaxie par chimiothérapie intrathécale recommandée avant et pendant le blinatumomab 	<ul style="list-style-type: none"> Prophylaxie par chimiothérapie intrathécale recommandée avant et pendant le blinatumomab 	<ul style="list-style-type: none"> Prophylaxie par chimiothérapie intrathécale recommandée avant et pendant le blinatumomab 	<ul style="list-style-type: none"> Prophylaxie par chimiothérapie intrathécale recommandée avant et pendant le blinatumomab
Si charge tumorale élevée (≥ 50 % de blastes leucémiques dans la moelle osseuse ou > 15 x10 ⁹ /L de blastes leucémiques dans le sang périphérique)	<ul style="list-style-type: none"> Dexaméthasone (ne dépassant pas 24 mg/jour) jusqu'à 4 jours avant la première dose de blinatumomab 			
Paramètres du traitement	<ul style="list-style-type: none"> Hospitalisation recommandée durant les 9 premiers jours du premier cycle 	<ul style="list-style-type: none"> Hospitalisation recommandée durant les 2 premiers jours du deuxième cycle 	<ul style="list-style-type: none"> La supervision d'un professionnel de la santé ou l'hospitalisation est recommandée pour les débuts de cycle 	<ul style="list-style-type: none"> La supervision d'un professionnel de la santé ou l'hospitalisation est recommandée pour les débuts de cycle
Prémédication	<ul style="list-style-type: none"> Prémédication : Dexaméthasone 20 mg i.v. une heure avant la première dose de blinatumomab Envisager une prémédication avec de la dexaméthasone avant l'augmentation de la dose^{1,5,9*} 	<ul style="list-style-type: none"> Prémédication : Dexaméthasone 20 mg i.v. une heure avant la première dose de blinatumomab 	<ul style="list-style-type: none"> Prémédication : Dexaméthasone 20 mg i.v. une heure avant la première dose de blinatumomab de chaque cycle 	<ul style="list-style-type: none"> Prémédication : Dexaméthasone 20 mg i.v. une heure avant la première dose de blinatumomab de chaque cycle
Dose de blinatumomab*	<ul style="list-style-type: none"> Jours 1 à 7 : 9 mcg/jour IVC Jours 8 à 28 : 28 mcg/jour IVC 	<ul style="list-style-type: none"> Jours 1 à 28 : 28 mcg/jour IVC 	<ul style="list-style-type: none"> Jours 1 à 28 : 28 mcg/jour IVC 	<ul style="list-style-type: none"> Jours 1 à 28 : 28 mcg/jour IVC
Intervalle sans traitement	<ul style="list-style-type: none"> Jours 29 à 42 (14 jours) 	<ul style="list-style-type: none"> Jours 29 à 42 (14 jours) 	<ul style="list-style-type: none"> Jours 29 à 42 (14 jours) 	<ul style="list-style-type: none"> Jours 29 à 84 (56 jours)
Guide sur l'interruption du traitement	<ul style="list-style-type: none"> Si le traitement est interrompu pendant ≥ 4 heures : <ul style="list-style-type: none"> La supervision d'un professionnel de la santé ou l'hospitalisation est recommandée pour la réinitiation Considérez une prémédication avec de la dexaméthasone (20 mg par voie i.v. ou orale) avant la reprise du traitement.^{1,4,9†} Si l'interruption du traitement est ≤ 7 jours, poursuivre le même cycle jusqu'à un total de 28 jours de perfusion (y compris les jours avant et après l'interruption au cours de ce cycle). Si l'interruption du traitement est > 7 jours, commencer un nouveau cycle. 			

* Poids du patient ≥ 45 kg (dose fixe). Consulter la monographie de produit de BLINCYTO pour les patients pesant < 45 kg.

† Recommandé dans les informations de prescription aux États-Unis, n'apparaît pas dans la monographie de produit canadienne.³

IVC, perfusion i.v. continue; SNC, système nerveux central; i.v., intraveineuse.

4. Administration

- Des erreurs médicamenteuses liées au blinatumomab (notamment sous-dosage et surdosage) sont survenues. Suivez strictement les directives de préparation et d'administration.³

APERÇU DU TRAITEMENT PAR BLINATUMOMAB

- Le blinatumomab est administré en perfusion i.v. continue pendant 28 jours.³
- Les sacs pour perfusion i.v. de blinatumomab peuvent être préparés pour une administration sur 24 heures, 48 heures, 72 heures, 96 heures ou 7 jours, pour constituer la perfusion continue de 28 jours.³
- L'hospitalisation est nécessaire au départ pour les deux premiers cycles afin de surveiller et de gérer les toxicités telles que les réactions à la perfusion, le syndrome de libération des cytokines (SLC), le syndrome de lyse tumorale (SLT) et la toxicité neurologique. Une fois la tolérance établie, les patients cliniquement stables peuvent être transférés en clinique ambulatoire avec un suivi fréquent auprès de leur équipe soignante.^{4,10}
 - Les cycles de consolidation et d'entretien (cycles ≥ 3) peuvent également être administrés en toute sécurité en clinique ambulatoire avec une surveillance étroite et un soutien approprié à domicile.
- En raison du risque plus élevé de toxicités graves pendant les premières heures et les premiers jours de la perfusion, les cycles de traitement doivent être initiés à l'hôpital pendant les heures ouvrables.^{3,10}
- Le moment de l'initiation de la perfusion de blinatumomab au jour 1 d'un cycle doit prendre en compte¹⁰ :
 - Si les ressources sont suffisantes pour surveiller et traiter toute toxicité ou question
 - Le moment de l'administration en clinique ambulatoire (si et quand cela est approprié), étant donné la nécessité d'un moment précis pour le changement des sacs pour perfusion i.v.
- Il est conseillé de se rendre au moins une fois par semaine en clinique ambulatoire, en veillant à ce qu'un membre de l'équipe soignante bien informé soit disponible à tout moment^{4,11}; certains centres effectuent des changements de sacs pour perfusion deux fois par semaine avec une évaluation du patient et des analyses sanguines hebdomadaires.
- Généralement, un cathéter veineux central (voie centrale) est utilisé pour administrer le blinatumomab.
- Si une voie centrale n'est pas accessible ou est obstruée, l'administration périphérique peut être utilisée temporairement. Suivez la politique institutionnelle.

DURÉE ET DÉBIT DE LA PERFUSION

- Les sacs pour perfusion i.v. de blinatumomab peuvent être préparés pour une perfusion continue sur 24 heures, 48 heures, 72 heures, 96 heures ou 7 jours.³
 - Pour les durées de perfusion ≤ 96 heures, la solution de blinatumomab est préparée avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % sans agent de conservation.³
 - Pour des durées de perfusion de 7 jours, la solution de blinatumomab est préparée avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % bactériostatique (contenant 0,9 % d'alcool benzylique).³
- Le débit de perfusion dépend de la durée de perfusion prescrite. Le médecin traitant doit choisir la durée de la perfusion en tenant compte du poids du patient et du moment et de la fréquence des changements de sacs pour perfusion.³

4.1 : Taux de perfusion par durée et par dose pour les patients pesant ≥ 45 kg^{3*}

Durée de la perfusion	Dose	Débit de perfusion	Concentration du Blinatumomab [†]
24 heures	9 mcg/jour	10 ml/heure	0.038 mcg/mL
	28 mcg/jour	10 ml/heure	0.12 mcg/mL
48 heures	9 mcg/jour	5 ml/heure	0.077 mcg/mL
	28 mcg/jour	5 ml/heure	0.23 mcg/mL
72 heures	9 mcg/jour	3,3 ml/heure	0.11 mcg/mL
	28 mcg/jour	3,3 ml/heure	0.35 mcg/mL
96 heures	9 mcg/jour	2,5 ml/heure	0.15 mcg/mL
	28 mcg/jour	2,5 ml/heure	0.467 mcg/mL
7 jours	28 mcg/jour	0,6 ml/heure	1.91 mcg/mL

* Voir la monographie de BLINCYTO³ pour connaître les débits de perfusion chez les patients de moins de 45 kg.

[†] Le volume total de solution est calculé à partir du volume de solution de blinatumomab reconstituée, de stabilisateur de solution i.v. et de solution saline normale requis pour chaque durée de perfusion et dose. Notez que la tubulure i.v. est amorcée avec la solution finale de blinatumomab dans le sac i.v. i.v., intraveineuse.

ÉQUIPEMENT ET COMPATIBILITÉ

- Le blinatumomab est **incompatible** avec le diphtalate 2-éthylhexyle (DEHP).³
- Ne pas utiliser un filtre intégré avec un sac de 7 jours.³

4.2 : Exigences en matière d'équipement et d'entreposage

Équipement	Recommandations									
Ports et cathéters i.v.	<ul style="list-style-type: none"> • Perfuser le blinatumomab par une lumière dédiée sur une voie centrale (par exemple, un cathéter central inséré par voie périphérique [CCIP] ou un dispositif d'accès veineux central tunnelisé) pour assurer une perfusion continue (non interrompue) de blinatumomab et un accès pour les médicaments i.v. supplémentaires et les prélèvements de laboratoire.⁴ <ul style="list-style-type: none"> – Certains centres n'utilisent pas de PICC en raison des risques d'infection et de thrombose.¹⁰ • Pour les patients ayant un port implanté, prélever des échantillons de laboratoire par voie périphérique afin de ne pas interrompre le traitement par blinatumomab.⁴ 									
Sacs et tubulures de perfusion	<ul style="list-style-type: none"> • Sacs de perfusion : <ul style="list-style-type: none"> – Sacs de perfusion en polyoléfine, PVC sans DEHP ou EVA³ • Tubulures de perfusion : <ul style="list-style-type: none"> – Ensembles de tubulures intraveineuses en polyoléfine, PVC sans DEHP, ou EVA³ – S'assurer que la tubulure i.v. est compatible avec la pompe à perfusion³ 									
Filtre	<ul style="list-style-type: none"> • Pour les perfusions de 24 heures, 48 heures, 72 heures et 96 heures³ : <ul style="list-style-type: none"> – Utiliser un filtre intégré stérile, apyrogène et à faible taux de liaison aux protéines de 0,2 ou 0,22 micron • Pour des perfusions de 7 jours³ : <ul style="list-style-type: none"> – Ne pas utiliser de filtre intégré 									
Pompe à perfusion*	<ul style="list-style-type: none"> • Utiliser une pompe à perfusion approuvée.¹¹ • La pompe à perfusion doit : <ul style="list-style-type: none"> – Être programmable, verrouillable, non-élastomère³ – Disposer d'une alarme³ (visuelle et auditive)¹¹ • Veiller à ce que la pompe à perfusion soit compatible avec la tubulure i.v.³ 									
Entreposage et stabilité	<ul style="list-style-type: none"> • Conserver la tubulure i.v. et le sac entre 2 °C et 8 °C s'ils ne sont pas utilisés immédiatement.³ • Ne pas congeler.³ • Les sacs de perfusion de blinatumomab préparés n'ont pas besoin d'être protégés de la lumière ambiante. <ul style="list-style-type: none"> – Certains centres peuvent choisir de distribuer le blinatumomab dans des sacs bruns protégeant de la lumière UV. 									
Durée maximale de conservation (+ perfusion)[†] du sac de perfusion de blinatumomab préparé³ :										
Température	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Sans agent de conservation (perfusion ≤ 96 heures)</th> <th>Avec agent de conservation (perfusion de 7 jours)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Température ambiante (de 23 °C à 27 °C)</td> <td>96 h</td> <td>7 jours</td> </tr> <tr> <td>Réfrigération (de 2 °C à 8 °C)</td> <td>10 jours</td> <td>14 jours</td> </tr> </tbody> </table>		Sans agent de conservation (perfusion ≤ 96 heures)	Avec agent de conservation (perfusion de 7 jours)	Température ambiante (de 23 °C à 27 °C)	96 h	7 jours	Réfrigération (de 2 °C à 8 °C)	10 jours	14 jours
	Sans agent de conservation (perfusion ≤ 96 heures)	Avec agent de conservation (perfusion de 7 jours)								
Température ambiante (de 23 °C à 27 °C)	96 h	7 jours								
Réfrigération (de 2 °C à 8 °C)	10 jours	14 jours								

* Couramment appelé une pompe à perfusion intelligente.

[†] Durée maximale de conservation, y compris le temps de perfusion. Si le sac de perfusion contenant la solution finale de blinatumomab préparée n'est pas administré dans les délais et températures indiqués, le jeter (ne pas le réfrigérer à nouveau).³

DEHP, diphtalate 2-éthylhexyle; i.v., intraveineuse; PVC, chlorure de polyvinyle.

CONSEILS D'ADMINISTRATION

4.3 : Guide d'administration du blinatumomab

Administration du blinatumomab	
Évaluation du patient et prémédication	<ul style="list-style-type: none">• Voir l'évaluation de référence (section 6) et le suivi suggéré (section 8).• Idéalement, le patient doit disposer d'une voie centrale à double lumière⁴ (par exemple, un cathéter central inséré par voie périphérique [CCIP] ou un dispositif d'accès veineux central tunnelisé).<ul style="list-style-type: none">– Une lumière dédiée au blinatumomab et une seconde lumière pour les prélèvements de laboratoire et autres médicaments par voie intraveineuse⁴• Si le patient a un port implanté, prélever un échantillon de laboratoire par voie périphérique pour éviter l'interruption du traitement.⁴• Prémédicament avec de la dexaméthasone (voir Posologie 3.2, 3.4, 3.6).• Autres mesures prophylactiques, le cas échéant :<ul style="list-style-type: none">– Hydratation– Traitements antihyperuricémiques (allopurinol ou rasburicase)³– Antipyrétiques (recommandés pendant les 48 premières heures de chaque cycle)¹²
Inspection du sac de perfusion et de la tubulure	<ul style="list-style-type: none">• La tubulure i.v. et le filtre auront été fixés et la tubulure amorcée avec la solution finale de blinatumomab pendant la préparation de la pharmacie.³<ul style="list-style-type: none">– Ne pas utiliser un filtre intégré avec un sac de 7 jours.³• Veiller à ce que le sac et la tubulure de blinatumomab aient été correctement conservées avant l'administration (voir les conseils de conservation de la section 4.2).• Inspecter visuellement la solution reconstituée de blinatumomab pour détecter toute particule ou décoloration pendant la reconstitution, avant la préparation de la poche pour perfusion i.v. et avant l'administration, conformément aux directives de l'établissement.³• La solution doit être claire ou légèrement opalescente, incolore ou légèrement jaune.³• NE PAS utiliser si la solution est trouble ou s'est précipitée.³• Les sacs de blinatumomab seront toujours préparés avec un surplus afin de garantir que le patient reçoive la totalité de la dose de blinatumomab.³<ul style="list-style-type: none">– Pour les perfusions de 24 heures, 48 heures, 72 heures et 96 heures : le volume de départ est de 270 ml (240 ml administrés au patient).³– Pour les perfusions de 7 jours : le volume final de la solution de perfusion est de 110 ml (100 ml administrés au patient).³
Préparation de la perfusion	<ul style="list-style-type: none">• IMPORTANT : Ne pas rincer la voie de perfusion.³• Jour 1 seulement, avant de commencer le blinatumomab : S'assurer que le cathéter utilisé a un retour sanguin rapide (peut aspirer ≥ 3 ml en ≤ 3 secondes) et qu'il se rince facilement.⁴<ul style="list-style-type: none">– Si nécessaire, obtenir une ordonnance pour un produit de désobstruction avant d'initier le traitement et bien rincer le cathéter à l'aide de 20 ml de chlorure de sodium à 0,9 %.⁴• Perfuser le blinatumomab par une lumière dédiée³ (par exemple, CCIP ou un dispositif d'accès veineux central tunnelisé).• Suivre les directives figurant sur l'étiquette pharmaceutique du sac préparé; perfuser la solution de perfusion de blinatumomab préparée au débit de perfusion constant spécifié.³• Le débit de perfusion lent et le filtre intégré augmentent le risque de reflux sanguin dans le dispositif d'administration i.v.⁴• Pour éviter que le sang ne remonte dans le matériel d'administration i.v., certains centres recommandent de positionner le patient et le matériel comme suit (en particulier pour les débits de perfusion lents)⁴ :<ul style="list-style-type: none">– S'assurer que le filtre ne pend pas sous le cathéter du patient.– Idéalement, la pompe à perfusion* doit se trouver en dessous ou au niveau du cœur du patient.

Le tableau continue à la page suivante.

* Couramment appelé une pompe à perfusion intelligente.

CCIP, cathéter central inséré par voie périphérique.

4.3 : Guide d'administration du blinatumomab (continué de la page précédente)

Administration du blinatumomab	
Changements de sac de perfusion	<ul style="list-style-type: none">● IMPORTANT : Ne pas rincer la voie de perfusion de blinatumomab, en particulier lors du changement de sac de perfusion. Avant de rincer le système de cathéter, il convient d'aspirer les quantités résiduelles de blinatumomab présentes dans le système afin d'éviter toute administration en bolus.³<ul style="list-style-type: none">– Le rinçage (lors du changement de sac ou à la fin de la perfusion) peut entraîner une surdose due à l'administration accidentelle d'un bolus et des complications, notamment le syndrome de libération des cytokines (SLC).^{3,4}– Par exemple, Cancer Care Manitoba recommande, si vous accédez à la lumière, de prélever d'abord 2 ml de sang (contenant le médicament), puis de rincer.¹³● Changer le sac de perfusion à la même heure chaque jour, en fonction de la durée de perfusion choisie, indépendamment du volume restant.⁴<ul style="list-style-type: none">– Revérifier le débit de perfusion à chaque changement de sac; un changement de format de sac nécessite une modification du débit de perfusion.● En cas d'administration à l'aide d'un cathéter veineux à plusieurs lumières, perfuser le blinatumomab par une lumière dédiée.³● Jeter la solution de blinatumomab non utilisée dans le sac i.v. et la tubulure conformément aux exigences locales.³ <p>Maintien de la perméabilité du cathéter (données internes, Amgen, 2016)</p> <ul style="list-style-type: none">● Suivre la politique de l'établissement, à condition qu'il n'y ait pas de rinçage du blinatumomab.● Les étapes comprennent : déconnecter le sac de blinatumomab i.v.; retirer du sang par la voie pour éliminer le blinatumomab de la voie (volume de sang non précisé); rincer avec une solution saline selon la pratique institutionnelle. <p>Occlusion du cathéter</p> <ul style="list-style-type: none">● Ces recommandations s'appuient sur les lignes directrices de prise en charge de l'occlusion (OMG) de l'ACAV de 2019 pour les dispositifs d'accès veineux central (DAVC)¹⁴ et sur l'avis d'experts.● Les OMG de l'ACAV pour les DAVC ne concernent pas spécifiquement le blinatumomab. Suivez la politique de votre établissement, à condition qu'il n'y ait pas de rinçage du blinatumomab dans l'organisme du patient.● Informez les équipes cliniques concernées conformément au protocole de l'établissement (par exemple, l'équipe DAVC, l'infirmière CCIP), afin de limiter l'interruption du traitement à < 4 heures.● Remarque : la conservation du DAVC est préférable à son retrait.¹⁴ <p>Recommandations relatives aux occlusions thrombotiques, adaptées au blinatumomab</p> <ul style="list-style-type: none">● Interrompre la perfusion de blinatumomab et déconnecter la ligne.● Retirer le blinatumomab de la ligne et aspirer pour vérifier le retour sanguin afin d'évaluer la perméabilité de la ligne (les quantités résiduelles de blinatumomab doivent être aspirées du système de cathéter avant le rinçage du système de cathéter afin d'éviter une administration en bolus.³● En l'absence de retour sanguin, une perfusion de chlorure de sodium à 0,9 % peut être utilisée en appliquant le même débit que la perfusion de blinatumomab, jusqu'à ce que le blinatumomab soit éliminé du cathéter, avant le rinçage; suivre la politique de l'établissement.● En l'absence de retour sanguin et en cas d'occlusion complète, administrer un thrombolytique (par exemple, Cathflo®) conformément aux OMG de l'ACAV ou à la politique de l'établissement, de préférence en utilisant la méthode du robinet à trois voies (avis d'expert : la méthode du robinet à trois voies est préférable pour le blinatumomab afin d'éviter tout rinçage accidentel du blinatumomab dans le cathéter).● Si possible, maintenir l'administration continue du blinatumomab via une autre lumière (s'il s'agit d'un cathéter à plusieurs lumières) ou un autre dispositif (par exemple, une voie intraveineuse périphérique s'il s'agit d'un cathéter monolumière), afin d'éviter toute interruption de la dose pendant la prise en charge des occlusions.
Éviter l'interruption de la perfusion	<ul style="list-style-type: none">● À l'hôpital, une pause de 15 à 30 minutes maximum dans la perfusion permet au patient de prendre une douche, une prise de sang ou l'accès à un nouveau port.¹⁰● Les protocoles visant les cliniques ambulatoires/le domicile conseillent de ne jamais interrompre la perfusion (sauf pour réaccéder au port).¹⁰● Si une interruption est nécessaire, NE PAS RINCER la voie de perfusion.¹⁰<ul style="list-style-type: none">– Directive de Cancer Care Manitoba : si vous accédez à la lumière, prélever d'abord 2 ml de sang (contenant le médicament), puis de rincer¹³● Si l'interruption de la perfusion dure ≥ 4 heures, la surveillance d'un professionnel de santé ou la réadmission du patient à l'hôpital sont recommandées pour la réinitiation du traitement par blinatumomab.³ La dexaméthasone peut être nécessaire pour reprendre le traitement. Consultez toujours le médecin avant de reprendre la perfusion de blinatumomab.⁴● Si le blinatumomab doit être arrêté en raison d'un problème aigu, le sac de perfusion peut être déplacé de la voie centrale à la voie périphérique i.v., mais un sac de perfusion nouvellement préparé est nécessaire pour passer de la voie périphérique i.v. à la voie centrale.¹⁰
Arrêt du blinatumomab	<ul style="list-style-type: none">● IMPORTANT : Ne pas rincer la voie de perfusion. Avant de rincer le système de cathéter, il convient d'aspirer les quantités résiduelles de blinatumomab présentes dans le système afin d'éviter toute administration en bolus.³● La perfusion de blinatumomab peut être interrompue en cas de changement d'aiguille de port, de toxicité ou de cycle terminé.⁴ <p>Procédure d'arrêt de traitement (conseils du University of Maryland Medical Centre)⁴</p> <ul style="list-style-type: none">● Déconnecter et aspirer 5 ml de sang de la lumière pour éliminer le médicament résiduel.● Après l'aspiration, la lumière devrait être sécuritaire pour le rinçage.● Rincer convenablement le cathéter à l'aide de 20 ml de chlorure de sodium à 0,9 %.● Si le rinçage est difficile ou si l'on observe un retour sanguin lent, envisager l'utilisation d'un produit de désobstruction pour prévenir une future occlusion (à discuter avec le médecin).

5. Aperçu du profil d'innocuité

- Les conseils d'évaluation de référence et de surveillance de base fournis dans les sections suivantes visent à soutenir une gestion proactive des toxicités potentielles associées au traitement par blinatumomab.
- Outre les toxicités courantes énumérées ci-dessous, il faut être vigilant pour gérer les toxicités moins courantes mais graves, notamment le syndrome de libération des cytokines (SLC), le syndrome de lyse tumorale (SLT), les événements neurologiques, y compris le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (par exemple, convulsions, encéphalopathie) et la pancréatite.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES LES PLUS FRÉQUENTES

5.1 : Effets indésirables les plus fréquents : Leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs de cellules B en phase de consolidation³

- Les effets indésirables fréquents associés à la chimiothérapie standard plus le traitement par blinatumomab (survenant chez ≥ 15 %) chez les patients atteints de BCP-ALL négative pour le chromosome Philadelphie nouvellement diagnostiqué (étude E1910 : N = 147) comprenaient :

Toxicité	Tous grades*	Grade ≥ 3*	Toxicité	Tous grades	Grade ≥ 3
Neutropénie	78%	71%	Lymphopénie	25%	24%
Thrombocytopénie	69%	51%	Douleur musculo-squelettiques	21%	5%
Anémie	54%	23%	Tremblements	20%	3%
Céphalées	41%	5%	Neutropénie fébrile	18%	18%
Leucopénie	37%	34%	Douleur abdominale	17%	3%
Infection – agent pathogène non précisé	30%	26%	Test de la fonction hépatique anormale	16%	9%
Nausée	27%	4%	Syndrome de libération de cytokines (SLC)	15%	4%
Diarrhée	25%	3%	Fatigue	15%	3%

■ Toxicités survenant chez > 50 % des patients | ■ Toxicités survenant chez 21 à 50 % des patients | ■ Toxicités survenant chez ≤ 20 % des patients
* Les pourcentages ont été arrondis.

5.2 : Réactions indésirables les plus fréquentes : MRM+ leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs de cellules B³

- Événements indésirables fréquents apparaissant au cours du traitement (EIA) associés au traitement par blinatumomab (survenant chez ≥ 15 %) chez les patients atteints de BCP-ALL MRM+ (2 études à un seul groupe : N=137) inclus :

Toxicité	Tout grade	Grade ≥ 3	Toxicité	Tout grade	Grade ≥ 3
Pyrexie	91 %	7 %	Frissons	28 %	0 %
Réaction liée à la perfusion	77 %	5 %	Diminution des immunoglobulines	18 %	5 %
Infection	39 %	8 %	Insomnie	18 %	< 1 %
Céphalées	39 %	4 %	Éruption cutanée	16 %	< 1 %
Tremblement	31 %	4 %	Neutropénie	15 %	15 %

■ Toxicités survenant chez plus de 50 % des patients | ■ Toxicités survenant chez 21 à 50 % des patients | ■ Toxicités survenant chez 20 % ou plus des patients

5.3 : Réactions indésirables les plus fréquentes : Leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs de cellules B récidivante ou réfractaire³

- Événements indésirables fréquents apparus en cours de traitement (EIA) associés au traitement par blinatumomab (tout grade survenant chez 15 % ou plus des patients) chez les patients atteints de BCP-ALL récidivante ou réfractaire (étude TOWER : N=267) inclus :

Toxicité	Tout grade	Grade ≥ 3	Toxicité	Tout grade	Grade ≥ 3
Pyrexie	60 %	7 %	Neutropénie	23 %	21 %
Infection	43 %	24 %	Troubles infectieux d'origine bactérienne	21 %	10 %
Réactions liées à la perfusion	34 %	3 %	Œdème	17 %	1 %
Céphalées	29 %	< 1 %	Augmentation de la concentration des enzymes hépatiques	17 %	10 %
Anémie	27 %	21 %	Troubles infectieux viraux	16 %	3 %
Neutropénie fébrile	24 %	21 %	Toux	15 %	0 %
Thrombopénie	24 %	19 %			

■ Toxicités survenant chez plus de 50 % des patients | ■ Toxicités survenant chez 21 à 50 % des patients | ■ Toxicités survenant chez 20 % ou moins des patients

6. Évaluation de base avant le début du traitement

- Des tests de laboratoire complets sont nécessaires avant le début du traitement.¹
- Un examen neurologique est recommandé pour les patients avant et pendant le traitement par blinatumomab.^{3,12}
- Le blinatumomab n'est pas recommandé en cas de maladie CD19 négative; évaluer l'expression du CD19 au moment de l'analyse de la moelle osseuse.³
- S'assurer que le patient peut gérer et surveiller lui-même son traitement à domicile avec l'aide d'un soignant approprié pour la composante ambulatoire de la thérapie.

6.1 : Paramètres suggérés pour l'évaluation de base

Évaluation du patient/examen physique	Analyses de laboratoire standards	Autres tests/Évaluations
<ul style="list-style-type: none"> • Examen neurologique et antécédents d'événements neurologiques, y compris l'ICANS^{3,12} <ul style="list-style-type: none"> – Certaines institutions incluent un test d'écriture/un registre de signatures qui sera évalué (comparé à l'évaluation de base) par l'infirmière à chaque quart de travail pendant l'évaluation des soins infirmiers si patient hospitalisé,¹ et à chaque visite à la clinique si patient ambulatoire* • Antécédents médicaux <ul style="list-style-type: none"> – Examiner les antécédents de vaccination³ – Évaluer les interactions médicamenteuses (c'est-à-dire les médicaments à marge thérapeutique étroite)³ – Évaluer les médicaments susceptibles de provoquer une augmentation de la concentration des enzymes hépatiques³ 	<ul style="list-style-type: none"> • FSC avec différentiel¹² • Fonctionnement du foie : ALT, AST, GGT, bilirubine sanguine totale^{3,12} • Fonction rénale³ • Électrolytes¹² • Un test de grossesse est recommandé avant l'initiation du traitement chez les femmes en âge de procréer 	<ul style="list-style-type: none"> • Blastes de moelle osseuse³ • Nombre de blastes périphériques³ • Immunophénotypage : Expression de l'antigène CD19 <ul style="list-style-type: none"> – Le blinatumomab n'est pas recommandé dans le cas des maladies à antigène CD19 négatif³ • Analyse cytogénétique (détection des anomalies) <ul style="list-style-type: none"> – Identifier les patients à risque de changement de lignée LMA³

* Avis d'expert.

ALT, alanine aminotransférase; AST, aspartate aminotransférase; FSC, formule sanguine complète; GGT, gamma-glutamyl transférase; ICANS, syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices; LMA, leucémie myéloïde aiguë.

6.2 : Autres considérations relatives au patient avant l'amorce du blinatumomab

- Grossesse et allaitement :
 - On ne sait pas si le blinatumomab peut nuire au fœtus ou s'il est présent dans le lait maternel.³
 - Conseiller aux patientes en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace et d'interrompre l'allaitement pendant et au moins 48 heures après le traitement par blinatumomab.^{3,12}
 - Des tests de grossesse ponctuels peuvent être envisagés.
- Patients âgés de 65 ans et plus³ :
 - Les patients âgés ont connu un taux plus élevé d'événements neurologiques, notamment de troubles cognitifs, d'encéphalopathie et de confusion.
- Infection grave :
 - Les patients âgés de 65 ans et plus présentent un risque accru d'infection.^{3,15}
 - L'expérience de l'utilisation du blinatumomab chez les patients présentant des infections actives est limitée.³
- Trisomie 21³ :
 - Les personnes qui ont la trisomie 21 présentent un risque plus élevé de convulsions pendant le traitement par blinatumomab.
 - Envisager l'administration d'un traitement visant à prévenir les convulsions avant l'instauration du traitement par blinatumomab chez ces patients.

7. Interactions médicamenteuses

7.1 : Guide des interactions médicamenteuses

<p>Immunisation³</p> <ul style="list-style-type: none"> • La sécurité des vaccins viraux vivants pendant ou après le blinatumomab n'a pas été étudiée. • La vaccination à l'aide de vaccins vivants n'est pas recommandée dans les deux semaines précédant l'initiation du blinatumomab ou pendant le traitement. Les vaccins à virus vivants peuvent être administrés lorsque les lymphocytes B sont dans la plage normale après le dernier cycle de blinatumomab.
<p>Interactions médicament-médicament</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aucune étude formelle sur les interactions médicament-médicament n'a été menée avec le blinatumomab.³ • La libération transitoire de cytokines induite par le traitement par blinatumomab peut supprimer les enzymes CYP450.³ • Le risque le plus élevé d'interaction médicament-médicament se situe dans les neuf premiers jours du cycle 1 et les deux premiers jours du cycle 2 chez les patients recevant des substrats concomitants du CYP450, en particulier ceux ayant un index thérapeutique étroit – par exemple, warfarine et cyclosporine (surveiller et ajuster la dose si nécessaire).³ • Éviter si possible les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), car ils peuvent contribuer au stress endothélial.¹¹

8. Suivi suggéré

8.1 : Surveillance clinique recommandée pendant le traitement par blinatumomab

	Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3 et au-delà
Évaluation clinique en tenant compte des syndromes et des affections ci-dessous			
Réactions liées à la perfusion³	✓ Observer attentivement pendant la première perfusion du cycle	✓ Observer attentivement pendant la première perfusion du cycle	✓
Syndrome de libération des cytokines (SLC) • Céphalées, pyrexie, hypotension, asthénie, nausées, augmentation de la bilirubine totale, augmentation des enzymes hépatiques, ³ hypoxie ¹⁶	✓ (Délai médian de 2 jours) ³	✓	✓
Coagulation intravasculaire disséminée (CID) • Sang dans les urines ou les selles, saignement près des plaies ou de la bouche, des gencives ou du nez, ecchymoses (petits points/grandes taches sur le corps), douleur thoracique, chaleur, rougeur, douleur et gonflement de la jambe, ¹⁷ augmentation du RIN, diminution du fibrinogène ¹⁸	✓	✓	✓
Syndrome de fuite capillaire (SFC) • Œdème, hypotension, hémocrite élevé ¹⁹	✓	✓	✓
LHH et de syndrome évoquant la LHH associé aux cellules immunitaires effectrices • Fièvre, hyperferritinémie, hépatomégalie ou splénomégalie, coagulopathie avec hypofibrinogénémie, cytopénies, hémophagocytose et transaminite ³	✓	✓	✓
Syndrome de lyse tumorale (SLT) • Surveiller les signes et les symptômes, notamment la fonction rénale et l'équilibre hydrique. ^{3,12} • Surveiller les taux sanguins de potassium, d'acide urique, de phosphore, de calcium, de créatinine (voir Analyses de laboratoire ci-dessous). ³	✓ Surveillance étroite au cours des 48 premières heures	Selon les indications cliniques	Selon les indications cliniques
Signes et symptômes de l'infection	✓	✓	✓
Événements neurologiques, y compris le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (ICANS) • Céphalées, tremblements, encéphalopathie, étourdissements, convulsions, difficulté à communiquer, troubles de la parole, confusion, désorientation, altération du niveau de conscience, troubles de la coordination ou de l'équilibre, diminution de la sensibilité à la douleur ou du toucher, paresthésie, activité épileptique ³	✓ (Temps médian avant le premier événement au cours des deux premières semaines) ³	✓	✓
• Écriture manuscrite, clarté de la parole, cognition/degré de lucidité ^{4,11}	Évaluer une fois par quart de travail si patient hospitalisé, ¹ et à chaque visite à la clinique si patient ambulatoire*. Si des symptômes ICANS sont présents à n'importe quel grade, obtenir un score ICE (Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy) et répéter toutes les 8 heures ou plus fréquemment comme indiqué ²⁰		
Pancréatite • Douleur/sensibilité abdominale, nausées, vomissements ³	✓	✓	✓
Tests en laboratoire			
FSC¹² (avec différentiel; incluant GB, ANC, hémocrite, RIN, fibrinogène)¹⁸	✓	✓	Une fois par semaine* et selon les indications cliniques
Fonction hépatique (ALT, AST, GGT, bilirubine totale)³	✓	✓	
Fonction rénale (créatinine)¹²	✓	✓	
Calcium³	✓	Selon les indications cliniques	
Potassium³	✓		
Phosphore³	✓		
Acide urique³	✓		

* Avis d'expert.

ALT, alanine aminotransférase; ANC, nombre absolu de neutrophiles; AST, aspartate aminotransférase; FSC, formule sanguine complète; GB, nombre de globules blancs; GGT, gamma-glutamyl transférase; ICE, immune effector cell-associated encephalopathy (encéphalopathie liée aux cellules effectrices immunitaires); LHH, lymphohistiocytose hémophagocytaire; RIN, rapport international normalisé.

8.2 : Guide des visites à l'hôpital et des réadmissions pour les patients recevant du blinatumomab à domicile

- Les soins à domicile doivent inclure des visites hebdomadaires à l'hôpital.¹¹
- Les raisons de réadmission peuvent inclure des infections, de la fièvre, une toxicité liée aux médicaments nécessitant une surveillance et une prise en charge en milieu hospitalier.¹
- Si la perfusion de blinatumomab a été interrompue pendant 4 heures ou plus (pour une erreur de pompe, une toxicité, etc.), une réadmission à l'hôpital est recommandée pour recommencer le traitement avec une prémédication appropriée (se référer aux tableaux 3.2, 3.4 et 3.6 pour les directives concernant les phases de consolidation, la MRM+ et la LAL récidivante ou réfractaire, respectivement).^{1,3,4}

9. Gestion des réactions indésirables

- Des conseils spécifiques sont donnés ci-après (pages 14 à 20) pour :
 - Syndrome de libération des cytokines (SLC)
 - Syndrome de lyse tumorale (SLT)
 - Événements neurologiques, y compris le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (ICANS)
 - Pancréatite
 - Neutropénie/infection grave

GUIDE DE MODIFICATION DES DOSES

- Des conseils spécifiques sont donnés ci-après pour le SLC, le SLT, les événements neurologiques, y compris le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices (ICANS), la pancréatite et la neutropénie/infection grave.
- Les autres réactions indésirables cliniquement pertinentes doivent être prises en charge comme suit³ :

9.1 : Modifications de la dose pour les réactions indésirables de grade 3 et de grade 4

Réactions indésirables de grade 3 (graves) (patients de 45 kg et plus)³	<ul style="list-style-type: none">• Interrompre le blinatumomab jusqu'au moins au grade 1 (léger).• Reprendre le blinatumomab à 9 mcg/jour; augmenter à 28 mcg/jour après 7 jours si la toxicité ne réapparaît pas.• Si la toxicité prend plus de 14 jours à disparaître, arrêter définitivement le blinatumomab.
Réactions indésirables de grade 4 (mettant la vie en danger) (patients de 45 kg et plus)³	<ul style="list-style-type: none">• Envisager d'arrêter définitivement le blinatumomab.

Pour les patients pesant moins de 45 kg, veuillez consulter la monographie de BLINCYTO.³


9.2 : Modifications de la dose en cas d'augmentation de la concentration des enzymes hépatiques

Augmentation de la concentration des enzymes hépatiques³	<ul style="list-style-type: none">• La majorité des cas ont été observés au cours de la première semaine de traitement et n'ont pas nécessité d'interruption ou d'arrêt du traitement.• Surveiller les taux d'ALT, d'AST, de GGT et de bilirubine totale dans le sang avant le début et pendant le traitement par blinatumomab, en particulier chez les patients recevant d'autres médicaments connus pour être associés à une augmentation des enzymes hépatiques.• Interrompre le traitement si les transaminases augmentent à plus de 5 fois la LSN ou si la bilirubine augmente à plus de 3 fois la LSN.
--	--

ALT, alanine aminotransférase; AST, aspartate aminotransférase; GGT, gamma-glutamyl transférase; LSN, limite supérieure de la normale.

- Si la perfusion de blinatumomab est interrompue ≤ 7 jours en raison d'une réaction indésirable, poursuivre le même cycle jusqu'à un total de 28 jours de perfusion incluant les jours d'administration quotidienne avant et après l'interruption.³
- Si la perfusion de blinatumomab est interrompue > 7 jours en raison d'une réaction indésirable, commencer un nouveau cycle.³

SYNDROME DE LIBÉRATION DES CYTOKINES (SLC)

	Fréquence ³					
	LAL à précurseurs de cellules B en phase de consolidation (ÉTUDE E1910, N=147)		MRM+ LAL à précurseurs de cellules B (2 études à un seul groupe, N=137)		LAL à précurseurs de cellules B récidivante ou réfractaire (ÉTUDE TOWER, N=267)	
	Tout type	Grade ≥ 3	Tout type	Grade ≥ 3	Tout type	Grade ≥ 3
SLC	15 %*	4 %*	Non signalé	Non signalé	14 %	3 %
Réaction liée à la perfusion	Non signalé	Non signalé	77 %	5 %	34 %	3 %

Description

- Le SLC est une réponse inflammatoire systémique observée avec le blinatumomab; le délai médian d'apparition du SLC dans les essais cliniques était de deux jours.³
- Se présente le plus souvent sous forme de symptômes pseudo-grippaux, notamment fièvre, myalgie, arthralgie, maux de tête et tachycardie.²¹
- Les effets indésirables graves qui peuvent être associés au SLC comprennent l'asthénie, la pyrexie, les céphalées, l'hypotension, l'augmentation de la concentration des enzymes hépatiques (AST et ALT), l'augmentation de la bilirubine totale, les nausées, la détresse respiratoire,^{3,4} et l'hypoxie.¹⁶
- Des cas de SLC graves et mortels sont survenus chez des patients recevant du blinatumomab.³
- Le SLC est souvent associé au syndrome de fuite capillaire (SFC) et à la coagulation intravasculaire disséminée (CID).³
- Dans le contexte du SLC, lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH)/syndrome d'activation macrophagique (MAS) a été rarement signalé.³
- Les réactions à la perfusion comprennent : hypotension, hypertension, fièvre, myalgie, tachypnée, gonflement du visage et éruption cutanée.¹
 - Les réactions à la perfusion peuvent être cliniquement indiscernables des manifestations du SLC.³
- Les institutions peuvent utiliser différents critères de classement pour le SLC, notamment les systèmes CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) et ASTCT (American Society for Transplantation and Cellular Therapy).

Mesures proactives

- L'administration accidentelle d'un bolus de blinatumomab peut provoquer le SLC; pour éviter cela, la perfusion doit être effectuée par une lumière dédiée sur un cathéter central.
- La pompe doit être vérifiée par deux professionnels de santé (par exemple, des infirmières autorisées) lorsqu'elle est programmée afin de garantir un débit de perfusion approprié.[†]

PRÉMÉDICATION

- Recommandations pour la LAL de l'adulte en phase de consolidation³ :
 - Dexaméthasone 20 mg i.v. dans l'heure précédant la première dose de blinatumomab de chaque cycle
- Recommandations pour la MRM+ LAL chez l'adulte³ :
 - Équivalent de 100 mg de prednisone (par exemple, 16 mg de dexaméthasone) i.v. une heure avant la première dose de blinatumomab de chaque cycle.
- Recommandations pour la LAL récidivante ou réfractaire chez l'adulte³ :
 - Dexaméthasone 20 mg i.v. une heure avant le blinatumomab au jour 1 de chaque cycle³
 - Envisager la dexaméthasone avant l'augmentation de la dose et avant la réinitiation si le traitement a été interrompu pendant 4 heures ou plus.^{†1,4,9}
 - Si charge tumorale élevée (≥ 50 % de blastes leucémiques dans la moelle osseuse ou > 15 x10⁹/L de blastes leucémiques dans le sang périphérique), dexaméthasone (ne dépassant pas 24 mg/jour) jusqu'à 4 jours avant la première dose de blinatumomab³

ORDONNANCES PERMANENTES

- Envisager des ordonnances permanentes pour la dexaméthasone au besoin et le tocilizumab selon les directives institutionnelles en matière de SLC pour le traitement rapide du SLC.⁴

SURVEILLANCE

- Observer attentivement les réactions à la perfusion, en particulier à la première perfusion des cycles 1 et 2.³
- Surveiller les enzymes hépatiques (AST, ALT, GGT) et la bilirubine totale avant le début du traitement par blinatumomab et pendant le traitement.³
- Surveiller les patients pour détecter les signes et les symptômes de SFC et de CID³ :
 - SFC : œdème, hypotension, hémocrite élevé¹⁹
 - CID : présence de sang dans les urines ou les selles, saignement près des plaies ou de la bouche, des gencives ou du nez, ecchymoses, douleur thoracique, chaleur, rougeur, douleur et gonflement de la jambe¹⁶; faible taux de plaquettes, temps de coagulation prolongé¹⁷

 Toxicités survenant chez plus de 50 % des patients |  Toxicités survenant chez 21 à 50 % des patients |  Toxicités survenant chez 20 % ou moins des patients

* Les pourcentages ont été arrondis.

† Avis d'expert.

‡ Recommandé dans les informations de prescription aux États-Unis,⁹ non approuvé par Santé Canada.³

ALT, alanine transférase; AST, aspartate transférase; SFC, syndrome de fuite capillaire; CID, coagulation intravasculaire disséminée; GGT, gamma-glutamyl transférase; i.v., intraveineuse.

Le tableau continue à la page suivante.

SYNDROME DE LIBÉRATION DES CYTOKINES (SLC) (CONTINUATION DE LA PAGE PRECEDENTE)

Gestion de la toxicité (patients de 45 kg ou plus)*

Les conseils ci-dessous reflètent principalement les recommandations de la monographie du produit du blinatumomab³ et des informations de prescription américaines.⁹ De plus, BC Cancer et Cancer Care Ontario (CCO) fournissent des recommandations sur la prise en charge du SLC; cependant, ils ne sont pas spécifiques au blinatumomab, qui se distingue par sa courte demi-vie.

Tout grade de SLC

- Fournir des soins de soutien vigilants (p. ex., hydratation i.v., supplément d'oxygène, antipyrétiques, admission aux soins intensifs, etc.).^{4,22}
- Évaluer la lyse tumorale.⁴
- Rechercher la cause de la fièvre (SLC ou infection), évaluer la neutropénie fébrile (par exemple, cultures sanguines et urinaires, imagerie thoracique) et administrer des antibiotiques à large spectre jusqu'à ce qu'une infection soit exclue.⁴
- Envisager une surveillance quotidienne de la protéine C-réactive (CRP) pour identifier et surveiller le SLC.^{23†}

SLC de grade 2

- Envisager d'interrompre le blinatumomab jusqu'à ce qu'il soit ≤ Grade 1 (léger).^{24,25†}
- Envisager l'administration d'un corticostéroïde et/ou d'effectuer d'autres actions selon les indications cliniques.²⁴

SLC de grade 3 (grave)

- Interrompre le blinatumomab jusqu'au moins au grade 1 (léger).³
- Traiter avec 8 mg de dexaméthasone (PO ou i.v.) toutes les 8 heures pendant 3 jours maximum; puis diminuer progressivement sur 4 jours.^{9‡}
- Une fois la toxicité résolue, reprendre le blinatumomab à 9 mcg/jour; augmenter à 28 mcg/jour après 7 jours si la toxicité ne réapparaît pas.³

SLC de grade 4 (mettant la vie en danger)

- Arrêter définitivement le blinatumomab.³
- Traiter avec 8 mg de dexaméthasone (PO ou i.v.) toutes les 8 heures pendant 3 jours maximum (par voie orale ou i.v.); puis diminuer progressivement sur 4 jours.^{9‡}

Tocilizumab

- S'il n'y a pas d'amélioration après l'arrêt du médicament et le traitement aux stéroïdes, envisager le tocilizumab (inhibiteur de l'IL-6) conformément aux lignes directrices institutionnelles relatives à la SLC.²⁶
- Éviter le tocilizumab chez les patients présentant de graves toxicités du SNC.⁴

Éducation des patients

- Apprendre aux patients à signaler les signes et les symptômes du SLC et des réactions à la perfusion : fièvre, faiblesse/fatigue, céphalées, étourdissements, hypotension, vomissements, nausées, frissons, gonflement du visage, éruption cutanée et difficultés à respirer/respiration sifflante.³
- Apprendre aux patients à signaler les signes et les symptômes du SFC et de la CID (ci-dessus).
- Rappeler aux patients de porter une carte d'alerte en tout temps.

* Voir la monographie de produit de BLINCYTO³ pour obtenir des conseils sur la gestion de la toxicité pour les patients < 45 kg.

† Avis d'expert.

‡ Recommandé dans les informations de prescription aux États-Unis,⁹ non approuvé par Santé Canada.³


IL-6 ; l'interleukine-6; i.v., intraveineuse; PO, par voie orale; SNC, système nerveux central.

Grade CTCAE ²⁵	1	2	3	4
Syndrome de libération des cytokines (SLC)	Réaction légère; interruption de la perfusion non indiquée; intervention non indiquée	L'interruption du traitement ou de la perfusion est indiquée, mais répond rapidement au traitement symptomatique (par exemple, antihistaminiques, AINS, narcotiques, fluides i.v.); médicaments prophylactiques indiqués pendant ≤ 24 heures	Prolongée (par exemple, ne répond pas rapidement aux médicaments symptomatiques et/ou à une brève interruption de la perfusion); récurrence des symptômes après une amélioration initiale; hospitalisation indiquée en cas de séquelles cliniques (par exemple, insuffisance rénale, infiltrats pulmonaires)	Conséquences menaçant le pronostic vital; pressurisation ou assistance ventilatoire indiquées
Réaction liée à la perfusion	Réaction légère et transitoire; interruption de la perfusion non indiquée; intervention non indiquée	L'interruption du traitement ou de la perfusion est indiquée, mais répond rapidement au traitement symptomatique (par exemple, antihistaminiques, AINS, narcotiques, fluides i.v.); médicaments prophylactiques indiqués pendant ≤ 24 heures	Prolongée (par exemple, ne répond pas rapidement aux médicaments symptomatiques et/ou à une brève interruption de la perfusion); récurrence des symptômes après une amélioration initiale; hospitalisation indiquée pour les séquelles cliniques	Conséquences mettant la vie en danger; intervention urgente indiquée

Version 4.0.

i.v., intraveineuse; AINS, anti-inflammatoire non stéroïdien.

SYNDROME DE LYSE Tumorale (SLT)

	Fréquence ³					
	LAL à précurseurs de cellules B en phase de consolidation (ÉTUDE E1910, N=147)		MRM+ LAL à précurseurs de cellules B (2 études à un seul groupe, N=137)		LAL à précurseurs de cellules B récidivante ou réfractaire (ÉTUDE TOWER, N=267)	
	Tout type	Grade ≥ 3	Tout type	Grade ≥ 3	Tout type	Grade ≥ 3
SLT	Non signalé	Non signalé	Non signalé	Non signalé	4 %	3 %
Description						
<ul style="list-style-type: none"> Le SLT est causé par la libération de composants cellulaires dans le sang suite à la décomposition de nombreuses cellules cancéreuses mourantes. Des cas de SLT graves, menaçant le pronostic vital ou fatals sont survenus chez des patients recevant du blinatumomab.³ Une incidence plus élevée de SLT a été rapportée dans les études cliniques chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr 30 < 60 ml/min) par rapport aux patients présentant une insuffisance hépatique légère ou une fonction rénale normale.³ 						
Mesures proactives			Gestion de la toxicité (patients de 45 kg ou plus) *			
<ul style="list-style-type: none"> Mesures prophylactiques recommandées pour prévenir le SLT pendant le traitement par blinatumomab, en particulier pour les patients présentant une charge tumorale élevée ou une leucocytose plus importante³ : <ul style="list-style-type: none"> Réduction leucocytaire au moyen de stéroïdes avant de commencer le blinatumomab Hydratation agressive Traitements antihyperuricémiques (p. ex., allopurinol ou rasburicase) Surveiller étroitement les patients pour les signes et symptômes de SLT, la fonction rénale, les électrolytes, et l'équilibre hydrique au cours des 48 premières heures suivant la première perfusion.^{3,12} Envisagez de surveiller les niveaux d'acide urique selon les indications cliniques. 			<p>SLT de grade 3 (grave)</p> <ul style="list-style-type: none"> Interrompre le blinatumomab jusqu'au moins au grade 1 (léger).³ Reprendre le blinatumomab à 9 mcg/jour; augmenter à 28 mcg/jour après 7 jours si la toxicité ne réapparaît pas.³ Si la toxicité prend plus de 14 jours à disparaître, arrêter définitivement le blinatumomab.³ <p>SLT de grade 4 (mettant la vie en danger)</p> <ul style="list-style-type: none"> Envisager l'arrêt définitif du blinatumomab.³ 			
Éducation des patients						
<ul style="list-style-type: none"> Conseiller aux patients de s'autosurveiller pour détecter les signes et symptômes du syndrome de lyse tumorale²⁷ : <ul style="list-style-type: none"> Nausées avec/sans vomissements Fatigue, manque d'appétit Spasmes et crampes musculaires Diminution du débit urinaire, urine foncée, douleur au flanc Palpitations cardiaques 						


Toxicités survenant chez plus de 50 % des patients |
 Toxicités survenant chez 21 à 50 % des patients |
 Toxicités survenant chez 20 % ou moins des patients

* Voir la monographie de BLINCYTO³ pour des conseils sur la gestion de la toxicité chez les patients pesant moins de 45 kg.

Grade CTCAE ²⁵	1	2	3	4
Syndrome de lyse tumorale (SLT)	-	-	Présent	Conséquences mettant la vie en danger; intervention urgente indiquée

Version 4.0.

ÉVÉNEMENTS NEUROLOGIQUES, Y COMPRIS LE SYNDROME DE NEUROTOXICITÉ ASSOCIÉ AUX CELLULES IMMUNITAIRES EFFECTRICES (ICANS)

	Fréquence ³					
	LAL à précurseurs de cellules B en phase de consolidation (ÉTUDE E1910, N=147)		MRM+ LAL à précurseurs de cellules B (2 études à un seul groupe, N=137)		LAL à précurseurs de cellules B récidivante ou réfractaire (ÉTUDE TOWER, N=267)	
	Tout type	Grade ≥ 3	Tout type	Grade ≥ 3	Tout type	Grade ≥ 3
Céphalées	41 %	5 %	39 %	4 %	29 %	< 1 %
Tremblement	20 %	3 %	31 %	4 %	10 %	< 1 %
Aphasie	Non signalé	Non signalé	12 %	< 1 %	1 %	< 1 %
Étourdissements	Non signalé	Non signalé	10 %	< 1 %	7 %	< 1 %
Encéphalopathie	Non signalé	Non signalé	10 %	4 %	1 %	1 %
Convulsion	Non signalé	Non signalé	Non signalé [†]	Non signalé [†]	2 %	1 %
Description						
<p>Événements neurologiques généraux</p> <ul style="list-style-type: none"> Des toxicités neurologiques, y compris l'ICANS, qui peuvent être graves, menacer la vie ou entraîner la mort ont été observés chez des patients qui ont reçu du blinatumomab.³ Des événements neurologiques de tout grade sont survenus chez environ 50 % des patients adultes; le délai médian d'apparition était de moins de deux semaines et la majorité des événements se sont résolus.³ La fréquence des signes et symptômes évoquant l'ICANS au cours des essais cliniques a été de 7,5 %. L'apparition d'un ICANS peut coïncider avec un SLC, ou elle peut survenir à la suite de la résorption d'un SLC ou en l'absence d'un SLC.³ Des événements neurologiques de grade ≥ 3 (graves, mettant en jeu le pronostic vital et mortels) sont survenus chez des patients recevant du blinatumomab, notamment³ : <ul style="list-style-type: none"> Troubles de la parole, convulsions, encéphalopathie, confusion et désorientation, troubles de la conscience et troubles de la coordination et de l'équilibre Les patients âgés (65 ans et plus) ont présenté un taux plus élevé d'EI neurologiques (confusion, encéphalopathie et trouble cognitif).³ L'expérience du blinatumomab est limitée chez les patients présentant une LAL active dans le SNC ou des antécédents d'événements neurologiques.³ Des événements neurologiques antérieurs ont été associés à un risque plus élevé de toxicité neurologique.²⁶ <p>Leucoencéphalopathie</p> <ul style="list-style-type: none"> Des modifications de l'IRM crânienne indiquant une leucoencéphalopathie ont été observées chez des patients recevant du blinatumomab.³ <ul style="list-style-type: none"> Surtout en cas d'irradiation crânienne préalable et de chimiothérapie anti-leucémique (y compris méthotrexate systémique à forte dose ou cytarabine intrathécale)³ La signification clinique des changements au niveau des IRM crâniennes est inconnue.³ 						
Mesures proactives						
<ul style="list-style-type: none"> Effectuer un examen neurologique avant d'initier le blinatumomab et surveiller cliniquement les signes et symptômes neurologiques, y compris l'ICANS.³ <ul style="list-style-type: none"> Céphalées, tremblements, encéphalopathie, étourdissements, convulsions, troubles du langage, confusion, désorientation, altération du niveau de conscience, troubles de la coordination ou de l'équilibre, activité épileptique³ Compte tenu du risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), surveiller les signes et les symptômes chez les patients.³ Les personnes qui ont la trisomie 21 présentent un risque plus élevé de convulsions pendant le traitement par blinatumomab; envisager l'administration d'un traitement visant à prévenir les convulsions avant l'instauration du traitement par blinatumomab chez ces patients.³ Évaluer les éléments suivants au moins une fois par quart de travail si patient hospitalisé,¹ et à chaque visite à la clinique si patient ambulatoire[‡] pendant le traitement par blinatumomab : <ul style="list-style-type: none"> Changements dans la capacité du patient à écrire à la main une déclaration préspecifiée (par rapport à l'évaluation de référence); enregistrer le journal des signatures dans le dossier du patient Modification de la clarté de la parole Modifications de la cognition et/ou du degré de lucidité^{4,11} 						
Éducation des patients						
<ul style="list-style-type: none"> Conseiller aux patients de s'auto-surveiller pour détecter les signes et symptômes de problèmes neurologiques : <ul style="list-style-type: none"> Difficulté à communiquer, picotement de la peau, convulsions, tremblements, difficulté à se souvenir, difficulté à penser/traiter les pensées^{3,26} Conseiller aux patients de s'auto-surveiller pour détecter les signes et les symptômes de LEMP : <ul style="list-style-type: none"> Faiblesse progressive et modifications de la parole, de la vue ou de la personnalité²⁸ En raison de la possibilité d'événements neurologiques et du risque de perte de conscience, conseiller aux patients de s'abstenir de conduire et de s'engager dans des occupations/activités dangereuses (par exemple, l'utilisation de machines lourdes/potentiellement dangereuses) pendant que le blinatumomab est administré.³ 						

Toxicités survenant chez plus de 50 % des patients | Toxicités survenant chez 21 à 50 % des patients | Toxicités survenant chez 20 % ou moins des patients
Le tableau continue à la page suivante. * Les pourcentages ont été arrondis. † Des convulsions (quel que soit leur grade) ont été signalées chez 3 % des sujets de l'étude BLAST.⁷ ‡ Avis d'expert. ICANS, syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires; SLC, syndrome de libération des cytokines.

ÉVÉNEMENTS NEUROLOGIQUES, Y COMPRIS LE SYNDROME DE NEUROTOXICITÉ ASSOCIÉ AUX CELLULES IMMUNITAIRES EFFECTRICES (ICANS) (CONTINUATION DE LA PAGE PRECEDENTE)

Gestion de la toxicité (patients de 45 kg ou plus)[§]

Convulsion

- Si plus d'une crise survient, arrêter définitivement le blinatumomab.³
- Envisager une prophylaxie secondaire appropriée ou un traitement de soutien (par exemple, des antiepileptiques pour les crises épileptiques).^{3,26}

Leucoencéphalopathie

- En cas de suspicion, envisager une consultation avec un neurologue, un examen du LCR et une IRM cérébrale.³
- Si cela est confirmé, arrêter le blinatumomab.¹²

ICANS de grade 2

- Envisager l'administration d'un corticostéroïde et/ou d'effectuer d'autres actions selon les indications cliniques³ (e.g., imagerie/consultation neurologique[¶]).

Événements neurologiques de grade 3, y compris ICANS

- Interrompre le blinatumomab jusqu'à ce que le grade 1 (léger) soit ≤ et pendant ≥ 3 jours.³
- Reprendre le blinatumomab à 9 mcg/jour; augmenter à 28 mcg/jour après 7 jours si la toxicité ne réapparaît pas.³
 - Pour la réinitialisation, prémédication de dexaméthasone (jusqu'à 24 mg) avec une diminution sur 4 jours.³
- Comme prophylaxie secondaire, envisager un traitement anticonvulsivant approprié.³
- Si la toxicité est survenue à 9 mcg/jour, ou si la toxicité prend plus de 7 jours à disparaître, arrêter définitivement le blinatumomab.
- En cas d'ICANS, administrer des corticostéroïdes et gérer selon les directives de pratique.

Événements neurologiques de grade 4, y compris ICANS

- Arrêter définitivement le blinatumomab.³
- En cas d'ICANS, administrer des corticostéroïdes et gérer selon les directives de pratique.³

Autres options de traitement

- Symptômes graves (par exemple, encéphalopathie ou aphasie)²⁶ :
 - Stéroïdes (dexaméthasone)^{4,26}

[§] Consulter la monographie de produit de BLINCYTO³ pour obtenir des conseils sur la gestion de la toxicité pour les patients < 45 kg.

[¶] Avis d'expert.


ICANS, syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires; IRM, imagerie par résonance magnétique; LCR, liquide céphalo-rachidien.

Grade CTCAE ²⁵	1	2	3	4
Céphalées	Douleur légère	Douleur modérée; limitation des activités instrumentales de la vie quotidienne	Douleur grave; limitation des activités de soins personnels de la vie quotidienne	-
Tremblement	Symptômes légers	Symptômes modérés; limitation des activités instrumentales de la vie quotidienne	Symptômes graves; limitation des activités de soins personnels de la vie quotidienne	-
Dysphasie (aphasie)	Conscience des caractéristiques de réception ou d'expression; n'altère pas la capacité de communiquer	Caractéristiques réceptives ou expressives modérées; altération de la capacité à communiquer spontanément	Caractéristiques réceptives ou expressives graves; altération de la capacité à lire, écrire ou communiquer de manière intelligible	-
Étourdissements	Légère instabilité ou sensation de mouvement	Déséquilibre modéré ou sensation de mouvement; limitation des activités instrumentales de la vie quotidienne	Instabilité ou sensation de mouvement grave; limitation des activités instrumentales de la vie quotidienne	-
Encéphalopathie	Symptômes légers	Symptômes modérés; limitation des activités instrumentales de la vie quotidienne	Symptômes graves; limitation des activités de soins personnels de la vie quotidienne	Conséquences mettant la vie en danger; intervention urgente indiquée
Convulsion	Crise épileptique partielle brève; pas de perte de conscience	Brève crise épileptique généralisée	Crises multiples malgré une intervention médicale	Mettant en jeu le pronostic vital; crises répétitives prolongées

Version 4.0.

AVQ, activités de la vie quotidienne.

PANCRÉATITE


	Fréquence ³					
	LAL à précurseurs de cellules B en phase de consolidation (ÉTUDE E1910, N=147)		MRM+ LAL à précurseurs de cellules B (2 études à un seul groupe, N=137)		LAL à précurseurs de cellules B récidivante ou réfractaire (ÉTUDE TOWER, N=267)	
	Tout type	Grade ≥ 3	Tout type	Grade ≥ 3	Tout type	Grade ≥ 3
Pancréatite	Non signalé	Non signalé	Non signalé	Non signalé	Non signalé	0,4 % ⁶
Description						
<ul style="list-style-type: none"> Des pancréatites graves, menaçant le pronostic vital ou fatales sont survenues chez des patients recevant du blinatumomab dans le cadre d'essais cliniques et après la mise sur le marché.³ Signes et symptômes de la pancréatite : douleur abdominale supérieure accompagnée de vomissements, de nausées ou de sensibilité abdominale³ Une corticothérapie à forte dose peut contribuer au risque de pancréatite.³ 						
Mesures proactives			Gestion de la toxicité (patients de 45 kg ou plus) *			
<ul style="list-style-type: none"> Évaluer systématiquement les signes et symptômes de la pancréatite. 			<ul style="list-style-type: none"> Évaluer les patients présentant des signes et symptômes de pancréatite.³ Si une pancréatite est suspectée, interrompre temporairement ou arrêter le traitement par blinatumomab selon les recommandations ci-dessous.³ 			
Éducation des patients			Grade 3			
<ul style="list-style-type: none"> Apprendre aux patients à signaler les signes et symptômes de la pancréatite : sensibilité abdominale, douleur à l'estomac/abdomen avec/sans vomissements et nausées.³ 			<ul style="list-style-type: none"> Interrompre le blinatumomab jusqu'au moins au grade 1; reprendre à 9 mcg/jour et augmenter à 28 mcg/jour après 7 jours si la toxicité ne réapparaît pas.³ Si la toxicité prend plus de 14 jours à disparaître, arrêter définitivement le blinatumomab.³ 			
			Grade 4			
			<ul style="list-style-type: none"> Envisager l'arrêt définitif du blinatumomab.³ 			

Toxicités survenant chez plus de 50 % des patients | Toxicités survenant chez 21 à 50 % des patients | Toxicités survenant chez 20 % ou moins des patients
 * Voir la monographie de BLINCYTO³ pour des conseils sur la gestion de la toxicité chez les patients pesant moins de 45 kg.


Grade CTCAE ²⁵	1	2	3	4
Pancréatite	-	Élévation des enzymes ou résultats radiologiques seulement	Douleur grave; vomissements; intervention médicale indiquée (par exemple, analgésie, soutien nutritionnel)	Conséquences mettant la vie en danger; intervention urgente indiquée

Version 4.0.

LYMPHOHISTIOCYTOSE HÉMOPHAGOCYTAIRE (LHH) ET DE SYNDROME ÉVOQUANT LA LHH ASSOCIÉ AUX CELLULES IMMUNITAIRES EFFECTRICES

	Fréquence ³					
	LAL à précurseurs de cellules B en phase de consolidation (ÉTUDE E1910, N=147)		MRM+ LAL à précurseurs de cellules B (2 études à un seul groupe, N=137)		LAL à précurseurs de cellules B récidivante ou réfractaire (ÉTUDE TOWER, N=267)	
	Tout type	Grade ≥ 3	Tout type	Grade ≥ 3	Tout type	Grade ≥ 3
LHH et de syndrome évoquant la LHH associé aux cellules immunitaires effectrices	Non signalé	Non signalé	Non signalé	Non signalé	1 %	1 %
Description						
<ul style="list-style-type: none"> Syndrome susceptible de mettre la vie en danger, caractérisé par une activation excessive du système immunitaire et le dérèglement de la production de cytokines, ce qui entraîne une inflammation multisystémique et un dysfonctionnement organique; doit être envisagé lorsque le tableau clinique du SLC est atypique ou prolongé.³ 						
Prise en charge de la toxicité (patient ≥ 45 kg)*						
<ul style="list-style-type: none"> En cas de suspicion de LHH/syndrome évoquant la LHH associé aux cellules immunitaires effectrices, le blinatumomab doit être interrompu pour permettre la réalisation d'examen diagnostiques, notamment l'évaluation d'autres causes possibles de LHH, telles que les infections, les tumeurs malignes et les maladies auto-immunes.³ Le traitement doit être conforme aux recommandations institutionnelles ou aux directives publiées et peut nécessiter soit une interruption temporaire, soit l'arrêt du blinatumomab.³ 						

NEUTROPÉNIE/INFECTION GRAVE

	Fréquence ³					
	LAL à précurseurs de cellules B en phase de consolidation (ÉTUDE E1910, N=147)		MRM+ LAL à précurseurs de cellules B (2 études à un seul groupe, N=137)		LAL à précurseurs de cellules B récidivante ou réfractaire (ÉTUDE TOWER, N=267)	
	Tout type	Grade ≥ 3	Tout type	Grade ≥ 3	Tout type	Grade ≥ 3
Neutropénie	78 %*	71 %*	15 %†	15 %†	23 %‡	21 %‡
Neutropénie fébrile	18 %*	18 %*	Incluse ci-dessus	Incluse ci-dessus	24 %	21 %
Infections – agents pathogènes non spécifiés	30 %*	26 %*	39 %	8 %	43 %	24 %

DESCRIPTION

Neutropénie et neutropénie fébrile

- Des cas de neutropénie mettant en jeu le pronostic vital sont survenus chez des patients recevant du blinatumomab.³

Infection grave

- L'expérience avec le blinatumomab chez les patients atteints d'infections actives non maîtrisées est limitée.³
- Les patients âgés de 65 ans et plus présentent un risque accru d'infection.^{3,15}
- Les infections graves et/ou fatales chez les patients recevant du blinatumomab ont inclus : septicémie (par exemple septicémie à *Escherichia*) et choc septique, bactériémie (par exemple la bactériémie entérococcique), pneumonie (bronchopneumonie, pneumonie fongique), infection pulmonaire, infections opportunistes (par exemple *Aspergillus*, *Candida*, *Fusarium*), infections du site du cathéter.³

Mesures proactives	Gestion de la toxicité (patients de 45 kg ou plus) †
<ul style="list-style-type: none"> Surveiller les paramètres de laboratoire (notamment le nombre absolu de globules blancs et le nombre absolu de neutrophiles) pendant la perfusion de blinatumomab; traiter si nécessaire.³ Surveiller les patients pour détecter les signes et symptômes d'infection, et les traiter si nécessaire.³ Évaluer l'infection liée au dispositif et prendre en charge le cas échéant. 	<ul style="list-style-type: none"> En cas de suspicion de neutropénie fébrile, effectuer un bilan infectieux²⁹ : <ul style="list-style-type: none"> Recueillir des cultures de sang et d'urine, des écouvillons pour les virus respiratoires (p. ex., COVID, influenza, VRS) pour analyse. Imagerie selon l'indication clinique (par exemple, pour exclure une pneumonie). Prendre en charge la neutropénie fébrile à l'aide d'antibiotiques à large spectre et d'un soutien en soins intensifs si nécessaire.³⁰ Une interruption ou un arrêt temporaire du blinatumomab peut être nécessaire pour la prise en charge des infections (voir ci-dessous).³
Éducation des patients	
<ul style="list-style-type: none"> Informez les patients du risque de neutropénie et d'infection grave, et de l'importance des analyses sanguines. Conseillez aux patients de s'auto-surveiller pour détecter les signes et symptômes associés à l'infection (fièvre, courbatures, sensation de fatigue, toux).³ Demandez aux patients d'informer immédiatement l'équipe soignante s'ils présentent de la fièvre et/ou des signes d'infection.¹¹ Apprenez aux patients à garder le cathéter/le site d'injection propre.³ 	<p>Grade 3</p> <ul style="list-style-type: none"> Interrompre le blinatumomab jusqu'au moins au grade 1; reprendre à 9 mcg/jour et augmenter à 28 mcg/jour après 7 jours si la toxicité ne réapparaît pas.³ Si la toxicité prend plus de 14 jours à disparaître, arrêter définitivement le blinatumomab.³ <p>Grade 4</p> <ul style="list-style-type: none"> Envisager l'arrêt définitif du blinatumomab.³

■ Toxicités survenant chez > 50% des patients | ■ Toxicités survenant chez 21-50% des patients | ■ Toxicités survenant chez ≤ 20% des patients

* Les pourcentages ont été arrondis.

† Comprend la neutropénie, la neutropénie fébrile et la diminution du nombre de neutrophiles.

‡ Comprend la neutropénie et la diminution du nombre de neutrophiles.

§ Voir la monographie de BLINCYTO³ pour des conseils sur la gestion de la toxicité chez les patients de moins de 45 kg.

VRS, virus respiratoire syncytial.

Grade CTCAE ²⁵	1	2	3	4
Neutropénie fébrile	-	-	ANC (nombre absolu de neutrophiles) < 1 000/mm ³ avec une température unique de > 38,3 degrés C (101 degrés F) ou une température soutenue de ≥ 38 degrés C (100,4 degrés F) pendant plus d'une heure	Conséquences mettant la vie en danger; intervention urgente indiquée
Diminution du nombre de neutrophiles	< LIN - 1 500/mm ³ ; < LIN - 1,5 x 10 ⁹ /L	< 1 500 - 1 000/mm ³ ; < 1,5 - 1,0 x 10 ⁹ /L	< 1 000 - 500/mm ³ ; < 1,0 - 0,5 x 10 ⁹ /L	< 500/mm ³ ; < 0,5 x 10 ⁹ /L

Version 4.0.

ANC, nombre absolu de neutrophiles; LIN, limite inférieure de la normale.

10. Communication multidisciplinaire

- La communication multidisciplinaire est essentielle pour prévenir les erreurs médicamenteuses liées au blinatumomab, réduire le risque d'effets indésirables et éviter le gaspillage du médicament.
- Des ensembles d'ordonnances distincts peuvent aider à diriger une utilisation sûre et appropriée, notamment les ordonnances d'admission, les ordonnances du cycle 1, les ordonnances du cycle suivant et les ordonnances de réadmission en milieu de cycle; celles-ci doivent clairement identifier la dose appropriée, le débit de perfusion, les prémédications et les directives de préparation.¹
- Pour garantir le respect des meilleures pratiques, ajoutez les renseignements essentiels au dossier médical électronique et/ou aux ensembles d'ordonnances⁴ :
 - Évaluations de base et de suivi
 - Recommandations pour la prémédication de la dexaméthasone
 - Signes/symptômes du syndrome de la libération des cytokines (SLC), neurotoxicité
 - Conseils pour les événements indésirables (par exemple, stratégies de communication et de soins de soutien, ordonnances permanentes pour les médicaments nécessaires)
- La transition vers les soins ambulatoires exige une planification et une coordination minutieuses pour éviter les interruptions de dose et le gaspillage de médicaments.⁴
- Il est important d'établir les rôles et les responsabilités des membres de l'équipe multidisciplinaire pour la transition entre l'ambulatoire et le domicile.

10.1 : Responsabilités suggérées pour les membres de l'équipe multidisciplinaire

Membre	Responsabilités recommandées
Infirmière	<ul style="list-style-type: none"> • Diriger/soutenir l'éducation de l'équipe multidisciplinaire et l'élaboration d'ensembles d'ordonnances pour l'administration de blinatumomab.¹ • Communiquer la réponse du patient au traitement, le moment de l'administration des médicaments et l'état du dispositif d'accès dans le rapport de quart de travail.¹ • Documenter l'état neurologique à chaque quart de travail si patient hospitalisé¹, et à chaque visite à la clinique si patient ambulatoire.* <ul style="list-style-type: none"> – Journal des signatures du patient, contrôles neurologiques, présence/absence d'activité épileptique • Signaler immédiatement tout changement de l'état du patient au prescripteur pour des conseils.¹ <ul style="list-style-type: none"> – État neurologique, résultats de laboratoire, signes vitaux • Marquer les voies de perfusion i.v. avec des autocollants indiquant « Ne pas rincer » pour le rappeler à tout le personnel.¹ • Utiliser les critères CTCAE pour informer de manière claire et concise le prescripteur de garde des événements indésirables.¹ • Coordonner le calendrier de traitement avec la pharmacie pour éviter de gaspiller le blinatumomab.¹ <ul style="list-style-type: none"> – Assurer une manipulation et un entreposage appropriés du blinatumomab. – Informer la pharmacie des retards ou des modifications du calendrier de traitement. • Expliquer les exigences de communication entre le patient et les prestataires de soins ambulatoires.⁴ • Coordonner le changement de pompe/sac de l'hôpital à l'approvisionnement ambulatoire et éduquer le patient/le soignant sur la pompe à perfusion, le traitement et la surveillance avant que le patient obtienne son congé d'hôpital.^{1,10} <ul style="list-style-type: none"> – Vérifier deux fois la programmation de la pompe à perfusion et l'installation/la connexion de la tubulure de perfusion du sac au cathéter avant que le patient ne quitte la clinique oncologique ambulatoire.
Pharmacien	<ul style="list-style-type: none"> • Diriger/soutenir l'éducation de l'équipe multidisciplinaire et l'élaboration d'ensembles d'ordonnances pour l'administration de blinatumomab.¹ • Coordonner avec les soins infirmiers pour minimiser le gaspillage de médicaments et amorcer la perfusion pendant la journée pour permettre la transition vers les soins ambulatoires.¹ • Communiquer et collaborer avec le personnel infirmier en cas de retard ou de modification du calendrier de traitement.¹ • Fournir des renseignements sur la stabilité du médicament et apposer un autocollant « Réfrigérer » sur le sac de blinatumomab afin de garantir une conservation appropriée si le médicament n'est pas perfusé immédiatement.¹ • Surveiller et maintenir l'inventaire de blinatumomab.¹
Médecin (ou infirmière praticienne avancée)	<ul style="list-style-type: none"> • Prendre des décisions relatives à¹ : <ul style="list-style-type: none"> – Durée de la perfusion, la planification de l'hospitalisation et du congé d'hôpital. – Ajustement, interruption ou arrêt de la dose (en raison des toxicités, des signes vitaux, des résultats de laboratoire et de l'état clinique) – Entretien des cathéters i.v. • Communiquer toute modification du plan de traitement aux autres membres de l'équipe clinique.¹ • S'assurer que la co-médication appropriée est prescrite dans le contexte des milieux hospitalier et ambulatoire/à domicile (par exemple, chimiothérapie intrathécale, dexaméthasone/prednisone, antihyperuricémique).
Gestionnaire de cas	<ul style="list-style-type: none"> • Travailler avec l'infirmière et le médecin (ou l'infirmière praticienne avancée) pour organiser la perfusion en contexte ambulatoire.¹ • Coordonner le patient, les soignants et les membres de l'équipe soignante pour faciliter la transition vers les soins ambulatoires ou à domicile.¹
Équipe de perfusion ambulatoire	<ul style="list-style-type: none"> • Fournir les coordonnées d'un contact ressource pour les patients à la maison si ceux-ci ont des questions ou si des toxicités apparaissent.¹ • Veiller à ce que le sac de perfusion soit changé en soins ambulatoires à la même heure chaque jour pour la durée de perfusion choisie.¹⁰ <ul style="list-style-type: none"> – Suivre les directives concernant l'administration de la co-médication, les prises de sang, les soins aux cathéters i.v. • Indiquer au patient qu'il doit se rendre à la clinique oncologique ambulatoire ou au service des urgences si le problème de pompe à perfusion ne peut être résolu.¹⁰ <ul style="list-style-type: none"> – Communiquer avec la clinique d'oncologie ou l'oncologue de garde pour toute préoccupation.

* Avis d'expert.

CTCAE, Critères de terminologie communs pour les événements indésirables.

Liste de contrôle : Enseignement aux patients

Remarque : veiller à ce que le proche aidant du patient soit présent lors de la séance d'information

- Type de traitement et objectif du traitement
 - Le blinatumomab est un type de traitement immunothérapeutique bispécifique appelé mobilisateur de lymphocytes T (BITE^{MD}).
 - Le blinatumomab aide le système immunitaire à détruire un type particulier de globules blancs présent dans la leucémie aiguë lymphoblastique.
- Mode d'administration du blinatumomab
 - Le blinatumomab est administré par perfusion intraveineuse continue (IVC) à l'aide d'une pompe à perfusion (couramment appelé une pompe à perfusion intelligente) pendant quatre semaines, suivies de deux semaines d'arrêt du traitement.
 - La perfusion est initialement administrée à l'hôpital, mais après la période d'hospitalisation, la perfusion peut être administrée en contexte ambulatoire si le patient est stable et si un soutien suffisant est disponible à domicile.
- Soins du cathéter/du site de perfusion et de la pompe
 - Comment garder le cathéter ou le site de perfusion propre
 - Avant le congé d'hôpital et la transition vers les soins ambulatoires¹⁴ :
 - Conseiller aux patients de ne pas modifier les réglages de la pompe.
 - Informer les patients sur le dépannage de la pompe.
 - Expliquer à quelle fréquence les soins infirmiers sont nécessaires pour leur cathéter central.
 - Fournir les coordonnées des personnes à contacter en cas d'erreur de la pompe et alerter immédiatement l'équipe soignante en cas de dysfonctionnement.
 - Informer les patients des procédures et des ressources spécifiques à l'établissement (par exemple, des brochures à emporter avec des informations sur la pompe et le dépannage, des systèmes d'appel 24 heures sur 24 pour les problèmes de pompe).
- Signes et symptômes des effets secondaires graves et importance de les signaler à l'équipe soignante
 - Syndrome de libération des cytokines (SLC) et réactions à la perfusion (par exemple, fièvre, fatigue ou faiblesse, étourdissements, céphalées, baisse de la tension artérielle, nausées, vomissements, frissons, enflure du visage, respiration sifflante ou difficulté à respirer, éruption cutanée)
 - Syndrome de lyse tumorale (SLT) (par exemple, spasmes musculaires, crampes, réduction du débit urinaire, urine foncée, douleur au flanc, palpitations)
 - Problèmes neurologiques, y compris le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires (ICANS) (par exemple, tremblements, étourdissements, somnolence, modifications de la parole, picotements de la peau, confusion)
 - Pancréatite (par exemple, douleur/sensibilité abdominale, nausées, vomissements)
 - LHH/syndrome évoquant la LHH associé aux cellules immunitaires effectrices (par exemple, fièvre, hypertrophie [grossissement] du foie ou de la rate, prédisposition aux ecchymoses [bleus] et aux saignements, faibles nombres de cellules sanguines, taux élevés d'enzymes hépatiques)
 - Infections graves (par exemple, fièvre, courbatures, sensation de fatigue, toux, douleur ou rougeur au site du cathéter/dispositif)
- Autres médicaments
 - Médicaments utilisés pour réduire le risque d'effets secondaires graves
 - Consulter l'équipe soignante concernant le calendrier des vaccinations.
 - Possibilité d'interactions médicamenteuses, importance de divulguer tous les médicaments que le patient prend
- Mises en garde concernant la fertilité, la grossesse et l'allaitement (pour les patientes en âge de procréer)
 - L'effet du blinatumomab sur un fœtus humain est inconnu.
 - Utiliser une contraception efficace et cesser d'allaiter pendant au moins 48 heures après le traitement.
- Services d'aide sociale disponibles

11. Acronymes et abréviations

AINS, anti-inflammatoires non stéroïdiens
ALT, alanine aminotransférase
ANC, nombre absolu de neutrophiles
AST, aspartate aminotransférase
AVQ, activités de la vie quotidienne
BCP-ALL, leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs de cellules B
BITE, bispecific T-cell engager
BLIN, blinatumomab
BSA, surface corporelle
CCIP, cathéter central inséré par voie périphérique
CD19, groupe de différenciation 19
CD3, groupe de différenciation 3
CID, coagulation intravasculaire disséminée

CrCl, clairance de la créatinine
CRh, rémission complète avec récupération hématologique partielle
CTCAE, common terminology criteria for adverse events (critères de terminologie courants des événements indésirables)
CYP2C9, cytochrome P450 2C9
CYP3A4, cytochrome P450 3A4
CYP450, cytochrome P450
DEHP, diphtalate 2-éthylhexyle
FSC, formule sanguine complète
GB, nombre de globules blancs
GCSH, greffe de cellules souches hématopoïétiques
GGT, gamma-glutamyl transférase
GI, gastro-intestinal

ICANS, syndrome de neurotoxicité associé aux cellules immunitaires effectrices
ICE, encéphalopathie liée aux cellules effectrices immunitaires
IF ECOG, indice fonctionnel de l'European Cooperative Oncology Group - indice fonctionnel
IL-6, interleukine-6
IRM, imagerie par résonance magnétique i.v., intraveineux
IVC, perfusion intraveineuse continue
LAL, leucémie aiguë lymphoblastique
LCR, liquide céphalorachidien
LEMP, leucoencéphalopathie multifocale progressive
LIN, limite inférieure de la normale
LHH, lymphohistiocytose hémophagocytaire

LMA, leucémie myéloïde aiguë
LSN, limite supérieure de la normale
MRM, maladie résiduelle minimale
Ph(-), chromosome Philadelphie négatif
Ph(+), chromosome Philadelphie positif
PS, professionnel de la santé
RC, rémission complète
RIN, rapport international normalisé
RR, Rapport de risque
SFC, syndrome de fuite capillaire
SLC, syndrome de libération des cytokines
SLT, syndrome de lyse tumorale
SNC, système nerveux central
SU, soins usuels
VRS, virus respiratoire syncytial

12. Remerciements et divulgation des conflits d'intérêts

DIVULGATIONS DU CORPS PROFESSIONNEL : Danielle Brandys : Amgen, Jazz, Pfizer (subventions/honoraires) ; Kari Kolm : Amgen, Janssen (subventions/honoraires) ; Philippe Bouchard : BMS-Celgene, Sandoz, Takeda (subventions/honoraires), Amgen, Servier (subventions/honoraires).

REMERCIEMENTS : FUSE Health a fourni un soutien à la gestion de projet et à la rédaction médicale pour le développement de cette ressource. Le financement de cette ressource a été fourni par Amgen Canada Inc.

CANO/ACIO a déployé tous les efforts possibles pour s'assurer que les renseignements inclus dans ce programme sont exacts au moment de leur approbation. Les renseignements inclus ne peuvent se substituer aux conseils ou aux directives d'un professionnel de la santé, et l'association ne donne aucune garantie et ne peut assumer aucune responsabilité légale quant à l'exactitude, l'exhaustivité ou l'utilité de ces renseignements ou quant à tout dommage découlant directement ou indirectement de ceux-ci. Toute référence à un produit spécifique ne signifie pas que l'Association canadienne des infirmières en oncologie l'approuve, le recommande ou le préfère.

13. Références

- DePadova S, Howlett C, Rivera K. A Multidisciplinary Approach to Standardizing Processes for Blinatumomab Administration. *CJON*. 2016;20(5):466-469. doi:10.1188/16.CJON.466-469
- Tenwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J*. 2017;7(6):e577-e577. doi:10.1038/bcj.2017.53
- Amgen Canada Inc. Monographie de produit de blinatumomab (BLINCYTO). February 27, 2026. https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00084012.PDF
- Szoch S, Boord C, Duffy A, Patzke C. Addressing Administration Challenges Associated With Blinatumomab Infusions: A Multidisciplinary Approach. *Journal of Infusion Nursing*. 2018;41(4):241. doi:10.1097/NAN.0000000000000283
- Shi Z, Zhu Y, Zhang J, Chen B. Monoclonal antibodies: new chance in the management of B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Hematology*. 2022;27(1):642-652. doi:10.1080/16078454.2022.2074704
- Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(9):836-847. doi:10.1056/NEJMoa1609783
- Gökbuget N, Dombret H, Bonifacio M, et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2018;131(14):1522-1531. doi:10.1182/blood-2017-08-798322
- Litzow MR, Sun Z, Mattison RJ, et al. Blinatumomab for MRD-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *N Engl J Med*. 2024;391(4):320-333. doi:10.1056/NEJMoa2312948
- Amgen Inc. Blinatumomab Prescribing Information (US). June 2024. https://www.pi.amgen.com/-/media/Project/Amgen/Repository/pi-amgen-com/Blincyto/blincyto_pi_hcp_english.pdf
- Oranges K, Windawi S, Powell S, Dallago D, Escobar N, Rheingold SR. How we infuse blinatumomab. *Pediatric Blood & Cancer*. 2020;67(9):e28541. doi:10.1002/pbc.28541
- Southwest Oncology Group. Manual for Blinatumomab Outpatient Administration S1318 Version 1a. August 12, 2015. <https://www.swog.org/sites/default/files/docs/2017-10/S1318Manual.pdf>
- Cancer Care Ontario. Drug Monograph: Blinatumomab. CCO Formulary. October 2024. <https://www.cancercareontario.ca/en/drugformulary/drugs/monograph/44426>
- Cancer Care Manitoba. Regimen Reference Order - LEUK-blinatumomab (MRD-positive). October 8, 2024. <https://www.cancercare.mb.ca/export/sites/default/For-Health-Professionals/galleries/files/treatment-guidelines-rro-files/regimen-reference-orders/acute-leukemia-and-bone-marrow-transplant/LEUK-blinatumomab-MRD-positive.pdf>
- Canadian Vascular Access Association. Occlusion Management Guideline for Central Venous Access Devices (CVADs). 2019 2nd edition. 2019. <https://cvaa.info/en/publications/occlusion-management-guideline-omg/member-download>
- ONS Voice. Oncology Drug Reference Sheet: Blinatumomab. November 27, 2019. <https://voice.ons.org/news-and-views/oncology-drug-reference-sheet-blinatumomab>
- Frey NV, Porter DL. Cytokine release syndrome with novel therapeutics for acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016(1):567-572.
- National Institute of Health (NIH). Blood Clotting Disorders - Disseminated Intravascular Coagulation (DIC). March 24, 2022. <https://www.nlm.nih.gov/health/disseminated-intravascular-coagulation#What-are-the-symptoms-of-DIC?>
- Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol*. 2009;145(1):24-33. doi:10.1111/j.1365-2141.2009.07600.x
- Izzedine H, Mathian A, Amoura Z, Ng JH, Jhaveri KD. Anticancer Drug-Induced Capillary Leak Syndrome. *Kidney Int Rep*. 2022;7(5):945-953. doi:10.1016/j.ekir.2022.02.014
- BC Cancer. Protocol for Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome Management. December 1, 2024. http://www.bccancer.bc.ca/chemotherapy-protocols-site/Documents/Supportive%20Care/SCICANS_Protocol.pdf
- Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, et al. Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):56. doi:10.1186/s40425-018-0343-9
- Canada's Drug Agency. Anticytokine Therapy and Corticosteroids for Cytokine Release Syndrome and for Neurotoxicity Following T-Cell Engager or CAR T-Cell Therapy. *Canadian Journal of Health Technologies*. 4(5). doi:10.51731/cjht.2024.884
- Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*. 2014;124(2):188-195. doi:10.1182/blood-2014-05-552729
- BC Cancer. Protocol for Cytokine Release Syndrome Management. January 1, 2025. http://www.bccancer.bc.ca/chemotherapy-protocols-site/Documents/Supportive%20Care/SCCRS_Protocol.pdf
- National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). June 14, 2020. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40
- Jain T, Litzow MR. Management of toxicities associated with novel immunotherapy agents in acute lymphoblastic leukemia. *Ther Adv Hematol*. 2020;11:2040620719899897. doi:10.1177/2040620719899897
- Gupta A, Moore JA. Tumor Lysis Syndrome. *JAMA Oncol*. 2018;4(6):895. doi:10.1001/jamaoncol.2018.0613
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. July 19, 2024. <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/progressive-multifocal-leukoencephalopathy>
- Cancer Care Ontario. Prevention and Outpatient Management of Febrile Neutropenia in Adult Cancer Patients: Clinical Practice Guideline. January 2022. <https://www.cancercareontario.ca/en/guidelines-advice/types-of-cancer/38561>
- Alberta Health Services. Clinical Practice Guideline LYHE-005 – Version 3: Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. October 2023. <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe005-all.pdf>