

ATU NOMINATIVE

**PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE
ET DE RECUEIL D'INFORMATIONS****BELEODAQ 500 mg, poudre pour solution pour perfusion
(belinostat)**

Janvier 2021 - Version 4

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) 143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex mail : atu@ansm.sante.fr	<u>Titulaire de l'autorisation temporaire d'utilisation</u> ACROTECH BIOPHARMA LLC 279 Princeton Hightstown Road suite 103 East Windsor, NJ 08520 USA Tél : +1 866-850-2876 email : drugsafety@acrotechbiopharma.com pharmacovigilance@aurobindo.com
	<u>Distributeur</u> CLINIGEN Tel : +44 (0) 1283 494 340 Tel: (Equipe française régionale) +44 (0) 800 903406 Fax: (Equipe française régionale) +44 (0) 805 109994 email: medicineaccess@clinigengroup.com

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 pour l'obtention d'une ATU nominative	4
2.1.2	Suivi médical des patients	4
2.1.3	Arrêt de traitement	5
2.2	Rôle du pharmacien d'établissement de santé	5
2.3	Rôle de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des Produits de Santé (ANSM)	6
2.4	Rôle du laboratoire ACROTECH BIOPHARMA LLC	6
3	PHARMACOVIGILANCE	7
3.1	Rôle des professionnels de santé	7
3.1.1	Qui déclare ?	7
3.1.2	Que déclarer ?	7
3.1.3	Quand déclarer ?	7
3.1.4	Comment déclarer ?	7
3.1.5	A qui déclarer ?	7
3.2	Rôle des patients et/ou des associations de patients	7
3.3	Rôle du laboratoire ACROTECH BIOPHARMA LLC	7
3.3.1	Transmission immédiate à l'ANSM des effets indésirables dont ACROTECH BIOPHARMA LLC a connaissance	7
3.3.2	Transmission des rapports périodiques de synthèse	8
3.4	Rôle de l'ANSM	8
3.5	Rôle du CRPV désigné responsable du suivi de l'ATU	8
4	RESUME DES POINTS DE CONTACT ACROTECH BIOPHARMA LLC	8
	ANNEXES	10

1 INTRODUCTION

1.1 Le médicament

La substance active de BELEODAQ est le belinostat, un inhibiteur d'histone-désacétylases (HDACi). Il catalyse la suppression des groupes acétyle des résidus lysine des histones et d'autres protéines non-histones. *In vitro*, belinostat entraîne l'accumulation d'histones acétylées et d'autres protéines, induisant l'arrêt du cycle cellulaire et/ou l'apoptose des cellules cancéreuses. Beleodaq a obtenu en juillet 2014 une autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis par la Food and Drug Administration dans l'indication « traitement des patients atteints de lymphome à cellules T périphérique (PTCL) en rechute ou réfractaire ».

1.2 Autorisation temporaire d'utilisation

1.2.1 Généralités

L'ATU dite "nominative" permet, avant l'obtention de l'AMM, une mise à disposition exceptionnelle de certains médicaments lorsqu'ils répondent aux critères définis au 2° du I de l'article L.5121-12 du Code de la Santé Publique (CSP) c'est-à-dire lorsque les conditions suivantes sont réunies :

- Ils sont destinés à traiter des patients nommément désignés qui ne peuvent participer à une recherche biomédicale ;
- Ils sont destinés à traiter des maladies graves ou rares ;
- Il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché ;
- L'efficacité et la sécurité du médicament sont présumées en l'état des connaissances scientifiques ;
- Le médicament est susceptible de présenter un bénéfice réel ;
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

L'ATU nominative est autorisée, pour une durée limitée, par l'ANSM, à la demande du médecin prescripteur et est subordonnée à la mise en place d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations.

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'ANSM, notamment en matière de pharmacovigilance. C'est pourquoi cette ATU nominative est accompagnée d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations, établi par l'ANSM en concertation avec le laboratoire ACROTECH BIOPHARMA LLC. Le protocole décrit :

1. Le suivi et la surveillance des patients traités : tous les patients recevant le traitement dans le cadre de cette ATU sont suivis et surveillés selon les modalités décrites par le protocole. L'ensemble des données de surveillance collectées par les prescripteurs sont recueillies et analysées par le laboratoire ACROTECH BIOPHARMA LLC et transmises à l'ANSM selon une périodicité qu'elle fixe.

ACROTECH BIOPHARMA LLC 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 d'efficacité et 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'ANSM, est transmis par le laboratoire 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 et est publié sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr).

2. toute l'information pertinente sur l'utilisation de ce médicament afin d'en assurer un bon usage, avec notamment la note d'information destinée aux prescripteurs et les modalités d'information des patients sur le médicament et sur l'ATU

3. les modalités de dispensation du médicament et de surveillance des patients traités,

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

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 CRPV et aux CAP. Il est, par ailleurs, disponible sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr - rubrique ATU).

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 (cf annexe A) 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.

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

Dans le cadre de l'ATU nominative, BELEODAQ est réservé à l'usage hospitalier. Seuls les prescripteurs et les pharmaciens exerçant dans un établissement de santé public ou privé peuvent respectivement le prescrire et le dispenser.

La prescription est réservée aux spécialistes en hématologie ou oncologie ou aux médecins compétents en maladies du sang ou en cancérologie.

2.1 Rôle du médecin hospitalier prescripteur

2.1.1 Formalités pour l'obtention d'une ATU nominative

1/ Tout médecin hospitalier souhaitant prescrire BELEODAQ doit au préalable prendre connaissance du référentiel d'ATU nominatives, du RCP américain et de ce PUT.

2/ Le médecin adresse la demande d'ATU nominative par télétransmission via l'application e-saturne (cf bonnes pratiques de demande d'ATU avec e-saturne : www.ansm.sante.fr rubrique ATU). Cette demande d'ATU s'accompagne de la fiche de demande d'accès au traitement (cf. Annexes B).

3/ Après évaluation par l'ANSM, un avis favorable est mis à disposition, via l'application e-saturne, du prescripteur et du pharmacien mentionnant notamment les initiales du patient ainsi que le numéro d'autorisation de l'ATU nominative et pour une durée de traitement précise ou, le cas échéant, un avis défavorable dûment motivé.

2.1.2 Suivi médical des patients

2.1.2.1 Visite d'initiation de traitement

Après avoir obtenu l'avis favorable, 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 :

- vérifie l'absence d'une contre-indication au traitement,
- vérifie qu'il n'y a pas de grossesse ou d'allaitement en cours (il fait pratiquer pour toute patiente susceptible de procréer un test de grossesse dans les 7 jours précédant le début du traitement par BELEODAQ),
- s'assure que le patient ne présente pas d'hypersensibilité aux substances actives,
- remet au patient ou à son représentant légal ou à la personne de confiance qu'il a désigné la note d'information destinée au patient (cf. Annexe A),
- 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 BELEODAQ et informe, si possible, le médecin traitant du patient,

2.1.2.2 Visites de suivi

À échéance de l'ATU nominative, si le médecin prescripteur désire poursuivre le traitement, il devra :

- remplir une fiche de suivi médical (cf. Annexes B) ;
- soumettre à nouveau une demande d'ATU nominative selon les mêmes modalités que la demande initiale d'ATUn.

Après évaluation, comme pour la demande initiale, un nouvel avis favorable est mis à disposition, via l'application e-saturne, du prescripteur et du pharmacien ou, le cas échéant, un avis défavorable de renouvellement dûment motivé.

2.1.3 Arrêt de traitement

En cas d'arrêt de traitement, celui-ci devra être signalé à ACROTECH BIOPHARMA LLC à l'aide de la fiche d'arrêt de traitement (cf. Annexes B). 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 :

Nathalie Caizergues
Clinigen Medical Science Liaison -France
nathalie.caizergues@clinigengroup.eu
Téléphone : 06 04 65 22 15

2.2 Rôle du pharmacien d'établissement de santé

Lorsqu'un médecin hospitalier réalise une demande de PUT de BELEODAQ, le pharmacien de son établissement en reçoit systématiquement un exemplaire. La fiche de déclaration d'effets indésirables doit lui permettre de déclarer au laboratoire tout effet indésirable qui lui serait rapporté lors de la dispensation.

Pour chaque patient, le pharmacien doit s'assurer qu'il dispose d'une ATU nominative de l'ANSM valide avant toute dispensation de BELEODAQ.

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

Pour la commande initiale de traitement, le pharmacien d'établissement de santé doit adresser la commande de médicament à Clinigen, via Cliniport, accompagnée d'une copie de l'ATU.

Pour tout renouvellement, le pharmacien hospitalier devra joindre à sa commande, la copie de l'ATU (renouvellement) et une copie de la fiche de suivi (cf. Annexes B).

L'expédition de BELEODAQ par ACROTECH BIOPHARMA LLC sera conditionnée à la réception de ces documents.

Toutes les commandes devront être adressées à :

Clinigen
via Cliniport : <https://cliniport.co.uk/>

En cas de questions, contacter le service client de Clinigen:
• customer.services@clinigengroup.com
• Téléphone : 0800 903 406
• Fax: 0805 109 994

2.3 Rôle de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des Produits de Santé (ANSM)

L'ANSM a mis en place avec ACROTECH BIOPHARMA LLC ce protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations.

Le rôle de l'ANSM réside en l'évaluation, puis l'octroi ou le refus des ATU nominatives de BELEODAQ. Cela s'applique pour les demandes initiales mais aussi pour les demandes de renouvellement.

L'ANSM évalue tous les 6 mois le rapport de synthèse de l'ATU réalisé par ACROTECH BIOPHARMA LLC. Après validation par l'ANSM, un résumé de ces rapports sera transmis tous les 6 mois par ACROTECH BIOPHARMA LLC aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ayant dispensé le médicament ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information et sera diffusé sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr).

2.4 Rôle du laboratoire ACROTECH BIOPHARMA LLC

ACROTECH BIOPHARMA LLC fournit, via son prestataire Clinigen, un exemplaire de ce protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations aux médecins qui en font la demande et pharmaciens concernés exerçant dans un établissement de santé public ou privé ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information.

ACROTECH BIOPHARMA LLC honore les commandes de BELEODAQ émanant des pharmaciens dans les conditions suivantes :

- 1- Pour une première commande pour tout nouveau patient, la commande est honorée sur la base de la réception des documents suivants :
 - a. Le bon de commande et la demande d'accès au traitement complétés dans le système Cliniport,
 - b. La copie de l'ATU octroyée.
- 2- Pour les éventuelles commandes intermédiaires dans le cas où la première commande est faite pour un mois de traitement alors que l'ATU est octroyée pour une durée supérieure, la commande est honorée sur la base de la réception des documents suivants :
 - a. Le bon de commande,
 - b. La copie de l'ATU octroyée.
- 3- Pour une ATU renouvelée par l'ANSM, la commande est honorée sur la base de la réception des documents suivants :
 - a. Le bon de commande,
 - b. La copie de l'ATU nouvellement octroyée,
 - c. La copie de la dernière fiche de suivi médical dûment complétée (cf. Annexes B).

ACROTECH BIOPHARMA LLC:

- 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 Marseille chargé du suivi de l'ATU de BELEODAQ,
- analyse toutes les informations recueillies et transmet un rapport, tous les 6 mois, à l'ANSM ainsi qu'au CRPV de Marseille en charge du suivi de l'ATU,
- diffuse, tous les 6 mois, le résumé de ces rapports validé par l'ANSM 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, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû au médicament en ATU, doit en faire la déclaration.

Tout autre professionnel de santé peut également déclarer.

3.1.2 Que déclarer ?

Tous les effets indésirables, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, et d'exposition professionnelle.

Une exposition au cours de la grossesse ou de l'allaitement est aussi à signaler.

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 déclarer ?

La déclaration se fait à l'aide de la fiche de déclaration d'effets indésirables (cf. Annexes B).

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

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

3.1.5 A qui déclarer ?

Déclarer à :

ACROTECH BIOPHARMA LLC

Emails : drugsafety@acrotechbiopharma.com et pharmacovigilance@aurobindo.com

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 cas d'abus, de mésusage, de pharmacodépendance, d'erreurs médicamenteuses et de surdosages.

Comment déclarer ?

Le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables sur le site de l'ANSM, www.ansm.sante.fr, rubrique déclarer un effet indésirable.

3.3 Rôle du laboratoire ACROTECH BIOPHARMA LLC

ACROTECH BIOPHARMA LLC 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'ANSM des effets indésirables dont ACROTECH BIOPHARMA LLC a connaissance

ACROTECH BIOPHARMA LLC a l'obligation de transmettre à l'ANSM (via EudraVigilance module EVPM) tous les effets indésirables ayant été porté à sa connaissance et survenus :

- en France,
- dans un pays hors Union Européenne,

- et pour les cas survenus dans les autres pays de l'Union Européenne de s'assurer de leur transmission à EudraVigilance selon les procédures en vigueur dans le pays de survenue.

Les modalités pratiques de transmission de ces cas au CRPV chargé du suivi de l'ATU sont définies par le CRPV et transmises à ACROTECH BIOPHARMA LLC.

Ces modalités ne concernent pas la transmission d'observations d'effets indésirables suspects, inattendus et graves (SUSARs), survenus dans le cadre d'essais cliniques interventionnels.

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), ACROTECH BIOPHARMA LLC contacte l'ANSM sans délai et lui transmet tout document utile.

3.3.2 Transmission des rapports périodiques de synthèse

ACROTECH BIOPHARMA LLC établit tous les 6 mois un rapport de synthèse comprenant la description des modalités d'utilisation de BELEODAQ 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 BELEODAQ.

Ce rapport de synthèse accompagné d'un projet de résumé est transmis par ACROTECH BIOPHARMA LLC tous les 6 mois à l'ANSM par courrier et par mail (atu@ansm.sante.fr) et au CRPV en charge du suivi de l'ATU.

Après validation par l'ANSM, ACROTECH BIOPHARMA LLC transmet tous les 6 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'ANSM.

3.4 Rôle de l'ANSM

L'ANSM :

- prend connaissance des informations qui lui sont transmises par ACROTECH BIOPHARMA LLC ainsi que par le CRPV en charge du suivi de l'ATU et prendra toute mesure utile de manière à assurer la sécurité des patients et le bon usage du médicament.
- informe ACROTECH BIOPHARMA LLC de tout effet indésirable grave qui lui aurait été notifié ou déclaré directement,
- valide le résumé des rapports périodiques de synthèse établi par ACROTECH BIOPHARMA LLC avant sa diffusion par ce dernier,
- diffuse sur son site Internet (www.ansm.sante.fr) le PUT ainsi que les résumés des rapports de synthèse.

3.5 Rôle du CRPV désigné responsable du suivi de l'ATU

Le CRPV de Marseille a été désigné responsable du suivi de l'ATU des effets indésirables rapportés avec BELEODAQ.

Il est destinataire (via ACROTECH BIOPHARMA LLC) des effets indésirables graves transmis à l'ANSM, des rapports périodiques de synthèse et de leurs résumés et exerce un rôle d'expert pour l'analyse de ces documents.

Il peut demander à ACROTECH BIOPHARMA LLC de lui fournir toute information complémentaire nécessaire à l'évaluation.

4 RESUME DES POINTS DE CONTACT ACROTECH BIOPHARMA LLC

Résumé des points de contact dans le cadre du PUT BELEODAQ:

Demande de création d'un accès sécurisé pour utiliser Cliniport*, le site de Clinigen	Clinigen customer.services@clinigengroup.com Téléphone : 0800 903 406 Fax: 0805 109 994
Commande de produit Fiche de demande d'accès au traitement Fiche de suivi	Cliniport https://cliniport.co.uk/
Fiche d'arrêt de traitement	Nathalie Caizergues Clinigen Medical Science Liaison -France nathalie.caizergues@clinigengroup.eu Téléphone : 06 04 65 22 15
Déclaration d'effet indésirable Fiche de déclaration de grossesse	ACROTECH BIOPHARMA LLC Email : drugsafety@acrotechbiopharma.com pharmacovigilance@aurobindo.com

* Cliniport est le portail internet sécurisé de Clinigen qui permet aux professionnels de santé de commander BELEODAQ directement en ligne.

ANNEXES

Annexe A : Note d'information destinée au patient

Annexes B : Fiches de suivi médical :

B1 : Fiche de demande d'accès au traitement

B2 : Fiche de suivi de traitement

B3 : Fiche d'arrêt de traitement

B4 : Fiche de déclaration d'effet indésirable grave ou inattendu

B5 : Fiche de signalement de grossesse

Annexe A : Note d'information destinée au patient

Annexe A : 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)

BELEODAQ (belinostat) 500 mg Poudre pour solution pour perfusion

Votre médecin vous a proposé un traitement par BELEODAQ.

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 le traitement de vos données personnelles
- 3) une information sur le médicament (notice destinée au patient)
- 4) les modalités de signalement des effets indésirables par le patient

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

BELEODAQ est disponible dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative accordée par l'ANSM.

Il s'agit d'un dispositif qui permet la mise à disposition exceptionnelle en France d'un médicament ne disposant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM). La sécurité et l'efficacité de ce médicament dans la maladie dont vous souffrez sont d'ores et déjà fortement présumées.

Ce médicament n'ayant pas encore d'AMM en France, son utilisation dans le cadre de l'ATU est soumise à une procédure de surveillance étroite par l'ANSM portant notamment sur les effets indésirables qu'il peut provoquer. L'utilisation du médicament et la surveillance de tous les patients traités 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).

2) Informations sur le traitement de vos données personnelles

Votre médecin devra remplir des documents qui permettront de recueillir des données personnelles et des informations notamment sur la sécurité d'emploi de BELEODAQ lors de votre traitement. Toutes ces informations confidentielles seront transmises à ACROTECH BIOPHARMA LLC sous une forme pseudonymisée et pourront faire l'objet d'un traitement informatisé. Sur tout document 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 par votre mois et votre année de naissance. En tant que responsable de traitement, ACROTECH BIOPHARMA est tenu au respect des dispositions du Règlement 2016/679/UE du 27 avril 2016 (dit RGPD) et de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 « Informatique et Libertés » modifiée.

Les dispositions mises en place par celui-ci dans ce cadre sont indiquées dans l'encadré ci-dessous sous sa responsabilité.

Confidentialité

Le responsable du traitement des données est ACROTECH BIOPHARMA LLC en tant que titulaire de l'autorisation temporaire d'utilisation nominative.

Votre médecin devra remplir des documents qui permettront de recueillir des données personnelles et des informations notamment sur la sécurité d'emploi de BELEODAQ lors de votre traitement. Toutes ces informations confidentielles seront transmises à ACROTECH BIOPHARMA LLC sous une forme pseudonymisée 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 par votre mois et votre année de naissance. Les informations seront régulièrement transmises à l'ANSM qui assure une surveillance nationale de l'utilisation de BELEODAQ avec l'aide du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Marseille en charge du suivi de l'ATU.

En application de la réglementation Européenne n. 2016/679 en vigueur concernant la protection des données personnelles (Règlement Général sur la Protection des Données – RGPD – du 27 avril 2016) :

- vous disposez d'un droit d'accès, de limite d'accès et de rectification sur vos données informatisées ; ce droit s'exerce auprès de votre médecin, soit directement, soit par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix ;
- vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission de vos données susceptibles d'être utilisées.
- vous pouvez exercer vos droits auprès de votre médecin qui vous suit dans le cadre de l'ATU et qui connaît votre identité ou contacter le délégué à la protection des données du titulaire d'autorisation temporaire d'utilisation nominative qui est ACROTECH BIOPHARMA LLC à l'adresse suivante : 279 Princeton Hightstown Road, suite 103, East Windsor, NJ 08520 , USA
- vous avez également le droit de signaler une réclamation à l'autorité française de protection des données personnelles (la CNIL).

3) Informations sur BELEODAQ (belinostat) 500 mg (notice destinée au patient)

Vous trouverez la notice destinée au patient sur le site internet de l'ANSM, www.ansm.sante.fr, rubrique « ATU – Référentiel des ATU nominatives ». 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.

4) Modalités de signalement des effets indésirables par le patient

Le patient ou son représentant mandaté (parent d'un enfant, associations agréées sollicitées par le patient) peut 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 d'abus, de mésusage, de pharmacodépendance, d'erreurs médicamenteuses et de surdosages font également l'objet d'une déclaration.

La déclaration doit-être faite le plus tôt possible après la survenue de l'évènement 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.

ANNEXES B

B1 : Fiche de demande d'accès au traitement

B2 : Fiche de suivi de traitement

B3 : Fiche d'arrêt de traitement

B4: Fiche de déclaration d'effet indésirable grave ou inattendu

B5 : Fiche de signalement de grossesse

Annexe B1 : Fiche de demande d'accès au traitement

Nous vous remercions de compléter ce questionnaire avec les informations dont vous disposez.
Merci de bien vouloir remplir cette fiche et de l'adresser à l'ANSM via e-saturne.

BELEODAQ Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative	
B1. FICHE DE DEMANDE D'ACCES AU TRAITEMENT	Page 1/1

Patient
Nom du patient (3 premières lettres) : _ _ _ Prénom (2 premières lettres) : _ _ Date de naissance : _ _ _ _ _ _ Poids (kg) : _ _ _ Surface corporelle (m²) _ _ _ Sexe : ☐ Homme ☐ Femme

Critères d'éligibilité
☐ Lymphome T périphérique en rechute ou réfractaire. Date du diagnostic : _____ ☐ Autre indication (préciser) : ☐ Patient non éligible dans un essai clinique en cours ☐ Absence d'infection en cours ☐ Pas de grossesse en cours ☐ Pas d'allaitement en cours

Traitement par BELEODAQ
Date d'initiation du traitement prévue : _____ Posologie envisagée : _____ ☐ 1000 mg/m² (Administration par perfusion intraveineuse de 30 minutes, une fois par jour aux jours J1 à J5 d'un cycle de 21 jours. Les cycles peuvent être répétés tous les 21 jours jusqu'à progression de la maladie ou une toxicité inacceptable) ☐ Autre, préciser : _____
Attention : l'attention du prescripteur est attirée sur le fait qu'avant d'initier le traitement, il faudra : ☐ Vérifier l'absence d'hypersensibilité à la substance active, à la famille des hydroxamates ou à l'un des excipients ☐ Vérifier l'absence d'administration concomitante de médicaments pouvant causer des torsades de pointe ou inhibant fortement UGT1A1 ☐ Confirmer l'utilisation d'une méthode de contraception efficace.

Tests biologiques
Les paramètres biologiques sanguins, en particulier les taux de polynucléaires neutrophiles et de plaquettes, ainsi que les fonctions rénale et hépatique (ASAT/ALAT), devront être monitorés avant l'initiation et pendant le traitement et suivre les normes fixées par le RCP. En cas d'anomalie, le traitement sera adapté (diminution de dose, interruption) selon les consignes du RCP.

Médecin prescripteur

Nom du Médecin:
 Hôpital :
 Service :
 Tel : Fax :
 Adresse email :
 Date : ____/____/____

Cachet et signature du Médecin :

Pharmacien hospitalier de l'établissement du prescripteur

Nom du Pharmacien:
 Hôpital :
 Service :
 Tel : Fax :
 Adresse email :
 Date : ____/____/____

Cachet et signature du Pharmacien:

Merci de bien vouloir adresser cette fiche avec la
 demande d'ATU nominative via e-saturne

Pour la commande initiale de produit, une copie de cette fiche devra être adressée à Clinigen via le portail internet sécurisé Cliniport (<https://cliniport.co.uk/>) avec la copie de l'autorisation nominative de l'ANSM

Annexe B2 : Fiche de suivi de traitement

BELEODAQ Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative	
B2. FICHE DE SUIVI DE TRAITEMENT	Page 1/2

Patient
Nom du patient (3 premières lettres) : _ _ _ Prénom (2 premières lettres) : _ _ Date de naissance : _ _ / _ _ / _ _ Poids (kg) : _ _ Surface corporelle (m²) _ _ Sexe : ☐ Homme ☐ Femme

Posologie prescrite de BELEODAQ
☐ 1000 mg/m² ☐ Autre : préciser.....

Tolerance du traitement
Le patient a-t-il présenté un effet indésirable depuis la dernière visite ? ☐ Non ☐ Infection*, préciser ☐ Syndrome de lyse tumorale* ☐ Autre*, préciser : <i>(*) Compléter et transmettre sans délai la « Fiche de déclaration d'effet indésirable grave ou inattendu » (cf. Annexe B4)</i>
La patiente (ou la partenaire du patient) a-t-elle débuté une grossesse ? ☐ Non ☐ Oui <i>Si Oui compléter et transmettre sans délai la « Fiche de signalement de grossesse » (cf. Annexe B5)</i>
Le traitement par BELEODAQ a-t-il été interrompu depuis la dernière visite ? ☐ Non ☐ Oui <i>Si oui, compléter et transmettre sans délai la « Fiche de déclaration d'effet indésirable grave ou inattendu » (cf. Annexe B4)</i> ☐ Non ☐ Oui, Si oui : Motif(s) d'interruption : ☐ Effet indésirable, compléter et transmettre sans délai la « Fiche de déclaration d'effet indésirable grave ou inattendu » (cf. Annexe B4). ☐ Manque d'efficacité ☐ Volonté du patient ☐ Volonté du prescripteur, préciser : Date d'arrêt : __ / __ / ____ Date de reprise, le cas échéant : __ / __ / ____ <i>Si l'arrêt est définitif, remplir la fiche d'arrêt de traitement (cf. Annexe B3).</i>
La posologie du traitement par BELEODAQ, a-t-elle été modifiée depuis la dernière visite ?

☐ Non

☐ Oui, *Si la modification est liée à un effet indésirable, compléter et transmettre sans délai la « Fiche de déclaration d'effet indésirable grave ou inattendu » (cf. Annexe B4).*

Date de modification : __ / __ / ____

Motif(s) :

☐ Effet indésirable, *compléter et transmettre sans délai la « Fiche de déclaration d'effet indésirable grave ou inattendu » (Annexe B4).*

☐ Volonté du patient

☐ Volonté du prescripteur, préciser :

Tests biologiques

Les paramètres biologiques sanguins, en particulier les taux de polynucléaires neutrophiles et de plaquettes, ainsi que les fonctions rénales et hépatique (ASAT/ALAT), devront être monitorés avant l'initiation et pendant le traitement et suivre les normes fixées par le RCP. En cas d'anomalie, le traitement sera adapté (diminution de dose, interruption) selon les consignes du RCP.

Décision pour la poursuite du traitement

Poursuite du traitement*

☐ Oui ☐ Non

***Si non, merci de compléter une fiche d'arrêt de traitement (Annexe B4, en plus de celle-ci, et, le cas échéant, un formulaire d'effet indésirable (Fiche de déclaration d'effet indésirable grave ou inattendu Annexe B4)).**

Posologie : ☐ 1000 mg/m² ☐ autre: _____ mg/m²: merci de préciser la raison*

*** Le cas échéant, merci de compléter un formulaire d'effet indésirable (Fiche de déclaration d'effet indésirable grave ou inattendu, Annexe B4)**

Médecin prescripteur

Nom du Médecin :

Cachet et signature du Médecin :

Hôpital :

Service :

Tel : Fax :

Adresse email :

Date : __ / __ / ____

Pharmacien hospitalier de l'établissement du prescripteur

Nom du Pharmacien :

Cachet et signature du Pharmacien :

Hôpital :

Service :

Tel : Fax :

Adresse email :

Date : __ / __ / ____

Merci de bien vouloir adresser cette fiche avec la demande d'ATU nominative via e-saturne

Annexe B3 : Fiche d'arrêt de traitement

BELEODAQ Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative	
B3. FICHE D'ARRÊT DE TRAITEMENT	Page 1/1

Patient
Nom du patient (3 premières lettres) : _ _ _ Prénom (2 premières lettres) : _ _ _ Date de naissance : _ _ / _ _ / _ _ Poids (kg) : _ _ Surface corporelle (m²) _ _ _ Sexe : ☐ Homme ☐ Femme

Date de début de traitement : |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

Posologie au moment de l'arrêt |_|_|_|_| mg/m²

Date d'arrêt : |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

Précisez le motif de l'arrêt :

- ☐ Patient en rémission
- ☐ Effet thérapeutique non satisfaisant
- ☐ Effet indésirable (remplir la Fiche de déclaration d'effet indésirable grave ou inattendu « Annexe B4 »)
- ☐ Patient perdu de vue
- ☐ Grossesse (remplir la Fiche de signalement de grossesse « Annexe B5 »)
- ☐ Décès
Préciser la cause du décès :
- ☐ Souhait du patient ou de la famille :
Préciser :
- ☐ Autre :
Préciser :

Médecin prescripteur	
Nom du Médecin :	Cachet et signature du Médecin :
Hôpital :	
Service :	
Tel : Fax :	
Adresse email :	
Date : ____/____/____	

Pharmacien hospitalier de l'établissement du prescripteur	
Nom du Pharmacien :	Cachet et signature du Pharmacien :
Hôpital :	
Service :	
Tel : Fax :	
Adresse email :	
Date : ____/____/____	

Merci de bien vouloir adresser cette fiche de fin de traitement au pharmacien de l'établissement qui se chargera de l'envoyer de préférence par email à :

Nathalie Caizergues : nathalie.caizergues@clinigengroup.eu
 Clinigen Medical Science Liaison -France
 Téléphone : 06 04 65 22 15

Annexe B4 : Fiche de déclaration d'effet indésirable grave ou inattendu

Fiche à compléter par le prescripteur.

Fiche à adresser à la pharmacovigilance de ACROTECH BIOPHARMA LLC:

drugsafety@acrotechbiopharma.com et pharmacovigilance@aurobindo.com

Fiche de déclaration d'effet indésirable grave ou inattendu de l'ATUn**Page 1 / 2**☐ **Joindre la décharge (si disponible)**

N° ATUn :	Pays:	Date de notification (jj-Mmm-aaaa) :
Nom du médecin :	N° Patient:	Initiales du Patient : Nom (3 premières lettres) : _ _ _ Prénom (2 premières lettres) : _ _

1. Information sur le Patient

Genre: ☐ Homme ☐ Femme	Poids: ____ kg
Date de naissance (jj-mm-aaaa):	Age au moment de l'évènement :
Origine: ☐ Blanc ou Caucasiens ☐ Asiatique ☐ Noir ou Afro-Américain ☐ Amérindien, Hawaïen ou autre insulaire du Pacifique ☐ Amérindien ou Alaska ☐ Autre, précisez	

2. Information sur le traitement:**Cycle n°:**

(Veuillez saisir ci-dessous les informations de traitement pour le cycle le plus récent avant l'apparition de l'Effet secondaire)

Médicament	Dose	Fréquence	Voie d'administration	Date d'initiation du traitement (jj-mm-aaaa)	Date de dernière administration : (jj-mm-aaaa)
Belinostat			IV		

3. Événement indésirable grave**Description de l'effet indésirable grave :**

(UNE SEULE DESIGNATION PAR FORMULAIRE. La désignation doit correspondre au terme enregistré sur les pages du CRF)

Date d'apparition de l'effet indésirable grave (jj-mm-aaaa) :

Date de disparition de l'effet indésirable grave (jj-mm-aaaa) :

L'événement a-t-il régressé avec l'arrêt du belinostat? Oui ☐ Non ☐ N/A ☐L'événement est-il réapparu après réintroduction du belinostat? Oui ☐ Non ☐ N/A ☐**4. Critères de gravité****Gravité (plusieurs choix possible)**

- ☐ Décès*
- ☐ Mise en jeu du pronostic vital
- ☐ Hospitalisation / prolongation d'hospitalisation
- ☐ Handicap/incapacité persistant(e) ou significative
- ☐ Anomalie/malformation congénitale
- ☐ Evènement médical significatif

Severité / CTCAE

- ☐ Grade 1
- ☐ Grade 2
- ☐ Grade 3
- ☐ Grade 4
- ☐ Grade 5*

Evolution

- ☐ Résolu
- ☐ Résolu avec suites **
- ☐ Non résolu
- ☐ Décès *
- ☐ Inconnu

* Date de décès (jj-Mmm-aaaa):

* Certificat de décès :

☐ Oui (copie jointe) ☐ Non

* Cause du décès:

* Rapport d'autopsie:

☐ Oui (copie jointe) ☐ Non

** Description des suites:

5. Lien de causalité avec le belinostat:

- ☐ Non lié
- ☐ Peu probable
- ☐ Possible
- ☐ Probable
- ☐ A définir

6. Action prise

- ☐ Pas de changement
- ☐ Diminution ☐ Interruption
- ☐ Arrêt ☐ Décalage d'administration
- ☐ N/A (e.g. retrait du consentement éclairé)

Envoyer ce formulaire de déclaration d'EI à :drugsafety@acrotechbiopharma.com et pharmacovigilance@aurobindo.com, dans les 24 heures suivant la prise de connaissance de l'effet grave ou inattendu.

Fiche de déclaration d'effet indésirable grave ou inattendu de l'ATUn**Page 2 / 2**

N° ATUn :	Pays :	Date de notification (jj-mm-aaaa):
Médecin:	N° Patient:	Initiales du Patient : Nom (3 premières lettres) : _ _ _ _ Prénom (2 premières lettres) : _ _ _ _

7. Description de l'effet (Description de l'événement avec les symptômes, les signes, le traitement, le déroulement et le résultat de l'événement. Le cas échéant, veuillez inclure les facteurs contributifs, l'étiologie alternative, les antécédents médicaux, les médicaments concomitants, les tests et les données de laboratoire, y compris les tests de la fonction rénale).

8. Tests / Résultats de laboratoire (peuvent être joints au rapport)**9. Notificateur**

Nom:

Titre :

Adresse:

Téléphone:

Signature

& Date:

10. Médecin

Nom:

Titre :

Adresse:

Téléphone:

Signature

& Date:

Envoyer ce formulaire de déclaration d'EI à :

drugsafety@acrotechbiopharma.com et pharmacovigilance@aurobindo.com , dans les 24 heures suivant la prise de connaissance de l'effet grave ou inattendu.

Annexe B5 : Fiche de signalement de grossesse

Fiche à compléter par le prescripteur.

Fiche à adresser à la pharmacovigilance de ACROTECH BIOPHARMA LLC :
drugsafety@acrotechbiopharma.com et pharmacovigilance@aurobindo.com

Fiche de signalement de grossesse**Page 1 / 2**☐ Notification initiale ☐ Suivi n° _____ (dans le cas d'un suivi, n'indiquez que les nouvelles informations)

VEUILLEZ UTILISER LE FORMAT DE DATE , jj-mm-aaaa,

	Pays :	Date de notification :
Médecin:	N° Patient:	Initiales Patient: Nom (3 premières lettres) : _ _ _ Prénom (2 premières lettres) : _ _

1. Patiente / information sur la femme du patient :

Date de naissance:	Taille: _____ cm	Poids: _____ kg
Date des dernières menstruations:	Date de conception :	Age gestationnel au moment de l'exposition: _____ semaines

2. Information sur le traitement :

Cohorte: Cycle n°:

Traitement (y compris traitements concomitants)	Dose	Fréquence	Voie d'administration	Date d'initiation du traitement (jj-mm-aaaa)	Date de dernière administration (jj-mm-aaaa)
Belinostat			IV		

3. Antécédents médicaux:**4. Evolution de la grossesse:**

Date:

☐ Grossesse à terme ☐ Enfant vivant prématuré

Date d'accouchement : _____

☐ Mort in utéro☐ Mort-né☐ Avortement provoqué/programmé☐ Fausse couche/avortement spontané

Date d'interruption de la grossesse : :

☐ Autre, précisez :Type d'accouchement, si applicable: ☐ Voie basse ☐ Césarienne

Complications?

☐ Non ☐ Oui, précisez :

Fiche de signalement de grossesse

Page 2 / 2

☐ Notification initiale ☐ Suivi n° (dans le cas d'un suivi, n'indiquez que les nouvelles informations)

VEUILLEZ UTILISER LE FORMAT DE DATE , jj-mm-aaaa,

	Pays :	Date de notification :
Médecin:	N° Patient:	Initiales Patient: Nom (3 premières lettres) : _ _ _ _ Prénom (2 premières lettres) : _ _ _ _

5. Nouveau-né:☐ Normal ☐ Anomalie congénitale (Type, précisez):☐ Autre, précisez:

Genre:

☐ Masculin ☐ Féminin Poids: _____ ☐ grammes Taille: _____ ☐ cm

Age Gestationnel: _____ semaines

Information additionnelle / Commentaires :

Veillez envoyer ce formulaire de déclaration de grossesse à :drugsafety@acrotechbiopharma.com et pharmacovigilance@aurobindo.com

6. Notificateur	7. Investigateur
Nom:	Nom:
Titre:	Titre:
Adresse:	Adresse:
Téléphone:	Téléphone:
Signature & Date:	Signature & Date: