

ATU DE COHORTE

PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE ET DE RECUEIL D'INFORMATIONS

**Ruxolitinib 5 mg, comprimé
Ruxolitinib 15 mg, comprimé
Ruxolitinib 20 mg, comprimé**

Avril 2012

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) Demeb/Espec Unité ATU 143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex Tél : 33 (0)1 55 87 36 11 Fax: 33 (0)1 55 87 36 12 mail : atu@afssaps.sante.fr	NOVARTIS PHARMA S.A.S. Cellule ATU 2 et 4 rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison Tel. : 01.55.47.68.15 Fax : 01.55.47.65.15
--	---

Table des matières

1	INTRODUCTION	3
1.1	Le médicament	3
1.2	Autorisation Temporaire d'Utilisation	3
1.2.1	Généralités	3
1.2.2	Le Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) ...	3
1.3	Information des patients.....	4
2	MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS.....	4
2.1	Rôle du médecin hospitalier prescripteur	4
2.1.1	Formalités avant tout traitement	4
2.1.2	Suivi médical des patients.....	5
2.1.3	Arrêt de traitement	5
2.2	Rôle du pharmacien d'établissement de santé.....	5
2.3	Rôle du laboratoire de NOVARTIS PHARMA S.A.S.....	6
3	PHARMACOVIGILANCE	6
3.1	Rôle des professionnels de santé.....	6
3.1.1	Qui déclare?	6
3.1.2	Que déclarer?	7
3.1.3	Comment déclarer ?	7
3.1.4	A qui déclarer ?	7
3.1.5	Quand déclarer ?	8
3.2	Rôle des patients et/ou des associations de patients.....	8
3.3	Rôle du laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S.....	8
3.3.1	Transmission immédiate à l'Afssaps des effets indésirables graves (inattendus et/ou attendus) dont NOVARTIS PHARMA S.A.S. a connaissance	8
3.3.2	Transmission des rapports périodiques de synthèse	8
3.4	Rôle de l'Afssaps	9
3.5	Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national	9
4	ATU NOMINATIVES	9
	ANNEXES.....	10
	ANNEXE A : Résumé des Caractéristiques du Produit.....	11
	ANNEXE B : Note d'information destinée au patient.....	12
	ANNEXE C : Récapitulatif du circuit de mise à disposition du médicament	19
	ANNEXES D : Fiches de suivi médical.....	21

1 INTRODUCTION

1.1 Le médicament

Ruxolitinib (INC424) 5 mg, 15mg ou 20 mg, comprimé est un inhibiteur sélectif des tyrosines kinases de type Janus Kinase 1 et 2 (JAK 1 et 2) dont le développement a porté essentiellement sur le traitement de la myélofibrose soit primitive soit secondaire à une thrombocyémie essentielle ou à une maladie de Vaquez.

Une étude est actuellement en cours en France dans cette indication :

- **Etude CINC424A2201** : Etude de phase Ib, en ouvert, de recherche de dose évaluant l'INC424, administré par voie orale à des patients atteints de myélofibrose primitive (MFP), de myélofibrose post-polyglobulie de Vaquez (MF post-PV) ou de myélofibrose post-thrombocyémie essentielle (MF post-TE) et ayant une numération plaquettaire de base $\geq 50 \times 10^9/L$ et $< 100 \times 10^9/L$.

1.2 Autorisation Temporaire d'Utilisation

1.2.1 Généralités

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

L'ATU dite "de cohorte" a pour objectif de mettre à disposition des patients un médicament avant l'obtention d'une AMM, 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'AMM. Cette demande a été déposée ou le demandeur s'engage à la déposer dans un délai déterminé.

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

L'ATU peut être suspendue ou retirée si les conditions prévues ci-dessus ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

1.2.2 Le Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations (PUT)

Ce médicament ne bénéficiant pas d'une AMM en France, son utilisation est soumise à une procédure de surveillance étroite de la part de l'Afssaps, notamment en matière de pharmacovigilance. C'est pourquoi cette ATU est accompagnée d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations, établi par l'Afssaps en concertation avec le laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S.

Ce protocole d'utilisation thérapeutique apporte l'information pertinente sur l'utilisation de ce médicament afin d'en assurer un meilleur usage; il définit les critères d'utilisation et de dispensation du médicament ainsi que les modalités de surveillance des patients traités.

Il décrit les éléments suivants :

Les aspects réglementaires et les modalités d'information des patients sur le médicament et sur l'ATU (cf. Chapitre 2) ;

le résumé des caractéristiques du produit (RCP) qui fixe les critères d'utilisation du médicament (cf. chapitre 3) ;

Les modalités pratiques de prescription et de délivrance du médicament (cf. Chapitre 2) ;

Les modalités de suivi des patients et de recueil des données (cf. Chapitre 2 et Annexes D) et les dispositions en matière de pharmacovigilance (cf. Chapitre 3) ;

Le rôle de chaque partenaire (cf. Chapitre 2).

Un exemplaire de ce protocole est remis par la firme à chacun des médecins prescripteurs et pharmaciens d'établissements de santé qui en fait la demande ainsi qu'aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et aux Centres Anti-Poison (CAP). Il est, par ailleurs, disponible sur le site Internet de l'Afssaps (www.afssaps.fr).

Le laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S a l'obligation de transmettre à l'Afssaps, tous les 3 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, comprenant une synthèse de tous les effets indésirables ainsi que toute information utile sur la tolérance du médicament recueillie en France et à l'étranger pendant cette période, y compris les données de la littérature.

Un résumé de ce rapport, validé par l'Afssaps, sera transmis par le laboratoire aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ayant dispensé le médicament ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information et sera publié sur le site Internet de l'Afssaps (www.afssaps.fr).

1.3 Information des patients

Préalablement à la mise en route du traitement, 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 (Annexe B) lui est remise 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 la montrer à tout médecin consulté. En outre, chaque conditionnement de médicament est assorti d'une notice d'information destinée aux patients.

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 notamment indications et contre-indications, ainsi que l'information et le suivi prospectif des patients traités.

Indication :

« Le ruxolitinib est indiqué dans le traitement symptomatique (splénomégalie, signes généraux) de la myélofibrose primitive, ou secondaire à la maladie de Vaquez ou à la thrombocythémie essentielle chez l'adulte ayant un score IPSS intermédiaire 2 ou élevé, en absence d'alternative thérapeutique et ne pouvant être inclus dans un essai clinique. ».

Les contre-indications, mises en gardes et précautions particulières d'emploi sont détaillées dans le RCP (Annexe A).

Dans le cadre de l'ATU, RUXOLITINIB est soumis à prescription hospitalière et sa prescription est réservée aux médecins spécialistes en hématologie et aux médecins compétents en maladies du sang

2.1 Rôle du médecin hospitalier prescripteur

2.1.1 Formalités avant tout traitement

- Lorsque le prescripteur souhaite instaurer un traitement par RUXOLITINIB pour un patient donné, il doit:
- o prendre connaissance du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations,
 - o vérifier l'indication de l'ATU de cohorte,
 - o vérifier l'absence de contre-indication,
 - o compléter la fiche de demande d'accès au traitement par RUXOLITINIB et la transmettre au pharmacien de son établissement qui la valide et l'envoie à NOVARTIS PHARMA S.A.S :

NOVARTIS PHARMA S.A.S.

Cellule ATU

2 et 4 rue Lionel Terray
92500 Rueil-Malmaison

Tel. : 01.55.47.68.15 Fax : 01.55.47.65.15

➤ Après avoir pris connaissance de la demande, NOVARTIS PHARMA S.A.S envoie, pour chaque patient, au prescripteur et au pharmacien un accord d'accès au traitement par RUXOLITINIB avec les initiales du patient ainsi que le numéro qui lui est attribué dans l'ATU de cohorte et, le cas échéant, explique les raisons d'une impossibilité d'inclusion du patient dans la cohorte (non respect des critères de l'ATU).

2.1.2 Suivi médical des patients

2.1.2.1 Visite d'initiation de traitement

Après avoir obtenu de NOVARTIS PHARMA S.A.S l'accord d'accès au traitement, le médecin hospitalier prescripteur planifie une visite d'initiation de traitement à la date à laquelle le médicament sera disponible auprès de la pharmacie hospitalière.

Lors de cette visite d'initiation de traitement, le médecin :

- recherche l'apparition d'une contre-indication au traitement par RUXOLITINIB depuis la demande d'accès au traitement,
- remet au patient ou à son représentant légal ou à la personne de confiance qu'il a désignée la note d'information destinée au patient accompagnée du formulaire de signalement-patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament (cf. Annexe B). Une notice d'information est par ailleurs fournie dans chaque conditionnement,
- 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,
- établit une ordonnance de RUXOLITINIB,
- informe, si possible, le médecin traitant du patient,

2.1.2.2 Visites de suivi

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

- o recherche l'apparition d'une éventuelle contre-indication à la poursuite du traitement par RUXOLITINIB ou d'effets indésirables,
- o remplit la fiche de visite de suivi correspondante (Appendice D),
- o remplit une fiche de déclaration d'effets indésirables (Appendice D), le cas échéant,
- o remplit la fiche de signalement de grossesse (Appendice D), le cas échéant,
- o remplit la fiche d'arrêt de traitement (Appendice D), le cas échéant,
- o établit une ordonnance de RUXOLITINIB.

Un exemplaire de chaque fiche est envoyé systématiquement et sans délai au pharmacien de l'établissement de santé pour transmission à NOVARTIS PHARMA S.A.S.

2.1.3 Arrêt de traitement

En cas d'arrêt de traitement, celui-ci devra être signalé à NOVARTIS PHARMA S.A.S. à l'aide de la fiche d'arrêt de traitement (cf. Annexes D). Il y sera précisé la raison de l'arrêt.

Si l'arrêt est lié à la survenue d'un effet indésirable ou à une grossesse, la fiche correspondante doit être également remplie. Ces fiches sont adressées sans délai à :

NOVARTIS PHARMA S.A.S.
Cellule ATU

2 et 4 rue Lionel Terray
92500 Rueil-Malmaison

Tel. : 01.55.47.68.15 Fax : 01.55.47.65.15

2.2 Rôle du pharmacien d'établissement de santé

Lorsqu'un médecin hospitalier demande un PUT de RUXOLITINIB, le pharmacien de son établissement en reçoit systématiquement un exemplaire. Les fiches de déclaration d'effets indésirables doivent lui permettre de déclarer au laboratoire tout effet indésirable qui lui serait rapporté lors de la dispensation.

Le pharmacien envoie systématiquement à NOVARTIS PHARMA S.A.S. 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 l'adresse suivante :

NOVARTIS PHARMA S.A.S.

Cellule ATU

2 et 4 rue Lionel Terray
92500 Rueil-Malmaison

Tel. : 01.55.47.68.15 Fax : 01.55.47.65.15

Après avoir reçu de NOVARTIS PHARMA S.A.S. l'avis favorable d'initiation de traitement avec les initiales du patient ainsi que le numéro d'ATU attribué au patient, le pharmacien peut dispenser sur ordonnance le médicament.

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

2.3 Rôle du laboratoire de NOVARTIS PHARMA S.A.S.

Le laboratoire de NOVARTIS PHARMA S.A.S.:

- 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.
- réceptionne toutes les fiches de demande d'accès au traitement par RUXOLITINIB dans le cadre de l'ATU de cohorte.
- s'assure que les patients répondent aux critères de l'ATU de cohorte (notamment respect des indications et contre-indications).
- adresse, par fax, au médecin prescripteur et au pharmacien de l'établissement l'avis favorable d'accès au traitement signé, comprenant l'identification du patient par les trois premières lettres du nom et les deux premières lettres du prénom, la date de naissance ainsi que le numéro d'ATU attribué au patient. En cas de refus, celui-ci, est adressé au médecin et au pharmacien. Une demande d'ATU nominative peut alors être formulée pour ce patient à l'Afssaps (cf. chapitre 4).
- honore les commandes de RUXOLITINIB émanant du pharmacien pour les patients pouvant être inclus dans l'ATU de cohorte dès réception de celles-ci.

La Cellule ATU de NOVARTIS PHARMA S.A.S.

- collecte toutes les informations recueillies dans le cadre du PUT, notamment les informations de pharmacovigilance et respecte les obligations réglementaires de pharmacovigilance,
- partage les informations de pharmacovigilance avec le CRPV de Fernand Widal chargé du suivi national de RUXOLITINIB,
- analyse toutes les informations recueillies et transmet un rapport de synthèse, tous les 3 mois, à l'Afssaps ainsi qu'au CRPV en charge du suivi national,
- diffuse, tous les 3 mois, le résumé de ces rapports validé par l'Afssaps aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information.

3 PHARMACOVIGILANCE

3.1 Rôle des professionnels de santé

3.1.1 Qui déclare?

Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou un effet inattendu et susceptible d'être dû au médicament en ATU, qu'il l'ait ou non prescrit, et tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou d'un effet inattendu et susceptible d'être dû au

médicament en ATU qu'il a délivré doit en faire la déclaration immédiate. Tout professionnel de santé ayant fait la même constatation peut également notifier.

3.1.2 Que déclarer?

- les effets indésirables graves (attendus ou inattendus)
- les effets indésirables inattendus (graves ou non)

En outre, il est vivement recommandé de déclarer :

- tout cas de surdosage ;
- toute exposition au cours de la grossesse ou de l'allaitement ;
- tout autre effet ou situation ayant une conséquence néfaste, potentielle ou avérée pour la santé ;
- toute observation de perte d'efficacité (notamment avec les vaccins, les contraceptifs ou les médicaments destinés au traitement de maladies mettant en jeu le pronostic vital...),
- tout effet jugé pertinent de déclarer.

Aux termes de l'article R.5121-153 du Code de la santé publique, les différentes définitions sont les suivantes :

EFFET INDÉSIRABLE

Réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit.

EFFET INDÉSIRABLE GRAVE :

Effet indésirable létal ou susceptible de mettre la vie en danger ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation ou se traduisant par une anomalie ou une malformation congénitale.

EFFET INDÉSIRABLE INATTENDU¹ :

Effet dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux définitions contenues dans la note d'information thérapeutique.

MESUSAGE :

Une utilisation non conforme aux recommandations décrites dans le résumé des caractéristiques du produit.

ABUS :

Un usage excessif intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments, accompagnés de réactions physiques ou psychologiques nocives.

3.1.3 Comment déclarer ?

La déclaration se fait à l'aide de la fiche de déclaration d'effets indésirables (cf. Annexes D) en précisant toujours le numéro de l'ATU.

En cas d'arrêt de traitement, remplir la fiche d'arrêt de traitement (cf. Annexes D).

En cas de grossesse, remplir également la fiche de signalement de grossesse (cf. Annexes D).

3.1.4 A qui déclarer ?

Déclarer à:

NOVARTIS PHARMA S.A.S.
Service de Pharmacovigilance
2 et 4 rue Lionel Terray
92500 Rueil-Malmaison

Tel. : 01.55.47.60.09 Fax : 01.55.47.68.00

e-mail : phv.phfru@novartis.com

¹ Pour déterminer le caractère attendu/inattendu d'un effet indésirable, le RCP de l'ATU de cohorte est pris comme référence

3.1.5 Quand déclarer ?

Immédiatement pour les effets indésirables graves ou inattendus.

Au décours de chacune des visites prévues par le PUT, dans les autres situations.

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 lors de la grossesse ou de l'allaitement,
- les mésusages, abus ou erreurs médicamenteuses (avérés ou potentiels).

Comment déclarer ?

Le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables, à l'aide du Guide d'utilisation* (cf. Annexe B) :

- compléter le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables, le formulaire de signalement-patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament* (cf. Annexe B)
- transmettre au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont dépend géographiquement le patient, et dont les coordonnées sont indiquées sur le formulaire.

3.3 Rôle du laboratoire NOVARTIS PHARMA S.A.S.

NOVARTIS PHARMA S.A.S. collecte les informations de pharmacovigilance recueillies par les professionnels de santé et respecte les obligations réglementaires de pharmacovigilance.

3.3.1 Transmission immédiate à l'Afssaps des effets indésirables graves (inattendus et/ou attendus) dont NOVARTIS PHARMA S.A.S. a connaissance

NOVARTIS PHARMA S.A.S. a l'obligation de transmettre immédiatement (au plus tard dans les 15 jours calendaires après sa date de réception) au CRPV chargé du suivi national et à l'Afssaps par voie électronique via eudravigilance ou par fax :

- tous les effets indésirables graves (inattendus et/ou attendus) survenus en France dont il a eu connaissance (à l'Afssaps et copie au CRPV de Fernand Vidal),
- ainsi que tout effet indésirable grave et inattendu survenu dans un pays hors Union Européenne ayant été porté à sa connaissance.

En cas d'effet indésirable grave (quel que soit le pays de survenue et son cadre d'utilisation) ou de fait nouveau susceptible d'avoir un impact sur le rapport bénéfice / risque du médicament et nécessitant d'adresser rapidement une information aux utilisateurs du médicament en ATU (médecins, pharmaciens, patients), NOVARTIS PHARMA S.A.S. contacte l'Afssaps sans délai et lui transmet tout document utile (unité ATU, unité de pharmacovigilance et unité essais cliniques de médicaments, le cas échéant).

3.3.2 Transmission des rapports périodiques de synthèse

NOVARTIS PHARMA S.A.S. établit tous les 3 mois un rapport de synthèse comprenant la description des modalités d'utilisation de RUXOLITINIB et une partie relative à la pharmacovigilance qui comprend l'ensemble des effets indésirables et toute information utile à l'évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'emploi de RUXOLITINIB.

Après validation par l'Afssaps, NOVARTIS PHARMA S.A.S. transmet tous les 3 mois le résumé de ce rapport aux médecins, aux pharmaciens concernés ainsi qu'à l'ensemble des CRPV et CAP.

Ce résumé sera également diffusé sur le site Internet de l'Afssaps.

* Ces documents sont aussi disponibles sur le site de l'afssaps : www.afssaps.fr

3.4 Rôle de l'Afssaps

L'Afssaps

- prend connaissance des informations qui lui sont transmises par NOVARTIS PHARMA S.A.S. 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 NOVARTIS PHARMA S.A.S. de tout effet indésirable grave qui lui aurait été notifié ou déclaré directement,
- valide le résumé des rapports périodiques de synthèse établi par NOVARTIS PHARMA S.A.S. avant sa diffusion par ce dernier,
- diffuse sur son site Internet (www.afssaps.fr) le RCP, la notice destinée aux patients, le PUT ainsi que les résumés des rapports de synthèse.

3.5 Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national

Le CRPV de Fernand Vidal a été désigné responsable du suivi national des effets indésirables rapportés avec RUXOLITINIB.

Il est destinataire (via NOVARTIS PHARMA S.A.S.) des effets indésirables graves transmis à l'Afssaps, des rapports périodiques de synthèse, des résumés et exerce un rôle d'expert pour l'analyse de ces documents.

4 ATU NOMINATIVES

Dans le cas d'un patient ne pouvant être traité dans le cadre de l'ATU de cohorte, le prescripteur hospitalier peut, par l'intermédiaire du pharmacien d'établissement de santé, faire une demande d'ATU nominative auprès de l'AFSSAPS.

Le médecin hospitalier remplit le formulaire Cerfa (n°10058 02) « demande d'autorisation temporaire d'utilisation nominative d'un médicament » en justifiant la demande et en précisant l'anamnèse et les traitements déjà utilisés.

Cette demande est accompagnée de la fiche de demande initiale d'accès au traitement dans le cadre de l'ATU de cohorte et du refus correspondant.

Le pharmacien remplit la partie qui lui est réservée sur le formulaire Cerfa et le transmet par fax à :

AFSSAPS Autorisations temporaires d'utilisation 143-147 bd Anatole France 93285 Saint Denis cedex Tel : 33(0) 1 55 87 36 11 Fax : 33(0) 1 55 87 36 12

ANNEXES

ANNEXE A : Résumé des Caractéristiques du Produit

ANNEXE B : Note d'information destinée au patient

ANNEXE C : Récapitulatif du circuit de mise à disposition du médicament

ANNEXES D : Fiches de suivi médical

- D1 : Fiche de demande initiale de traitement
- D2 : Fiche de suivi
- D3 : Fiche d'arrêt de traitement
- D4 : Fiche de déclaration d'effet indésirable grave ou inattendu
- D5 : Fiche de signalement de grossesse

ANNEXE A : Résumé des Caractéristiques du Produit

ANNEXE B : Note d'information destinée au patient

ANNEXE B : Note d'information destinée au patient

Dans le cas où le patient serait dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, celle-ci sera 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

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (ATU)

Ruxolitinib 5 mg, comprimé
Ruxolitinib 15 mg, comprimé
Ruxolitinib 20 mg, comprimé

Votre médecin vous a proposé un traitement par **Ruxolitinib 5 mg, 15 mg ou 20 mg, comprimé**. Cette note a pour but de vous informer afin de vous permettre d'accepter le traitement qui vous est proposé en toute connaissance de cause. Il est indispensable que vous lisiez attentivement la notice dont le texte est reproduit ci-après.

Ruxolitinib est disponible dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) dite de cohorte accordée par l'Afssaps le 28 mars 2012, dispositif qui permet sa mise à disposition précoce en France, avant son autorisation de mise sur le marché (AMM). La sécurité et l'efficacité du Ruxolitinib dans la maladie dont vous souffrez sont d'ores et déjà fortement présumées.

Ce médicament n'ayant pas encore d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), son utilisation est soumise à une procédure de surveillance étroite par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps), concernant notamment les effets gênants qu'il peut provoquer.

Votre médecin pourra éventuellement être amené à interrompre ce traitement à tout moment, pour des raisons d'inefficacité ou d'intolérance.

Il est important que vous indiquiez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou si vous avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament délivré sans ordonnance.

Confidentialité

Votre médecin devra remplir des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur la sécurité d'emploi du Ruxolitinib 5 mg, 15 mg ou 20 mg, comprimé lors de votre traitement. Toutes ces informations confidentielles seront transmises au laboratoire **NOVARTIS PHARMA S.A.S.** et pourront faire l'objet d'un traitement informatisé. Sur tout courrier vous concernant, vous ne serez identifié que par les trois premières lettres de votre nom et les deux premières lettres de votre prénom ainsi que votre date de naissance. Les informations seront régulièrement transmises à l'Afssaps qui assure une surveillance nationale de l'utilisation du Ruxolitinib avec l'aide du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de l'Hôpital Fernand Widal en charge du suivi national de ce médicament.

En application de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée dite loi « Informatique et Libertés », vous pouvez à tout moment avoir accès, par l'intermédiaire de votre médecin, aux informations informatisées vous concernant et vous pourrez user de votre droit de rectification auprès de lui.

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

**Formulaire de signalement-patient
d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament :
guide d'utilisation**

Vous avez pris un ou plusieurs médicaments et vous pensez que l'un d'entre eux peut être à l'origine d'une réaction non voulue (effet indésirable), pendant ou après votre traitement.

L'Afssaps a mis en place un formulaire, pour vous permettre de signaler cet effet indésirable et d'indiquer toutes les informations qui seront nécessaires pour son évaluation. Ce guide vous aidera à remplir le mieux possible ce formulaire. Une fois rempli, vous devrez l'envoyer au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement, et dont les coordonnées sont indiquées au dos du formulaire.

Il est indispensable que l'Afssaps et le réseau des CRPV puissent avoir accès à l'ensemble des données médicales vous concernant pour procéder à une évaluation du lien entre le médicament et l'effet indésirable que vous avez constaté. Aussi, il est important que vous puissiez joindre à ce formulaire tous documents permettant de compléter votre signalement (comptes rendus d'hospitalisation, examens complémentaires...), sachant qu'ils seront utilisés dans le respect de la confidentialité.

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. De même, si vous le souhaitez, vous pouvez prendre contact avec une association de patients agréée.

1- Informations sur le(s) médicament(s) suspecté(s)

Donnez des informations aussi précises et complètes que possible.

- Nom du médicament suspecté :

Précisez le nom exact et complet du médicament que vous avez pris, tel qu'indiqué sur l'emballage, ainsi que son dosage et la forme sous laquelle il se présente (comprimé, sirop, suppositoire, poudre pour solution buvable etc.).

Si le nom est incomplet, faux, illisible ou inconnu, il ne sera pas possible d'évaluer le lien entre l'effet indésirable et le médicament. Le signalement ne sera pas pris en compte.

Par exemple : *Médic 500 mg, comprimés*

- N° de lot :

Il s'agit d'un numéro figurant sur l'emballage du médicament, généralement à côté de la date de péremption, et qui permet de suivre le produit de sa fabrication jusqu'à son utilisation.

- Mode d'utilisation et dose utilisée :

Il est nécessaire d'indiquer la façon dont vous avez utilisé le médicament (médicament avalé, injecté, appliqué sur la peau, instillé dans l'œil...) ainsi que la posologie (par exemple, dose utilisée et nombre de prises par jour). Ceci, même s'il ne s'agit pas des conditions habituelles d'utilisation du médicament indiquées dans la notice ou prescrites par votre médecin.

- Dates de traitement : début et fin d'utilisation

Ces dates permettent d'estimer la durée d'utilisation du médicament. Certains effets indésirables ne se manifestent parfois qu'après une certaine durée de traitement. Si vous ne vous souvenez plus des dates exactes, mentionnez à minima la durée d'utilisation.

- Motif de l'utilisation :

Indiquez la raison (nature de la maladie, simple symptôme ou mesure de prévention) pour laquelle vous avez pris ce médicament.

- Autres médicaments/produits (compléments alimentaires, phytothérapie...) utilisés dans la période précédant la survenue de l'effet indésirable, qu'il s'agisse de médicaments pris ponctuellement ou tous les jours, de médicaments prescrits par un médecin, de médicaments/produits achetés de votre propre initiative ou qui étaient déjà dans votre armoire à pharmacie :

Il est important de les citer parce que :

- l'interaction entre deux médicaments ou un médicament et un complément alimentaire est parfois à l'origine d'un effet indésirable ;

- le médicament suspecté n'est pas forcément le produit réellement responsable, même si celui-ci a déjà été incriminé pour les mêmes effets indésirables ;
- la connaissance des traitements que vous suivez permet également de mieux connaître votre état de santé général, ce qui est un paramètre important pour comprendre un effet indésirable.

2- Description de l'effet indésirable

- Utilisez l'encadré pour décrire les manifestations ressenties et leur évolution (par exemple : diminution, aggravation, disparition ou persistance). Efforcez-vous d'être très descriptif (exemple : des tâches rouges sur la peau, des démangeaisons, des fourmillements, des picotements etc.) ; ne désignez pas les manifestations par des termes médicaux ou sous la forme d'un diagnostic médical SAUF si le diagnostic a été clairement posé par votre médecin (exemple : ne dites pas que « vous avez eu un eczéma » si le médecin n'a pas donné ce diagnostic et même si vous pensez qu'il s'agit bien de cela.). Outre l'effet indésirable, il faut aussi décrire ses conditions de survenue (progressivement, du jour au lendemain, après le repas etc.), les soins effectués pour le soulager, l'évolution etc. en étant si possible précis sur le déroulement des effets dans le temps.

Il est recommandé, si vous le pouvez, de joindre au formulaire de signalement tout élément supplémentaire permettant de compléter le signalement (comptes rendus d'hospitalisation, examens complémentaires...).

- Indiquez la date de survenue de l'effet indésirable

Il est important d'apprécier le délai entre l'administration du médicament et l'apparition des premières manifestations de l'effet indésirable. C'est pourquoi il vous est ensuite demandé d'indiquer le délai entre la première utilisation du médicament et la survenue de l'effet indésirable, ou bien, si vous aviez déjà arrêté le traitement lorsque l'effet indésirable est apparu, le délai entre la dernière utilisation du médicament et la survenue de l'effet indésirable.

- Durée de l'effet indésirable et évolution

L'évolution de l'effet indésirable est aussi un critère permettant de juger la responsabilité d'un médicament dans la survenue d'un effet indésirable. Il est donc utile de mentionner la durée des manifestations et leur évolution. Il est également important de signaler si vous avez arrêté le médicament ou non, et l'évolution constatée après l'éventuel arrêt du médicament (s'il s'agit d'un médicament que vous devez prendre tous les jours, n'arrêtez pas votre traitement sans consulter votre médecin).

- Conséquences sur la vie quotidienne

Il est également utile que vous précisiez si l'effet indésirable a eu des conséquences sur votre capacité à gérer vos tâches quotidiennes, à travailler, à sortir de chez vous, à mener une vie sociale normale etc.

- Si la personne présentant l'effet indésirable est un nouveau-né :

L'effet indésirable peut être lié à un médicament administré au nouveau-né lui-même ou utilisé par sa mère pendant la grossesse, ou encore lors de l'allaitement. Il est nécessaire de préciser dans quel cas de figure l'enfant a été exposé afin de réaliser une analyse adéquate.

3- Coordonnées de la personne ayant présenté l'effet indésirable et, le cas échéant, de la personne signalant l'effet indésirable (si le patient ne le signale pas lui-même)

Afin de recueillir les informations complémentaires nécessaires à la validation du signalement, vous devez indiquer vos nom et prénom. Néanmoins, sachez que ceux-ci seront considérés comme confidentiels et que seuls vos initiales, âge et sexe seront enregistrés dans la base de données nationale. Ces informations serviront uniquement à vous contacter si besoin (exemple : informations manquantes) ou à vous identifier auprès du professionnel de santé dont vous aurez indiqué les coordonnées. Dans cette perspective, votre date de naissance ou votre âge, votre sexe, ainsi que votre code postal, sont des informations indispensables.

4- Coordonnées du médecin ayant constaté l'effet indésirable, du médecin traitant de la personne ayant présenté l'effet indésirable ou encore de tout autre professionnel de santé pouvant confirmer la survenue de l'effet indésirable

Si le médecin qui a prescrit le médicament suspecté n'est pas le même que celui qui a pris en charge l'effet indésirable, ce sont les coordonnées de ce dernier qu'il faut donner en priorité.

Les coordonnées du professionnel de santé sont également considérées comme confidentielles et ne sont donc pas enregistrées dans la base de données nationale.

**SIGNALEMENT-PATIENT D'EFFET(S)
INDESIRABLE(S)
LIE(S) A UN MEDICAMENT**

Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la Loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, les CRPV et l'Afssaps travailleront à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette fiche. Par ailleurs, toute personne concernée par ce signalement dispose, auprès du CRPV territorialement compétent, d'un droit d'accès lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données erronées, incomplètes ou équivoques.

Date :

- Ce formulaire est destiné à recueillir des informations sur tout effet indésirable (c'est-à-dire toute manifestation nocive non voulue), que vous suspectez d'être lié à la prise d'un médicament.
- Il est fortement recommandé de vous rapprocher du professionnel de santé qui a prescrit ou conseillé le médicament, ou encore de celui qui a constaté l'effet indésirable, ceci pour l'informer de votre démarche et, le cas échéant, qu'il puisse confirmer l'effet indésirable et vous conseiller sur la conduite à tenir.
- Pour que votre signalement puisse être pris en compte, il est indispensable que soient indiqués au minimum le nom du médicament suspecté, la nature de l'effet indésirable, ainsi que l'âge, le sexe et le code postal de la personne ayant présenté ledit effet.
- Vous pouvez remplir cette fiche, vous-même directement ou via une association de patients, et l'adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement (coordonnées au verso).
- Afin que votre signalement puisse être évalué au mieux, il est important d'y joindre toute copie de pièce médicale se rapportant à l'effet indésirable (résultats d'examens, compte rendu d'hospitalisation etc.).
- Il est important d'indiquer au verso de cette fiche les coordonnées du professionnel de santé, que le CRPV, s'il le juge utile, pourra contacter pour obtenir des informations médicales complémentaires nécessaires au traitement de votre signalement.

MEDICAMENT SUSPECTE¹

Nom	N° lot	Mode d'utilisation (voie nasale, application sur la peau...)	Dose utilisée /jour	Début d'utilisation (jj/mm/aa)	Fin d'utilisation (jj/mm/aa)	Motif de l'utilisation

AUTRE(S) MEDICAMENT(S) UTILISE(S) SIMULTANEMENT¹

¹ : si vous utilisez d'autres médicaments, vous pouvez continuer la liste sur une feuille annexe

EFFET(S) INDESIRABLE(S)

Description de l'effet indésirable et de son évolution :

Coordonnées des Centres Régionaux de Pharmacovigilance :

Département de résidence	Adresse CRPV	Adresse e-mail
02, 60, 80	AMIENS : CRPV CHU Hôpital Sud 80054 Amiens	pharmacovigilance@chu-amiens.fr
49, 53, 72	ANGERS : CRPV CHRU 4, rue Larrey 49033 Angers Cedex 1	pharmacovigilance@chu-angers.fr
25, 39, 70, 90	BESANCON : CRPV CHR 2, Place St-Jacques Br L 25030 Besançon Cedex	pharmacovigilance@chu-besancon.fr
24, 33, 40, 47, 64, 97, 98	BORDEAUX : CRPV Hôpital Pellegrin 33076 Bordeaux Cedex	pharmacovigilance@pharmaco.u-bordeaux2.fr
29, 56	BREST : CRPV CHU Hôpital de la Cavale Blanche Bd Tanguy Prigent 29609 Brest Cedex	crpv.brest@chu-brest.fr
14, 50, 61	CAEN : CRPV CHRU Avenue de la Côte de Nacre 14033 Caen Cedex	pharmacovigilance@chu-caen.fr
03, 15, 43, 63	CLERMONT-FERRAND : CRPV CHU 58, rue Montalembert BP 69 63003 Clermont-Ferrand Cedex 1	pharmacovigilance@chu-clermontferrand.fr
21, 58, 71, 89	DIJON : CRPV Pôle des Pathologies lourdes-Vigilances 10, Bd Maréchal de Lattre de Tassigny BP 77908 21079 Dijon Cedex	pharmacovigilance@chu-dijon.fr
38	GRENOBLE : CRPV CHRU BP 217 38043 Grenoble Cedex	pharmacovigilance@chu-grenoble.fr
59, 62	LILLE : CRPV CHRU Place de Verdun 59045 Lille Cedex	crpv@chru-lille.fr
19, 23, 36, 87	LIMOGES : CRPV CHRU 2, av. Martin Luther King 87042 Limoges Cedex	pharmacovigilance@chu-limoges.fr
01, 07, 26, 69, 73, 74	LYON : CRPV 162, av. Lacassagne Br A 69424 Lyon Cedex 3	thierry.vial@chu-lyon.fr
04, 2A, 2B, 13, 84	MARSEILLE : CRPV Hôpital Salvator 249, Bd Ste-Marguerite BP 51 13274 Marseille Cedex 9	marie-josephe.jean-pastor@ap-hm.fr
11, 30, 34, 48, 66	MONTPELLIER : CRPV Hôpital Lapeyronie 371, av. du Doyen G. Giraud 34295 Montpellier Cedex 5	pharmacovigilance@chu-montpellier.fr
54, 55, 57, 88	NANCY : CRPV Hôpital Central 29, av. Maréchal de Lattre de Tassigny 54035 NANCY Cedex	crpv@chu-nancy.fr
44, 85	NANTES : CRPV CHR Hôtel-Dieu 9, quai Moncousu 44093 Nantes Cedex 01	pharmacovigilance@chu-nantes.fr
06, 06, 83, MONACO	NICE : CRPV Hôpital de Cimiez 4, av. Reine Victoria BP 1179 06003 Nice Cedex 1	pharmacovigilance@chu-nice.fr
75 (1, 14, 15, 16), 92	PARIS HEGP : CRPV HEGP 20-40, rue Leblanc 75908 Paris Cedex 15	crpv.hegp@egp.aphp.fr
77, 94	PARIS HENRI MONDOR : CRPV Hôpital Henri Mondor 51, av. Maréchal de Lattre de Tassigny 94010 Créteil Cedex	pharmacovigilance.henri-mondor@hmn.aphp.fr
75 (2, 9, 10, 17, 18, 19), 78, 95	PARIS FERNAND-WIDAL : CRPV Hôpital Fernand Widal 200, rue du faubourg St-Denis 75475 Paris Cedex 10	pharmacovigilance.fwd@lrp.ap-hop-paris.fr
75 (5, 8, 13), 28	PARIS PITIE-SALPETRIERE : CRPV CHU Pitié-Salpêtrière 47, Bd de l'Hôpital 75651 Paris Cedex 13	pharmacovigilance@psl.aphp.fr
75 (3, 4, 11, 12, 20), 93	PARIS SAINT-ANTOINE : CRPV CHU St-Antoine 184, rue du faubourg St-Antoine 75571 Paris Cedex 12	michel.biour@chusa.jussieu.fr
75 (6, 7), 91	PARIS SAINT-VINCENT DE PAUL : CRPV Gpe Hospitalier Cochin - St-Vincent de Paul 82, av. Denfert Rochereau 75014 Paris	pvigilance.bavoux@svp.ap-hop-paris.fr
16, 17, 79, 86	POITIERS : CRPV CHRU Pav. Le Blaye Secteur Nord N°6 BP 577 86021 Poitiers Cedex	pharmaco.chu@chu-poitiers.fr
8, 10, 51, 52	REIMS : CRPV Hôpital Robert Debré Av. du Général Koenig 51092 Reims Cedex	pharmacovigilance@chu-reims.fr
22, 35	RENNES : CRPV CHRU 2, rue Henri Le Guilloux 35033 Rennes Cedex 9	pharmacovigilance@chu-rennes.fr
27, 76	ROUEN : CRPV CHU Hôpital Charles Nicolle 76031 Rouen Cedex	pharmacovigilance@chu-rouen.fr
42	SAINT-ETIENNE : CRPV CHU Hôpital Nord Br A Niv.0 42055 Saint-Etienne Cedex 02	pharmacovigilance@chu-st-etienne.fr
67, 68	STRASBOURG : CRPV Hôpital Civil 1, place de l'Hôpital BP 426 67091 Strasbourg Cedex	pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr
9, 12, 31, 32, 46, 65, 81, 82	TOULOUSE : CRPV CHU Faculté de Médecine 37, allées Jules Guesde 31000 Toulouse	pharmacovigilance.toulouse@cict.fr
18, 37, 41, 45	TOURS : CRPV CHRU 2, Bd Tonnelié 37044 Tours Cedex 09	crpv@chu-tours.fr

NB : Le signalement que vous effectuez à l'aide de cette fiche ne peut en aucun cas se substituer à une consultation médicale. En cas de doute sur les symptômes ressentis, leur évolution ou simplement pour avoir plus d'informations, il faut en parler à votre médecin. Le signalement n'a pas pour objectif d'obtenir une réparation ou conséquences de l'effet indésirable, mais de contribuer à la surveillance des risques liés aux médicaments. Pour en savoir plus sur le système national de pharmacovigilance, consultez le site www.afssaps.fr, rubrique « Activités », sous-rubrique « Pharmacovigilance ».

ANNEXE C : Récapitulatif du circuit de mise à disposition du médicament

ANNEXE C : Récapitulatif du circuit de mise à disposition du médicament

1/ Le médecin doit :

- prendre connaissance du Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations,
- vérifier l'indication de l'ATU de cohorte,
- vérifier l'absence de contre-indication,
- compléter la fiche de demande d'accès au traitement par ruxolitinib et la transmettre au pharmacien de son établissement qui la valide et l'envoie à NOVARTIS PHARMA S.A.S. (Appendice D1).

NOVARTIS PHARMA S.A.S.

Cellule ATU

2 et 4 rue Lionel Terray
92500 Rueil-Malmaison

Tel. : 01.55.47.68.15

Fax : 01.55.47.65.15

2/ NOVARTIS PHARMA S.A.S. vérifie et valide la demande et informe le médecin et le pharmacien si cette demande rentre dans les critères d'attribution de l'ATU de cohorte. En cas d'avis défavorable, le refus sera notifié et justifié auprès du prescripteur/pharmacien.

3/ En cas d'approbation, le médecin/pharmacien se verront notifier l'approbation et un numéro ATU sera attribué au patient.

4/ Le pharmacien formalisera la commande par écrit pour une durée maximale de 3 mois, prenant en compte la posologie, et l'adressera à :

NOVARTIS PHARMA S.A.S.

Service Commercial

2 et 4 rue Lionel Terray
92500 Rueil-Malmaison

Fax : 01.55.47.62.00

5/ Après utilisation pour une durée de 3 mois, le médecin doit compléter la fiche de suivi (Annexe D.2.) de traitement via le pharmacien de l'établissement qui commandera de nouveau le produit pour une durée de 3 mois si le prescripteur décide de poursuivre le traitement.

NOVARTIS PHARMA S.A.S.

Service Commercial

2 et 4 rue Lionel Terray
92500 Rueil-Malmaison

Fax : 01.55.47.62.00

ANNEXES D : Fiches de suivi médical

D 1 : Fiche de demande initiale de traitement

D 2 : Fiche de suivi de traitement

D 3 : Fiche d'arrêt de traitement

D 4 : Fiche de déclaration d'effet indésirable grave ou inattendu

D 5 : Fiche de signalement de grossesse

Fiche de demande initiale de traitement

ATU de cohorte Ruxolitinib 5 mg, 15 mg, 20 mg, comprimé

FICHE DE DEMANDE INITIALE DE TRAITEMENT

Nom et adresse du médecin prescripteur (cachet) : Date : _____ Signature : _____		Initiales patient : [] [] [] [] - [] [] [] Date de naissance : [] [] [] [] [] [] [] [] (JJ/MM/AA) Sexe : ☐ Masculin ☐ Féminin
Nom et adresse du pharmacien de l'établissement : Date : _____ Signature : _____		Poids : _____ kg

1) Histoire de la maladie:

- Myélofibrose primitive* ☐
- Myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez* ☐
- Myélofibrose secondaire à une thrombocytémie essentielle* ☐

Date de diagnostic de la myélofibrose : [] [] [] [] [] [] [] []

- **Patient incluible dans l'essai clinique CINC424A2201* Oui ☐ Non ☐
 Si non, pourquoi ?.....

2) Traitements antérieurs de la myélofibrose:

	Oui	Non	Date de début (mm/aaaa)	Durée du traitement	Motif de l'arrêt
Hydroxyurée					
Thalidomide					
Autres Imids (précisez)					
Pipobroman					
Splénectomie					
Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques					
Interférons/ Peginterférons					
Autres					

3) Traitements de la myélofibrose actuellement en cours :

.....

4) Score IPSS intermédiaire 2 ou élevé ?

☐ Oui ☐ Non

5) Existe-t-il une indication d'allogreffe ?

☐ Oui ☐ Non

6) Existe-t-il une intolérance au lactose ?

☐ Oui ☐ Non

ATU de cohorte Ruxolitinib 5 mg, 15 mg, 20 mg, comprimé

FICHE DE DEMANDE INITIALE DE TRAITEMENT

Initiales patient : | | | | - | | | |

6) Examen clinique

Statut ECOG ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4☐ Sueurs nocturnes☐ Amaigrissement☐ Prurit☐ Asthénie☐ Douleurs abdominales ou inconfort☐ Autres (préciser).....☐ Douleur musculaire ou osseuseSplénomégalie ☐ Oui ☐ Non

Taille de la rate (mesurée sous le rebord costal gauche) : _____ cm

7) Examens biologiques :

	Date*	Valeur / Unité	Normes laboratoire
Taux de neutrophiles			
Taux de plaquettes			
Hémoglobine			
ASAT			
ALAT			
Phosphatase alcaline			
Gamma GT			
Autres			

* dernier bilan datant de moins d'un mois

Rappel : numération tous les 15 jours pendant les 2 premiers mois, puis 1 fois par mois (et en cas de modification de la dose)

Traitement par Ruxolitinib

Posologie envisagée : _____ mg x 2 /jour

Traitement(s) concomitant(s) en cours*

Nom	posologie

*en dehors du traitement de la myélofibrose

ENCADRE RESERVE A NOVARTIS PHARMA S.A.S. :

Novartis Pharma S.A.S. accepte la demande :

Oui ☐

Initiales Nom: | | | | Initiales Prénom : | | | | Date de naissance :/...../.....

N° d'ATU octroyé pour ce patient :

Non ☐ Raisons du refus:

Rueil Malmaison, le :/...../..... Signature :

A retourner par fax à NOVARTIS PHARMA S.A.S. Tel: 01 55 47 68 15 / Fax: 01 55 47 65 15

Fiche de suivi de traitement

ATU de cohorte Ruxolitinib 5 mg, 15 mg, 20 mg, comprimé

FICHE DE SUIVI DE TRAITEMENT (à compléter tous les 3 mois)

Nom et adresse du médecin prescripteur (cachet) :		Initiales patient : -	
Date : Signature		Date de naissance : (JJ/MM/AA)	
Nom et adresse du pharmacien de l'établissement :		Sexe : ☐ Masculin ☐ Féminin	
Date : Signature :		Poids : kg	
		Date de visite	

INFORMATION SUR LE TRAITEMENT PAR RUXOLITINIB

1) Patient actuellement sous traitement

Posologie : mg x 2/ jour

Date de début de traitement | | | | | | | |

➤ Y a-t-il eu une modification de la posologie depuis la dernière visite du traitement ? Oui ☐ Non ☐Si oui, précisez : Augmentation ☐ Diminution ☐ Arrêt temporaire du traitement ☐

Pourquoi ?.....

Date de la modification.....

➤ Y a-t-il eu apparition d'un effet indésirable ? Oui ☐ Non ☐

Si oui, veuillez lister tout effet indésirable pour lequel vous suspectez une relation avec Ruxolitinib :

Codes pour référence	
Intensité	Action(s) entreprise(s)
1. Légère	0. Pas d'action
2. Modérée	1. Modification posologique ou interruption temporaire du traitement
3. Sévère	2. Interruption définitive du traitement à l'essai à cause de cet effet indésirable
	3. Traitement médicamenteux concomitant pris
	4. Traitement non médicamenteux instauré
	5. Hospitalisation / Prolongation d'hospitalisation

Effet indésirable • un seul par case • terminologie médicale précise	Dates			Intensité (un code seulement)	Action(s) entreprise(s) (un ou plusieurs codes)	Effet indésirable grave ou inattendu*	
	date de début (JJ/MM/AA)	en cours ☐	date de fin (JJ/MM/AA)			Grave	Inattendu
		☐				☐	☐
		☐				☐	☐
		☐				☐	☐
		☐				☐	☐

* En cas d'effet indésirable grave ou inattendu, compléter la « Fiche de déclaration d'effet indésirable grave ou inattendu » (voir Annexe D4) et la faxer dans les 24 heures au plus tard à la Pharmacovigilance de Novartis Pharma S.A.S.

ATU de cohorte Ruxolitinib 5 mg, 15 mg, 20 mg, comprimé

FICHE DE SUIVI DE TRAITEMENT

Initiales patient : | | | | - | | | |

6) Examen clinique

Statut ECOG

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4☐ Sueurs nocturnes☐ Prurit☐ Douleurs abdominales ou inconfort☐ Douleur musculaire ou osseuse☐ Amaigrissement☐ Asthénie☐ Autres
(préciser).....

Evolution des signes cliniques :

Aggravation :

oui ☐ non ☐

Stabilisation

oui ☐ non ☐

Amélioration :

oui ☐ non ☐

Disparition des symptômes

oui ☐ non ☐

Splénomégalie :

oui ☐ non ☐Taille de la rate (mesurée sous le rebord costal gauche) : ____ cm Diminution ☐ Oui ☐ Non

7) Examens biologiques :

	Date*	Valeur / Unité	Normes laboratoire
Taux de neutrophiles			
Taux de plaquettes			
Hémoglobine			
ASAT			
ALAT			
Phosphatase alcaline			
Gamma GT			
Autres			

* dernier bilan

Rappel : numération tous les 15 jours pendant les 2 premiers mois, puis 1 fois par mois (et en cas de modification de la dose)

Poursuite de traitement par Ruxolitinib

Posologie envisagée : _____ mg x 2 /jour

Traitement(s) concomitant(s) en cours*

Nom	posologie

*en dehors du traitement de la myélofibrose

ENCADRE RESERVE A NOVARTIS PHARMA S.A.S. :

Novartis Pharma S.A.S. accepte la demande :

Oui ☐

Initiales Nom: | | | | Initiales Prénom : | | | | Date de naissance :/...../.....

Non ☐ Raisons du refus:

Rueil Malmaison, le :/...../..... Signature :

A retourner par fax à NOVARTIS PHARMA S.A.S. Tel: 01 55 47 68 15 / Fax: 01 55 47 65 15

Fiche d'arrêt de traitement

ATU de cohorte Ruxolitinib 5 mg, 15 mg, 20 mg comprimé

FICHE D'ARRÊT DE TRAITEMENT

Nom et adresse du médecin prescripteur (cachet) : Date : Signature :	Initiales patient : - Date de naissance : (JJ/MM/AA) Sexe : ☐ Masculin ☐ Féminin Poids : Date de visite
--	--

Informations concernant l'arrêt du traitement par le Ruxolitinib

Date de début de traitement : | | | | | | | | (JJ/MM/AA)

Date de la dernière prise : | | | | | | | | (JJ/MM/AA)

Posologie à l'arrêt : _____ mg x 2 /jour

Raison principale de l'arrêt du traitement (une seule réponse possible) :

- ☐ Effet thérapeutique non satisfaisant
☐ Progression de la maladie
☐ Souhait du patient d'interrompre le traitement
☐ Patient perdu de vue - date dernière visite : | | | | | | | | (JJ/MM/AA)
☐ Effet indésirable lié au ruxolitinib ⁽¹⁾
☐ Décès
 préciser la date : | | | | | | | | (JJ/MM/AA)
 décès suspecté être lié au traitement par ruxolitinib : ☐ Oui⁽¹⁾ ☐ Non
☐ Grossesse⁽²⁾
☐ Autre raison : _____

⁽¹⁾ Si l'effet indésirable possiblement lié à Ruxolitinib est grave ou inattendu, compléter la « Fiche de déclaration d'effet indésirable grave ou inattendu » (Annexe D4) et la faxer dans les 24 heures au plus tard à la Pharmacovigilance de Novartis Pharma S.A.S.

Est considéré comme **un effet indésirable grave**, tout effet :

- létal
- ou susceptible de mettre la vie en danger
- ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable
- ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation
- ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale
- ou médicalement significatif

Est considéré comme **un effet indésirable inattendu**, tout effet dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux définitions contenues dans la note d'information thérapeutique.

⁽²⁾ Si la patiente a débuté une grossesse, compléter la « Fiche de signalement de grossesse » (Annexe D5)

ATU de cohorte Ruxolitinib 5 mg, 15 mg, 20 mg, comprimé

FICHE D'ARRÊT DE TRAITEMENT

Initiales patient : |_|_|_| - |_|_|_|

Informations sur les derniers examens

1) Examen clinique :Statut ECOG ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4

Symptômes de la maladie :

- ☐ Aucun
- ☐ Sueurs nocturnes
- ☐ Prurit
- ☐ Douleurs abdominales ou inconfort
- ☐ Douleur musculaire ou osseuse
- ☐ Amaigrissement
- ☐ Asthénie
- ☐ Autres (préciser).....

Evolution des signes cliniques :

Aggravation : oui ☐ non ☐

Stabilisation : oui ☐ non ☐

Amélioration : oui ☐ non ☐

Disparition des symptômes : oui ☐ non ☐

Splénomégalie : oui ☐ non ☐

Taille de la rate (mesurée sous le rebord costal gauche) : _____ cm

Diminution de la taille de la rate : oui ☐ non ☐

2) Examens biologiques :

	Date*	Valeur / Unité	Norme laboratoire
Taux de neutrophiles			
Taux de plaquettes			
Hémoglobine			
ASAT			
ALAT			
Phosphatase alcaline			
Gamma GT			
Autres			

*dernier bilan

ANNEXE D.4

Fiche de déclaration d'effet indésirable grave ou inattendu
(*Serious or Unexpected Adverse Event Report Form*)



Compassionate Use Program in FRANCE (ATU)
SERIOUS OR UNEXPECTED ADVERSE EVENT Fax Cover Sheet

To: PHARMACOVIGILANCE NOVARTIS FRANCE: FAX N° 01 55 47 67 00

Name and address of the prescribing physician:

Name : _____

Adresse : _____

Fax number : _____

Phone number : _____

Study Name	CINC424AFRATU
N° ATU de cohorte (granted by Health Authorities)	
Patient Number (granted by Novartis)	____
Patient's Initials (NAME 3 first letters – First name 2 first letters)	____ - ____

Serious AE :	☐ Yes (at least one event) /	☐ No
Unexpected AE :	☐ Yes (at least one event) /	☐ No
Suspected causality	☐ No (for all the serious or unexpected events)	
Relationship between study treatment and event(s)	☐ Yes or unknown (for at least one serious or unexpected events)	

NOV

Adverse Event Report Form for Compassionate Use Program (CUP) in France (ATU)

Study Information

1.	Country:	FRANCE
	Study ID:	CINC424AFRATU
	N° ATU de cohorte	
	Indication:	
2.	Initial report:	☐
	Follow-up:	☐ <i>Recurrent events or complications of a previously reported event should be reported as follow-up</i>
3.	Argus case ID:	(if known , to be completed by Novartis)

Subject Information

4.	Subject N°	
	Subject Initials:	(NAME 3 first letters – First name 2 first letters)
	Date of Birth:	Age:
	Sex:	
	Weight:	kg
	Height:	cm

5. Medical history relevant to the SAE including concurrent and pre-existing conditions (please provide dates):

Condition	Onset date			Ongoing at time of SAE?	If no, End date		
	dd	mon	yyyy		dd	mon	yyyy
				☐ yes ☐ no			
				☐ yes ☐ no			
				☐ yes ☐ no			
				☐ yes ☐ no			
				☐ yes ☐ no			

Please fax this form to:
PHARMACOVIGILANCE NOVARTIS FRANCE : FAX N°01 55 47 67 00

NOV	Adverse Event Report Form for Compassionate Use Program (CUP) in France (ATU)	Study ID:	CINC424AFRATU	Subject ID:	
				Initials:	

Study Treatment Information

6.	Study treatment (or state if blinded / run in phase / screening)	Treatment dates		Dosage amount, unit, route, frequency (e.g. 20mg oral bid) for blinded titration studies please specify the study treatment level	Action taken 1. Study treatment continued unchanged 2. Study treatment withdrawn** 3. Study treatment dose reduced** 4. Study treatment dose increased** 5. Study treatment interrupted** 6. Unknown ** please specify dates below (and provide dose changes as a separate entry)	Mark (x) if event improved after treatment withdrawal or dose decreased	Mark (x) if study treatment restarted	Date study treatment restarted	Mark (x) if event reoccurred
		date dose first received	date this dose last taken prior to SAE						
		dd mon yyyy	dd mon yyyy		1-6 dd mon yyyy			dd mon yyyy	

Relevant concomitant medication excluding those used to treat the SAE

7.	Treatment name	Reason for use	Treatment dates		Dosage amount, unit, route, frequency (e.g. 20mg oral bid)	Action taken 1. Medication continued unchanged 2. Medication withdrawn** 3. Medication dose reduced** 4. Medication dose increased** 5. Medication interrupted** 6. Unknown ** please specify dates below (and provide dose changes as a separate entry)
			date dose first received	date this dose last taken prior to SAE		
			dd mon yyyy	dd mon yyyy		1-6 dd mon yyyy

PLEASE FAX THIS FORM TO PHARMACOVIGILANCE NOVARTIS FRANCE: FAX N°01 55 47 67 00

NOV	Adverse Event Report Form for Compassionate Use Program (CUP) in France (ATU)	Study ID:	CINC424AFRATU	Subject ID:	
				Initials:	

Information on Serious Adverse Event(s)

8. Serious Adverse Event specify diagnosis, if possible, otherwise note key signs and symptom(s) Please note that if any of the symptoms of the diagnosis are indicative of a greater severity or are a change in the expected nature of the diagnosis please also report these	Mark (x) if diagnosis	Seriousness criteria (see below, enter all that apply)	Onset date	Outcome	Is there a reasonable possibility that the study treatment caused the event?	Is there a reasonable possibility that any other medications contributed to the event?	Other possible contributory factors:
			dd mon yyyy	1-7 dd mon yyyy	Y/N Treatment Name	Y/N Treatment Name	1-7 Specify

Seriousness criteria
 NS. Non serious,
 1. Death, 2. Life threatening, 3. Involved or prolonged inpatient hospitalization, 4. Results in persistent or significant disability/incapacity, 5. Congenital anomaly/birth defect.
 6. Medically significant event (For definition please refer to SAE Quick Reference Guide)

* Please note that progression of study indication should usually be assessed as not suspected because the event occurred in spite of study treatment administration

9. Please provide rationale for causality assessment to study treatment

PLEASE FAX THIS FORM TO NOVARTIS PHARMACOVIGILANCE NOVARTIS FRANCE: FAX N°01 55 47 67 00

NOV	AE Report Form for Compassionate Use Program in France	Study ID:	CINC424AFRATU	Subject ID:	
				Initials:	

10. Description of the event(s) including all hospitalization start and stop dates

--

11. If subject died, was an autopsy performed? ☐ Yes* ☐ No ☐ Unknown *If yes, date of autopsy

dd	mon	yyyy
----	-----	------

Please provide the primary cause of death and any relevant findings as determined by the autopsy, if performed, in section 8

Treatment of the reported event(s)

12. Treatment dates

Details of drug & non-drug treatment	Start			Stop			Dosage (amount, unit, route, frequency) (e.g. 20mg oral bid)
	dd	mon	yyyy	dd	mon	yyyy	

Laboratory, test or scan data relevant to the reported SAE

13.

Date			Test	Results (with units)	Normal values	CTCAE grade*
dd	mon	yyyy				

*if CTCAE grade 4 or above, or considered to be serious for any other reason, please also list in section 8

14. Comments on laboratory and test data findings

--

PLEASE FAX THIS FORM TO PHARMACOVIGILANCE NOVARTIS PHARMA: FAX N°01 55 47 67 00

NOV	AE Report Form for Compassionate Use Program in France	Study ID:	CINC424AFRATU	Subject ID:	
				Initials:	

15. Please provide additional information from any previous section here.

Please do not attach discharge summaries, copies of medical records or examination results unless specifically requested.

Reporter Information

16. Name and address of investigator/reporter (please print)

Prescribing Physician name				Address	
Reporter name (if different)					
	Title	First name	Last name		
Tel					
Fax					
Signature				Date of signature	dd mon yyyy

Thank you very much for your co-operation in this matter
Please fax the completed form to your local DS&E office

For office use only	Manufacturer Receipt Date:	dd mon yyyy
	Local reference number:	

PLEASE FAX THIS FORM TO PHARMACOVIGILANCE NOVARTIS FRANCE: FAX N°01 55 47 67 00

ANNEXE D.5

Fiche de signalement de grossesse

ATU de cohorte numéro : _____ Ruxolitinib 5 mg, 15 mg, 20 mg, comprimé <u>PREGNANCY REPORT</u>		<b style="color: blue;">DO NOT SEND SOURCE DOCUMENTS unless requested to do so SUMMARISE ALL PERTINENT INFORMATION FROM HEALTH RECORDS ON THIS FORM
Name & address of the prescribing physician :	Patient Initials : - (NAME 3 first letters– first name 2 first letters) N°patient :	

PREGNANCY REPORT								Page 1 of 3
1. REPORT TYPE: ☐ Initial ☐ Follow-up								
I. MATERNAL INFORMATION								
2. DATE OF BIRTH day month year 		3. AGE yrs./mo. 		4. HEIGHT cm 		5. WEIGHT kg 		
6. Date of Last Menstrual Period : day month year				7. Expected Date of Delivery day month year				
8. Pregnancy started while on contraceptives ☐ Yes ☐ No				9. If yes, which method of contraception :				
II. HISTORY OF THE MOTHER								
10. PATIENTS PAST MEDICAL HISTORY (include information on familial disorders, known risk factors or conditions that may affect the outcome of the pregnancy e.g. alcohol, smoking, other substance consumption, hypertension, eclampsia, diabetes including gestational, infections during pregnancy, environmental or occupational exposure that may pose a risk factor). (use page 3 if needed)								
11. PREVIOUS OBSTETRIC HISTORY – provide details on all previous pregnancies below, including abortion or stillbirth (use page 3 if								
	Gestation week	Outcome including any abnormalities						
1								
2								
3								
4								
III. DRUG INFORMATION								
12. DRUGS TAKEN BY THE MOTHER : please list the Novartis drug(s) first and all other therapies taken prior to or during pregnancy								
Drug Names	Daily Dose	Route	Treatment Dates		Indication	(specify week of pregnancy)		
			Start	Stop		Start	Stop	
13. DATE OF THIS REPORT day month year 			14. DATE MANUFACTURER NOTIFIED day month year 					
NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER						Novartis Pharma S.A.S. 2&4, rue Lionel Terray - BP 308 92506 RUEIL MALMAISON CEDEX		
FORMULAIRE A ENVOYER A LA PHARMACOVIGILANCE NOVARTIS : FAX N°01 55 47 68 00								

ATU de cohorte numéro : _____
Ruxolitinib 5 mg, 15 mg, 20 mg, comprimé

PREGNANCY REPORT

DO NOT SEND SOURCE DOCUMENTS unless requested to do so

SUMMARISE ALL PERTINENT INFORMATION FROM HEALTH RECORDS ON THIS FORM

Name & address of the prescribing physician :

Patient Initials : | | | | - | | | |
(NAME 3 first letters– first name 2 first letters)

N°patient : | | | | | | | |

PREGNANCY REPORT

Page 2 of 3

IV. PREGNANCY INFORMATION

15. PREGNANCY INFORMATION & PRENATAL INFORMATION

- Is this a pregnancy after medically assisted fertilization? ☐ No ☐ Yes
- Is this a multiple pregnancy? ☐ No ☐ Yes
- Is this a high risk pregnancy? ☐ No ☐ Yes

If yes, close monitoring was it done as amniocentesis, ultrasound, a study of foetal blood, maternal serum AFP, amniotic fluid analysis or other monitoring? (use page 3 if needed) ☐ No ☐ Yes ☐ Not known

If Yes, specify test date and results :

16. PREGNANCY OUTCOME

• **Delivery**

- ☐ Normal ☐ Forceps/Ventouse ☐ Caesarean section

Maternal complications or problems related to birth: _____

• **Abortion**

- ☐ Therapeutic ☐ Planned ☐ Spontaneous Please, specify reason and any abnormalities (if known) _____
☐ Unspecified _____

Date of abortion/delivery day month year
at week | | | | | | | |

17. MATERNAL PREGNANCY ASSOCIATED EVENTS

If the mother experiences a serious adverse drug reaction (ADR) during a pregnancy, please complete a SAE form and submit as requested.

V. CHILD INFORMATION

18. Neonate

- ☐ Normal ☐ Abnormal ☐ Stillbirth please specify any abnormalities: _____

For additional information, please use page 3.

Sex	Apgar Scores	Height	Weight	Head circumference
☐ Male	1 min.			
☐ Female	5 mins.	cm	kg	cm
	10 mins.			

VI. ASSESSMENT OF PREGNANCY OUTCOME AND CAUSALITY

19. SERIOUSNESS CRITERIA

- ☐ Non Serious
☐ Mother died day month year ☐ Stillbirth / Neonate died day month year
☐ Involved or prolonged inpatient hospitalisation ☐ Life-threatening
☐ Results in persistent or significant disability/incapacity

Other Seriousness Criteria: ☐ Congenital anomaly/birth defect ☐ Other significant medical events

20. ASSESSMENT OF CAUSALITY : In case of abnormal pregnancy or unexpected pregnancy, please indicate the relationship between pregnancy outcome and Novartis drug : ☐ NOT SUSPECTED ☐ SUSPECTED

21. NAME, ADDRESS AND TELEPHONE NUMBER OF REPORTER

Signature: _____

22. REPORTING DATE BY PHYSICIAN/PERSON REPORTING PREGNANCY

day month year
| | | | | | | |

FORMULAIRE A ENVOYER A LA PHARMACOVIGILANCE NOVARTIS : FAX N°01 55 47 68 00

ATU de cohorte numéro : _____
Ruxolitinib 5 mg, 15 mg, 20 mg, comprimé
PREGNANCY REPORT

**DO NOT SEND SOURCE
DOCUMENTS** unless
requested to do so

SUMMARISE ALL PERTINENT
INFORMATION FROM HEALTH RECORDS
ON THIS FORM

Name & address of the prescribing physician :

Patient Initials : | | | | - | | | |
(NAME 3 first letters– first name 2 first letters)

N°patient : | | | | | | | |

PREGNANCY REPORT

Page 3 of 3

FOR ADDITIONAL INFORMATION:

21. NAME, ADDRESS AND TELEPHONE NUMBER OF REPORTER

Signature:

22. REPORTING DATE BY PHYSICIAN/PERSON REPORTING
PREGNANCY day month year

| | | | | | | |

FORMULAIRE A ENVOYER A LA PHARMACOVIGILANCE NOVARTIS : FAX N°01 55 47 68 00