

ATU DE COHORTE

PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE ET DE RECUEIL D'INFORMATIONS

**OPDIVO 10 mg/mL solution à diluer pour perfusion
(Nivolumab)**

**YERVOY 5 mg/mL solution à diluer pour perfusion
(Ipilimumab)**

Version 1 –Janvier 2021

**Agence nationale de sécurité du médicament et
des produits de santé (ANSM)**

ATU

**143-147, Bd Anatole France
93285 Saint Denis Cedex**

**Tél : 33 (0)1 55 87 36 17
Fax: 33 (0)1 55 87 34 52**

Courriel : atuoncoh@ansm.sante.fr

**Titulaire de l'Autorisation Temporaire
d'Utilisation de Cohorte
Bristol Myers Squibb
3 rue Joseph Monier
BP 325**

92506 Rueil Malmaison Cedex

**Tél : 33 (0)1 58 83 84 96
Email : infomed@bms.com**

1.1	Table des matières	
1.	INTRODUCTION	3
1.1.	Le médicament.....	3
1.2.	Autorisation temporaire d'utilisation	4
1.2.1.	Généralités	4
1.2.2.	Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT)	4
1.3.	Information des patients	5
2.	MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS.....	5
2.1.	Rôle du médecin hospitalier prescripteur.....	5
2.1.1.	Formalités avant tout traitement.....	5
2.1.2.	Suivi médical des patients.....	6
2.1.2.1.	Visite d'initiation de traitement	7
2.1.2.2.	Visites de suivi de traitement.....	7
2.1.3.	Arrêt de traitement	8
2.2.	Rôle du pharmacien d'établissement de santé	8
2.3.	Rôle du laboratoire Bristol Myers Squibb.....	9
3.	PHARMACOVIGILANCE	11
3.1.	Rôle des professionnels de santé.....	11
3.1.1.	Qui déclare ?	11
3.1.2.	Que déclarer ?	11
3.1.3.	Quand déclarer ?	11
3.1.4.	Comment et à qui déclarer ?.....	11
3.2.	Rôle des patients et/ou des associations de patients.....	11
3.3.	Rôle du laboratoire Bristol Myers Squibb.....	12
3.3.1.	Transmission des rapports périodiques de synthèse à l'ANSM.....	12
3.4.	Rôle de l'ANSM.....	12
3.5.	Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national	12
	ANNEXES.....	13
	Annexe A: Note d'information destinée au Patient	
	Annexes B: Fiches de suivi médical	
	Annexe B1 - fiche de demande d'accès au traitement	
	Annexe B2 - Fiche de suivi sous traitement	
	Annexe B3 : Fiche de déclaration d'effet indésirable	
	Annexe B4 - Fiche d'arrêt de traitement	

1. INTRODUCTION

1.1. Le médicament

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a accordé le 25/01/2021, une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) dite "de cohorte d'extension" [article L 5121-12 I - 1° du Code de la santé publique] à Bristol Myers Squibb pour OPDIVO (nivolumab) 10 mg/mL, solution à diluer pour perfusion, et pour Yervoy (ipilimumab) 5 mg/mL, solution à diluer pour perfusion, dans l'indication suivante :

« OPDIVO est indiqué en association à YERVOY, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin non résécable.

Nivolumab est un anticorps monoclonal humain (HuMAb) de type immunoglobuline G4 (IgG4), qui se lie au récepteur PD-1 (programmed death-1) et bloque son interaction avec PD-L1 et PD-L2. Le récepteur PD-1 est un régulateur négatif de l'activité des cellules T, et il a été démontré qu'il est impliqué dans le contrôle de la réponse immunitaire des cellules T. La liaison du PD-1 avec les ligands PD-L1 et PD-L2, qui sont exprimés sur les cellules présentatrices d'antigène et peuvent être exprimés par les cellules tumorales ou par d'autres cellules du micro-environnement tumoral, entraîne une inhibition de la prolifération des cellules T et de la sécrétion de cytokines. Nivolumab potentialise les réponses des cellules T, incluant les réponses antitumorales, par un blocage de la liaison de PD-1 aux ligands PD-L1 et PD-L2. Dans des modèles syngéniques chez la souris, le blocage de l'activité du PD-1 a entraîné une diminution de la croissance de la tumeur.

OPDIVO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion dispose d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France et en Europe, depuis le 19/06/2015. Pour plus d'informations sur ses indications, veuillez-vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit OPDIVO disponible sur le site de la base de données publique des médicaments (<http://base-donneespublique.medicaments.gouv.fr>)

L'ipilimumab est un inhibiteur du point de contrôle immunitaire CTLA-4 qui bloque les signaux inhibiteurs des cellules T induits par la voie du CTLA-4, en augmentant le nombre de cellules T-effectrices réactives qui se mobilisent pour augmenter l'attaque immunologique directe des cellules T contre les cellules tumorales. Le blocage du CTLA-4 peut également réduire la fonction des cellules T régulatrices, ce qui peut contribuer à une réponse immunitaire anti-tumorale. L'ipilimumab peut réduire sélectivement les cellules T régulatrices au niveau du site de la tumeur, conduisant à une augmentation du ratio intra tumoral cellules T effectrices / cellules T régulatrices, qui entraîne la mort des cellules tumorales.

YERVOY 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion dispose d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France et en Europe, depuis le 13/07/2011. Pour plus d'informations sur ses indications, veuillez-vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit YERVOY disponible sur le site de la base de données publique des médicaments (<http://base-donneespublique.medicaments.gouv.fr>)

La tolérance et l'efficacité de nivolumab 3 mg/kg toutes les deux semaines en association à l'ipilimumab 1 mg/kg toutes les six semaines ont été évaluées dans une étude de phase 3, randomisée, en ouvert (CA209743). L'étude a inclus des patients (âgés de 18 ans ou plus) avec un mésothéliome pleural malin histologiquement confirmé et non préalablement traité, d'histologie épithélioïde ou non-épithélioïde, avec un statut de performance ECOG de 0 ou 1, et sans radiothérapie palliative dans les 14 jours précédant le premier traitement de l'étude. Les patients ont été inclus indépendamment du statut PD-L1 de leur tumeur.

Le critère principal d'efficacité de l'étude CA 209743 était la Survie Globale (SG). L'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de la Survie Globale chez les patients randomisés ayant reçu nivolumab en association à ipilimumab, comparé à la chimiothérapie, lors de l'analyse intermédiaire pré-spécifiée :

- la médiane de SG était de 18,1 mois (IC95% 16,8 ; 21,4) dans le bras nivolumab en association à ipilimumab, versus 14,1 mois (IC95% 12,4 ; 16,2) dans le bras chimiothérapie, HR 0,74 (IC96, 6% 0,60 ; 0,91) p = 002,
- le taux de SG à 2 ans était de 41% versus 27%,
- la médiane de Survie Sans Progression (SSP) était de 6,8 mois versus 7,2 mois HR 1,0 (IC95% 0,82 ; 1,21) ;
- Le taux de réponse objective (ORR) était de 40% versus 43% ;
- la médiane de durée de réponse (DoR) était de 11.0 mois vs 6.7 mois

Le suivi minimum pour la SG était de 22 mois.

Pour plus d'information, se référer au résumé des caractéristiques du produit.

OPDIVO et YERVOY ne disposent pas à ce jour d'une approbation en Europe dans le traitement en première ligne des patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin non résécable. Sur la base des résultats de l'étude CheckMate 743, une demande d'extension d'indication a été déposée le 25 août 2020, auprès de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) via une procédure centralisée.

Dans le cadre de leur AMM, OPDIVO et YERVOY en association font l'objet d'un plan de gestion de risque européen prévoyant des mesures additionnelles de réduction du risque :

Une Carte d'Alerte Patient OPDIVO incluant les informations relatives à l'association, qui doit être remise par le médecin prescripteur

1.2. Autorisation temporaire d'utilisation

1.2.1. Généralités

Il s'agit d'une procédure d'autorisation exceptionnelle.

L'ATU de cohorte permet une mise à disposition précoce d'un médicament dans une indication précise lorsqu'il répond aux critères de l'article L.5121-12. I-1° du Code de la Santé Publique (CSP) c'est-à-dire lorsque les conditions suivantes sont réunies :

- il est destiné au traitement, à la prévention ou au diagnostic de maladies graves ou rares,
- il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché,
- son efficacité et sa sécurité d'emploi sont fortement présumées, au vu des résultats d'essais thérapeutiques auxquels il a été procédé en vue d'une demande d'autorisation. Cette demande a été déposée ou le demandeur s'engage à la déposer dans un délai déterminé.
- Le médicament est susceptible de présenter un bénéfice clinique réel et la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

L'ATU, contrairement à un essai clinique, n'a pas pour objectif d'apporter une réponse sur l'efficacité du médicament.

L'ATU peut être modifiée, suspendue ou retirée par l'ANSM pour des motifs de santé publique ou si les conditions susmentionnées ne sont plus remplies.

1.2.2. Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT)

OPDIVO (nivolumab) 10 mg/mL, solution à diluer pour perfusion et YERVOY (ipilimumab) 5 mg/mL, solution à diluer pour perfusion ne bénéficiant pas encore d'une approbation dans l'indication visée par l'ATU, leur utilisation est soumise à une procédure de surveillance étroite de la part de l'ANSM, formalisée via ce protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations, établi en concertation entre le laboratoire Bristol Myers Squibb et l'ANSM.

Le protocole décrit :

1. Le suivi et la surveillance des patients traités par OPDIVO et YERVOY dans le cadre de cette ATU. L'ensemble des données de suivi collectées par les prescripteurs sont recueillies et analysées par le laboratoire Bristol Myers Squibb et transmises à l'ANSM selon une périodicité qu'elle fixe.

Le laboratoire Bristol Myers Squibb a l'obligation de transmettre à l'ANSM, tous les 6 mois un rapport de synthèse sur cette ATU comportant l'ensemble des données recueillies notamment :

- les caractéristiques des patients traités ;
- les modalités effectives d'utilisation du médicament ;
- les données de pharmacovigilance disponibles.

Un résumé de ce rapport, validé par l'ANSM, est transmis par le laboratoire Bristol Myers Squibb/ via la cellule ATU aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ayant dispensé le médicament ainsi qu'aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et aux Centres Anti Poison (CAP) pour information.

2. L'information pertinente sur l'utilisation d'OPDIVO et YERVOY afin d'en assurer un bon usage, avec notamment le résumé des caractéristiques du produit (RCP) qui fixe les critères d'utilisation des médicaments, les modalités d'information des patients sur le médicament et sur l'ATU,

3. La définition des critères d'utilisation et de dispensation d'OPDIVO et YERVOY ainsi que les modalités de surveillance des patients traités,

4. Le rôle de tous les acteurs du présent dispositif.

Un exemplaire de ce protocole est remis par Bristol Myers Squibb via la cellule ATU [TBD- Coordonnées CRO] à chacun des médecins prescripteurs et pharmaciens d'établissements de santé qui en fait la demande ainsi qu'aux CRPV et aux CAP. Il est, par ailleurs, disponible sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr - rubrique ATU) ainsi que sur le site internet dédié à la gestion de l'ATU de cohorte « Adresse site CRO ».

1.3. Information des patients

Préalablement à la mise en route du traitement par OPDIVO et YERVOY, chaque patient, son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée, doit être informé par le prescripteur sur le médicament et sur les modalités de la procédure de mise à disposition exceptionnelle et de déclaration des effets indésirables. Une note d'information destinée au patient (cf. Annexe A) et une carte d'alerte patient lui sont remises par le médecin prescripteur avec les explications nécessaires à sa bonne compréhension. Le patient (son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée) devra lire cette note d'information et cette carte d'alerte patient et les montrer à tout médecin consulté. En outre, chaque conditionnement de ce médicament est assorti d'une notice d'information destinée aux patients spécifique de l'ATU.

2. MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS

L'Autorisation Temporaire d'Utilisation implique le strict respect des mentions définies dans le résumé des caractéristiques du produit (disponible sur le site Internet de l'ANSM www.ansm.sante.fr - rubrique ATU) notamment indications et contre-indications ainsi que l'information et le suivi prospectif des patients traités.

Indication : « OPDIVO est indiqué en association à YERVOY, en première ligne, dans le traitement des patients adultes atteints d'un mésothéliome pleural malin non résécable »

Les contre-indications, mises en gardes et précautions particulières d'emploi sont détaillées dans le RCP (disponible sur le site Internet de l'ANSM www.ansm.sante.fr - rubrique ATU).

Dans le cadre de cette ATU, OPDIVO et YERVOY sont réservés à l'usage hospitalier et leur prescription est réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Seuls les prescripteurs et les pharmaciens exerçant dans un établissement de santé public ou privé peuvent respectivement les prescrire et les dispenser.

2.1. Rôle du médecin hospitalier prescripteur

Les fiches seront à renseigner sur le site web :

TBD [Adresse site internet CRO]

2.1.1. Formalités avant tout traitement

Lorsque le prescripteur souhaite instaurer un traitement par OPDIVO (nivolumab) et YERVOY (ipilimumab) pour un patient donné, il doit :

- prendre connaissance du PUT et du RCP, téléchargeables sous format PDF directement sur le site internet de l'ATU ou sur le site de l'ANSM. (www.ansm.sante.fr; rubrique ATU de cohorte en cours),
- vérifier l'indication de l'ATU de cohorte,
- vérifier l'absence de contre-indication,
- vérifie l'absence de grossesse, ainsi que la mise en place d'une méthode efficace de contraception chez la femme en âge de procréer.

- compléter la fiche de demande d'accès au traitement par voie électronique (a) ou en version papier en cas d'impossibilité de connexion (b)

a/ se connecter sur le site internet dédié à la gestion de l'ATU de cohorte pour créer un compte. Lors de la création de ce compte, l'adresse internet du pharmacien responsable de l'ATU dans l'établissement de santé doit être renseignée.

Le pharmacien reçoit un courriel afin de créer à son tour son compte.

Une fois les comptes du prescripteur et du pharmacien, créés, le médecin prescripteur complète la fiche de demande d'accès au traitement. Une alerte par courriel sera alors transmise au pharmacien de l'établissement pour validation électronique de la fiche de demande d'accès au traitement.

OU

b/ compléter la fiche papier de demande d'accès au traitement et la transmettre au pharmacien de son établissement qui la valide et l'envoie à la Cellule ATU [TBD - Coordonnées CRO]

Cellule ATU
TBD - Coordonnées CRO

Après avoir pris connaissance de la demande, la Cellule ATU [TBD - Adresse site internet CRO] envoie par courriel, pour chaque patient, au prescripteur et au pharmacien un accord d'accès au traitement par OPDIVO avec les initiales du patient ainsi que le numéro qui lui est attribué dans l'ATU de cohorte ou, le cas échéant, explique les raisons d'une impossibilité d'inclusion du patient dans la cohorte (non-respect des critères de l'ATU).

Pour chaque fiche renseignée, la cellule ATU [TBD - Adresse site internet CRO] envoie un courriel d'alerte au pharmacien de l'établissement pour information. Le pharmacien a accès à l'ensemble des fiches renseignées.

En cas de problème technique, une version papier des fiches (cf. Annexe B) peut être envoyée au pharmacien qui les transmettra à la cellule ATU [TBD - Adresse site internet CRO]. La procédure électronique via ce site internet est à privilégier car elle permet une gestion plus rapide et sécurisée des différentes étapes de l'ATU.

2.1.2. Suivi médical des patients

Les visites de suivi médical des patients sont recommandées comme suit :

Jour/semaine	J0 de début de traitement	Avant chaque perfusion (toutes les 3 semaines)	Toutes les -6 semaines	Toutes les 12 semaines	Visite de fin de traitement
Note d'information remise au patient	X				
Antécédents médicaux et thérapeutiques	X				
Critères d'exclusion et d'inclusion de la fiche d'initiation	X				
Recherche de toxicité		X	X	X	X
Examen clinique	X	X	X	X	X
Poids*	X				
ECOG PS	X				
Pouls, TA SaO2	X	X	X	X	X

Biologie sanguine complète: NFS (albumine si signes cliniques), plaquettes, ASAT, ALAT, bilirubine, Phosphatase alcaline, LDH, phosphate, glucose, amylase**, lipase** ionogramme, créatinine et urée sérique,	X	X	X	X	X
TSH (T4 et T3 libres)	X		X	X	X
Test de grossesse	X		X	X	
Evaluation tumorale			X*** de 0 à 12 mois	X*** de 12 à 24 mois	

*le poids sera repris s'il diffère de 10% par rapport au poids ayant permis de calculer la dose d'ipilimumab précédente

***Première évaluation tumorale recommandée à la semaine 6 puis toutes les 6 semaines pendant les 12 premiers mois puis toutes les 12 semaines pendant la 2e année de traitement

Se référer au RCP et au Protocole de l'ATU de cohorte pour les informations relatives au suivi des patients.

2.1.2.1. Visite d'initiation de traitement

Après avoir obtenu de la cellule ATU [TBD - Adresse site internet CRO] l'accord d'accès au traitement, le médecin hospitalier prescripteur planifie une visite de début de traitement à la date à laquelle OPDIVO et YERVOY seront disponibles auprès de la pharmacie hospitalière.

Lors de cette visite, le médecin :

- confirme l'absence de contre-indication au traitement par OPDIVO en association à YERVOY
- vérifie l'absence de grossesse, ainsi que la mise en place d'une méthode contraceptive efficace chez la femme en âge de procréer,
- remet au patient et/ou à son représentant légal et/ou à la personne de confiance qu'il a désigné
 1. La note d'information destinée au patient
 2. La carte d'alerte patient
- explique le traitement au patient (ou à son représentant légal ou la personne de confiance), ses effets indésirables et s'assure de la bonne compréhension de ces informations, et inscrit la procédure d'information suivie dans le dossier du patient,
- établit une ordonnance d'OPDIVO 10 mg/mL, solution à diluer pour perfusion et YERVOY 5 mg/mL, solution à diluer pour perfusion)
- établit une prescription d'examens à réaliser avant la prochaine visite de suivi (cf. examens décrits en partie 2.1.2.2 Visites de suivi sous traitement),
- informe, si possible, le médecin traitant du patient,
- remplit la première fiche de suivi sous traitement au format électronique directement sur le site internet (cf. Annexe B2).

2.1.2.2. Visites de suivi de traitement

Les visites de suivi du patient sont planifiées tous les 21 jours, avant chaque administration du traitement. Avant chaque visite de suivi, les résultats des tests et des évaluations décrits dans le tableau de suivi des patients doivent être disponibles.

Lors de chaque visite de suivi sous traitement (à chaque cycle), les examens recommandés sont présentés en section 2.1.2. D'autres examens, conformément à la prise en charge médicale standard, pourront être réalisés à la discrétion du médecin.

Au cours de chacune des visites de suivi, le prescripteur :

- recherche l'apparition d'une éventuelle contre-indication à la poursuite du traitement,
- recherche la survenue d'effets indésirables et déclare immédiatement tout effet indésirable ou manque d'efficacité, mésusage, abus, surdosage, erreur médicamenteuse, grossesse, allaitement, exposition paternelle, exposition professionnelle, interaction médicamenteuse, suspicions de transmission d'agents infectieux, au laboratoire Bristol-Myers Squibb (voir modalités de déclaration, chapitre 3) via la CRO.
- établit une ordonnance d'OPDIVO 10 mg/mL, solution à diluer pour perfusion (et YERVOY 5 mg/mL, solution à diluer pour perfusion, selon la visite),
- remplit au format électronique la fiche de suivi de traitement correspondante après chaque visite de suivi (cf. Annexe B2),
- prescrit les examens complémentaires à réaliser avant la visite suivante,
- remplit la fiche d'arrêt de traitement au format électronique directement sur le site internet de l'ATU le cas échéant (cf. Annexe B4).

Les réclamations qualité suivent le circuit habituel de déclaration.

2.1.3. Arrêt de traitement

En cas d'arrêt de traitement, celui-ci devra être signalé via la fiche d'arrêt de traitement au format électronique directement sur le site internet (cf. Annexe B4).

Depuis la dernière dose administrée, l'espacement de traitement peut aller jusqu'à 6 semaines pour nivolumab et jusqu'à 12 semaines pour ipilimumab (à discuter en RCP si intervalle supérieur). L'administration de nivolumab et ipilimumab peut être décalée dans les cas suivants :

- Effets indésirables de grade 2 non cutanés, liés au traitement, sauf en cas de fatigue
- Taux de créatinine, ASAT, ALAT et /ou bilirubine totale anormaux en lien avec le traitement
- Effets indésirables cutanés de grade 3 liés au traitement
- Résultats biologiques anormaux liés au traitement sauf en cas de :
 - o Lymphopénie de grade 3 ou amylase / lipase asymptomatique ne nécessitent pas de report de dose
 - o Des taux ASAT / ALAT ou de bilirubine totale de grade ≥ 3 nécessitent la suspension du traitement
 - o Effet indésirable, test sanguin ou maladie intercurrente qui selon le médecin justifie un report de d'administration du traitement

Les patients devant recevoir nivolumab et ipilimumab, et qui ont des effets secondaires liés au traitement qui rentrent dans ces critères, devront décaler la prise des 2 traitements jusqu'à ce que les critères de reprise du traitement soient conformes : si l'un des traitements est suspendu, l'autre traitement devra aussi être suspendu. Si l'administration est reprise après un temps différé, soit le traitement en association ou OPDIVO en monothérapie peut être repris sur la base de l'évaluation individuelle du patient.

Si l'arrêt de traitement est lié à la survenue d'un effet indésirable ou d'une grossesse, le professionnel de santé déclare immédiatement tout effet indésirable ou cas de grossesse au laboratoire Bristol Myers Squibb via la CRO (voir modalités de déclaration, chapitre 3).

L'ensemble des fiches doit être renseigné en ligne.

Dans les cas exceptionnels où ces fiches sont renseignées sur papier et non en ligne, elles doivent être adressées sans délai à la cellule ATU [TBD - Adresse Fax + email + adresse postale CRO].

2.2. Rôle du pharmacien d'établissement de santé

Lorsqu'un médecin hospitalier s'est identifié en ligne à l'adresse suivante [TBD - Adresse site internet CRO] pour accéder au PUT de l'ATU de nivolumab en association avec ipilimumab, il doit renseigner l'adresse e-mail de son pharmacien d'établissement responsable de l'ATU. Le pharmacien reçoit alors un courriel afin de créer à son tour son compte pour accéder au site internet dédié.

Les fiches de demande d'accès renseignées au format électronique par le médecin prescripteur sont systématiquement transmises pour validation au pharmacien.

Les fiches de suivi sous traitement et la fiche d'arrêt de traitement renseignées au format électronique par le médecin prescripteur sont systématiquement transmises pour information au pharmacien

En cas d'impossibilité d'accéder au site internet, le pharmacien envoie la fiche de demande d'accès au traitement ainsi que les fiches de suivi complétées par le prescripteur lors de chaque visite du patient à la cellule ATU [TBD - Adresse Fax + email + adresse postale CRO].

Après avoir reçu de la cellule ATU [TBD - Adresse site internet CRO] l'avis favorable de début de traitement par courriel avec les initiales du patient ainsi que le numéro d'ATU attribué au patient, le pharmacien peut dispenser sur ordonnance le médicament.

Le pharmacien assure une dispensation d'OPDIVO (et YERVOY selon les visites) sur prescription du médecin.

Le pharmacien de l'établissement adressera EXCLUSIVEMENT à Bristol Myers Squibb son bon de commande soit :

- par courriel à atu-opdivo@bms.com

ou

- par télécopie au 01 58 83 80 33 **à l'exclusion de toute transmission par EDI** (Echange de Données Informatisé).

Le/les numéros d'identification de chaque patient devra/devront impérativement figurer sur les bons de commandes.

Dans le cadre de cette ATU, seules les présentations suivantes seront mises à disposition :

- OPDIVO 10mg/mL: flacon de 240 mg (24mL) - code CIP **34009 589 028 9 5**

 flacon de 40 mg (4 mL) – code CIP **34009 589 028 8 8**

- YERVOY 5 mg/mL: flacon de 50 mg (10 mL) - code CIP **34009 589 029 0 1**

Les commandes et la gestion du stock sont sous la responsabilité du pharmacien d'établissement de santé.

Dans les deux cas, le pharmacien contrôle que le numéro d'ATU attribué au patient est correctement reporté sur le bon de commande.

Le pharmacien peut déclarer immédiatement tout effet indésirable ou cas de grossesse au laboratoire Bristol Myers Squibb (voir modalités de déclaration, chapitre 3) via la CRO.

2.3. Rôle du laboratoire Bristol Myers Squibb

Bristol Myers Squibb via la cellule ATU [TBD - Adresse site internet CRO] :

- fournit un exemplaire de ce protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations aux médecins exerçant dans un établissement de santé public ou privé qui en font la demande et aux pharmaciens concernés ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information dès sa mise en place,
- collecte les données issues des fiches de demande d'accès au traitement par OPDIVO et YERVOY dans le cadre de l'ATU de cohorte,
- vérifie que les patients répondent aux critères de l'ATU de cohorte (notamment respect de la posologie, des indications et des contre-indications),
- adresse par courriel au médecin prescripteur et au pharmacien de l'établissement l'avis favorable d'accès au traitement signé, comprenant l'identification du patient par la première lettre du nom et la première lettre du prénom, la date de naissance ainsi que le numéro d'ATU attribué au patient,
- honore dès réception, les commandes d'OPDIVO et YERVOY émanant du pharmacien de l'établissement et fournit OPDIVO et YERVOY aux établissements pour les patients bénéficiant d'un avis favorable d'accès au traitement dans cette ATU de cohorte,
- collecte toutes les informations recueillies dans le cadre du PUT et respecte les obligations réglementaires de pharmacovigilance décrites au chapitre 3,
- partage les informations de pharmacovigilance avec le CRPV de Marseille chargé du suivi national,
- analyse toutes les informations recueillies et transmet les rapports de synthèse à l'ANSM ainsi qu'au CRPV de Marseille,
- rédige un résumé de ces rapports et le diffuse, après validation par l'ANSM aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé concernés ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information.

La mise en œuvre des traitements de données à caractère personnel dans le cadre de l'ATU est réalisée par Bristol-Myers Squibb conformément aux dispositions de la Loi « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978 modifiée ainsi qu'à celles du Règlement général sur la protection des données n°2016/679 du 27 avril 2016 (ci-après dénommé « **RGPD** »).

Le traitement des données personnelles relatives aux médecins prescripteurs et pharmaciens d'établissement de santé a pour finalités la gestion des contacts avec ces médecins et pharmaciens ainsi que la collecte, l'enregistrement, l'analyse, le suivi, la documentation, la transmission et la conservation des données relatives à l'accès, l'initiation, le suivi et l'arrêt de prescription de spécialités pharmaceutiques dans le cadre défini à l'article L.5121-12 du Code de la santé publique.

Bristol-Myers Squibb pourra ainsi être amené à procéder à des traitements de données personnelles sur la base légale de l'article 6.1.c) du RGPD.

Conformément à la réglementation applicable, Bristol-Myers Squibb communique vos données, aux destinataires suivants :

- aux services concernés de Bristol-Myers Squibb en France et en dehors de l'Union Européenne, et aux professionnels de santé concernés et soumis au secret médical; ainsi que
- aux prestataires de Bristol-Myers Squibb, incluant la CRO YYY - TBD, à ses partenaires, aux autres sociétés du groupe, aux laboratoires tiers concernés, ainsi qu'aux organismes et autorités compétents.

Vos données à caractère personnel peuvent être transférées vers des pays où le niveau de protection des données à caractère personnel pourrait ne pas être équivalent à celui qui existe en France. Il s'agit notamment des données transmises aux prestataires de Bristol-Myers Squibb : IQVIA et Accenture basés aux Etats Unis d'Amérique et en Inde. Dans cette hypothèse, BMS s'engage à garantir la protection de ces données par la signature de clauses contractuelles types établies par la Commission Européenne. De même, par le biais de ses « *Binding Corporate Rules* » (Code de conduite définissant la politique de Bristol-Myers Squibb en matière de transfert de données personnelles) approuvées par les autorités compétentes, Bristol-Myers Squibb assurera une protection appropriée et un transfert légitime des données parmi les entités du groupe et notamment à Bristol-Myers Squibb Company.

Vos données personnelles seront conservées le temps requis par la réglementation applicable pour ce type de programme de recherche, c'est à dire :

- en base active dans la limite de deux ans suivant l'approbation par l'ANSM du résumé du dernier rapport de synthèse

- en base intermédiaire pendant la durée de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité pharmaceutique concernée et jusque dix ans après l'expiration de cette autorisation.

- A l'expiration de ce délai, les données sont archivées sous une forme anonyme.

Dans le cadre de la pharmacovigilance, les données seront conservées pendant la durée de l'autorisation de mise sur le marché et vingt-cinq ans après que cette autorisation ait cessé d'exister.

Les médecins prescripteurs et les pharmaciens d'établissement de santé disposent, eu égard aux données personnelles les concernant, d'un droit d'accès, de rectification, d'effacement, de portabilité, ou encore de limitation et d'opposition du traitement selon les conditions et modalités fixées par la réglementation applicable et notamment par le RGPD. Pour exercer un ou plusieurs de ces droits, il convient de contacter le délégué à la protection des données de Bristol-Myers Squibb à l'adresse suivante : EUDPO@BMS.com.

Ces personnes disposent également du droit d'introduire une réclamation auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des libertés (CNIL).

3. PHARMACOVIGILANCE

3.1. Rôle des professionnels de santé

3.1.1. Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû à OPDIVO et YERVOY dans le cadre de l'ATU, doit en faire la déclaration.

Tout autre professionnel de santé peut également suivre cette procédure de notification.

3.1.2. Que déclarer ?

Tous les effets indésirables, graves et non graves, y compris en cas de manque d'efficacité, de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, de grossesse, d'allaitement, d'exposition paternelle, d'exposition professionnelle, d'interaction médicamenteuse, suspicions de transmission d'agents infectieux.

Les réclamations qualité suivent le circuit habituel de déclaration.

3.1.3. Quand déclarer ?

Tous les effets indésirables doivent être déclarés dès que le professionnel de santé en a connaissance.

3.1.4. Comment et à qui déclarer ?

La déclaration se fait à l'aide de la fiche de déclaration d'effet indésirable disponible en Annexe B3. La déclaration doit clairement indiquer que la prescription a été faite dans le cadre de l'ATU (dénomination des spécialités en ATU, numéro de l'ATU).

Tout effet indésirable doit être transmis au laboratoire Bristol-Myers Squibb (par l'intermédiaire de la CRO) en utilisant la fiche de déclaration en annexe B3.

En cas d'exposition au cours de la grossesse même sans effet indésirable, transmettez à la CRO la fiche de déclaration en annexe B3

3.2. Rôle des patients et/ou des associations de patients

Le patient ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée ou les associations agréées que pourrait solliciter le patient peuvent déclarer les effets indésirables que le patient ou son entourage suspecte d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, de grossesse, de l'allaitement, d'exposition professionnelle, d'interaction médicamenteuse, suspicions de transmission d'agents infectieux.

Comment déclarer ?

La déclaration, dès que le patient en a connaissance, se fait directement sur le site signalement-sante.gouv.fr ou à l'aide du formulaire de signalement patient d'événement(s) indésirable(s) lié(s) à un médicament disponible sur le site Internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr (rubrique Déclarer un effet indésirable).

Tout effet indésirable doit être rapporté au CRPV dont dépend géographiquement le patient en utilisant le formulaire d'effet indésirable correspondant. Les coordonnées des CRPV sont accessibles sur le site Internet de l'ANSM (rubrique Déclarer un effet indésirable). Si la déclaration a été faite via le portail internet signalement-sante.gouv.fr, celle-ci a été automatiquement prise en compte et ne nécessite pas un envoi au CRPV.

En cas d'exposition au cours de la grossesse même sans effet indésirable, contacter le CRPV dont vous dépendez géographiquement pour la déclaration.

La prescription d'OPDIVO et de YERVOY dans le cadre de l'ATU de cohorte doit être précisée

3.3. Rôle du laboratoire Bristol Myers Squibb

Bristol Myers Squibb collecte les informations de pharmacovigilance recueillies par les professionnels de santé et respecte les obligations réglementaires de pharmacovigilance :

3.3.1. Transmission des rapports périodiques de synthèse à l'ANSM

Bristol Myers Squibb établit des rapports de synthèse tous les 6 mois comprenant la description des modalités d'utilisation d'OPDIVO et de YERVOY, les informations relatives à l'efficacité et à la sécurité qui comprend l'ensemble des effets indésirables (graves et non graves) et toute information utile à l'évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'emploi des médicaments.

Ces rapports de synthèse accompagnés d'un projet de résumé sont transmis par Bristol Myers Squibb à l'ANSM par courrier et par courriel (atuoncoh@ansm.sante.fr) et au CRPV en charge du suivi de l'ATU.

Après validation par l'ANSM, Bristol Myers Squibb transmet le résumé de ces rapports aux médecins, aux pharmaciens concernés ainsi qu'à l'ensemble des CRPV et CAP.

Ce résumé est également diffusé sur le site Internet de l'ANSM.

3.4. Rôle de l'ANSM

L'ANSM :

- prend connaissance des informations qui lui sont transmises par Bristol Myers Squibb ainsi que par le CRPV en charge du suivi national et prend toute mesure utile de manière à assurer la sécurité des patients et le bon usage du médicament,
- informe Bristol Myers Squibb de tout effet indésirable grave qui lui aurait été notifié ou déclaré directement,
- transmet la base de données de pharmacovigilance pour la rédaction des rapports de synthèse,
- valide le résumé des rapports périodiques de synthèse établi par Bristol Myers Squibb avant sa diffusion par ce dernier,
- diffuse sur son site Internet (www.ansm.sante.fr) le RCP, la notice destinée aux patients ainsi que le PUT.

3.5. Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national

Le CRPV de Marseille est désigné responsable du suivi national des effets indésirables rapportés avec OPDIVO en association à YERVOY. Il est destinataire des effets indésirables graves transmis à l'ANSM, des rapports périodiques de synthèse, des résumés et exerce un rôle d'expert pour l'analyse de ces documents.

Il peut demander à Bristol Myers Squibb de lui fournir toute information complémentaire nécessaire à l'évaluation.

ANNEXES

ANNEXE A : Note d'information destinée au patient

Note d'information destinée au patient

Dans le cas où le patient est dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, celle-ci est donnée à son représentant légal ou, le cas échéant, à la personne de confiance qu'il a désignée.

A remettre au patient avant toute prescription d'OPDIVO (nivolumab)

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE OPDIVO (nivolumab) 10 mg/mL, solution à diluer pour perfusion YERVOY (ipilimumab) 5 mg/mL, solution à diluer pour perfusion

Votre médecin vous a proposé un traitement par OPDIVO en association à YERVOY.

Cette note a pour objectif de vous informer afin de vous permettre d'accepter le traitement qui vous est proposé en toute connaissance de cause. Elle comprend :

- 1) une information générale sur les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU)
- 2) une information sur OPDIVO et YERVOY

Bien sûr, votre décision d'accepter un traitement par OPDIVO et YERVOY est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez.

1) Informations générales sur les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU)

OPDIVO et YERVOY sont disponibles dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) dite de cohorte accordée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) le 25/01/2021. Il s'agit d'un dispositif qui permet la mise à disposition précoce en France d'un médicament ne disposant pas d'Autorisation dans l'indication pour laquelle vous allez être traité. La sécurité et l'efficacité d'OPDIVO et YERVOY dans la maladie dont vous souffrez sont d'ores et déjà fortement présumées.

L'utilisation des médicaments et la surveillance de tous les patients traités dans le cadre de cette ATU se fait en conformité avec le Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT) validé par l'ANSM. Des données concernant tous les patients traités seront collectées et transmises à l'ANSM tous les 6 mois. Un résumé de ces rapports est régulièrement publié par l'ANSM sur son site internet (www.ansm.sante.fr). Celui-ci ne comporte aucune donnée personnelle.

Confidentialité

Votre médecin est amené à remplir des documents qui permettront de recueillir des informations relatives notamment à la sécurité d'emploi d'OPDIVO en association à YERVOY lors de votre traitement et les transmettre à Bristol-Myers Squibb de façon confidentielle.

La mise en œuvre des traitements de données à caractère personnel dans le cadre de l'ATU est réalisée par Bristol Myers Squibb conformément aux dispositions de la Loi « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978 modifiée ainsi qu'à celles du Règlement général sur la protection des données n°2016/679 du 27 avril 2016 (ci-après dénommé « **RGPD** »).

Les catégories de données personnelles faisant l'objet d'un traitement sont les suivantes : données d'identification du patient, du produit concerné, et données relatives à la santé, étant précisé que sur tout courrier ou document vous concernant, vous ne serez identifié que par la première lettre du nom et la première lettre du prénom, ainsi que par le mois et l'année de naissance. Dans le cas de la survenue d'un effet indésirable ou d'une situation particulière relative à la pharmacovigilance, votre identification comportera également le jour de la date de naissance sur les seuls documents de pharmacovigilance. Si strictement nécessaire à l'appréciation de l'effet indésirable, des informations relatives à votre vie professionnelle, à votre consommation de tabac, alcool, drogue, vos habitudes de vie, comportements, pourront être traitées.

Le traitement de vos données personnelles a pour finalités la collecte, l'enregistrement, l'analyse, le suivi, la documentation, la transmission et la conservation des données relatives à l'accès, l'initiation, le suivi et l'arrêt de prescription de spécialités pharmaceutiques dans le cadre défini à l'article L.5121-12 du Code de la santé publique, ainsi que la collecte, l'enregistrement, l'analyse, le suivi, la documentation, la transmission et la conservation des données relatives à la pharmacovigilance dans le cadre défini à l'article L.5121-22 du Code de la santé publique.

Bristol-Myers Squibb pourra ainsi être amenée à procéder à des traitements de données personnelles sur la base légale des articles 6.1.a) et c) du RGPD.

Les données seront transmises à l'ANSM qui assure une surveillance nationale de l'utilisation d'OPDIVO en association à YERVOY avec l'aide du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Marseille en charge du suivi national.

Conformément à la réglementation applicable, Bristol-Myers Squibb communique vos données, transmises dans le cadre de la pharmacovigilance, aux destinataires suivants :

- aux services concernés de Bristol-Myers Squibb en France et en dehors de l'Union Européenne, et aux professionnels de santé concernés et soumis au secret médical; ainsi que
- aux prestataires de Bristol-Myers Squibb, à ses partenaires, aux autres sociétés du groupe, aux laboratoires tiers concernés, ainsi qu'aux organismes et autorités compétents.

Vos données à caractère personnel peuvent être transférées vers des pays où le niveau de protection des données à caractère personnel pourrait ne pas être équivalent à celui qui existe en France. Il s'agit notamment des données transmises aux prestataires de Bristol-Myers Squibb : IQVIA et Accenture basés aux Etats Unis d'Amérique et en Inde. Dans cette hypothèse, BMS s'engage à garantir la protection de ces données par la signature de clauses contractuelles types établies par la Commission Européenne. De même, par le biais de ses « *Binding Corporate Rules* » (Code de conduite définissant la politique de Bristol-Myers Squibb en matière de transfert de données personnelles) approuvées par les autorités compétentes, Bristol-Myers Squibb assurera une protection appropriée et un transfert légitime des données parmi les entités du groupe et notamment à Bristol-Myers Squibb Company.

Vos données personnelles seront conservées le temps requis par la réglementation applicable pour ce type de programme de recherche, c'est à dire :

- en base active dans la limite de deux ans suivant l'approbation par l'ANSM du résumé du dernier rapport de synthèse
- en base intermédiaire pendant la durée de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité pharmaceutique concernée et jusque dix ans après l'expiration de cette autorisation.
- A l'expiration de ce délai, les données sont archivées sous une forme anonyme.

Dans le cadre de la pharmacovigilance, les données seront conservées pendant la durée de l'autorisation de mise sur le marché et vingt-cinq ans après que cette autorisation ait cessé d'exister.

Vous disposez, eu égard aux données personnelles vous concernant, d'un droit d'accès, de rectification, d'effacement, de portabilité ou encore de limitation et d'opposition du traitement selon les conditions et modalités fixées par la réglementation applicable et notamment par le RGPD.

Vous bénéficiez encore à tout moment du droit de retirer* votre consentement au traitement de vos données personnelles, ce qui ne portera pas atteinte à la licéité du traitement fondé sur votre consentement effectué avant le retrait de celui-ci.

Vous pouvez exercer les droits énoncés ci-avant par l'intermédiaire de votre médecin, lequel s'adressera auprès du délégué à la protection des données de Bristol-Myers Squibb à l'adresse suivante : EUDPO@BMS.com.

Vous avez également la possibilité de signaler une réclamation directement auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

* en dehors des données relatives à la pharmacovigilance

2) **Informations sur OPDIVO (nivolumab) en association à YERVOY (ipilimumab) (notice destinée au patient)**

Vous trouverez le texte de la notice destinée au patient sur le site internet de l'ANSM, www.ansm.sante.fr, rubrique ATU de cohorte ainsi qu'avec chaque boîte de médicament. Cette notice contient des informations importantes pour votre traitement et vous devez la montrer à tous les médecins que vous pouvez être amené à consulter.

3) **Modalités de signalement des effets indésirables par le patient**

Le patient ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée ou les associations agréées que pourrait solliciter le patient peuvent déclarer les effets indésirables qu'il, ou son entourage, suspecte d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement. Les cas de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'exposition professionnelle, d'interaction médicamenteuse, suspicions de transmission d'agents infectieux font également l'objet d'une déclaration.

La déclaration doit-être faite le plus tôt possible après la survenue de l'évènement, –directement sur le site internet: www.signalement-sante.gouv.fr ou à l'aide du formulaire de signalement patient d'évènement(s) indésirable(s) lié(s) à un médicament disponible sur le site Internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr (rubrique Déclarer un effet indésirable).

Il est toutefois possible que ce que vous pensez être un effet indésirable soit en fait un nouveau symptôme de votre maladie, susceptible de modifier le diagnostic ou de nécessiter une modification de votre prise en charge. Dans tous les cas, nous vous encourageons à vous rapprocher de votre médecin pour qu'il vous examine et, le cas échéant, qu'il fasse lui-même la déclaration de l'effet indésirable. Vous pouvez également vous adresser à votre pharmacien afin qu'il déclare l'effet indésirable ou qu'il vous aide à remplir ce formulaire.

ANNEXE B : Fiches de suivi médical

- **Annexe B1** : Fiche de demande d'accès au traitement
- **Annexe B2** : Fiche de suivi sous traitement
- **Annexe B3** : Fiche de déclaration d'effet indésirable
- **Annexe B4** : Fiche d'arrêt de traitement

Annexe B1 : Fiche de demande d'accès au traitement

<p><u>Veuillez transmettre cette fiche via:</u></p> <p align="center">Courriel: CRO</p> <p align="center">Interface eCRF de la CRO</p>	<p align="center">ATU OPDIVO + YERVOY MPM – Ref BMS: CA209-66G</p> <p align="center">OPDIVO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion + YERVOY 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion</p> <p align="center">FICHE de demande d'INITIATION DE TRAITEMENT PAR ATU</p> <p>Initiales patient : Nom [__] Prénom [__]</p> <p>Date de naissance (MM/AAAA) :</p> <p>Date de la demande :/...../.....</p> <p align="right">Page 1/3</p>
--	---

Information importante aux professionnels de santé :

Cette ATU ne concernent pas les patients présentant les caractéristiques suivantes :

- ECOG PS \geq 2
- Avec métastase(s) cérébrale(s) non opérée(s) ou non traité(s) par radiothérapie stéréotaxique et évoluant dans les 3 mois avant la mise sous traitement
- atteints d'un(e)
 - mésothéliome primitif péritonéal, péricardique ou de la tunique vaginale
 - maladie interstitielle pulmonaire symptomatique ou pouvant interférer avec l'identification ou la gestion d'une toxicité pulmonaire liée au traitement
 - maladie maligne nécessitant d'intervenir de façon concomitante
- avec antécédents de maladie chronique inflammatoire ou auto-immune
- avec antécédents de maladie cardiovasculaire
- pré-traités par
 - anticorps anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CTLA-4 ou autres anticorps ciblant la co-stimulation des Lymphocytes T ou un mécanisme de point de contrôle immunitaire.
 - chimiothérapie néo/adjuvante ou par pleuropneumonectomie radicale avec ou sans radiothérapie à modulation d'intensité ou par radiothérapie non palliative.
 - chimiothérapie peropératoire ou intracavitaire pour MPM

Merci de confirmer que votre patient ne présente aucune des caractéristiques ci-dessus :

Oui je le confirme Non je ne le confirme pas

Caractéristiques du patient:

Sexe : Homme Femme Femme en âge de procréer Oui Non

Poids:kg

ECOG Performance status: 0 1 2 \geq 3

Bilans

sanguin :	dans les normes <input type="checkbox"/>	en dehors des normes <input type="checkbox"/>
hépatique :	dans les normes <input type="checkbox"/>	en dehors des normes <input type="checkbox"/>
rénal :	dans les normes <input type="checkbox"/>	en dehors des normes <input type="checkbox"/>

Antécédent de maladie chronique inflammatoire ou auto-immune : Oui Non

<p><u>Veillez transmettre cette fiche via:</u></p> <p style="text-align: center;">Courriel: CRO</p> <p style="text-align: center;">Interface eCRF de la CRO</p>	<p style="text-align: center;">ATU OPDIVO + YERVOY – Ref BMS: CA209-66G</p> <p style="text-align: center;">OPDIVO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion + YERVOY 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion</p> <p style="text-align: center;">FICHE de demande d'INITIATION DE TRAITEMENT PAR ATU</p> <p>Initiales patient : Nom [__] Prénom [__]</p> <p>Date de naissance (MM/AAAA) :</p> <p>Date de la demande :/...../.....</p> <p style="text-align: right;">Page 2/3</p>
---	---

Caractéristiques du Mésothéliome :

Diagnostic Mésothéliome Pleural Malin Oui Non

Stade:

Stade I II a II b V

Si stade IV, préciser localisation métastatique :...(plusieurs choix possibles) :

Cérébrale Hépatique Rénale Autres

En cas de métastase(s) cérébrale(s) préciser si :

- elle(s) a/ont été opérée(s) ou traitée(s) par radiothérapie stéréotaxique : Oui Non
- elle(s) est/sont non évolutive(s) : Oui Non
- elle est/sont non symptomatique(s) depuis au moins 3 mois avant la mise sous traitement : Oui Non
- Si le patient est traité par corticoïdes, les doses sont stables ou décroissantes ≤ 10 mg par jour de prednisone (ou équivalent) depuis au moins 2 semaines avant mise sous traitement : Oui Non

Histologie : épithélioïde biphasique sarcomatoïde

PD-L1 ≥ 1 **PD-L1 < 1** **Résultat non exploitable** **Test non fait**

Mésothéliome opérable et refus de chirurgie par le patient : Oui Non

Radiothérapie palliative : Oui : Arrêt depuis plus de 14 jours : Oui Non
 Toxicité en cours de gestion : Oui Non

Non

Traitement par OPDIVO + YERVOY:

Avant toute prescription d'OPDIVO + YERVOY, l'option de traitement choisie doit être validée par une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) locale, régionale ou nationale.

Date de la RCP (**JJ/MM/AAAA**) : |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

Validation de l'option de traitement par une RCP : Oui Non

La posologie d'OPDIVO est de 360 mg toutes les 3 semaines
 La posologie de YERVOY est de 1 mg/kg toutes les 6 semaines.

Dose prescrite OPDIVO : mg Dose prescrite YERVOY: mg

Date prévue de début de traitement :/...../.....

<p><u>Veillez transmettre cette fiche via:</u></p> <p style="text-align: center;">Courriel: CRO</p> <p style="text-align: center;">Interface eCRF de la CRO</p>	<p style="text-align: center;">ATU OPDIVO + YERVOY MPM – Ref BMS: CA209-66G</p> <p style="text-align: center;">OPDIVO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion + YERVOY 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion</p> <p style="text-align: center;">FICHE de demande d'INITIATION DE TRAITEMENT PAR ATU</p> <p>Initiales patient : Nom _ Prénom _ </p> <p>Date de naissance (MM/AAAA) :</p> <p>Date de la demande :/...../.....</p> <p style="text-align: right;">Page 3/3</p>
---	---

<p>Nom du médecin prescripteur :</p> <p><input type="checkbox"/>CHU <input type="checkbox"/>CHG <input type="checkbox"/>CLCC <input type="checkbox"/>centre privé</p> <p>Hôpital : Service : Tel / Fax : Courriel : Numéro RPPS : Date : Cachet et signature du Médecin :</p>	<p>Nom du Pharmacien :</p> <p>Hôpital : Tel / Fax : Courriel : Numéro RPPS : Date : Cachet et signature du Pharmacien :</p>
--	--

Nous vous remercions d'avoir complété la fiche d'initiation du traitement de votre patient

Veillez transmettre cette fiche via : Courriel : CRO
Interface eCRF de la CRO

Accusé de réception

<u>A compléter par la cellule ATU:</u>	
Accepté <input type="checkbox"/>	Si accepté N° de patient ATU :
Refusé <input type="checkbox"/>	
Raison du refus:	
Demande d'informations supplémentaires :	

A renvoyer au pharmacien qui a fait la demande

Le pharmacien de l'établissement adressera EXCLUSIVEMENT son bon de commande soit :

- Par courriel à atu-opdivo@bms.com
- ou par télécopie au 01 58 83 80 33 **à l'exclusion de toute transmission par EDI** (Echange de Données Informatisé).

Le/les numéros d'identification de chaque patient devra/devront impérativement figurer sur les bons de commandes.

Dans le cadre de cette ATU, seules les présentations suivantes seront mises à disposition :

- OPDIVO 10mg/mL: flacon de 240 mg (24mL) - code CIP **34009 589 028 9 5**
 flacon de 40 mg (4 mL) – code CIP **34009 589 028 8 8**
- YERVOY 5 mg/mL: flacon de 50 mg (10 mL) - code CIP **34009 589 029 0 1**

Annexe B2 : Fiche de suivi sous traitement

<p><u>Veillez transmettre cette fiche via:</u></p> <p style="text-align: center;">Courriel : <u>CRO</u></p> <p style="text-align: center;">Interface eCRF de la CRO</p>	<p style="text-align: center;">ATU OPDIVO + YERVOY MPM – Ref BMS : CA209-66G</p> <p style="text-align: center;">OPDIVO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion +</p> <p style="text-align: center;">YERVOY 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion</p> <p style="text-align: center;">FICHE DE SUIVI DE TRAITEMENT PAR ATU</p> <p>Initiales patient : Nom _ Prénom _ </p> <p>Date de naissance (MM/AAAA) :</p> <p>Date de la demande :/...../.....</p> <p>Numéro de patient attribué : _ _ _ _ _ _ _ </p> <p style="text-align: right;">Page 1/2</p>
---	---

MODALITES de SUIVI : Consulter la section 2.1.2 du protocole

Date de la visite (JJ/MM/AAAA) : |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

Date de début de traitement par OPDIVO + YERVOY: |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

Efficacité :

Date d'évaluation de la tumeur :/...../.....

Evaluation par : Scanner IRM Autre

Résultats (mRECIST) : Réponse complète Réponse partielle Maladie stable
 Progression Non évaluable

En cas de récurrence de la maladie, veuillez compléter la fiche d'arrêt de traitement (annexe B4)

Biologie :

Un bilan biologique doit être effectué toutes les 6 semaines ou plus souvent si pertinent cliniquement

Traitement :

Le traitement par OPDIVO + YERVOY a-t-il été arrêté temporairement ?

- Oui *
- Non

Quel est la raison de l'arrêt temporaire ?.....

* Si oui, veuillez compléter le tableau ci-dessous

Suspension(s) de traitement	Date de la suspension	Date de la reprise	Traitement(s) lors de la reprise	
			Opdivo	Opdivo + Yervoy
1				
2				
3				

* Si l'interruption temporaire est due à l'apparition d'un effet indésirable, veuillez procéder à la déclaration de cet effet à l'aide de la fiche en annexe B3, en précisant bien la référence de cette ATU (CA209-66G) ainsi que le numéro de patient attribué.

<p><u>Veillez transmettre cette fiche via:</u></p> <p style="text-align: center;">Courriel : <u>CRO</u></p> <p style="text-align: center;">Interface eCRF de la CRO</p>	<p style="text-align: center;">ATU OPDIVO + YERVOY MPM – Réf BMS : CA209-66G</p> <p style="text-align: center;">OPDIVO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion +</p> <p style="text-align: center;">YERVOY 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion</p> <p style="text-align: center;">FICHE DE SUIVI DE TRAITEMENT PAR ATU</p> <p>Initiales patient : Nom _ Prénom _ </p> <p>Date de naissance (MM/AAAA) :</p> <p>Date de la demande :/...../.....</p> <p>Numéro de patient attribué : _ _ _ _ _ _ </p> <p style="text-align: right;">Page 2/2</p>
---	--

Le patient a-t-il définitivement arrêté le traitement par OPDIVO en association avec YERVOY ?

Oui* Non

* Si oui, veuillez compléter la fiche d'arrêt du traitement

* Si l'arrêt est dû à l'apparition d'un effet indésirable, veuillez procéder à la déclaration de cet effet à l'aide de la fiche en annexe B3 en précisant bien la référence de cette ATU (CA209-66G) ainsi que le numéro de patient attribué.

<p>Nom du Médecin prescripteur :</p> <p>N° RPPS :</p> <p>Ville: Hôpital : Service : Tel :</p> <p>Courriel:</p> <p>Signature du Médecin :</p>

Veillez transmettre cette fiche via:

Courriel: CRO

Interface eCRF de la CRO

Le pharmacien de l'établissement adressera EXCLUSIVEMENT son bon de commande soit :

- Par courriel à atu-opdivo@bms.com
- ou par télécopie au 01 58 83 80 33 **à l'exclusion de toute transmission par EDI** (Echange de Données Informatisé).

Le/les numéros d'identification de chaque patient devra/devront impérativement figurer sur les bons de commandes.

Dans le cadre de cette ATU, seules les présentations suivantes seront mises à disposition :

- OPDIVO 10mg/mL: flacon de 240 mg (24mL) - code CIP **34009 589 028 9 5**
 flacon de 40 mg (4 mL) – code CIP **34009 589 028 8 8**

- YERVOY 5 mg/mL: flacon de 50 mg (10 mL) - code CIP **34009 589 029 0 1**

Annexe B3 : Fiche de déclaration d'effet indésirable

<p><u>Veillez transmettre cette fiche via:</u></p> <p align="center">Interface eCRF de la CRO</p> <p align="center">Courriel: CRO</p>	<p align="center">ATU OPDIVO/YERVOY MPM – Ref BMS : CA209-66G</p> <p align="center">OPDIVO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion +</p> <p align="center">YERVOY 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion</p> <p align="center">FICHE DE DECLARATION D'EFFET INDESIRABLE ET AUTRES SITUATIONS PARTICULIERES</p> <p align="center">Numéro de patient attribué : _ _ _ _ _ _ _ _ _ </p> <p align="right">Page 1/3</p>
---	---

Rapport initial

Rapport de suivi

Informations Patient

Initiales : |_| | prénom, |_| | nom

Sexe: Masculin Féminin

Taille : cm

Poids : kg

Date de naissance (JJ/MM/AA) |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_| ou âge:

Type d'évènement

(Effet indésirable, manque d'efficacité, mésusage, abus, surdosage, erreur médicamenteuse, grossesse, allaitement, exposition paternelle, exposition professionnelle, interaction médicamenteuse, suspicions de transmission d'agents infectieux)

En cas de grossesse avec ou sans évènement indésirable, veuillez préciser le nombre de semaines d'aménorrhée (SA)

.....

Antécédents du patient / Facteurs ayant pu favoriser la survenue de l'effet indésirable le cas échéant

.....

.....

.....

Médicaments suspectés	Posologie	Voie d'administration	Indication	Date de début (JJ/MMM/AAAA)	Date de fin (JJ/MMM/AAAA)	Numéro de lot

Médicaments concomitants	Posologie	Voie d'administration	Indication	Date de début (JJ/MMM/AAAA)	Date de fin (JJ/MMM/AAAA)	Numéro de lot

<p><u>Veillez transmettre cette fiche via:</u></p> <p>Interface eCRF de la CRO</p> <p>Courriel: CRO</p>	<p>ATU OPDIVO/YERVOYMPM – Réf BMS : CA209-66G</p> <p>OPDIVO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion +</p> <p>YERVOY 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion</p> <p>FICHE DE DECLARATION D'EFFET INDESIRABLE ET AUTRES SITUATIONS PARTICULIERES</p> <p>Numéro de patient attribué : _ _ _ _ _ _ _ _ _ </p>
	Page 2/3

Description des évènements

	Evénement indésirable #1	Evénement indésirable #2	Evénement indésirable #3
Ajouter le diagnostic ici →			
Date de début (JJ/MMM/AAAA)			
Date de fin (JJ/MMM/AAAA)			
Si l'E.I est survenu après l'arrêt du traitement suspecté, préciser le délai entre l'arrêt et l'E.I.			
Critère de gravité	<input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation Du : Au : <input type="checkbox"/> Incapacité / Invalidité permanente <input type="checkbox"/> Anomalie congénitale <input type="checkbox"/> E.I médicalement significatif <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation Du : Au : <input type="checkbox"/> Incapacité / Invalidité permanente <input type="checkbox"/> Anomalie congénitale <input type="checkbox"/> E.I médicalement significatif <input type="checkbox"/> Non grave	<input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation Du : Au : <input type="checkbox"/> Incapacité / Invalidité permanente <input type="checkbox"/> Anomalie congénitale <input type="checkbox"/> E.I médicalement significatif <input type="checkbox"/> Non grave
Mesures correctives liées à l'événement indésirable	<input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Traitement interrompu <input type="checkbox"/> Modification de dose, nouvelle posologie : <input type="checkbox"/> Traitement correcteur : Dose : Du : Au :	<input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Traitement interrompu <input type="checkbox"/> Modification de dose, nouvelle posologie : <input type="checkbox"/> Traitement correcteur : Dose : Du : Au :	<input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Traitement interrompu <input type="checkbox"/> Modification de dose, nouvelle posologie : <input type="checkbox"/> Traitement correcteur : Dose : Du : Au :
Evolution	<input type="checkbox"/> Guérison, le : <input type="checkbox"/> Sans séquelles <input type="checkbox"/> Avec séquelles, préciser : <input type="checkbox"/> Inconnue <input type="checkbox"/> En cours de guérison <input type="checkbox"/> Non résolu	<input type="checkbox"/> Guérison, le : <input type="checkbox"/> Sans séquelles <input type="checkbox"/> Avec séquelles, préciser : <input type="checkbox"/> Inconnue <input type="checkbox"/> En cours de guérison <input type="checkbox"/> Non résolu	<input type="checkbox"/> Guérison, le : <input type="checkbox"/> Sans séquelles <input type="checkbox"/> Avec séquelles, préciser : <input type="checkbox"/> Inconnue <input type="checkbox"/> En cours de guérison <input type="checkbox"/> Non résolu

Informations supplémentaires concernant l'événement notifié (résultats d'analyse, compte-rendu d'hospitalisation) :

.....

.....

.....

.....

.....

.....

<p><u>Veillez transmettre cette fiche via:</u></p> <p>Interface eCRF de la CRO</p> <p>Courriel: CRO</p>	<p>ATU OPDIVO/YERVOYMPM – Réf BMS : CA209-66G</p> <p>OPDIVO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion +</p> <p>YERVOY 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion</p> <p>FICHE DE DECLARATION D'EFFET INDESIRABLE ET AUTRES SITUATIONS PARTICULIERES</p> <p>Numéro de patient attribué : _ _ _ _ _ _ _ _ _ </p> <p style="text-align: right;">Page 3/3</p>
---	--

<p>Nom du Médecin prescripteur :</p> <p>N° RPPS :</p> <p>Ville:</p> <p>Hôpital :</p> <p>Service :</p> <p>Tel :</p> <p>Courriel:</p> <p>Signature du Médecin :</p>
--

Veillez transmettre cette
fiche via:
Interface eCRF de la CRO
Courriel: CRO

Annexe B4 : Fiche d'arrêt de traitement

<p><u>Veillez transmettre cette fiche via:</u></p> <p align="center">Courriel: CRO</p> <p align="center">Interface eCRF de la CRO</p>	<p align="center">RTU <i>OPDIVO</i> MPM – Ref BMS: CA209-66G</p> <p align="center">OPDIVO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion + YERVOY</p> <p align="center">5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion</p> <p align="center">FICHE D'ARRET DE TRAITEMENT</p> <p>Initiales patient : Nom _ Prénom _ </p> <p>Date de naissance (MM/AAAA) :</p> <p>Date de la fiche de suivi :/...../.....</p> <p>Numéro de patient attribué : _ _ _ _ _ _ _ Page 1/2</p>
---	--

Date de la dernière prise de traitement (JJ/MM/AAAA) : |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

Dernière traitement administré : OPDIVO OPDIVO + YERVOY

Date de sortie de l'ATU pour un des motifs précisés ci-dessous (JJ/MM/AAAA) :

|_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

Motif de sortie de l'ATU :

Effet indésirable lié au traitement (à déclarer à l'aide de la fiche en annexe B3, avec la référence de cette ATU (CA209-66G) et le numéro de patient attribué)
 Merci de reporter l'effet ou les effets tels que déclarés:

1^{er} effet indésirable :
 2^{ème} effet indésirable :
 Autres effets indésirables :

Décès quelle que soit la cause (à déclarer à l'aide de la fiche en annexe B3, avec la référence de cette ATU (CA209-66G) et le numéro de patient attribué)
 Si le décès est lié à un effet indésirable, merci de reporter l'effet ou les effets tels que déclarés:

1^{er} effet indésirable :
 2^{ème} effet indésirable :
 Autres effets indésirables :

Précisez la date de décès: |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

- Lié au traitement
- Non lié

Progression de la maladie (à déclarer à l'aide de la fiche de déclaration en annexe B3, avec la référence de cette ATU (CA209-66G) et le numéro de patient attribué)

En cas de progression, préciser le traitement suivant :

- Changement de traitement
- Patient perdu de vue
- Grossesse
- Volonté du patient
- Fin programmée de l'ATU
- Décision médicale : Préciser

<p><u>Veillez transmettre cette fiche via:</u></p> <p>Courriel: CRO</p> <p>Interface eCRF de la CRO</p>	<p>RTU OPDIVO MPM – Ref BMS: CA209-66G</p> <p>OPDIVO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion + YERVOY</p> <p>5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion</p> <p>FICHE D'ARRET DE TRAITEMENT</p> <p>Initiales patient : Nom _ Prénom _ </p> <p>Date de naissance (MM/AAAA) :</p> <p>Date de la fiche de suivi :/...../.....</p> <p>Numéro de patient attribué : _ _ _ _ _ _ _ _ Page 2/2</p>
---	---

Nombre de doses reçues avant arrêt ? Nivolumab

Ipilimumab.....

<p>Nom du Médecin prescripteur :</p> <p>N° RPPS :</p> <p>Ville: Hôpital : Service : Tel :</p> <p>Courriel:</p> <p>Signature du Médecin :</p>

Veillez transmettre cette fiche via: Courriel: CRO

Interface eCRF de la CRO