

ATU NOMINATIVE

PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE ET DE RECUEIL D'INFORMATIONS

Crizotinib PFIZER 25 mg/ml NOURRISSONS ET ENFANTS, solution buvable

Mai 2013

**AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU
MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
(ANSM)**

DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE,
HEMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE & NEPHROLOGIE
DP 1 – ONCOH

143-147 Bd Anatole France
93285 Saint Denis Cedex

Tél : 33 (0)1 55 87 36 17

Fax: 33 (0)1 55 87 34 52

courriel : atuoncoh@ansm.sante.fr

PFIZER

23-25 avenue de Docteur Lannelongue
75014 PARIS

Cellule ATU

courriel : atu.crizotinib@pfizer.com

Tél. : 01 58 07 30 00 (standard Pfizer)

Fax : 01 70 74 57 22

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 médicament et des produits de santé (ANSM)	6
2.4	Rôle du laboratoire PFIZER	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 PFIZER	7
3.3.1	Transmission immédiate à l'ANSM des effets indésirables graves dont PFIZER a connaissance	8
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 national.....	8
	ANNEXES.....	9
	Annexe A : Note d'information thérapeutique destinée au prescripteur	10
	Annexe B : Note d'information destinée au patient	24
	Annexes D : Fiches de suivi médical	37
	D1 : Fiche de demande initiale de traitement	38
	D2 : Fiche d'initiation de traitement	43
	D3 : Fiche de suivi médical du 1er trimestre	45
	D4 : Fiche de suivi médical trimestriel	52
	D5 : Fiche de déclaration d'effet indésirable	58
	D6 : Fiche de déclaration de signalement de grossesse.....	61
	D7: Fiche d'arrêt et ou de fin de traitement	69
	Annexe E : Schéma récapitulatif du circuit de mise a disposition du médicament et de suivi des patients.....	71
	Annexe F: Liste des centres français d'oncologie et hématologie pédiatrique validés par l'INCA.....	73
	Annexe G: Liste des 3 plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers validées par l'inca en charge des analyses moléculaires des neuroblastomes	75

1 INTRODUCTION

1.1 Le médicament

Le crizotinib est un inhibiteur sélectif des récepteurs à activité tyrosine kinase (receptor tyrosine kinase, RTK) de la kinase ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) et de ses variants oncogéniques.

- Xalkori (crizotinib) 200 mg et 250 mg gélules, bénéficie d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) depuis le 23 octobre 2012 dans l'indication :
« Traitement des patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur pour un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) anaplastic lymphoma kinase (ALK) positif et avancé ».
- Le Crizotinib Pfizer 25 mg/ml Nourrissons et Enfants, solution buvable est en cours d'investigation dans certaines indications pédiatriques, notamment lymphome anaplasique à grandes cellules (ALCL) ALK-positif, neuroblastome (NB) ALK-positif, tumeur myofibroblastique inflammatoire (IMT) ALK-positive.

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 de l'article L.5121-12 I-2° 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 PFIZER. 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 PFIZER et transmises à l'ANSM selon une périodicité qu'elle fixe.

Le laboratoire PFIZER 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 meilleur 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,

- 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 (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.

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

Dans le cadre de l'ATU, Crizotinib Pfizer 25 mg/ml Nourrissons et Enfants, solution buvable est soumis à prescription hospitalière.

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

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

2.1 Rôle du médecin hospitalier prescripteur

2.1.1 Formalités pour l'obtention d'une ATU nominative

- Tout médecin hospitalier souhaitant prescrire Crizotinib Pfizer 25 mg/ml Nourrissons et Enfants, solution buvable dans le cadre d'une ATU doit faire une demande préalable de ce PUT auprès du laboratoire PFIZER.
PFIZER l'adresse en retour au prescripteur et au pharmacien de l'établissement concerné.
- Pour initier la demande d'autorisation nominative, le médecin adresse à son pharmacien d'établissement de santé les éléments suivants, dûment remplis :
 - Le formulaire Cerfa n°10058-03 de demande d'ATU nominative (cf. Annexe C) ;
 - La fiche de demande initiale de traitement (cf. Annexe D).
- Ces fiches sont adressées à l'ANSM par le pharmacien de l'établissement de santé à l'attention de :

**Agence nationale de sécurité du médicament et
des produits de santé (ANSM)
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE,
HEMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE & NEPHROLOGIE
DP 1 – ONCOH
143-147 boulevard Anatole France
93285 Saint Denis Cedex
Tél. : 01.55.87.36.17
Fax : 01.55.87.34.52
courriel : atuoncoh@ansm.sante.fr**

- Après avoir pris connaissance de la demande, et après évaluation, l'ANSM envoie au prescripteur et au pharmacien un avis favorable avec 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 de l'ANSM, 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,
- 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),
- 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 Crizotinib PFIZER 25 mg/ml **NOURRISSONS ET ENFANTS**, solution buvable,
- informe, si possible, le médecin traitant du patient,
- remplit la fiche d'initiation de traitement (cf. Annexes D).

Cette fiche est transmise au pharmacien de l'établissement de santé qui l'adresse par fax à :

Cellule ATU
Courriel : atu.crizotinib@pfizer.com
Tél. : 01 58 07 30 00 (standard Pfizer)
Fax : 01 70 74 57 22

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 D) ;
- Un formulaire Cerfa n°10058-03 de demande d'ATU nominative (cf. Annexe C).

Ces fiches sont adressées à l'ANSM par le pharmacien de l'établissement de santé à l'attention de :

**Agence nationale de sécurité du médicament et
des produits de santé (ANSM)**
**DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE,
HEMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE & NEPHROLOGIE**
DP 1 – ONCOH
143-147 Bd Anatole France - 93285 Saint Denis Cedex
tel : 33 (0)1 55 87 36 17
fax: 33 (0)1 55 87 34 52
Courriel : atuoncoh@ansm.sante.fr

Après avoir pris connaissance de la demande, et comme pour la demande initiale, l'ANSM adressera au prescripteur et au pharmacien un avis favorable (nouvelle autorisation) avec les initiales du patient ainsi qu'un nouveau numéro d'autorisation d'ATU nominative 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 PFIZER 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 :

Cellule ATU
Courriel : atu.crizotinib@pfizer.com
Tél. : 01 58 07 30 00 (standard Pfizer)
Fax : 01 70 74 57 22

2.2 Rôle du pharmacien d'établissement de santé

Lorsqu'un médecin hospitalier demande un PUT de Crizotinib Pfizer 25 mg/ml Nourrissons et Enfants, solution buvable, le pharmacien de son établissement en reçoit systématiquement un exemplaire. Les fiches de déclaration d'effets indésirables du PUT doivent 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 Crizotinib Pfizer 25 mg/ml Nourrissons et Enfants, solution buvable.

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

Pour l'initiation de traitement, le pharmacien d'établissement de santé doit adresser la commande de médicament au laboratoire PFIZER accompagnée d'une copie de l'ATU et d'une copie de la fiche de demande initiale de traitement (cf. Annexes D).

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 D).

L'expédition de Crizotinib Pfizer 25 mg/ml Nourrissons et Enfants, solution buvable par le laboratoire PFIZER sera conditionnée à la réception de ces documents.

Toutes les commandes devront être adressées à :

Cellule ATU
Courriel : atu.crizotinib@pfizer.com
Tél. : 01 58 07 30 00 (standard Pfizer)
Fax : 01 70 74 57 22

2.3 Rôle de L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

L'ANSM a mis en place avec PFIZER 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 Crizotinib Pfizer 25 mg/ml Nourrissons et Enfants, solution buvable. 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 PFIZER. Après validation par l'ANSM, un résumé de ces rapports sera transmis tous les 6 mois par PFIZER 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 www.ansm.sante.fr.

2.4 Rôle du laboratoire PFIZER

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

PFIZER honore les commandes de médicaments 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,
 - b. La copie de l'ATU octroyée,
 - c. La copie de la fiche de demande initiale de traitement dûment complétée (cf. Annexes D).
- 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 D).

La Cellule ATU PFIZER :

- 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 d'Angers chargé du suivi national de Crizotinib Pfizer 25 mg/ml Nourrissons et Enfants, solution buvable,
- analyse toutes les informations recueillies et transmet un rapport de synthèse accompagné d'un résumé, tous les 6 mois, à l'ANSM ainsi qu'au CRPV en charge du suivi national,
- 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 D).

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

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

3.1.5 A qui déclarer ?

Déclarer à :

PFIZER
Service de Pharmacovigilance
23-25 avenue du docteur Lannelongue
75014 PARIS
Tel : 01.58.07.33.89 – Fax : 01.72.26.57.70
courriel : FRA.AEReporting@pfizer.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 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'utilisation¹ (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 PFIZER

PFIZER collecte les informations de pharmacovigilance recueillies par les professionnels de santé et respecte les obligations réglementaires de pharmacovigilance.

¹ Ces documents sont aussi disponibles sur le site de l'ansm : www.ansm.sante.fr

3.3.1 Transmission immédiate à l'ANSM des effets indésirables graves dont PFIZER a connaissance

PFIZER a l'obligation de transmettre à l'ANSM (par voie électronique directement ou via EudraVigilance module EVPM) tous les effets indésirables graves 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

Une copie papier de ces cas est aussi à transmettre immédiatement au CRPV chargé du suivi national (par fax).

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), PFIZER contacte l'ANSM sans délai et lui transmet tout document utile.

3.3.2 Transmission des rapports périodiques de synthèse

PFIZER établit tous les 6 mois un rapport de synthèse comprenant la description des modalités d'utilisation de Crizotinib Pfizer 25 mg/ml Nourrissons et Enfants, solution buvable 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 Crizotinib Pfizer 25 mg/ml Nourrissons et Enfants, solution buvable.

Après validation par l'ANSM, PFIZER 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 est également diffusé sur le site Internet de l'ANSM.

3.4 Rôle de l'ANSM

L'ANSM :

- prend connaissance des informations qui lui sont transmises par PFIZER ainsi que par le CRPV en charge du suivi national et prendra toute mesure utile de manière à assurer la sécurité des patients et le bon usage du médicament.
- informe PFIZER de tout effet indésirable grave qui lui aurait été notifié ou déclaré directement,
- valide le résumé des rapports périodiques de synthèse établi par PFIZER 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 national

Le CRPV d'Angers a été désigné responsable du suivi national des effets indésirables rapportés avec Crizotinib Pfizer 25 mg/ml Nourrissons et Enfants, solution buvable.

Il est destinataire (via PFIZER) 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 PFIZER de lui fournir toute information complémentaire nécessaire à l'évaluation.

ANNEXES

Annexe A : Note d'information Thérapeutique destinée au prescripteur

Annexe B : Notice destinée au patient

Annexe C : Formulaire de demande d'ATU nominative : CERFA n° 10058*03

Annexes D : Fiches de suivi médical :

- Fiche de demande initiale de traitement
- Fiche d'initiation de traitement
- Fiche de suivi médical du 1^{er} trimestre
- Fiche de suivi médical trimestriel
- Fiches de déclaration d'effet indésirable et de signalement de grossesse
- Fiche d'arrêt de traitement

Annexe E : Schéma récapitulatif du circuit de mise à disposition du médicament et de suivi des patients

Annexe F : Liste des centres français d'oncologie et hematologie pediatrique validés par l'INCA

Annexe G : Liste des 3 plateformes hospitalières de genetique moleculaire des cancers validées par l'inca en charge des analyses moleculaires des neuroblastomes

Annexe A : Note d'information thérapeutique destinée au prescripteur

NOTE D'INFORMATION THERAPEUTIQUE DESTINEE AU PRESCRIPTEUR AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION NOMINATIVE

Crizotinib Pfizer 25 mg/ml Nourrissons et Enfants, solution buvable

Le crizotinib est un inhibiteur sélectif des récepteurs à activité tyrosine kinase (receptor tyrosine kinase, RTK) de la kinase ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) et de ses variants oncogéniques.

- Xalkori (crizotinib) 200 mg et 250 mg gélules, bénéficie d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) depuis le 23 octobre 2012 dans l'indication :
« Traitement des patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur pour un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) anaplastic lymphoma kinase (ALK) positif et avancé ».
- Le Crizotinib Pfizer 25 mg/ml Nourrissons et Enfants, solution buvable est en cours de développement dans certaines indications pédiatriques, notamment lymphome anaplasique à grandes cellules (ALCL) ALK-positif, neuroblastome (NB) ALK-positif, tumeur myofibroblastique inflammatoire (ITM) ALK-positive.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Crizotinib Pfizer 25 mg/ml Nourrissons et Enfants, solution buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque millilitre de solution buvable contient 25 mg de crizotinib.

Excipient à effet notoire : 1 ml contient 2.21 mg de sodium

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable incolore à jaune.

4. DONNEES CLINIQUES

Les données disponibles en terme d'efficacité dans la population pédiatrique, sont issues de l'essai clinique¹ de phase I/II ADVL0912 (bras unique, en ouvert sans comparateur) conduite par le Children's Oncology Group (COG) (5.1)

4.1 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Crizotinib doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux.

Test ALK

La recherche de la mutation ou du réarrangement ALK doit être effectuée par une plateforme hospitalière de génétique moléculaire des cancers validée par l'INCA pour sélectionner les patients pouvant être traités par Crizotinib.

Posologie

La posologie maximale recommandée et la posologie recommandée pour l'étude ADVL0912 de phase 2 est de 280 mg/m² deux fois par jour en continu.

Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que le rapport bénéfice/risque reste favorable.

En cas d'oubli d'une dose, le patient doit la prendre dès qu'il s'en aperçoit, sauf si la dose suivante doit être prise dans moins de 6 heures, auquel cas le patient ne doit pas prendre la dose oubliée. Le patient ne doit pas prendre une dose double pour compenser une dose oubliée.

Ajustement de la posologie : population pédiatrique

Sur la base des ajustements de la posologie proposés dans l'étude pédiatrique ADVL0912, actuellement en cours, les recommandations d'ajustement de la posologie en cas de toxicité hématologique et non-hématologique sont décrites ci-après.

Une interruption de l'administration et/ou une diminution de dose peuvent être justifiées en fonction de la tolérance individuelle.

¹ A Phase I/II Study of PF-02341066, an Oral Small Molecule Inhibitor of Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) and c-Met, in Children With Relapsed/Refractory Solid Tumors, Primary CNS Tumors, and Anaplastic Large Cell Lymphoma

Ajustement de la posologie : Paliers de doses de Crizotinib

PALIERS DE DOSES DE CRIZOTINIB	
Posologie initiale	280 mg/m ² x 2 par jour
Palier de dose 1	215 mg/m ² x 2 par jour
Palier de dose 2	165 mg/m ² x 2 par jour

Ajustement de la posologie de Crizotinib - Toxicités hématologiques

Toxicités hématologiques	Traitement par Crizotinib
Neutropénie ou Thrombopénie de Grade 4 ou Nombre absolu de neutrophiles < 250/μl (avec envahissement médullaire)	- Interrompre le traitement. - En cas de résolution dans les 14 jours suivant l'interruption du traitement, reprendre à la posologie inférieure. Ne pas ré-augmenter à la posologie supérieure, même en cas d'absence de toxicité aux doses inférieures. - En cas de réapparition de la même toxicité, arrêt immédiat et définitif du traitement par Crizotinib. - En cas d'absence de résolution dans les 14 jours suivant l'interruption, arrêt immédiat et définitif du traitement par Crizotinib.

Ajustement de la posologie de Crizotinib - Toxicités non-hématologiques

Grade CTCAE ^b	Traitement par Crizotinib
• Toxicité de Grade 3^c ou 4 • Toxicité de Grade 2 pendant ≥ 7 jours et considérée médicalement suffisamment importante ou intolérable pour le patient pour nécessiter une interruption du traitement. • Tout effet indésirable nécessitant une interruption du traitement pendant ≥ 7 jours ou qui réapparaît après reprise du médicament.	- Interrompre le traitement. - En cas de résolution dans les 14 jours suivant l'interruption du traitement, reprendre à la posologie inférieure. Ne pas ré-augmenter à la posologie supérieure, même en cas d'absence de toxicité aux doses inférieures. - En cas de réapparition de la même toxicité, arrêt immédiat et définitif du traitement par Crizotinib. - En cas d'absence de résolution dans les 14 jours suivant l'interruption, arrêt immédiat et définitif du traitement par Crizotinib.

^a Sauf lymphopénie^b National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events^c à l'exception de :

- Nausée et vomissements de Grade 3 pendant moins de 3 jours
- Fièvre ou infection de Grade 3 pendant moins de 5 jours.
- Hypophosphatémie, hypokaliémie, hypocalcémie ou hypomagnésémie de Grade 3 répondant à une supplémentation par voie orale.

Ajustement de la posologie : population adulte

Des recommandations d'ajustement de dose en cas d'apparition de toxicité chez les patients adultes présentant un cancer du poumon avancé ALK-positif sont disponibles dans le RCP de la spécialité Xalkori, 200 mg et 250 mg, gélule.

Insuffisance hépatique chez les adultes présentant un cancer du poumon avancé ALK-positif :

Crizotinib n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Les études cliniques menées ont exclu les patients présentant des valeurs d'ASAT ou d'ALAT > 2,5 x la limite supérieure de la normale (LSN), ou si ces anomalies étaient dues au cancer sous-jacent, >5,0 x LSN ou avec des valeurs de bilirubine totale > 1,5 x LSN. Le traitement par Crizotinib doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 4.8). Crizotinib ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, voir rubrique 4.3.

Insuffisance rénale chez les adultes présentant un cancer du poumon avancé ALK-positif :

Aucun ajustement de la posologie initiale n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [Cl_{cr}] de 60 à 90 ml/min) ou modérée (Cl_{cr} de 30 à 60 ml/min). Au cours des études A [A8081001] et B [A8081005], les concentrations minimales à l'état d'équilibre dans ces 2 groupes étaient similaires à celles des patients présentant une fonction rénale normale (Cl_{cr} > 90 ml/min). Aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant une pathologie rénale sévère ou en phase terminale (voir rubrique 5.2). Par conséquent, aucune recommandation posologique formelle ne peut être faite chez ces patients.

Mode d'administration

La solution buvable est fournie avec un bouchon-adaptateur et des seringues doseuses pour l'administration orale. La dose de Crizotinib doit être administrée par voie orale, deux fois par jour, environ à la même heure chaque jour et à environ 12 heures d'intervalle. Elle peut être prise pendant ou en dehors des repas.

4.2 Contre-indications

Hypersensibilité au crizotinib ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Insuffisance hépatique sévère.

4.3 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Compte-tenu du profil de tolérance de Crizotinib (voir rubrique 4.8), il est recommandé de ne débiter le traitement que chez les patients qui présentent :

- Fonction médullaire :

	ALCL sans envahissement médullaire	ALCL avec envahissement médullaire NB ou une IMT
Numération Formule sanguine Taux de plaquettes	- Nombre absolu de neutrophiles^c $\geq 1000/\mu\text{l}$ - Plaquettes^a $\geq 75\,000/\mu\text{l}$ - Hémoglobine^b $\geq 8,0\text{ g/dl}$	- Nombre absolu de neutrophiles^c $\geq 750/\mu\text{l}$ - Plaquettes^d $\geq 25\,000/\mu\text{l}$ - Hémoglobine^b $\geq 8,0\text{ g/dl}$ - Patient non réfractaire à une transfusion de globules rouges ou de plaquettes

^a indépendant de la transfusion, défini comme l'absence de transfusion de plaquettes dans les 7 jours avant le début du traitement

^b transfusion de globules rouges possible

^c sang périphérique

^d transfusion de plaquettes possible

- Bilan hépatique :
 - Bilirubine (conjuguée et non conjuguée) $\leq 1,5 \times$ la limite supérieure de la normale (LSN) pour l'âge
 - Alanine aminotransférase (ALAT) $\leq 110\text{ U/L}$ ou $< 2,5 \times$ LSN
 - Albumine sérique $\geq 2\text{ g/dL}$
- QTc $\leq 480\text{ msec}$

Il n'est pas recommandé de débiter le traitement chez les patients qui présentent :

- Un antécédent d'infarctus du myocarde ou,
- un antécédent d'accident vasculaire cérébral, y compris les accidents ischémiques transitoires ou,
- une fibrose interstitielle ou une pneumopathie interstitielle.

Les examens suivants devront être réalisés avant le début du traitement, et au cours du traitement par Crizotinib :

1- Avant le début du traitement, il est indispensable de réaliser :

- Une recherche de la translocation (ou anomalie moléculaire) ALK effectuée par une plateforme hospitalière de génétique moléculaire des cancers validée par l'INCA,
- Un bilan biologique sanguin comprenant: numération formule sanguine et taux de plaquettes, ionogramme, transaminases, bilirubine sérique,
- Un électrocardiogramme,
- Détermination de l'âge osseux par radiographie du poignet gauche,
- Un test sérologique de grossesse, le cas échéant.

2- Pendant le traitement :

- Un bilan hépatique incluant transaminases et bilirubine sérique totale devra être réalisé deux fois par mois pendant les 2 premiers mois puis tous les mois pendant toute la durée du traitement ou plus fréquemment si nécessaire,
- Un bilan biologique sanguin comprenant: numération formule sanguine et taux de plaquettes, ionogramme, devra être effectué tous les mois,
- Un électrocardiogramme devra être effectué le cas échéant, si cela est cliniquement indiqué,
- Un examen ophtalmologique devra être effectué en cas d'apparition, de persistance ou aggravation des troubles de la vision,
- Surveillance de l'évolution de l'âge osseux tous les 6 mois par radiographie du poignet gauche, et à l'arrêt du traitement. En cas de déviation inattendue ou significative de l'âge chronologique de l'enfant et non expliquée par des pathologies sous-jacentes ou par la prise de traitements concomitants (par exemple, corticoïdes), des examens complémentaires devront être envisagés au cas par cas.

Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par ml, c'est-à-dire « sans sodium ».

Hépatotoxicité

Des cas d'hépatotoxicité médicamenteuse, dont certaines d'évolution fatale, ont été rapportés. Ces cas sont survenus au cours du traitement par CRIZOTINIB chez moins de 1% des patients au cours des essais cliniques. Des augmentations concomitantes des taux d'ALAT > 3 x LSN et de bilirubine totale > 2 x LSN sans augmentation de la phosphatase alcaline ont été observées chez moins de 1% des patients au cours des essais cliniques. Des augmentations de grade 3 ou 4 des taux d'ALAT ont été observés chez 6% des patients dans l'étude A et chez 8% des patients dans l'étude B. Ces augmentations de grade 3 et 4 étaient généralement asymptomatiques et réversibles à l'arrêt du traitement. Les patients ont généralement repris le traitement à une dose inférieure sans réapparition ; cependant, 1 patient de l'étude A (< 1%) et 3 patients de l'étude B (1%) ont nécessité un arrêt définitif du traitement. Les augmentations des transaminases sont généralement apparues au cours des 2 premiers mois de traitement. CRIZOTINIB ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.8). Un bilan de la fonction hépatique, incluant ALAT, ASAT et bilirubine totale, doit être réalisé deux fois par mois au cours des 2 premiers mois de traitement, puis une fois par mois et si cliniquement indiqué, et plus fréquemment en cas d'augmentation de grade 2, 3 ou 4. Pour les patients qui développent une augmentation des transaminases, voir rubrique 4.2.

Pneumopathie interstitielle

Lors des études A et B, CRIZOTINIB a été associé à des pneumopathies interstitielles sévères, menaçant le pronostic vital ou fatales, liées au traitement, chez 4 des 386 patients (1 %) des études A et B. Tous ces cas sont survenus dans les 2 mois suivant l'instauration du traitement. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance des symptômes pulmonaires évocateurs de pneumopathie interstitielle. Le traitement par CRIZOTINIB doit être interrompu si une pneumopathie interstitielle est suspectée. D'autres causes de pneumopathie interstitielle doivent être éliminées, et CRIZOTINIB doit être définitivement arrêté chez les patients diagnostiqués avec une pneumopathie interstitielle liée au traitement (voir rubrique 4.2).

Allongement de l'intervalle QT

Des allongements de l'intervalle QTc ont été observés, pouvant conduire à une augmentation du risque de tachyarythmies ventriculaires (par ex torsade de pointes) ou de mort subite. Le risque d'allongement de l'intervalle QTc pourrait être plus élevé chez les patients prenant de façon concomitante des antiarythmiques et chez les patients présentant des maladies cardiaques pré-existantes, une bradycardie ou ayant des perturbations électrolytiques (par ex, suite à des diarrhées ou vomissements). CRIZOTINIB doit être administré avec prudence chez les patients qui présentent des antécédents ou une prédisposition à l'allongement de l'intervalle QTc, ou qui prennent des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT. Lors de l'administration de CRIZOTINIB chez ces patients, une surveillance périodique avec électrocardiogrammes et dosages des électrolytes doit être envisagée. Pour les patients qui développent un allongement de l'intervalle QTc, voir rubrique 4.2.

Effets visuels

Des troubles de la vision sont survenus chez des patients des études A et B. Un examen ophtalmologique doit être envisagé si les troubles de la vision persistent ou s'aggravent (voir rubrique 4.8).

Interactions médicamenteuses

L'utilisation concomitante de crizotinib avec des inhibiteurs/ inducteurs puissants du CYP3A4 et avec des substrats du CYP3A4 ayant une marge thérapeutique étroite doit être évitée (voir rubrique 4.5).

4. 4 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions pharmacocinétiques

Agents susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques de crizotinib

L'administration concomitante de crizotinib et d'inhibiteurs puissants du CYP3A peut augmenter les concentrations plasmatiques de crizotinib. L'administration concomitante d'une dose orale unique de 150 mg de crizotinib en présence de kétoconazole (200 mg deux fois par jour), inhibiteur puissant du CYP3A, a entraîné des augmentations de l'exposition systémique au crizotinib, avec des valeurs de l'aire sous la courbe (AUC, Area Under the Curve)_{inf} et de la C_{max} respectivement environ 3,2 fois et 1,4 fois celles observées lorsque le crizotinib était administré seul.

Par conséquent, l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A (certains inhibiteurs de protéase comme l'atazanavir, l'indinavir, le nelfinavir, le ritonavir, le saquinavir, et certains antifongiques azolés comme l'itraconazole, le kétoconazole, et le voriconazole, certains macrolides comme la clarithromycine, la télithromycine et la troléandomycine) doit être évitée. Le pamplemousse ou le jus de pamplemousse peuvent également augmenter les concentrations plasmatiques du crizotinib et doivent être évités (voir rubrique 4.4). De plus, l'effet des inhibiteurs du CYP3A sur l'exposition au crizotinib à l'état d'équilibre n'a pas été établi.

Agents susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques de crizotinib

L'administration concomitante d'une dose unique de 250 mg de crizotinib en présence de rifampicine (600 mg une fois par jour), un inducteur puissant du CYP3A4, a entraîné des diminutions respectives de 82 % et 69 % de l'AUC_{inf} et de la C_{max} du crizotinib comparativement aux valeurs observées lorsque le crizotinib était administré seul. L'administration concomitante de crizotinib et d'inducteurs puissants du CYP3A peut diminuer les concentrations plasmatiques de crizotinib.

L'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A, tels que mais non limité à, la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la rifabutine, la rifampicine, et le millepertuis, doit être évitée (voir rubrique 4.4). De plus, l'effet des inducteurs du CYP3A sur l'exposition au crizotinib à l'état d'équilibre n'a pas été établi.

Agents dont les concentrations plasmatiques peuvent être modifiées par le crizotinib

Après l'administration pendant 28 jours de crizotinib à la dose de 250 mg deux fois par jour chez des patients atteints de cancer, l'AUC du midazolam par voie orale était 3,7 fois celle observée lorsque le midazolam était administré seul, suggérant que le crizotinib est un inhibiteur modéré du CYP3A. Par conséquent, l'administration concomitante de crizotinib et de substrats du CYP3A ayant une marge thérapeutique étroite, tels que mais non limité à, l'alfentanil, le cisapride, la ciclosporine, les dérivés de l'ergot de seigle, le fentanyl, le pimozide, la quinidine, le sirolimus et le tacrolimus doit être évitée (voir rubrique 4.4). Si l'association est nécessaire, un suivi clinique étroit doit être réalisé.

Une étude in vitro sur hépatocytes humains a montré que le crizotinib pouvait être un inducteur des enzymes régulées par le récepteur pregnane X (PXR) (par ex. CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1, à l'exception de CYP3A4). Par conséquent, la prudence est de rigueur lors de l'administration concomitante de crizotinib et de médicaments majoritairement métabolisés par ces enzymes. Il est à noter que l'efficacité de contraceptifs oraux administrés de façon concomitante peut être modifiée.

L'effet inhibiteur du crizotinib sur les UGT, notamment l'UGT1A1, n'a pas été établi. Par conséquent, la prudence est de rigueur lors de l'administration concomitante de crizotinib et de substrats des UGT, tels que le paracétamol, la morphine ou l'irinotécan.

Sur la base d'une étude in vitro, il est attendu que le crizotinib soit un inhibiteur de la glycoprotéine-P (P-gp) intestinale. Par conséquent, l'administration de crizotinib avec des médicaments substrats de la P-gp (par ex. digoxine, dabigatran, colchicine, pravastatine) pourrait augmenter leur effet thérapeutique et leurs effets indésirables. Une surveillance clinique rapprochée est recommandée lors de l'administration de crizotinib avec ces médicaments.

Interactions pharmacodynamiques

Un allongement de l'intervalle QTc a été observé avec le crizotinib dans les études cliniques. Par conséquent, l'utilisation concomitante de crizotinib avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou avec des médicaments pouvant induire des torsades de pointes (par ex, classe IA [quinidine, disopyramide] ou classe III [par ex amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide], méthadone, cisapride, moxifloxacine, antipsychotiques, etc) doit être envisagée avec précaution. Une surveillance de l'intervalle QT devra être réalisée en cas d'association de tels médicaments (voir rubrique 4.4).

Une bradycardie a été rapportée au cours des études cliniques ; par conséquent, le crizotinib doit être utilisé avec précaution en raison du risque de bradycardie excessive en cas d'association avec d'autres agents bradycardisants (par ex. antagonistes calciques non-dihydropyridiniques tels que le vérapamil et le diltiazem, bêtabloquants, clonidine, guanfacine, digoxine, méfloquine, anticholinestérases, pilocarpine).

4. 5 Fécondité, grossesse et allaitement

Contraception chez les hommes et les femmes

Les femmes susceptibles d'être enceinte doivent utiliser une méthode efficace de contraception tout au long du traitement et pendant au moins 90 jours après la dernière dose.

Grossesse

Crizotinib peut être nocif pour le fœtus s'il est administré à une femme enceinte. Des études chez l'animal ont montré une toxicité de la reproduction (voir rubrique 5.3).

Il n'existe pas de données chez la femme enceinte traitée par le crizotinib. Ce médicament ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins que la situation clinique de la mère ne justifie le traitement. Les femmes enceintes ou susceptibles de procréer au cours du traitement par le crizotinib, ou les patients traités partenaires d'une femme enceinte, doivent être informés des risques potentiels pour le fœtus.

Allaitement

En l'absence de donnée sur le passage du médicament ou ses métabolites dans le lait maternel et du risque potentiel pour le nourrisson, les mères ne doivent pas allaiter pendant la durée de leur traitement par Crizotinib (voir rubrique 5.3).

Fécondité

Sur la base des données précliniques, la fécondité masculine et féminine pourraient être affectée par un traitement par Crizotinib (voir rubrique 5.3). Les hommes et les femmes devraient prendre des conseils relatifs à la préservation de la fertilité avant le traitement.

4. 6 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude n'a été menée concernant les effets du crizotinib sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, la prudence est de rigueur pour les patients qui conduisent ou utilisent des machines et qui ont présenté des troubles de la vision, des vertiges ou de la fatigue avec le crizotinib (voir rubrique 4.7).

4. 7 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance dans la population pédiatrique

Les données décrites ci-après reflètent l'exposition à Crizotinib chez 70 patients pédiatriques présentant une tumeur en rechute ou réfractaire, principalement des neuroblastomes ALK-positifs et des lymphomes anaplasiques à grandes cellules ALK-positifs au cours d'un essai (ADVL0912). Le crizotinib a été évalué au cours de cet essai à des posologies allant de 100 mg/m² deux fois par jour à 365 mg/m² deux fois par jour. La dose recommandée pour de futures évaluations a été déterminée à 280 mg/m² deux fois par jour.

Les événements indésirables de grade 3 ou 4, considérés comme potentiellement ou probablement reliés au crizotinib, ont été : vomissements, diminution du nombre de neutrophiles, infections, étourdissements, augmentation du taux d'ALAT, augmentation du taux d'ASAT, augmentation du taux de gamma-glutamyl transferase (Gamma-GT) et augmentation du taux de phosphatase alcaline.

Le tableau ci-après décrit les toxicités dose-limitantes par niveau de dose observées dans l'étude ADVL0912 (voir définitions en rubrique 4.2):

Dose	Toxicités doses-limitantes
100 mg/m ² deux fois/jour	Augmentation du taux d'ALAT, augmentation du taux d'ASAT
130 mg/m ² deux fois/jour	Diminution du nombre de neutrophiles
165 mg/m ² deux fois/jour	Diminution du nombre de neutrophiles, diarrhée, troubles visuels – autres
215 mg/m ² deux fois/jour	Sensations vertigineuses, hémorragie intracrânienne
280 mg/m ² deux fois/jour	Diarrhée, infection cutanée, œdème des membres, diminution du nombre de neutrophiles
365 mg/m ² deux fois/jour	Augmentation du taux d'ALAT, augmentation du taux d'ASAT, augmentation du taux de Gamma-GT, augmentation du taux de phosphatase alcaline (2 patients), diminution du nombre de neutrophiles (2 patients)

Cinq décès sont survenus au cours de cette étude. 4 décès étaient reliés à la pathologie à l'étude. Un décès, par hémorragie intracrânienne, a été considéré comme potentiellement relié au crizotinib.

Le profil de tolérance chez les patients adultes traités par crizotinib gélules et présentant un cancer du poumon avancé ALK-positif

Les données décrites ci-dessous reflètent l'exposition à Crizotinib chez 386 patients atteints de CPNPC ALK-positif précédemment traités ayant participé à 2 essais cliniques à bras unique (Etudes A et B). Ces patients ont reçu une dose orale initiale de 250 mg deux fois par jour en continu. Les données comparatives de sécurité issues des essais cliniques randomisés ne sont pas encore disponibles.

Le tableau 3 indique les incidences des effets indésirables fréquemment observés chez les patients recevant Crizotinib. La plupart des effets indésirables étaient de sévérité de grade 1 ou 2. Les effets indésirables les plus fréquents (>20 %), tous grades confondus, dans les deux études étaient : trouble de la vision, nausées, diarrhée, vomissements, œdème, constipation et fatigue. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents (≥ 3 %) dans les deux études étaient une augmentation de l'ALAT et une neutropénie. Les effets indésirables potentiellement graves à type de pneumopathie interstitielle et allongement de l'intervalle QT sont décrits dans la rubrique 4.4. Des diminutions de doses associées à des événements indésirables sont survenues chez 6 % des patients de l'étude A et chez 15 % des patients de l'étude B. Le taux d'événements indésirables liés au traitement ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement était de 2 % dans l'étude A et de 4 % dans l'étude B.

Remarque : Les fréquences sont définies selon les conventions suivantes : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à <1/10), peu fréquent (≥ 1/1000 à <1/100), rare (≥ 1/10 000 à <1/1000), très rare (<1/10 000). Dans chaque classe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 3. Effets indésirables rapportés au cours des études A^a et B^a

Effets indésirables, n (%)	Fréquence ^b	(N=386)	
		Tous grades	Grade 3/4
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Neutropénie	Très fréquent	39 (10)	26 (7)
Leucopénie	Fréquent	17 (4)	2 (<1)
Lymphopénie	Fréquent	9 (2)	8 (2)
Anémie	Fréquent	6 (2)	1 (<1)
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Diminution de l'appétit	Très fréquent	73 (19)	0 (0)
Hypophosphatémie	Fréquent	10 (3)	6 (2)
Affections du système nerveux			
Neuropathie ^c	Très fréquent	44 (11)	2 (<1)
Étourdissement	Très fréquent	59 (15)	0 (0)
Dysgueusie	Très fréquent	51 (13)	0 (0)
Affections oculaires			
Trouble de la vision ^c	Très fréquent	225 (58)	1 (<1)
Affections cardiaques			
Bradycardie ^c	Fréquent	14 (4)	0 (0)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Pneumopathie interstitielle	Fréquent	4 (1)	4 (1) ^d
Affections gastro-intestinales			
Vomissements	Très fréquent	157 (41)	3 (<1)
Nausées	Très fréquent	208 (54)	2 (<1)
Diarrhée	Très fréquent	160 (42)	2 (<1)
Constipation	Très fréquent	111 (29)	0 (0)
Troubles œsophagiens ^c	Fréquent	24 (6)	0 (0)
Dyspepsie	Fréquent	19 (5)	0 (0)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Eruption cutanée	Fréquent	35 (9)	0 (0)
Affection du rein et des voies urinaires			
Kyste rénal ^e	Peu fréquent	2 (<1)	1 (<1)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Fatigue ^c	Très fréquent	86 (22)	6 (2)
Œdème ^c	Très fréquent	104 (27)	0 (0)
Investigations			
Augmentation de l'Alanine aminotransférase	Très fréquent	53 (14)	20 (5)
Allongement de l'intervalle QT (ECG)	Fréquent	4 (1)	2 (<1)
Augmentation de l'Aspartate aminotransférase	Fréquent	38 (10)	7 (2)
Augmentation de la phosphatase alcaline sérique	Fréquent	9 (2)	0 (0)

^a La version 3.0 de la classification NCI – CTCAE (National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events) a été utilisée pour l'étude A et la version 4.0 de la classification NCI-CTCAE a été utilisée pour l'étude B.

^b Sur la base de la fréquence la plus élevée entre les études A et B

^c Incluant les cas rapportés avec les termes suivants : œdème (œdème, œdème périphérique), troubles œsophagiens (reflux gastro-œsophagien, odynophagie, douleur de l'œsophage, ulcère œsophagien, œsophagite, œsophagite de reflux, dysphagie, gêne épigastrique), neuropathie (névralgie, neuropathie périphérique, paresthésie, neuropathie périphérique motrice, neuropathie périphérique sensorimotrice, trouble sensitif), trouble de la vision (diplopie, photopsie, vision floue, détérioration de la vision, corps flottants du vitré), bradycardie (bradycardie, bradycardie sinusale), et fatigue (asthénie, fatigue).

^d Incluant 1 événement de grade 5.

^e Incluant kystes rénaux complexes

Description des effets indésirables sélectionnés

Hépatotoxicité

Des cas d'hépatotoxicité médicamenteuse, dont certaines d'évolution fatale, ont été rapportés. Ces cas sont survenus au cours du traitement par Crizotinib chez moins de 1% des patients au cours des essais cliniques. Des augmentations concomitantes des taux d'ALAT > 3 x LSN et de bilirubine totale > 2 x LSN sans augmentation de la phosphatase alcaline ont été observées chez moins de 1% des patients au cours des essais cliniques. Des augmentations de grade 3 ou 4 des taux d'ALAT ont été observés chez 6% des patients dans l'étude A et chez 8% des patients dans l'étude B. Ces augmentations de grade 3 et 4 étaient généralement asymptomatiques et réversibles à l'arrêt du traitement. Les patients ont généralement repris le traitement à une dose inférieure sans réapparition ; cependant 1 patient de l'étude A (< 1%) et 3 patients de l'étude B (1%) ont nécessité un arrêt définitif du traitement. Les augmentations des transaminases sont généralement apparues au cours des 2 premiers mois de traitement. Crizotinib ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4). Un bilan de la fonction hépatique, incluant ALAT, ASAT et bilirubine totale, doit être réalisé deux fois par mois au cours des 2 premiers mois de traitement, puis une fois par mois et si cliniquement indiqué, et plus fréquemment en cas d'augmentation de grade 2, 3 ou 4. Pour les patients qui développent une augmentation des transaminases, voir rubrique 4.2.

Effets visuels

Des troubles de la vision incluant une diplopie, une photopsie, une vision floue, une détérioration de la vision et des corps flottants du vitré ont été observés chez 76 patients (61 %) dans l'étude A et 149 patients (57 %) dans l'étude B. Ces événements étaient d'intensité légère (96%), modérée (3%) et sévère (<1%) avec des délais moyens de survenue de 15 et 6 jours respectivement dans les études A et B. Aucun des patients des études A et B n'a nécessité de réduction de dose ou d'arrêt définitif du traitement par crizotinib pour cause de trouble de la vision ; cependant, le traitement a été temporairement interrompu pour un patient dans l'étude A et 3 patients dans l'étude B. Un examen ophtalmologique doit être envisagé si les troubles de la vision persistent ou s'aggravent (voir rubrique 4.4).

Effets gastro-intestinaux

Les événements gastro-intestinaux les plus fréquemment rapportés étaient des nausées, des diarrhées, des vomissements et de la constipation, et étaient en majorité de grade 1. Le traitement symptomatique des effets gastro-intestinaux peut inclure l'administration standard de médicaments antiémétiques et/ou antidiarrhéiques ou laxatifs.

Effets sur le système nerveux

Des neuropathies telles que décrites dans le tableau 3, principalement des neuropathies périphériques, sont survenues chez 11 patients (9 %) dans l'étude A et chez 33 patients (13 %) dans l'étude B et étaient en majorité de grade 1. Des étourdissements et des dysgueusies ont également été très fréquemment rapportés dans ces études, mais tous étaient de grade 1 ou 2.

Anomalies biologiques/tests

Augmentation des transaminases

Des augmentations de grade 3 ou 4 des taux d'ALAT ont été observés chez 6% des patients dans l'étude A et chez 8% des patients dans l'étude B. Ces augmentations de grade 3 et 4 étaient généralement asymptomatiques et réversibles à l'arrêt du traitement. Les patients ont généralement repris le traitement à une dose inférieure sans réapparition ; cependant 1 patient de l'étude A (< 1%) et 3 patients de l'étude B (1%) ont nécessité un arrêt définitif du traitement. Des augmentations concomitantes des ALAT > 3 x LSN et de la bilirubine totale > 2 x LSN sans augmentation des phosphatases alcalines ont été détectées chez 1 des 375 patients (< 0,5%) pour lesquels les résultats de laboratoire étaient disponibles au cours des 2 études. Un bilan de la fonction hépatique, incluant ALAT, ASAT et bilirubine totale, doit être réalisé deux fois par mois au cours des 2 premiers mois de traitement, puis une fois par mois et si cliniquement indiqué, et plus fréquemment en cas d'augmentation de grade 2, 3 ou 4. Pour les patients qui développent une augmentation des transaminases, voir rubrique 4.2.

Anomalies biologiques hématologiques

Dans l'étude A, des diminutions de grade 3 ou 4 du nombre de leucocytes et de plaquettes ont été observées à une fréquence < 3 %, et des diminutions de grade 3 ou 4 des neutrophiles et des lymphocytes ont été observées à une fréquence de 10 % et 14% respectivement. Dans l'étude B, des diminutions de grade 3 ou 4 des leucocytes ont été observées à une fréquence de 3 %, des diminutions de grade 3 ou 4 des neutrophiles ont été observées à la fréquence de 9 %, des diminutions de grade 3 ou 4 des lymphocytes ont été observées à la fréquence de 14 % et des diminutions de grade 3 ou 4 des plaquettes ont été observées à une fréquence < 1%. Une numération de la formule sanguine, incluant une numération différentielle des globules blancs, doit être réalisée si cliniquement indiquée, en répétant les tests plus fréquemment en cas d'anomalies de grade 3 ou 4, ou si de la fièvre ou une infection surviennent. Pour les patients qui développent des anomalies biologiques hématologiques, voir rubrique 4.2.

4.8 Surdosage

Le traitement du surdosage par ce médicament consiste en des mesures générales de traitement symptomatique. Il n'existe pas d'antidote au surdosage par CRIZOTINIB.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, inhibiteur de protéines kinases ; code ATC : L01XE16.

Mécanisme d'action

Le crizotinib est une petite molécule inhibitrice sélective du récepteur à activité tyrosine kinase (RTK) ALK et de ses variants oncogéniques (c'est à dire variants de fusion ALK et certaines mutations d'ALK). Le crizotinib est également un inhibiteur du RTK du facteur de croissance des hépatocytes (HGFR, c-Met). Le crizotinib a montré une inhibition concentration-dépendante de l'activité kinase de l'ALK et du c-Met dans des essais biochimiques, et a inhibé la phosphorylation et les phénotypes dépendants des kinases dans des modèles cellulaires. Le crizotinib a démontré une inhibition puissante et sélective de la croissance et a induit l'apoptose dans des lignées de cellules tumorales présentant des variants de fusion ALK (dont EML4-ALK et NPM-ALK) ou présentant une amplification des locus géniques ALK ou Met. Le crizotinib a montré une efficacité antitumorale, notamment une activité antitumorale cytoréductrice marquée, chez des souris porteuses de xénogreffes tumorales exprimant des variants de fusion ALK. L'efficacité antitumorale du crizotinib a été dépendante de la dose et a montré une corrélation avec l'inhibition pharmacodynamique de la phosphorylation des protéines de fusion ALK (EML4-ALK et NPM-ALK) dans des tumeurs *in vivo*.

Etudes cliniques dans la population pédiatrique

Crizotinib a été évalué au cours d'un essai à bras unique chez les patients pédiatriques afin de déterminer la dose maximale tolérée à recommander pour la phase 2 de l'essai, et de déterminer l'activité anti-tumorale chez des patients pédiatriques atteints de cancer âgés de plus de 12 mois à 21 ans. Les patients présentant une tumeur solide en rechute ou réfractaire et les patients présentant un lymphome anaplasique à grandes cellules (ALCL) ont reçu crizotinib par voie orale deux fois par jour en continu. La dose initiale était de 100 mg/m² administrée par voie orale deux fois par jour en continu (70% de la dose maximale tolérée chez l'adulte de 250 mg deux fois par jour ou environ 140 mg/m²).

Des patients présentant toute tumeur solide en rechute ou réfractaire et des patients présentant un ALCL ont été inclus dans la phase 1 de cette étude.

Egalement dans la phase 1 de cette étude, une cohorte parallèle, mais à 1 niveau de dose inférieur à la cohorte d'escalade de dose, a inclus des patients présentant un cancer en rechute ou réfractaire avec confirmation de la présence d'une protéine de fusion ALK ou d'une mutation ALK et des patients présentant un neuroblastome en rechute ou réfractaire. La dose maximale tolérée chez les patients pédiatriques atteints de cancer a été déterminée à 280 mg/m² deux fois par jour et est de ce fait la dose recommandée pour la phase 2.

8 patients présentant un ALCL ALK-positif déterminé par FISH ou IHC ont été inclus dans cette étude. Tous les patients avaient reçu un traitement antérieur par chimiothérapie et un patient avait reçu un traitement antérieur par cellules souches. 7 réponses complètes ont été rapportées chez les patients traités à des doses allant de 165 à 280 mg/m² deux fois par jour.

33 patients présentant un neuroblastome en rechute ou réfractaire ont été inclus dans cette étude ; 27 de ces patients étaient évaluable. Chez les 8 patients avec mutation ALK confirmée, 1 patient a présenté une réponse complète et 2 patients ont présenté une stabilisation prolongée de la maladie. Chez les 19 patients avec un statut ALK inconnu, une réponse complète a été rapportée chez un patient et 6 patients ont présenté une stabilisation prolongée de la maladie.

7 patients avec une tumeur myofibroblastique inflammatoire (IMT) ALK-positif confirmée par FISH ou IHC ont été inclus dans cette étude. 3 patients ont présenté une réponse partielle et 1 patient a présenté une stabilisation prolongée de la maladie.

Information sur les études cliniques chez les patients adultes présentant un cancer du poumon avancé ALK-positif

L'utilisation de Crizotinib en monothérapie pour le traitement du CPNPC ALK-positif avancé a été évaluée dans deux études multicentriques à un seul bras (études A [A8081001] et B [A8081005]). Parmi les patients inclus dans ces études, les patients décrits ci-dessous avaient reçu un traitement systémique antérieur pour un cancer localement avancé ou métastatique. Dans ces deux études, le critère principal d'efficacité était le taux de réponse objective (Objective Response Rate, ORR) selon les critères d'évaluation de la réponse thérapeutique dans les tumeurs solides (critères RECIST). Les critères d'évaluation secondaires étaient le délai de réponse tumorale (Time to Tumor Response, TTR), la durée de réponse (Duration of Response, DR), le taux de contrôle de la maladie (Disease Control Rate, DCR), la survie sans progression (Progression-Free Survival, PFS) et la survie globale (Overall Survival, OS). Les données comparatives d'efficacité issues des essais cliniques randomisés ne sont pas encore disponibles.

Les patients ont reçu 250 mg de crizotinib par voie orale deux fois par jour. Les caractéristiques démographiques et pathologiques des patients inclus dans les études A et B sont présentées dans le tableau ci-après.

Caractéristiques démographiques et pathologiques dans les études A et B

Caractéristiques	Etude A N = 125	Etude B N = 261
Sexe, n (%)		
Hommes	63 (50)	119 (46)
Femmes	62 (50)	142 (54)
Age (années), n (%)		
Médian (limites extrêmes)	51 (21-79)	52 (24-82)
<65 ans	107 (86)	231 (89)
≥ 65 ans	18 (14)	30 (11)
Origine ethnique, n (%)		
Blanc	76 (61)	152 (58)
Noir	5 (4)	8 (3)
Asiatique	37 (30)	96 (37)
Autre	7 (6)	5 (2)
Statut tabagique, n (%)		
Jamais fumeur	90 (72)	176 (67)
Ancien fumeur	34 (27)	73 (28)
Fumeur actif	1 (1)	12 (5)
Stade de la maladie		
Localement avancé	7 (6)	21 (8)
Métastatique	118 (94)	240 (92)
Classification histologique		
Adénocarcinome	122 (98)	242 (93)
Carcinome à grandes cellules	1 (1)	4 (2)
Carcinome épidermoïde	1 (1)	3 (1)
Carcinome adénoquameux	0 (0)	3 (1)
Autre	1 (1)	9 (3)

Caractéristiques	Etude A N = 125	Etude B N = 261
PS ECOG à l'inclusion, n (%)		
0	40 (32)	67 (26)
1	69 (55)	147 (56)
2 – 3 ^a	16 (13)	47 (18)
Radiothérapie antérieure		
Non	51 (41)	107 (41)
Oui	74 (59)	153 (59)
Non rapporté	0 (0)	1 (1)
Traitement systémique antérieur pour un cancer avancé : Nombre de lignes de traitement pour un cancer avancé/métastatique		
0	0 (0)	0 (0)
1	47 (38)	27 (10)
2	31 (25)	90 (35)
≥ 3	47 (38)	144 (55)

^a Inclut 1 patient avec un indice de performance (Performance Status, PS) ECOG de 1 lors de la sélection, puis de 3 à l'inclusion

Dans l'étude A, les patients devaient présenter un CPNPC ALK-positif avancé pour être inclus. Le diagnostic de CPNPC ALK-positif a été effectué à l'aide de plusieurs techniques locales.

Cent vingt-cinq patients atteints de CPNPC ALK-positif avancé et ayant reçu au moins un traitement antérieur étaient inclus dans l'étude A au moment de l'analyse. La durée médiane du traitement était de 42 semaines.

Dans l'étude B, les patients devaient présenter un CPNPC ALK-positif avancé pour être inclus. Le diagnostic de CPNPC ALK-positif a été réalisé par la technique FISH avec des sondes Vysis ALK Break-Apart.

Deux cent soixante et un patients atteints de CPNPC ALK-positif avancé et ayant reçu au moins un traitement antérieur ont été analysés dans l'étude B. La durée médiane du traitement était de 25 semaines.

Les principaux résultats d'efficacité des études A et B sont présentés dans le tableau ci-après.

Résultats d'efficacité des études A et B dans le CPNPC avancé ALK-positif

Critère d'efficacité	Etude A (N = 125)	Etude B (N = 261)
Taux de réponse objective (ORR) ^a [% (IC à 95 %)]	60% (51%, 69%)	53% (47%, 60%)
Délai de réponse tumorale (TTR) [médiane (limites)]	7,9 semaines (2,1 s, 39,6 s)	6,1 semaines (4,9 s, 30,4 s)
Durée de réponse (DR) ^b [médiane (IC à 95 %)]	48,1 semaines (35,7 s, 64,1 s)	42,9 semaines (36,1 s, 49,7 s)
Taux de contrôle de la maladie (DCR) ^c à 8 semaines (Etude A) [% (IC à 95 %)] ; à 6 semaines (Etude B) [% (IC à 95 %)]	84% (77%, 90%)	85% (80%, 89%)
Survie sans progression (PFS) [médiane (IC à 95 %)]	9,2 mois (7,3 m, 12,7 m)	8,5 mois (6,5 m, 9,9 m)
Survie globale (OS) médiane	Non atteint	Non atteint
Survie globale (OS), probabilité de survie à 12 mois ^b [% (IC à 95 %)]	72% (63%, 80%)	61% (49%, 71%)

^a La réponse n'a pas pu être évaluée chez quatre patients de l'étude A et 6 patients de l'étude B.

^b Estimée par la méthode Kaplan-Meier

^c Proportion de patients présentant une réponse complète, une réponse partielle ou une maladie stable à 8 semaines (étude A) ou 6 semaines (étude B), définies selon les critères RECIST

Patients avec métastases cérébrales

Vingt patients de l'étude B ont été inclus avec des métastases cérébrales asymptomatiques n'ayant pas été irradiées, parmi lesquels 17 étaient évaluable pour la réponse au niveau des métastases cérébrales et de la tumeur systémique. Huit (47%) de ces 17 patients ont eu des réponses au niveau cérébral qui correspondaient ou étaient supérieures aux réponses sur la tumeur systémique, parmi lesquels 2 (25%) ont eu une réponse complète au niveau cérébral. Neuf (53%) de ces 17 patients ont eu des réponses au niveau de la tumeur systémique supérieures aux réponses au niveau cérébral, parmi lesquels 8 (89%) ont eu une stabilisation au niveau cérébral pendant au moins 3 réévaluations tumorales.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Propriétés pharmacocinétiques chez les patients pédiatriques

19 enfants inclus dans la phase 1 de l'étude pédiatrique ont eu des dosages pharmacocinétiques adéquats après la 1^{ère} dose de crizotinib. La distribution du crizotinib était très variable (clearance apparente allant de 9 à 276 L/m²/h). La relation entre la dose et l'aire sous la courbe (ASC) du crizotinib était difficile à évaluer en raison de la variabilité (à la dose de 130 mg/m², écart de l'ASC_{0-∞} de 1,2 à 14 µg/h/ml). A la dose de 215 mg/m², l'ASC_{0-∞} était de 2,6 et 7,4 µg/h/ml chez 2 patients. La demi-vie moyenne était de 6,7 h, avec des écarts de 2,9 à 21 h. La demi-vie est beaucoup plus courte chez les enfants que chez les adultes, mais pourrait être sous-estimée car l'intervalle des dosages après administration de la 1^{ère} dose était à 22-24 h. Par conséquent, l'ASC_{0-∞} pourrait être également sous-estimée.

Les concentrations moyennes à l'état d'équilibre aux doses de 100, 130, 165 et 215 mg/m² étaient respectivement de 112, 224, 286 et 441. En conséquence de cette demi-vie artificiellement courte, il est possible que l'ASC extrapolée à l'infini soit substantiellement sous-estimée et que l'ASC à l'infini soit équivalente à l'ASC pour les intervalles de dose à l'état d'équilibre.

En démarrant au niveau de dose 215 mg/m², les paramètres pharmacocinétiques obligatoires ont été obtenus à l'état d'équilibre. La moyenne des C_{moy} (+/-écart-type) (=ASC_{0-12h}/12h) du crizotinib à l'état d'équilibre était de 466 +/-114 ng/ml à la dose de 215 mg/m² (n=5), de 443 +/-121 ng/ml à la dose de 280 mg/m² (n=8), et de 720 +/-230 ng/ml à la dose de 365 mg/m² (n=4).

Information sur les propriétés pharmacocinétiques chez les patients adultes présentant un cancer du poumon avancé ALK-positif

Absorption

Après l'administration orale d'une dose unique à jeun, le temps médian d'absorption du crizotinib pour atteindre le pic de concentration est de 4 à 6 heures. Avec une administration deux fois par jour, l'état d'équilibre est atteint sous 15 jours. La biodisponibilité absolue du crizotinib est de 43 % après l'administration d'une dose unique orale de 250 mg.

La consommation d'un repas riche en graisses a réduit l'AUC_{inf} et la C_{max} du crizotinib d'environ 14 % chez des volontaires sains ayant reçu une dose unique de 250 mg. Le crizotinib peut être pris pendant ou en dehors des repas (voir rubrique 2.1).

Distribution

Le volume de distribution moyen géométrique (V_{ss}) du crizotinib était de 1772 L après administration intraveineuse d'une dose de 50 mg, ce qui indique une large distribution tissulaire à partir du plasma.

La liaison du crizotinib aux protéines plasmatiques humaines *in vitro* est de 91 % et est indépendante de la concentration de médicament. Des études *in vitro* semblent indiquer que le crizotinib est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp).

Biotransformation

Des études *in vitro* ont montré que les CYP3A4/5 étaient les enzymes principalement impliquées dans la clairance métabolique du crizotinib. Chez l'homme, les principales voies métaboliques sont l'oxydation de l'anneau de pipéridine en crizotinib lactame et son O-désalkylation, suivies de la conjugaison de phase 2 des métabolites désalkylés.

Des études *in vitro* menées sur des microsomes hépatiques humains ont montré que le crizotinib est un inhibiteur des CYP3A dépendant du temps (voir rubrique 4.5). Des études *in vitro* indiquent qu'il est peu probable que des interactions médicamenteuses cliniques surviennent suite à l'inhibition médiée par le crizotinib du métabolisme des médicaments qui sont des substrats du CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou du CYP2D6.

Une étude *in vitro* menée sur des hépatocytes humains indique qu'il est peu probable que des interactions médicamenteuses cliniques surviennent suite à l'induction médiée par le crizotinib du métabolisme des médicaments qui sont des substrats du CYP1A2 ou du CYP3A. Cependant, la possibilité d'une induction médiée par le crizotinib d'autres enzymes régulées par le récepteur pregnane X (PXR) (par ex CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT1A1) ne peut être exclue (voir rubrique 4.5).

Élimination

Après l'administration de doses uniques de crizotinib chez l'homme, la demi-vie plasmatique terminale apparente du crizotinib était de 42 heures.

Après l'administration à des sujets sains d'une dose unique de 250 mg de crizotinib radiomarqué, 63 % et 22 % de la dose administrée ont été retrouvés respectivement dans les fèces et dans les urines. Le crizotinib sous forme inchangée représentait environ 53 % et 2,3 % de la dose administrée retrouvée respectivement dans les fèces et dans les urines.

Administration concomitante avec des médicaments qui sont des substrats des transporteurs

In vitro, le crizotinib est un inhibiteur de la glycoprotéine P (P-gp). Par conséquent, le crizotinib peut potentiellement augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments administrés de façon concomitante et qui sont des substrats de la P-gp (voir rubrique 4.5).

In vitro, aux concentrations thérapeutiques, le crizotinib n'a pas inhibé les protéines de transport humaines OATP1B1 et OATP1B3 qui participent à la capture du médicament au niveau hépatique. Il est donc peu probable que des interactions médicamenteuses cliniques surviennent suite à l'inhibition médiée par le crizotinib de la capture hépatique des médicaments qui sont des substrats de ces transporteurs.

Pharmacocinétique dans des populations particulières

Insuffisance hépatique

Le crizotinib n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique. Les études ayant été menées ont exclu les patients présentant des valeurs d'ASAT et d'ALAT > 2,5 x LSN ou, si elle était due à la tumeur sous-jacente, >5,0 x LSN ou avec une bilirubine totale > 1,5 x LSN (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la posologie initiale n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [Clcr] de 60 à 90 ml/min) ou modérée (Clcr de 30 à 60 ml/min). Les concentrations minimales à l'état d'équilibre dans ces 2 groupes étaient similaires à celles des patients présentant une fonction rénale normale (Clcr > 90 ml/min) au cours des études A et B. Aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant une pathologie rénale sévère ou en phase terminale. Par conséquent, aucune recommandation posologique formelle ne peut être faite chez ces patients (voir rubrique 4.2).

Origine ethnique

Après l'administration de 250 mg deux fois par jour, la C_{max} et l'AUC_T du crizotinib à l'état d'équilibre chez les patients asiatiques étaient respectivement 1,57 fois (IC à 90 % : 1,16 – 2,13) et 1,50 fois (IC à 90 % : 1,10 – 2,04) supérieures à celles observées chez les patients non asiatiques.

Electrophysiologie cardiaque

Le potentiel d'allongement de l'intervalle QT du crizotinib a été évalué chez tous les patients qui ont reçu 250 mg de crizotinib deux fois par jour. Des ECG réalisés en série de trois répétitions ont été obtenus après l'administration d'une dose unique et à l'état d'équilibre afin d'évaluer l'effet du crizotinib sur les intervalles QT. Chez 4 des 382 patients (1,0 %), le QTcF (QT corrigé par la méthode de Fridericia) était ≥ 500 msec et 15 des 364 patients (4,1 %) présentaient une augmentation du QTcF ≥ 60 msec par rapport à la valeur initiale, d'après la lecture automatisée de l'ECG. Une analyse de tendance centralisée des données de QTcF a montré que la limite supérieure de l'IC à 90 % bilatéral la plus haute pour le QTcF était <15 msec aux moments d'évaluation prédéterminés dans le protocole. Une analyse pharmacocinétique/pharmacodynamique semble indiquer une relation entre la concentration plasmatique de crizotinib et le QTc (voir rubrique 4.4).

5.3 Données de sécurité préclinique

Au cours d'études de toxicité de doses répétées chez le rat et le chien allant jusqu'à 3 mois, les effets principaux sur les organes cibles ont concerné le système gastro-intestinal (vomissements, modifications fécales, congestion), hématopoïétique (hypocellularité de la moelle osseuse), cardiovasculaire (inhibiteur calcique de type mixte, diminution de la fréquence cardiaque et de la pression sanguine, augmentation de la pression télédiastolique ventriculaire gauche, allongement des intervalles QRS et PR et diminution de la contractilité du myocarde) ou reproducteur (dégénérescence des spermatocytes pachytènes testiculaires, nécrose monocellulaire des follicules ovariens). Les doses sans effet nocif observé (No Observed Adverse Effect Levels, NOAEL) pour ces observations ont été soit sous-thérapeutiques soit jusqu'à 5 fois l'exposition clinique chez l'homme sur la base de l'AUC. D'autres observations ont révélé un effet sur le foie (augmentation des transaminases hépatiques) et sur la fonction rétinienne, et un risque de phospholipidose dans plusieurs organes, sans toxicités corrélatives.

Le crizotinib n'a pas été mutagène *in vitro* dans le test de mutation inverse bactérienne (test d'Ames). Le crizotinib a été aneugène dans un test *in vitro* sur micronoyau sur des cellules d'ovaire de hamster chinois et dans un test *in vitro* d'aberration chromosomique réalisé sur des lymphocytes humains. De petites augmentations des aberrations chromosomiques structurales ont été observées dans les lymphocytes humains à des concentrations cytotoxiques. La NOAEL pour l'aneugénicité a été environ 4 fois supérieure à l'exposition clinique chez l'homme sur la base de l'AUC.

Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée avec le crizotinib.

Aucune étude spécifique n'a été conduite avec le crizotinib chez l'animal pour évaluer son effet sur la fertilité ; cependant, on estime que le crizotinib peut affecter la fonction reproductrice et la fertilité chez l'homme au vu des résultats obtenus lors des études de toxicité de doses répétées chez le rat. Les résultats observés sur l'appareil reproducteur mâle ont inclus une dégénérescence des spermatocytes pachytènes testiculaires chez les rats ayant reçu ≥ 50 mg/kg/jour pendant 28 jours (environ 2 fois l'exposition chez l'homme sur la base de l'AUC). Les résultats observés sur l'appareil reproducteur femelle ont inclus une nécrose monocellulaire des follicules ovariens chez une rate ayant reçu 500 mg/kg/jour pendant 3 jours.

Le crizotinib ne s'est pas avéré tératogène chez les rates ni chez les lapines gravides. La perte post-implantation a été plus élevée à des doses ≥ 50 mg/kg/jour (environ 0,8 fois l'AUC à la dose recommandée chez l'homme) chez le rat, et une diminution du poids corporel fœtal a été considérée comme un effet secondaire chez le rat et le lapin à 200 et 60 mg/kg/jour respectivement (environ 2 fois l'exposition clinique chez l'homme sur la base de l'AUC).

Une diminution de la formation osseuse dans les os longs en croissance a été observée chez des rats juvéniles à la dose de 150 mg/kg/jour après une administration quotidienne pendant 28 jours (environ 7 fois l'exposition clinique chez l'homme sur la base de l'AUC). D'autres toxicités potentiellement préoccupantes pour les patients pédiatriques n'ont pas été évaluées chez les animaux juvéniles.

Les résultats d'une étude de phototoxicité *in vitro* ont démontré que le crizotinib pourrait avoir un potentiel phototoxique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide phosphorique 85%, benzoate de sodium, chlorure de sodium, sucralose, Pullulane, arôme de raisin, acide hydrochlorique ou acide phosphorique, hydroxyde de sodium, eau purifiée.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Avant et après ouverture du flacon: la solution buvable doit être conservée **au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)**, en position verticale

N'utilisez pas un flacon ouvert pendant plus de 90 jours. Lorsque le flacon est ouvert pour la première fois, inscrivez la date d'ouverture après la mention « Date d'ouverture » présente sur l'étiquette du flacon et sur l'emballage extérieur. N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon et sur la boîte après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

N'utilisez pas un emballage qui est endommagé ou montre des signes de détérioration

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon plastique (PEHD) avec bouchon à vis sécurité-enfant contenant 475 ml de solution buvable, fourni avec un bouchon-adaptateur et seringues doseuses pour administration orale (1 ml et 10 ml).

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie, ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang.

Annexe B : Note d'information destinée au patient

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

A remettre au patient avant toute prescription

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION NOMINATIVE

Crizotinib Pfizer 25 mg/ml Nourrissons et Enfants, solution buvable

Votre médecin vous a proposé un traitement par Crizotinib Pfizer 25 mg/ml Nourrissons et Enfants, solution buvable.

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 Crizotinib Pfizer 25 mg/ml Nourrissons et Enfants, solution buvable (notice destinée au patient)
- 3) les modalités de signalement des effets indésirables par le patient

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

Crizotinib Pfizer 25 mg/ml Nourrissons et Enfants, solution buvable 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 précoce en France d'un médicament ne disposant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM). La sécurité et l'efficacité du Crizotinib Pfizer 25 mg/ml Nourrissons et Enfants, solution buvable 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).

Confidentialité

Votre médecin devra remplir des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur la sécurité d'emploi de Crizotinib Pfizer 25 mg/ml Nourrissons et Enfants, solution buvable lors de votre traitement. Toutes ces informations confidentielles seront transmises à PFIZER 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 date de naissance. Les informations seront régulièrement transmises à l'ANSM qui assure une surveillance nationale de l'utilisation de Crizotinib Pfizer 25 mg/ml Nourrissons et Enfants, solution buvable avec l'aide du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) d'Angers en charge du suivi national.

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 Crizotinib Pfizer 25 mg/ml Nourrissons et Enfants, solution buvable est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez.

2) Informations sur le Crizotinib Pfizer 25 mg/ml Nourrissons et Enfants, solution buvable (notice destinée au patient)

Vous trouverez ci-après le texte de la notice destinée au patient qui contient des informations importantes pour votre traitement. Vous devez la montrer à tous les médecins que vous pouvez être amené à consulter

- **Ce médicament n'ayant pas encore obtenu d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), son utilisation est soumise à une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) et à une procédure de surveillance étroite par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), concernant notamment les effets gênants qu'il peut provoquer.**
- **Lisez attentivement cette notice avant de prendre ce médicament :** elle contient des informations importantes pour votre traitement.
- **Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.**
- Si vous avez des questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait lui être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un des effets indésirables mentionnés comme grave, ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.
- Vous pouvez également signaler vous-même cet effet indésirable à l'aide du formulaire signalement-patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament.

Crizotinib Pfizer 25 mg/ml Nourrissons et Enfants, solution buvable

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Crizotinib et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Crizotinib ?
3. Comment prendre Crizotinib ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Crizotinib ?
6. Informations supplémentaires

1. Qu'est-ce que Crizotinib et dans quel cas est-il utilisé ?

Crizotinib est un médicament anticancéreux contenant la substance active crizotinib utilisé pour traiter les patients pédiatriques atteints d'un lymphome anaplasique à grandes cellules, d'un neuroblastome ou d'une tumeur myofibroblastique inflammatoire, présentant un réarrangement spécifique ou un défaut du gène appelé anaplastic lymphoma kinase (ALK).

Crizotinib peut vous être prescrit si votre maladie est à un stade avancé et que des traitements précédents n'empêchent plus la progression de votre maladie.

Si vous avez des questions sur la façon dont Crizotinib agit ou si vous souhaitez savoir pourquoi ce médicament vous a été prescrit, adressez-vous à votre médecin.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Crizotinib ?

Ne prenez jamais Crizotinib :

- Si vous êtes allergique à la substance active (crizotinib) ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6 « Ce que contient Crizotinib »).
- Si vous avez des problèmes de foie sévères.

Faites attention avec Crizotinib :

Informez votre médecin avant de prendre Crizotinib :

- Si vous avez déjà eu des problèmes de foie légers à modérés. **Des cas d'hépatite grave, dont certaines mortelles, ont été rapportés avec Crizotinib. Aussi il est indispensable que vous préveniez immédiatement votre médecin en cas de faiblesse, fatigue, anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, ictère, urines foncées, prurit généralisé, et hémorragie, en particulier si ces signes sont associés à de la fièvre et une éruption cutanée. En effet, cela peut signifier que vous avez une hépatite médicamenteuse qui peut mettre en danger votre vie.**
- Si vous avez déjà présenté des problèmes aux poumons. Certains problèmes pulmonaires peuvent s'aggraver au cours du traitement par Crizotinib, car Crizotinib peut provoquer une inflammation des poumons pendant le traitement. En cas d'apparition de symptômes ou d'aggravation des symptômes existants, **notamment une difficulté à respirer ou un essoufflement, une toux avec ou sans mucus ou une fièvre, parlez-en immédiatement à votre médecin.**
- Si, après avoir passé un électrocardiogramme (ECG), une anomalie du rythme cardiaque appelée « intervalle QT allongé » vous a été diagnostiquée.
- Si vous avez des problèmes de vision (vision d'éclairs de lumière, vision floue et vision double).
- Si vous êtes actuellement traité avec l'un des médicaments listés dans la rubrique **Autres médicaments et Crizotinib.**

Avant de débuter votre traitement puis régulièrement pendant votre traitement, votre médecin contrôlera votre numération formule sanguine, vos fonctions hépatiques et rénales, l'évolution de votre âge osseux et fera réaliser un électrocardiogramme et un bilan ophtalmologique si besoin.

Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par ml, c'est-à-dire « sans sodium ».

Autres médicaments et Crizotinib

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris des médicaments à base de plantes et des médicaments obtenus sans ordonnance.

En particulier, les médicaments suivants peuvent augmenter le risque d'effets indésirables avec Crizotinib :

- La clarithromycine, la tétracycline, la triméthoprim-sulfaméthoxazole, antibiotiques utilisés pour traiter des infections bactériennes.
- Le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, utilisés pour traiter des infections fongiques.
- L'atazanavir, l'indinavir, le nelfinavir, le ritonavir, le saquinavir, utilisés pour traiter les infections à VIH/SIDA.

Les médicaments suivants peuvent réduire l'efficacité de Crizotinib :

La phénytoïne, la carbamazépine ou le phénobarbital, antiépileptiques utilisés pour traiter les convulsions ou les crises épileptiques.

La rifabutine la rifampicine utilisées pour traiter la tuberculose.

Le millepertuis (*Hypericum perforatum*), produit à base de plante utilisé pour traiter la dépression.

Crizotinib peut augmenter les effets indésirables associés aux médicaments suivants :

- L'alfentanil, et autres opiacés à courte durée d'actions tels que le fentanyl (analgésiques utilisés en chirurgie).
- La quinidine, la digoxine, le disopyramide, l'amiodarone, le sotalol, le dofétilide, l'ibutilide, le vérapamil, le diltiazem utilisés pour traiter les problèmes cardiaques.
- Le pimozide, utilisé pour traiter les maladies mentales.
- Le cisapride, utilisé pour les problèmes d'estomac.
- La ciclosporine, le sirolimus et le tacrolimus, utilisés pour les greffes.
- Les alcaloïdes de l'ergot de seigle (par ex. l'ergotamine, la dihydroergotamine), utilisés pour traiter la migraine.
- Le dabigatran, anticoagulant utilisé pour ralentir la coagulation de votre sang.
- La colchicine, utilisée pour traiter la goutte.
- La pravastatine, utilisée pour réduire le taux de cholestérol.
- La clonidine, la guanfacine, utilisées pour traiter l'hypertension.
- La méfloquine, utilisée en prévention du paludisme.
- La pilocarpine, utilisée pour traiter le glaucome (maladie grave de l'œil).
- Les anticholinestérases, utilisés pour restaurer la fonction musculaire.
- Les neuroleptiques, utilisés pour traiter les maladies mentales.
- La moxifloxacine, utilisée pour traiter les infections bactériennes.
- La méthadone, utilisée pour traiter la douleur et la dépendance aux opiacés.

Ces médicaments *doivent être évités* pendant toute la durée de votre traitement par Crizotinib.

Contraceptifs oraux

Si vous prenez Crizotinib alors que vous utilisez des contraceptifs oraux, les contraceptifs oraux peuvent être inefficaces.

Aliments et boissons

Vous pouvez prendre Crizotinib pendant ou en dehors des repas ; cependant, vous devez éviter de boire du jus de pamplemousse ou de manger du pamplemousse pendant votre traitement par Crizotinib car ils peuvent modifier la quantité de Crizotinib dans votre corps.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte, s'il est possible que vous tombiez enceinte ou si vous allaitez, adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Il est recommandé aux femmes d'éviter de tomber enceintes et aux hommes de ne pas concevoir d'enfants pendant leur traitement avec Crizotinib car Crizotinib pourrait être nocif pour le bébé. S'il existe une possibilité que la personne prenant ce médicament tombe enceinte ou conçoive un enfant, elle devra utiliser une méthode de contraception adéquate tout au long du traitement et pendant au moins 90 jours après la dernière dose car les contraceptifs oraux peuvent être inefficaces pendant le traitement par Crizotinib.

N'allaites pas pendant votre traitement avec Crizotinib. Crizotinib pourrait être nocif pour un enfant allaité.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Soyez très prudent(e) en conduisant des véhicules ou en utilisant des machines car les patients prenant Crizotinib peuvent ressentir des troubles de la vision, des sensations de vertiges et de la fatigue.

3. Comment prendre Crizotinib?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose de crizotinib, solution buvable, dépend de la surface corporelle du patient.

La dose initiale recommandée est de 280 mg/m² de surface corporelle, prise par voie orale deux fois par jour (quantité totale 560 mg/m²). Suivez les instructions de votre médecin ou de votre pharmacien concernant le volume (nombre de millilitres, ml) de solution buvable à administrer.

Le volume de solution buvable à administrer est mesuré au moyen des seringues pour administration orale fournies, graduées en ml.

Pour les volumes de 1 ml à 10 ml, utilisez la seringue de 10 ml.

Pour les volumes de 0,1 ml à 1 ml, utilisez la seringue de 1 ml.

Exemple : pour administrer un volume de 7,6 ml:

Utilisez la seringue de 10 ml pour administrer 7 ml de solution buvable

Puis, utilisez la seringue de 1 ml pour administrer 0,6 ml de solution buvable

Prenez une dose le matin et une dose le soir.

Prenez les doses environ à la même heure chaque jour.

Vous pouvez prendre Crizotinib pendant ou en dehors d'un repas, évitez toujours le pamplemousse et le jus de pamplemousse.

Si nécessaire, votre médecin pourra décider de réduire la dose de Crizotinib.

Préparation des flacons (insertion du bouchon adaptateur)

Avant l'insertion du bouchon adaptateur et administration de la dose, assurez-vous que la zone de préparation est propre et que seuls figurent les éléments nécessaires. Inspectez la seringue doseuse avant le prélèvement et l'administration de chaque dose afin de vous assurer que la seringue est propre et sèche.

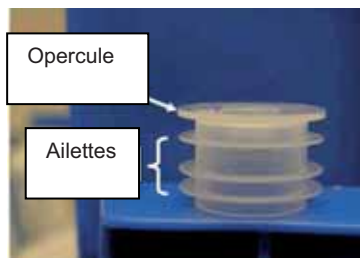
Les seringues doivent être réutilisées tout au long du traitement. Toutes les seringues doivent être nettoyées (en utilisant de l'eau potable – éviter l'eau froide et/ou l'eau trop chaude) et séchées immédiatement après utilisation afin que des seringues sèches soient disponibles pour la dose suivante. Le nettoyage s'effectue en rinçant le piston et le corps de la seringue à l'eau, et en les laissant sécher à l'air.

1. Prenez le flacon dans le réfrigérateur et rassemblez la ou les seringues orales appropriées nécessaires à l'administration du médicament.

Lorsque le flacon est ouvert pour la première fois, inscrivez la date d'ouverture après la mention « Date d'ouverture » présente sur l'étiquette du flacon.

2. Il n'est pas nécessaire d'agiter le flacon avant utilisation.
Ouvrez le flacon et mettez le bouchon à vis de côté.

3. Le bouchon adaptateur est muni de trois ailettes et d'un opercule supérieur.
Insérez le bouchon adaptateur dans le flacon en orientant les ailettes vers le bas.



4. En appliquant une pression douce, poussez le bouchon adaptateur dans le goulot du flacon, afin que les trois ailettes soient entièrement insérées dans le flacon et que seul l'opercule supérieur reste à l'extérieur du flacon.
Une fois inséré, le bouchon adaptateur ne doit pas être retiré.



5. Si vous décidez de ne pas administrer de dose au patient, reprenez le bouchon à vis et fermez correctement le flacon.
Si vous administrez une dose, passez aux étapes suivantes ci-dessous.

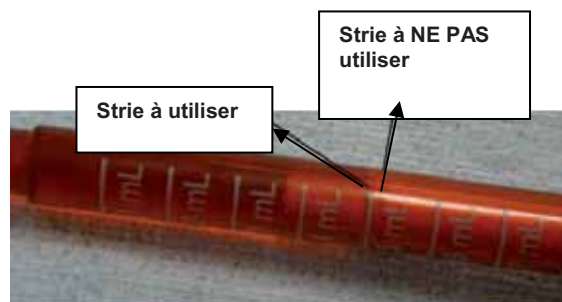
Prise du médicament

1. Prenez le flacon dans le réfrigérateur et rassemblez la ou les seringues orales appropriées nécessaires à l'administration du médicament.
2. Enfoncez complètement le piston de la seringue.
Retirez le bouchon à vis du flacon et insérez l'extrémité de la seringue doseuse dans le bouchon adaptateur.
3. Prenez le flacon d'une main tout en maintenant la seringue doseuse dans le bouchon adaptateur avec l'autre main, puis retournez le flacon.



4. Tirez le piston de la seringue doseuse jusqu'à la marque appropriée se trouvant sur le corps de la seringue doseuse, en prenant soin que la seringue doseuse ne sorte pas du bouchon adaptateur.
Assurez-vous que toutes les bulles d'air sont expulsées afin que la mesure de la dose soit exacte. Pour cela, prélevez dans la seringue un faible volume de solution, puis repoussez-le dans le flacon.
Mesurez la dose en alignant la strie du piston avec la marque appropriée sur le corps de la seringue.

REMARQUE : LE PISTON DES SERINGUES DOSEUSES DE 1 ML PORTE DEUX STRIES. LA STRIE LA PLUS PROCHE DE L'EXTRÉMITÉ DE LA SERINGUE DOIT ÊTRE UTILISÉE POUR MESURER LA DOSE.



5. Retournez le flacon en position verticale, puis retirez la seringue doseuse du bouchon adaptateur.
Si des seringues doseuses supplémentaires doivent être préparées, répétez les étapes 2 à 5.
6. Après avoir préparé la ou les seringues doseuses, le médicament doit être administré rapidement au patient.
7. Posez la seringue doseuse sur une surface propre, reprenez le bouchon à vis et fermez correctement le flacon.
8. Administrez la dose en plaçant l'extrémité de la seringue doseuse dans la bouche du patient, qui penchera légèrement la tête vers l'arrière, puis poussez le piston pour expulser le liquide.
Prenez soin de ne pas expulser la dose directement vers l'arrière de la gorge afin d'éviter un étouffement.
Le patient peut boire de l'eau après l'administration de la dose.
9. Nettoyez la seringue en retirant le piston et en rinçant le corps et le piston à l'eau.
Laissez le corps et le piston sécher ou utiliser un essuie-tout en papier propre pour sécher les ustensiles.
Lorsqu'il est sec, replacez le piston dans le corps de la seringue.

Si vous avez pris plus de crizotinib que vous n'auriez dû

Si vous avez pris par accident une dose supérieure à la dose prescrite, prévenez immédiatement à votre médecin ou votre pharmacien. Il est possible qu'une assistance médicale soit nécessaire.

Si vous oubliez de prendre crizotinib

Ce que vous devez faire si vous oubliez de prendre une dose, dépend du temps restant avant votre prochaine prise.

- Si votre prochaine dose est dans **6 heures ou plus**, prenez la dose oubliée dès que vous y pensez. Prenez ensuite la dose suivante à l'heure habituelle.
- Si votre prochaine dose est dans **moins de 6 heures**, ne prenez pas la dose oubliée. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Signalez la dose oubliée à votre médecin lors de la consultation suivante.

Ne prenez pas de double dose pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Crizotinib

Il est important de prendre Crizotinib tous les jours, aussi longtemps que votre médecin vous le prescrit. Si vous n'êtes pas en mesure de respecter la prise du médicament tel que votre médecin vous l'a prescrit ou si vous pensez ne plus en avoir besoin, contactez votre médecin immédiatement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Certains effets indésirables peuvent être graves. Vous devez immédiatement contacter votre médecin si vous présentez n'importe lequel des effets indésirables graves suivants (voir également la rubrique 2: « Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Crizotinib ? ») :

Fonction hépatique anormale

Avertissez immédiatement votre médecin si vous vous sentez plus fatigué(e) que d'habitude, si votre peau et le blanc de vos yeux deviennent jaunes, si vos urines deviennent foncées ou marron (couleur du thé), si vous avez des nausées, des vomissements ou une diminution de l'appétit, si vous avez des douleurs du côté droit de votre estomac, si vous avez des démangeaisons ou si vous avez des bleus plus facilement que d'habitude. Votre médecin pourra vous faire des tests sanguins pour vérifier votre fonction hépatique, et si les résultats sont anormaux, votre médecin pourra décider de diminuer la dose de Crizotinib ou d'arrêter votre traitement.

Inflammation des poumons

Avertissez immédiatement votre médecin si vous ressentez de la difficulté à respirer, en particulier en cas d'association avec de la toux ou de la fièvre.

Etourdissement, évanouissement ou douleur à la poitrine.

Avertissez immédiatement votre médecin si vous ressentez ces symptômes qui pourraient être les signes d'une modification de l'activité électrique (visible à l'électrocardiogramme) ou d'un rythme anormal du cœur. Votre médecin pourra pratiquer des électrocardiogrammes pour contrôler l'absence de problèmes avec votre cœur pendant votre traitement par Crizotinib.

Effets indésirables avec Crizotinib rapportés chez les patients pédiatriques dans l'étude clinique ADVL0912 :

Tests de la fonction hépatique anormaux,

vomissements,

diarrhées,

diminution du nombre de cellules blanches du sang (qui sont importantes pour combattre les infections),

sensations de vertige.

Effets indésirables avec Crizotinib rapportés chez les patients adultes présentant un cancer du poumon avancé

ALK-positif :

Effets indésirables très fréquents (peuvent affecter plus d'un patient sur 10) :

Anomalies des tests sanguins hépatiques.

Effets visuels (éclairs de lumière, vision floue ou vision double ; ces effets apparaissent souvent peu après le début du traitement par Crizotinib).

Neuropathie (sensation d'engourdissement ou de picotement dans les articulations, les extrémités ou les muscles).

Etourdissements.

Fatigue.

Œdème (excès de liquide dans les tissus corporels provoquant un gonflement des mains et des pieds).

Problèmes d'estomac, incluant nausées, vomissements, diarrhée, constipation, troubles de l'œsophage (gorge).

Diminution de l'appétit.

Altération du sens du goût.

Eruption cutanée.

Effets indésirables fréquents (peuvent affecter 1 à 10 patients sur 100) :

Réduction du nombre de globules rouges sanguins (anémie), de globules blancs sanguins (qui sont importants pour lutter contre les infections) et de plaquettes (qui sont importantes pour la coagulation du sang).

Indigestion.

Ralentissement du rythme cardiaque.

Effets indésirables peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 à 10 patients sur 1000) :

Poches de liquide fermées dans les reins (kystes rénaux complexes).

Vous pouvez également déclarer :

- les effets indésirables que vous-même ou votre entourage suspect 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^{1*} :

- 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 au médicament*
- transmettre au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement et dont les coordonnées sont indiquées sur le formulaire.

¹ ces documents sont disponibles sur le site de l'ANSM : www.ansm.sante.fr

5. Comment conserver Crizotinib?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

- Avant ouverture du flacon: conservation **au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)**, en position verticale.
- Après ouverture du flacon : conservation **au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)**, en position verticale.

N'utilisez pas un flacon ouvert pendant plus de 90 jours. Lorsque le flacon est ouvert pour la première fois, inscrivez la date d'ouverture après la mention « Date d'ouverture » présente sur l'étiquette du flacon et sur l'emballage extérieur. N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon et sur la boîte après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Pas de précautions particulières de conservation.

N'utilisez pas un emballage qui est endommagé ou montre des signes de détérioration.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Informations supplémentaires

Que contient Crizotinib?

- Le principe actif est le crizotinib.
Chaque millilitre de solution buvable contient 25 mg de crizotinib.
- Les autres composants sont :
Acide phosphorique 85%, benzoate de sodium, chlorure de sodium, sucralose, Pullulane, arôme de raisin, acide hydrochlorique ou acide phosphorique, hydroxyde de sodium, eau purifiée.

A quoi ressemble Crizotinib et contenu de l'emballage extérieur

Crizotinib, Pfizer Nourrissons et Enfants solution buvable, 25 mg/ml, se présente sous forme de solution buvable prête à l'emploi, incolore à jaune.

Chaque boîte contient :

- un flacon en plastique (HDPE), avec un bouchon à vis avec sécurité-enfant, contenant 475 ml de solution buvable de crizotinib à 25 mg/ml.
- un bouchon adaptateur et des seringues doseuses pour administration orale de 10 ml et 1 ml.

3) modalités de signalement des effets indésirables par le patient



REPUBLIQUE FRANÇAISE

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'ANSM 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'ANSM 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 : *Médoc 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 événements 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'ÉVÉNEMENT(S) INDESIRABLE(S) LIÉ(S) À UN MÉDICAMENT

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'ANSM veilleront 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 la concernant et de corriger d'éventuelles données inexacts, 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 liée 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'événement 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'événement indésirable, ainsi que l'âge, le sexe et le code postal de la personne ayant présenté ledit événement.
- 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.

MÉDICAMENT SUSPECTÉ ¹

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) MÉDICAMENT(S) UTILISÉ(S) SIMULTANÉMENT ¹

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

ÉVÉNEMENT(S) INDESIRABLE(S)

Description de l'événement indésirable et de son évolution :

Date des 1^{ers} symptômes de l'événement indésirable (jj/mm/aa)

Délai d'apparition : après la 1^{ère} utilisation du produit suspecté : minutes / heure(s) / jour(s) / mois / an(s)

ou après la dernière utilisation : minutes / heure(s) / jour(s) / mois / an(s)

Durée de l'événement indésirable : minutes / heure(s) / jour(s) / mois / an(s)

Evolution : ☐ Guérison Si oui, préciser la date : ☐ Séquelles ☐ Non rétabli ☐ Autre :

Conséquences sur la vie quotidienne (arrêt de travail, impossibilité de sortir de chez soi,...) :
☐ NON ☐ OUI ; préciser :

S'il s'agit d'un nouveau-né, le médicament a été pris :
☐ par le nouveau-né ☐ par la mère durant la grossesse ☐ par la mère lors de l'allaitement

PERSONNE AYANT PRÉSENTÉ L'EFFET INDESIRABLE

Nom : Prénom :
Date de naissance : (jj/mm/aa) Age : an(s) Sexe : ☐ M ☐ F
Adresse :
Code Postal : Commune :
E-mail :@..... Téléphone :

Annexe C : Formulaire de demande d'ATU nominative : Cerfa n°10058*03

Disponible sur le site internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr

DEMANDE D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION NOMINATIVE D'UN MÉDICAMENT

Code de la Santé Publique Article L. 5121-12 I-2* - Articles R. 5121-70, R. 5121-73 et R. 5121-74

À remplir par le Pharmacien de l'établissement de santé									
Date de la demande JJMMAAAA	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 60%; padding: 5px;"> Renouvellement d'ATU ? ☐ Non ☐ Oui : N° ATU précédente : </td> <td rowspan="5" style="width: 40%; padding: 5px; vertical-align: bottom; text-align: center;"> Cachet de la Pharmacie d'établissement </td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Nom du Pharmacien :</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Email :</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Tél : </td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Fax : </td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 5px;"> Signature : </td> </tr> </table>	Renouvellement d'ATU ? ☐ Non ☐ Oui : N° ATU précédente : 	Cachet de la Pharmacie d'établissement	Nom du Pharmacien :	Email :	Tél : 	Fax : 	Signature : 	
Renouvellement d'ATU ? ☐ Non ☐ Oui : N° ATU précédente : 	Cachet de la Pharmacie d'établissement								
Nom du Pharmacien :									
Email :									
Tél : 									
Fax : 									
Signature : 									
DOCUMENT à FAXER à l'unité ATU : FAX : 01 55 87 36 12 TÉL : 01 55 87 36 11/36 13 atu@ansm.sante.fr									

À remplir par le Médecin prescripteur responsable			
Médicament concerné		Patient	
Nom de la spécialité pharmaceutique ou Dénomination Commune Internationale ou Code (en majuscules) :	Forme :	Nom : (3 prem. lettres) : 	Sexe ☐ F ☐ M Age :
Dosage :	Posologie :	Durée du traitement :	Prénom : (2 prem. lettres) :
Justification de la demande (notamment : histoire clinique du patient et traitements antérieurs) : 			

En cas de demande de renouvellement d'ATU (article R.5121-74 du CSP) :

- données relatives à l'efficacité du traitement instauré :

- données relatives à la tolérance du traitement instauré :

Je m'engage à informer le patient désigné ci-dessus sur le médicament et la portée exacte de l'autorisation. Je m'engage à fournir à l'ANSM toute information relative à l'efficacité et à la tolérance du médicament pour ce patient. Date : 	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 5px;">Nom du médecin prescripteur :</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Service :</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Tél : </td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Email : @</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Signature : </td> </tr> </table>	Nom du médecin prescripteur :	Service :	Tél : 	Email : @	Signature : 	Cachet du Médecin
Nom du médecin prescripteur :							
Service :							
Tél : 							
Email : @							
Signature : 							

Les pièces jointes éventuelles devront être identifiées uniquement avec les trois premières lettres du nom du patient et les deux premières lettres de son prénom.
 Conformément à l'article 34 et 38 de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé, veille à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. Par ailleurs, toute personne concernée par cette déclaration dispose d'un droit d'accès lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies la concernant et de corriger d'éventuelles données inexactes, incomplètes ou équivoques.

Annexes D : Fiches de suivi médical

D1 Fiche de demande initiale de traitement

D2 Fiche d'initiation de traitement

D3 Fiche de suivi médical du 1^{er} trimestre

D4 Fiche de suivi médical trimestriel

D5 Fiches de déclaration d'effet indésirable

D6 Fiches de déclaration de signalement de grossesse

D7 Fiche d'arrêt et ou de fin de traitement

D1 : Fiche de demande initiale de traitement

Crizotinib Pfizer 25 mg/ml Nourrissons et Enfants, solution buvable				
PFIZER	ATU Nominative	Fax : 01.70.74.57.22 Tel : 01.58.07.30.00 (standard Pfizer) atu.crizotinib@pfizer.com	_____ Numéro Centre Réservé à Pfizer	_____ Numéro patient Réservé à Pfizer
		FICHE DE DEMANDE INITIALE DE TRAITEMENT - Page 1/4		

DATE DE LA VISITE : _____ 20_____

PATIENT :

Nom du patient (3 premières lettres) : _____ Prénom (2 premières lettres) : _____

Date de naissance : _____ Sexe : ☐ H ☐ F

Poids : _____ Kg Taille _____ cm Surface Corporelle : _____ m²

SI FEMME: susceptible de procréer : ☐ oui ☐ non

Karnofsky Performance status: _____ ou Lansky : _____ (selon âge du patient)

- ALAT ≤ 110 U/L ou < 2,5 X LSN ☐ oui ☐ non
 - Intervalle QTc ≤ 480 ms ☐ oui ☐ non
 - Antécédent d'IDM ☐ oui ☐ non
 - Antécédent d'AVC, y compris les AIT ☐ oui ☐ non
 - Fibrose interstitielle ou pneumopathie interstitielle ☐ oui ☐ non
- Si oui, préciser la cause :

HISTOIRE DE LA MALADIE :

- **Date du diagnostic :** _____ 20_____

Préciser la (les) localisation(s) initiales:

- **Lymphome anaplasique à grandes cellules (ALCL) ALK+:** ☐ oui ☐ non

Stade initial au diagnostic ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4

Statut actuel de la maladie : ☐ Progressive ☐ Réfractaire ☐ Rechute.

Préciser le numéro de la rechute :

Date de la dernière progression/rechute : _____ 20_____

Localisations de la maladie :

Maladie résiduelle (MRD – Minimal Residual Disease) : ☐ oui ☐ non

Si oui,

Date du test : _____ 20_____

Résultat :

- **Neuroblastome (NB) ALK+:** ☐ oui ☐ non

Stade initial au diagnostic ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4

Statut actuel de la maladie

☐ En situation de rechute Date de la rechute : _____ 20_____

☐ Maladie réfractaire

Crizotinib Pfizer 25 mg/ml Nourrissons et Enfants, solution buvable				
PFIZER	ATU Nominative	Fax : 01.70.74.57.22 Tel : 01.58.07.30.00 (standard Pfizer) atu.crizotinib@pfizer.com	_____ Numéro Centre Réservé à Pfizer	_____ Numéro patient Réservé à Pfizer
		FICHE DE DEMANDE INITIALE DE TRAITEMENT - Page 2/4		

Nom du patient (3 premières lettres) : _____ Prénom (2 premières lettres) : _____

- **Tumeur myofibroblastique inflammatoire (IMT) ALK+:** ☐ oui ☐ non

Stade initial au diagnostic ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4

Statut actuel de la maladie

- ☐ En situation de rechute Date de la rechute : _____ 20_____
- ☐ Maladie réfractaire

- **Autre pathologie** ☐ oui ☐ non, si oui préciser :

• **Test ALK :**

Anomalie (s) du gène ALK : ☐ oui ☐ non

Si oui, précisez :

- La technique de détection :
- Le type d'anomalie (ex amplification, mutation spécifique, translocation) :
.....

- Date du test : _____ 20_____

- Test réalisé par une plateforme hospitalière de génétique moléculaire des cancers validée par l'Inca¹:

☐ oui ☐ non Adresse :

Résultat :

- **Patient éligible** dans un essai clinique² actuellement ouvert aux inclusions, spécifique de la maladie : ☐ oui ☐ non
Si non, pourquoi ?
- Si oui, merci de justifier la demande d'ATU :

TRAITEMENTS ANTÉRIEURS :

➤ **CHIMIOThERAPIE** (nom du protocole et/ou de la molécule) :

	PRODUIT/PROTOCOLE	DATE DE DÉBUT	DATE DE L'ARRÊT	MOTIF DE L'ARRÊT
1				
2				
3				

¹ Neuroblastomes : la recherche doit être réalisée dans l'une des 3 plateformes INCA en charge des analyses moléculaires des neuroblastomes (voir liste en Annexe G)

² Y compris l'essai AcSé : Accès sécurisé au crizotinib pour les patients souffrant d'une tumeur porteuse d'une altération génomique sur une des cibles biologiques de la molécule.

Crizotinib Pfizer 25 mg/ml Nourrissons et Enfants, solution buvable				
PFIZER	ATU Nominative	Fax : 01.70.74.57.22 Tel : 01.58.07.30.00 (standard Pfizer) atu.crizotinib@pfizer.com	_____ Numéro Centre Réservé à Pfizer	_____ Numéro patient Réservé à Pfizer
		FICHE DE DEMANDE INITIALE DE TRAITEMENT - Page 3/4		

Nom du patient (3 premières lettres) : _____ Prénom (2 premières lettres) : _____

SITUATION CLINIQUE : Bilan (à réaliser avant la mise sous traitement)*

Type d'examen	Date	Résultat	Valeurs
ECG de référence	.../.../...	☐ normal ☐ anormal	
Numération des poly. neutrophiles	.../.../...	☐ normal ☐ anormal	10 ⁹ /L
Taux d'hémoglobine	.../.../...	☐ normal ☐ anormal	g/dl
Numération des plaquettes	.../.../...	☐ normal ☐ anormal	10 ⁹ /L
Dosage de la bilirubine totale	.../.../...	☐ normal ☐ anormal	mg/dl
Dosage des ALAT	.../.../...	☐ normal ☐ anormal	UI/l
Dosage des ASAT	.../.../...	☐ normal ☐ anormal	UI/l
Radiographie du poignet gauche	.../.../...		Age osseux :

* cf Note d'information thérapeutique section 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Chez les femmes susceptibles de procréer :

Je soussigné, Dr....., m'engage à :

- Informer le patient et sa famille sur les risques liés à l'utilisation du Crizotinib pendant la grossesse,
- Mettre en place une méthode efficace de contraception pour toutes les patientes susceptibles de procréer ou pour tout patient dont la partenaire est susceptible de procréer, pendant toute la durée du traitement et jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement par Crizotinib
- faire pratiquer pour toute patiente susceptible de procréer un test sérique de grossesse dans les 7 jours précédant le début du traitement par Crizotinib.

SCHEMA THERAPEUTIQUE

TRAITEMENT	POSOLOGIE PRESCRITE	Date de Début du traitement Prévue le
Crizotinib, 25 mg/ml solution buvable	280 mg/m ² deux fois par jour*	_____ _____ _____ _____ _____ _____ 20 _____

*Si posologie différente, préciser : _____ mg/m² deux fois par jour ; indiquer la raison :

Crizotinib Pfizer 25 mg/ml Nourrissons et Enfants, solution buvable				
PFIZER	ATU Nominative	Fax : 01.70.74.57.22 Tel : 01.58.07.30.00 (standard Pfizer) atu.crizotinib@pfizer.com	_____ Numéro Centre Réservé à Pfizer	_____ Numéro patient Réservé à Pfizer
		FICHE DE DEMANDE INITIALE DE TRAITEMENT - Page 4/4		

Nom du patient (3 premières lettres) : _____ Prénom (2 premières lettres) : _____

→ Traitements concomitants : ☐ Oui* ☐ Non

Spécialités	Posologie

*Des interactions médicamenteuses sont possibles en cas d'association de Crizotinib avec d'autres médicaments (voir la note d'information thérapeutique rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions)

Nom du Médecin prescripteur : Hôpital : Service : Tel : Fax : Adresse email : Cachet et signature du Médecin : Date	Nom du Pharmacien : Hôpital : Tel : Fax : Adresse email : Cachet et signature du Pharmacien : Date
---	---

Merci de bien vouloir adresser la fiche de demande initiale avec le formulaire Cerfa de demande d'ATU nominative au Pharmacien de l'établissement qui se chargera de l'envoyer par fax à :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE & NEPHROLOGIE DP1 – ONCOH 143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex Tel : 33 (0)1 55 87 36 17 Fax: 33 (0)1 55 87 34 52 Courriel : atuoncoh@ansm.sante.fr
--	---

Pour la commande initiale de produit, une copie de cette fiche devra être adressée à la cellule ATU Pfizer avec la copie de l'autorisation nominative de l'ANSM et le bon de commande au n° de fax : 01.70.74.57.22

D2 : Fiche d'initiation de traitement

Crizotinib Pfizer 25 mg/ml Nourrissons et Enfants, solution buvable				
PFIZER	ATU Nominative	Fax : 01.70.74.57.22 Tel : 01.58.07.30.00 (standard Pfizer) atu.crizotinib@pfizer.com	_____ Numéro Centre Réservé à Pfizer	_____ Numéro patient Réservé à Pfizer
		FICHE D'INITIATION DE TRAITEMENT - Page 1/1		

Nom du patient (3 premières lettres) : _____ Prénom (2 premières lettres) : _____

SCHEMA THERAPEUTIQUE

TRAITEMENT	POSOLOGIE PRESCRITE	DATE DE LA VISITE D'INITIATION
Crizotinib Pfizer 25 mg/ml Nourrissons et Enfants, solution buvable	_____ mg/m ² x 2/jour	____/____/20____

Les traitements concomitants ont-ils été modifiés depuis la demande initiale de traitement ? ☐ oui* ☐ non

* Si oui, merci de compléter le tableau suivant :

Spécialités	Posologie	Date début	En cours	Date arrêt	Indication
			☐		
			☐		
			☐		
			☐		
			☐		
			☐		

* Des interactions médicamenteuses sont possibles en cas d'association de Crizotinib avec d'autres médicaments (voir rubrique 4.4)

AVANT L'INITIATION AU TRAITEMENT

- Remise de la note d'information au patient ☐ oui ☐ non
- Pour les femmes susceptibles de procréer
Utilisation/Initiation d'une méthode efficace de contraception ☐ oui ☐ non
- Pour les hommes susceptibles de procréer
Utilisation d'une méthode efficace de contraception ☐ oui ☐ non

Nom du Médecin prescripteur : Hôpital : Service : Tél : Fax : Adresse courriel : Cachet et signature du Médecin : Date :	Nom du Pharmacien : Hôpital : Tél : Fax : Adresse courriel : Cachet et signature du Pharmacien : Date :
--	--

Merci de bien vouloir adresser cette fiche dans les 7 jours suivant la visite au Pharmacien de l'établissement qui se chargera de l'envoyer par fax à la cellule ATU Pfizer au n° de fax 01.70.74.57.22

D3 : Fiche de suivi médical du 1er trimestre

Crizotinib Pfizer 25 mg/ml Nourrissons et Enfants, solution buvable				
PFIZER	ATU Nominative	Fax : 01.70.74.57.22 Tel : 01.58.07.30.00 (standard Pfizer) atu.crizotinib@pfizer.com	_____ Numéro Centre Réservé à Pfizer	_____ Numéro patient Réservé à Pfizer
		FICHE DE SUIVI MEDICAL 1 ^{ER} TRIMESTRE - Page 2/6		

Nom du patient (3 premières lettres) : _____ Prénom (2 premières lettres) : _____

TOLERANCE DU TRAITEMENT

Le patient a-t-il présenté un ou plusieurs évènement(s) indésirable(s) ou une aggravation de symptôme(s) pré-existant(s) ?

☐ Oui*

☐ Non

*Si oui, veuillez lister tout effet indésirable dans le tableau ci-dessous et compléter la fiche de déclaration d'effet indésirable :

Effet(s) indésirable(s)	Date de début	Action(s) prise(s) suite à l'effet	Evolution finale de l'effet indésirable	Critère de gravité	Causalité
	___/___/___	☐ Aucune ☐ Arrêt temporaire ¹ ☐ Arrêt définitif ¹ ☐ Adaptation de la dose ² ☐ Traitement correcteur	☐ Guérison : Date ___/___/___ ☐ Guérison avec séquelles : Date ___/___/___ ☐ Amélioration ☐ Aggravation ☐ Non rétabli	☐ Grave ³ ☐ Non grave	☐ Relié ☐ Non relié ☐ Inconnue
	___/___/___	☐ Aucune ☐ Arrêt temporaire ¹ ☐ Arrêt définitif ¹ ☐ Adaptation de la dose ² ☐ Traitement correcteur	☐ Guérison : Date ___/___/___ ☐ Guérison avec séquelles : Date ___/___/___ ☐ Amélioration ☐ Aggravation ☐ Non rétabli	☐ Grave ³ ☐ Non grave	☐ Relié ☐ Non relié ☐ Inconnue
	___/___/___	☐ Aucune ☐ Arrêt temporaire ¹ ☐ Arrêt définitif ¹ ☐ Adaptation de la dose ² ☐ Traitement correcteur	☐ Guérison : Date ___/___/___ ☐ Guérison avec séquelles : Date ___/___/___ ☐ Amélioration ☐ Aggravation ☐ Non rétabli	☐ Grave ³ ☐ Non grave	☐ Relié ☐ Non relié ☐ Inconnue
	___/___/___	☐ Aucune ☐ Arrêt temporaire ¹ ☐ Arrêt définitif ¹ ☐ Adaptation de la dose ² ☐ Traitement correcteur	☐ Guérison : Date ___/___/___ ☐ Guérison avec séquelles : Date ___/___/___ ☐ Amélioration ☐ Aggravation ☐ Non rétabli	☐ Grave ³ ☐ Non grave	☐ Relié ☐ Non relié ☐ Inconnue

¹ Remplir les champs ci-dessus

² Adaptation de la dose

A quelle date la posologie a-t-elle été adaptée ? _____ 20____

A quelle dose ? _____ mg/m² x 2/j

³ Critère de gravité : décès, menace du pronostic vital, invalidité/incapacité permanente ou importante, hospitalisation, prolongation de l'hospitalisation, anomalie/malformation congénitale, médicalement important (c'est-à-dire a/ont mis le patient en danger et requis une intervention médicale ou chirurgicale afin d'éviter l'une des évolutions énoncées).

SURVEILLANCE EN COURS DE TRAITEMENT

Dans le cadre de la surveillance en cours de traitement, il est recommandé d'effectuer au minimum le suivi des paramètres suivants (cf note d'information thérapeutique section 4.4):

- Transaminases, Bilirubine: 2 fois par mois pendant les 2 premiers mois puis 1 fois par mois
- NFS, plaquettes, ionogramme sanguin, examen clinique : 1 fois par mois
- ECG et examen ophtalmologique : si nécessaire

Crizotinib Pfizer 25 mg/ml Nourrissons et Enfants, solution buvable				
PFIZER	ATU Nominative	Fax : 01.70.74.57.22 Tel : 01.58.07.30.00 (standard Pfizer) atu.crizotinib@pfizer.com	_____ Numéro Centre Réservé à Pfizer	_____ Numéro patient Réservé à Pfizer
		FICHE DE SUIVI MEDICAL 1 ^{ER} TRIMESTRE - Page 3/6		

Nom du patient (3 premières lettres) : _____ Prénom (2 premières lettres) : _____

Surveillance à J1 et J15

Nature de l'examen	Date	Résultats à J1	Causalité	Date	Résultats à J15	Causalité
Transaminases	.../.../...	☐ normal ☐ élévation Préciser :	☐ Relié ☐ Non relié ☐ Inconnue	.../.../...	☐ normal ☐ élévation Préciser :	☐ Relié ☐ Non relié ☐ Inconnue
Bilirubine totale	.../.../...	☐ normal ☐ élévation Préciser :	☐ Relié ☐ Non relié ☐ Inconnue	.../.../...	☐ normal ☐ élévation Préciser :	☐ Relié ☐ Non relié ☐ Inconnue
ECG*	.../.../...	☐ normal ☐ anormal Préciser :	☐ Relié ☐ Non relié ☐ Inconnue	.../.../...	☐ normal ☐ anormal Préciser :	☐ Relié ☐ Non relié ☐ Inconnue
Examen ophtalmologique*	.../.../...	☐ normal ☐ anormal Préciser :	☐ Relié ☐ Non relié ☐ Inconnue	.../.../...	☐ normal ☐ anormal Préciser :	☐ Relié ☐ Non relié ☐ Inconnue

* si nécessaire

Surveillance à J30

Nature de l'examen	Date	Résultats à J30	Causalité
Examen clinique	.../.../...	☐ normal ☐ anormal Préciser :	☐ Relié ☐ Non relié ☐ Inconnue
NFS, Plaquettes	.../.../...	☐ normal ☐ anormal Préciser :	☐ Relié ☐ Non relié ☐ Inconnue
Ionogramme sanguin	.../.../...	☐ normal ☐ anormal Préciser :	☐ Relié ☐ Non relié ☐ Inconnue
Transaminases	.../.../...	☐ normal ☐ élévation Préciser :	☐ Relié ☐ Non relié ☐ Inconnue
Bilirubine totale	.../.../...	☐ normal ☐ élévation Préciser :	☐ Relié ☐ Non relié ☐ Inconnue
ECG*	.../.../...	☐ normal ☐ anormal Préciser :	☐ Relié ☐ Non relié ☐ Inconnue
Examen ophtalmologique*	.../.../...	☐ normal ☐ anormal Préciser :	☐ Relié ☐ Non relié ☐ Inconnue

* si nécessaire

CRIZOTINIB Pfizer 25 mg/ml Nourrissons et Enfants, solution buvable				
PFIZER	ATU Nominative	Fax : 01.70.74.57.22 Tel : 01.58.07.30.00 (standard Pfizer) atu.crizotinib@pfizer.com	_____ Numéro Centre Réservé à Pfizer	_____ Numéro patient Réservé à Pfizer
		FICHE DE SUIVI MEDICAL 1 ^{ER} TRIMESTRE - Page 4/6		

Nom du patient (3 premières lettres) : _____ Prénom (2 premières lettres) : _____

Surveillance à J45

Nature de l'examen	Date	Résultats à J45	Causalité
Transaminases	.../.../...	☐ normal ☐ élévation Préciser :	☐ Relié ☐ Non relié ☐ Inconnue
Bilirubine totale	.../.../...	☐ normal ☐ élévation Préciser :	☐ Relié ☐ Non relié ☐ Inconnue
ECG*	.../.../...	☐ normal ☐ anormal Préciser :	☐ Relié ☐ Non relié ☐ Inconnue
Examen ophtalmologique*	.../.../...	☐ normal ☐ anormal Préciser :	☐ Relié ☐ Non relié ☐ Inconnue

* si nécessaire

Surveillance à J60 et J90

Nature de l'examen	Date	Résultats à J60	Causalité	Date	Résultats J90	Causalité
Examen clinique	.../.../...	☐ normal ☐ anormal Préciser :	☐ Relié ☐ Non relié ☐ Inconnue	.../.../...	☐ normal ☐ anormal Préciser :	☐ Relié ☐ Non relié ☐ Inconnue
NFS, Plaquettes	.../.../...	☐ normal ☐ anormal Préciser :	☐ Relié ☐ Non relié ☐ Inconnue	.../.../...	☐ normal ☐ anormal Préciser :	☐ Relié ☐ Non relié ☐ Inconnue
Ionogramme sanguin	.../.../...	☐ normal ☐ anormal Préciser :	☐ Relié ☐ Non relié ☐ Inconnue	.../.../...	☐ normal ☐ anormal Préciser :	☐ Relié ☐ Non relié ☐ Inconnue
Transaminases	.../.../...	☐ normal ☐ élévation Préciser :	☐ Relié ☐ Non relié ☐ Inconnue	.../.../...	☐ normal ☐ élévation Préciser :	☐ Relié ☐ Non relié ☐ Inconnue
Bilirubine totale	.../.../...	☐ normal ☐ élévation Préciser :	☐ Relié ☐ Non relié ☐ Inconnue	.../.../...	☐ normal ☐ élévation Préciser :	☐ Relié ☐ Non relié ☐ Inconnue
ECG*	.../.../...	☐ normal ☐ anormal Préciser :	☐ Relié ☐ Non relié ☐ Inconnue	.../.../...	☐ normal ☐ anormal Préciser :	☐ Relié ☐ Non relié ☐ Inconnue
Examen ophtalmologique*	.../.../...	☐ normal ☐ anormal Préciser :	☐ Relié ☐ Non relié ☐ Inconnue	.../.../...	☐ normal ☐ anormal Préciser :	☐ Relié ☐ Non relié ☐ Inconnue

* si nécessaire

CRIZOTINIB Pfizer 25 mg/ml Nourrissons et Enfants, solution buvable				
PFIZER	ATU Nominative	Fax : 01.70.74.57.22 Tel : 01.58.07.30.00 (standard Pfizer) atu.crizotinib@pfizer.com	Numéro Centre Réservé à Pfizer	Numéro patient Réservé à Pfizer
		FICHE DE SUIVI MEDICAL 1 ^{ER} TRIMESTRE - Page 5/6		

Nom du patient (3 premières lettres) : Prénom (2 premières lettres) :

EFFICACITE DU TRAITEMENT

Evaluation de la maladie (type d'examen : radiologique, TEP Scan, IRM échographie des parties molles) :

Date :/...../.....

Résultat de l'évaluation clinique, biologique et/ou d'imagerie lors de la visite en cours (toutes pathologies)

Type d'imagerie :

Date :

Réponse complète	Réponse partielle	Stabilisation	Progression	Non évaluable/ commentaires

Si réponse complète, précisez la date :/...../.....

DECISION THERAPEUTIQUE DE POURSUITE DU TRAITEMENT

Poursuite de traitement : ☐ Oui ☐ Non* **Si Non, remplir et envoyer la fiche d'arrêt définitif du traitement*

Posologie : ☐ 280 mg/m² x 2/j ☐ Autre : _____ mg/ m² x 2/j, préciser la raison :

☐ Posologie identique à celle du cycle précédent à savoir : _____ mg/ m² x 2/j

☐ Modification de la posologie par rapport à celle du cycle précédent. Dans ce cas, précisez la raison :

Crizotinib Pfizer 25 mg/ml Nourrissons et Enfants, solution buvable				
PFIZER	ATU Nominative	Fax : 01.70.74.57.22 Tel : 01.58.07.30.00 (standard Pfizer) atu.crizotinib@pfizer.com	_____ Numéro Centre Réservé à Pfizer	_____ Numéro patient Réservé à Pfizer
		FICHE DE SUIVI MEDICAL 1 ^{ER} TRIMESTRE - Page 6/6		

Nom du patient (3 premières lettres) : _____ Prénom (2 premières lettres) : _____

Nom du Médecin prescripteur : Hôpital : Service : Tel : Fax : Courriel : Cachet et signature du Médecin : Date	Nom du Pharmacien : Hôpital : Tel : Fax : Courriel : Cachet et signature du Pharmacien : Date
--	--

Merci de bien vouloir adresser la fiche de suivi avec le formulaire Cerfa de demande d'ATU nominative au Pharmacien de l'établissement qui se chargera de l'envoyer par fax à :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE & NEPHROLOGIE DP1 – ONCOH 143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex Tel : 33 (0)1 55 87 36 17 Fax: 33 (0)1 55 87 34 52 Courriel : atuoncoh@ansm.sante.fr
--	--

Pour la commande de produit, une copie de cette fiche devra être adressée à la cellule ATU Pfizer avec la copie de l'autorisation nominative de l'ANSM et le bon de commande au n° de fax : 01.70.74.57.22

D4 : Fiche de suivi médical trimestriel

Crizotinib Pfizer 25 mg/ml Nourrissons et Enfants, solution buvable				
PFIZER	ATU Nominative	Fax : 01.70.74.57.22 Tel : 01.58.07.30.00 (standard Pfizer) atu.crizotinib@pfizer.com	_____ Numéro Centre Réservé à Pfizer	_____ Numéro patient Réservé à Pfizer
		FICHE DE SUIVI MEDICAL TRIMESTRIEL - Page 1/5		

DATE DE LA VISITE : ____/____/20____

PATIENT

Initiales patient : _____ Age : _____ ans Sexe : ☐ F ☐ M
 Nom Prénom

Poids : _____ Kg Taille _____ cm Surface Corporelle : _____ m²

Karnofsky Performance status: _____ ou Lansky : _____ (selon âge du patient)

TRAITEMENT(S)

- Le traitement par Crizotinib a-t-il été interrompu temporaire? ☐ Oui ☐ Non
 Si oui, précisez les périodes d'arrêt temporaire

	Date d'interruption	Posologie au moment de l'arrêt	Date de reprise	Posologie à la reprise	Raison de l'arrêt ^{4#}
Arrêt temporaire n°1	/...../.....	_____ mg/m ² x 2/j	/...../.....	_____ mg/m ² x 2/j	
Arrêt temporaire n°2	/...../.....	_____ mg/m ² x 2/j	/...../.....	_____ mg/m ² x 2/j	
Arrêt temporaire n°3	/...../.....	_____ mg/m ² x 2/j	/...../.....	_____ mg/m ² x 2/j	
Arrêt temporaire n°4	/...../.....	_____ mg/m ² x 2/j	/...../.....	_____ mg/m ² x 2/j	

*Si arrêt consécutif à la survenue d'un effet indésirable, compléter la fiche de déclaration d'effet indésirable

- Le traitement par Crizotinib a-t-il été arrêté définitivement ? ☐ Oui* ☐ Non
 *Si oui, compléter la fiche d'arrêt de traitement

- Traitements concomitants :
 Y a-t-il eu une modification des traitements concomitants ? ☐ Oui* ☐ Non
 *Si Oui, merci de compléter le tableau suivant :

Nom	Posologie	En cours	Date d'arrêt

*Des interactions médicamenteuses sont possibles en cas d'association de Crizotinib avec d'autres médicaments (voir la note d'information thérapeutique, rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions)
 Si une interaction est suspectée, compléter la fiche de déclaration d'effet indésirable en indiquant les autres médicaments

Crizotinib Pfizer 25 mg/ml Nourrissons et Enfants, solution buvable				
PFIZER	ATU Nominative	Fax : 01.70.74.57.22 Tel : 01.58.07.30.00 (standard Pfizer) atu.crizotinib@pfizer.com	_____ Numéro Centre Réservé à Pfizer	_____ Numéro patient Réservé à Pfizer
		FICHE DE SUIVI MEDICAL TRIMESTRIEL - Page 2/5		

Nom du patient (3 premières lettres) : _____ Prénom (2 premières lettres) : _____

TOLERANCE DU TRAITEMENT

Le patient a-t-il présenté un ou plusieurs évènement(s) indésirable(s) ou une aggravation de symptôme(s) pré-existant(s) ?

☐ Oui*

☐ Non

*Si oui, veuillez lister tout évènement indésirable dans le tableau ci-dessous et compléter la fiche de déclaration d'effet indésirable:

Effet(s) indésirable(s)	Date de début	Action(s) prise(s) suite à l'effet	Evolution finale de l'effet indésirable	Critère de gravité	Causalité
	____/____/____	☐ Aucune ☐ Arrêt temporaire ¹ ☐ Arrêt définitif ¹ ☐ Adaptation de la dose ² ☐ Traitement correcteur	☐ Guérison : Date ____/____/____ ☐ Guérison avec séquelles : Date ____/____/____ ☐ Amélioration ☐ Aggravation ☐ Non rétabli	☐ Grave ³ ☐ Non grave	☐ Relié ☐ Non relié ☐ Inconnue
	____/____/____	☐ Aucune ☐ Arrêt temporaire ¹ ☐ Arrêt définitif ¹ ☐ Adaptation de la dose ² ☐ Traitement correcteur	☐ Guérison : Date ____/____/____ ☐ Guérison avec séquelles : Date ____/____/____ ☐ Amélioration ☐ Aggravation ☐ Non rétabli	☐ Grave ³ ☐ Non grave	☐ Relié ☐ Non relié ☐ Inconnue
	____/____/____	☐ Aucune ☐ Arrêt temporaire ¹ ☐ Arrêt définitif ¹ ☐ Adaptation de la dose ² ☐ Traitement correcteur	☐ Guérison : Date ____/____/____ ☐ Guérison avec séquelles : Date ____/____/____ ☐ Amélioration ☐ Aggravation ☐ Non rétabli	☐ Grave ³ ☐ Non grave	☐ Relié ☐ Non relié ☐ Inconnue
	____/____/____	☐ Aucune ☐ Arrêt temporaire ¹ ☐ Arrêt définitif ¹ ☐ Adaptation de la dose ² ☐ Traitement correcteur	☐ Guérison : Date ____/____/____ ☐ Guérison avec séquelles : Date ____/____/____ ☐ Amélioration ☐ Aggravation ☐ Non rétabli	☐ Grave ³ ☐ Non grave	☐ Relié ☐ Non relié ☐ Inconnue

¹ Remplir les champs ci-dessus

² Adaptation de la dose

A quelle date la posologie a-t-elle été adaptée ? _____ 20_____

A quelle dose ? : _____ mg/m² x 2/j

³ Critère de gravité : décès, menace du pronostic vital, invalidité/incapacité permanente ou importante, hospitalisation, prolongation de l'hospitalisation, anomalie/malformation congénitale, médicalement important (c'est-à-dire a/ont mis le patient en danger et requis une intervention médicale ou chirurgicale afin d'éviter l'une des évolutions énoncées).

Crizotinib Pfizer 25 mg/ml Nourrissons et Enfants, solution buvable				
PFIZER	ATU Nominative	Fax : 01.70.74.57.22 Tel : 01.58.07.30.00 (standard Pfizer) atu.crizotinib@pfizer.com	_____ Numéro Centre Réservé à Pfizer	_____ Numéro patient Réservé à Pfizer
		FICHE DE SUIVI MEDICAL TRIMESTRIEL - Page 3/5		

Nom du patient (3 premières lettres) : _____ Prénom (2 premières lettres) : _____

SURVEILLANCE EN COURS DE TRAITEMENT

Dans le cadre de la surveillance en cours de traitement, il est recommandé d'effectuer au minimum le suivi des paramètres suivants (cf la note d'information thérapeutique section 4.4):

- Transaminases, Ionogramme sanguin, Bilirubine, NFS, plaquettes : 1 fois par mois
- Examen clinique : 1 fois par mois
- ECG et examen ophtalmologique : si nécessaire

Type d'examen	Résultats à M... Date : / /	Causalité	Résultats à M... Date : / /	Causalité	Résultats à M... Date : / /	Causalité
Examen clinique	☐ normal ☐ anormal Préciser :	☐ Relié ☐ Non relié ☐ Inconnue	☐ normal ☐ anormal Préciser :	☐ Relié ☐ Non relié ☐ Inconnue	☐ normal ☐ anormal Préciser :	☐ Relié ☐ Non relié ☐ Inconnue
NFS, Plaquettes	☐ normal ☐ anormal Préciser :	☐ Relié ☐ Non relié ☐ Inconnue	☐ normal ☐ anormal Préciser :	☐ Relié ☐ Non relié ☐ Inconnue	☐ normal ☐ anormal Préciser :	☐ Relié ☐ Non relié ☐ Inconnue
Ionogramme sanguin	☐ normal ☐ anormal Préciser :	☐ Relié ☐ Non relié ☐ Inconnue	☐ normal ☐ anormal Préciser :	☐ Relié ☐ Non relié ☐ Inconnue	☐ normal ☐ anormal Préciser :	☐ Relié ☐ Non relié ☐ Inconnue
Transaminases	☐ normal ☐ élévation Préciser :	☐ Relié ☐ Non relié ☐ Inconnue	☐ normal ☐ élévation Préciser :	☐ Relié ☐ Non relié ☐ Inconnue	☐ normal ☐ élévation Préciser :	☐ Relié ☐ Non relié ☐ Inconnue
Bilirubine totale	☐ normal ☐ élévation Préciser :	☐ Relié ☐ Non relié ☐ Inconnue	☐ normal ☐ élévation Préciser :	☐ Relié ☐ Non relié ☐ Inconnue	☐ normal ☐ élévation Préciser :	☐ Relié ☐ Non relié ☐ Inconnue
ECG*	☐ normal ☐ anormal Préciser :	☐ Relié ☐ Non relié ☐ Inconnue	☐ normal ☐ anormal Préciser :	☐ Relié ☐ Non relié ☐ Inconnue	☐ normal ☐ anormal Préciser :	☐ Relié ☐ Non relié ☐ Inconnue
Examen ophtalmologique*	☐ normal ☐ anormal Préciser :	☐ Relié ☐ Non relié ☐ Inconnue	☐ normal ☐ anormal Préciser :	☐ Relié ☐ Non relié ☐ Inconnue	☐ normal ☐ anormal Préciser :	☐ Relié ☐ Non relié ☐ Inconnue

* si nécessaire

Radiographie du poignet gauche tous les 6 mois (M6, M12, M18 ...arrêt du traitement) : Date : / /

Valeur:

Considérez-vous que la valeur anormale de la radiographie du poignet est potentiellement liée au crizotinib : ☐ OUI* ☐ NON

* Compléter la fiche de déclaration d'effet indésirable

Crizotinib Pfizer 25 mg/ml Nourrissons et Enfants, solution buvable				
PFIZER	ATU Nominative	Fax : 01.70.74.57.22	Numéro Centre Réservé à Pfizer	Numéro patient Réservé à Pfizer
		Tel : 01.58.07.30.00 (standard Pfizer) atu.crizotinib@pfizer.com		
FICHE DE SUIVI MEDICAL TRIMESTRIEL - Page 4/5				

Nom du patient (3 premières lettres) :
 Prénom (2 premières lettres) :

EFFICACITE DU TRAITEMENT

Evaluation de la maladie (type d'examen : radiologique, TEP Scan, IRM échographie des parties molles) :

Date :/...../.....

Résultat de l'évaluation clinique, biologique et/ou d'imagerie lors de la visite en cours (toutes pathologies)

Type d'imagerie : Date :

Réponse complète	Réponse partielle	Stabilisation	Progression	Non évaluable/ commentaires

Si réponse complète, précisez la date :/...../.....

DECISION THERAPEUTIQUE DE POURSUITE DU TRAITEMENT
--

Poursuite de traitement : ☐ Oui ☐ Non*

**Si Non, remplir et envoyer la fiche d'arrêt définitif du traitement*

Posologie : ☐ 280 mg/m² x 2/j ☐ Autre : _____ mg//m² x 2/j

☐ Posologie identique à celle du cycle précédent à savoir : _____ mg//m² x 2/j

☐ Modification de la posologie par rapport à celle du cycle précédent. Dans ce cas, précisez la raison :

Crizotinib Pfizer 25 mg/ml Nourrissons et Enfants, solution buvable				
PFIZER	ATU Nominative	Fax : 01.70.74.57.22 Tel : 01.58.07.30.00 (standard Pfizer) atu.crizotinib@pfizer.com	_____ Numéro Centre Réservé à Pfizer	_____ Numéro patient Réservé à Pfizer
		FICHE DE SUIVI MEDICAL TRIMESTRIEL - Page 5/5		

Nom du patient (3 premières lettres) : _____

Prénom (2 premières lettres) : _____

Nom du Médecin prescripteur : Hôpital : Service : Tel : Fax : Courriel : Cachet et signature du Médecin : Date	Nom du Pharmacien : Hôpital : Tel : Fax : Courriel : Cachet et signature du Pharmacien : Date
--	--

Merci de bien vouloir adresser la fiche de suivi avec le formulaire Cerfa de demande d'ATU nominative au Pharmacien de l'établissement qui se chargera de l'envoyer par fax à :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE & NEPHROLOGIE DP1 – ONCOH 143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex Tel : 33 (0)1 55 87 36 17 Fax: 33 (0)1 55 87 34 52 Courriel : atuoncoh@ansm.sante.fr
---	---

Pour la commande de produit, une copie de cette fiche devra être adressée à la cellule ATU Pfizer avec la copie de l'autorisation nominative de l'ANSM et le bon de commande au n° de fax : 01.70.74.57.22

D5 : Fiche de déclaration d'effet indésirable



QUESTIONNAIRE DE PHARMACOVIGILANCE

Cadre réservé à Pfizer :

Nous vous remercions de compléter ce questionnaire avec les informations dont vous disposez et de nous le retourner par fax à la cellule ATU au 01 70 74 57 22

Déclaration ☐ Initiale ☐ complément N° _____	N° ATU Crizotinib : _____	N° DE DOSSIER : _____	Pays de survenue de l'(des) événement(s) indésirable(s) : ☐ FRANCE ☐ si autre que la FRANCE, préciser: _____
---	---------------------------	-----------------------	---

1. PATIENT

Initiales : (première lettre) _____ prénom nom	Date de naissance : ____/____/____	Age (à l'apparition de l'événement): _____	Sexe : ☐ M ☐ F	Poids (à l'apparition de l'événement): _____ kg	Taille : _____ cm
---	---------------------------------------	---	--	--	----------------------

2. SITUATIONS PARTICULIÈRES

Ce dossier de pharmacovigilance fait-il référence à une situation particulière listée ci-dessous ? ☐ non ☐ oui

Si non, passez directement à la rubrique 3. Si oui, merci de renseigner les éléments ci-dessous :

- | | | |
|--|--|---|
| ☐ Exposition durant la grossesse | ☐ Surdosage | ☐ Erreur médicamenteuse / Risque d'erreur médicamenteuse |
| ☐ Exposition durant l'allaitement | ☐ Mésusage | ☐ Exposition professionnelle, |
| ☐ Manque d'efficacité | ☐ Extravasation | ☐ Utilisation hors-AMM |

Date de début : ____/____/____ Traitement(s) de cette situation : ☐ Oui : le(s)quel(s) : _____
☐ Non ☐ Inconnu

Description succincte / Evolution finale de cette situation particulière (la rubrique 9 est disponible pour indiquer de plus amples informations) : _____

En cas d'événement(s) indésirable(s) associé(s), veuillez remplir également la rubrique 3.

3. ÉVÉNEMENT(S) INDÉSIRABLE(S) (EI(s)) NOTIFIÉ(S) (y compris tout Effet Thérapeutique Inattendu)

Événement(s) indésirable(s)	Date de début	Traitement(s) de l'événement	Evolution	Causalité
	____/____/____	☐ Oui : le(s)quel(s) : _____ ☐ Non ☐ Inconnu	☐ Guérison : Date ____/____/____ ☐ Guérison avec séquelles : Date ____/____/____ ☐ Amélioration ☐ Aggravation ☐ Non rétabli ☐ Inconnue	☐ Relié ☐ Non relié : préciser ☐ Inconnue
	____/____/____	☐ Oui : le(s)quel(s) : _____ ☐ Non ☐ Inconnu	☐ Guérison : Date ____/____/____ ☐ Guérison avec séquelles : Date ____/____/____ ☐ Amélioration ☐ Aggravation ☐ Non rétabli ☐ Inconnue	☐ Relié ☐ Non relié : préciser ☐ Inconnue
	____/____/____	☐ Oui : le(s)quel(s) : _____ ☐ Non ☐ Inconnu	☐ Guérison : Date ____/____/____ ☐ Guérison avec séquelles : Date ____/____/____ ☐ Amélioration ☐ Aggravation ☐ Non rétabli ☐ Inconnue	☐ Relié ☐ Non relié : préciser ☐ Inconnue

4. MÉDICAMENT(S) SUSPECTÉ(S)

	Médicament suspecté n°1 : Crizotinib Pfizer Nourrissons et Enfants 25 mg/ml, solution buvable® Lot n° : _____ Date d'expiration : _____	Médicament suspecté n°2 : Lot n° : _____ Date d'expiration : _____
Forme galénique		
Voie d'administration		
Posologie détaillée		
Indication		
Date de début	____/____/____	____/____/____
Action prise et Date	☐ Aucune ☐ Inconnue ☐ Interruption le ____/____/____ ☐ Arrêt le ____/____/____ ☐ Réduction le ____/____/____ ☐ Augmentation le ____/____/____	☐ Aucune ☐ Inconnue ☐ Interruption le ____/____/____ ☐ Arrêt le ____/____/____ ☐ Réduction le ____/____/____ ☐ Augmentation le ____/____/____
Régression de l'(des) EI(s) ?	☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnue ☐ Non applicable	☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnue ☐ Non applicable
Réintroduction du produit	☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnue ☐ Non applicable Si oui, récurrence de l'(des) EI(s) : ☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnue	☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnue ☐ Non applicable Si oui, récurrence de l'(des) EI(s) : ☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnue
Date d'arrêt définitif après réintroduction (si applicable)	____/____/____ ☐ Non applicable	____/____/____ ☐ Non applicable

5. CRITÈRE DE GRAVITÉ ☐ non ☐ oui

Si oui, préciser :

- ☐ Décès, date : ____/____/____ cause suspectée : _____
- Selon vous, décès : ☐ sans rapport avec l'(les) EI(s) ☐ dû à l'(aux) EI(s) ☐ favorisé par l'(les) EI(s)
 - Autopsie : ☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas ; si oui, merci de nous adresser une copie du rapport.
- ☐ Menace du pronostic vital
- ☐ Invalidité/incapacité permanente ou importante
- ☐ Hospitalisation du ____/____/____ au ____/____/____
- Résumé du compte-rendu d'hospitalisation : ☐ oui ☐ non ☐ ne sait pas ; si oui, merci de nous adresser une copie.
- ☐ Prolongation de l'hospitalisation (si patient déjà hospitalisé) durée de la prolongation : _____
- ☐ Anomalie/malformation congénitale
- ☐ Médicalement important(s) i.e. a/ont mis le patient en danger et requis une intervention médicale ou chirurgicale afin d'éviter l'une des évolutions énoncées ci-dessus.

6. MÉDICAMENT(S) CONCOMITANT(S) REÇU(S) à l'apparition de l'(des) EI(s) et/ou dans les quinze jours précédents

Médicament(s) concomitant(s)	Forme galénique	Voie d'administration	Date de début	Si produit en cours, cocher la case Sinon, date de fin	Dose totale quotidienne (en mg,...)	Nombre de prises par jour	Indication
			____/____/____	____/____/____ ☐			
			____/____/____	____/____/____ ☐			
			____/____/____	____/____/____ ☐			
			____/____/____	____/____/____ ☐			

7. DES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES ONT-ILS ÉTÉ PRATIQUÉS ? ☐ oui ☐ non ☐ inconnu

Examens de laboratoire / Autres explorations	Date	Résultats avec unités	Normal

8. ANTÉCÉDENT(S) PERTINENT(S) (PERSONNEL(S) ET FAMILIAL(AUX))

Antécédent(s) pertinent(s) personnel(s) et familial(aux) ☐ oui ☐ non ☐ inconnus	Date de début	En cours (au moment de l'(des) EI(s))	Précisions pertinentes (par ex : interventions chirurgicales avec leurs dates)
	____/____/____	☐ Oui ☐ Non	
	____/____/____	☐ Oui ☐ Non	
	____/____/____	☐ Oui ☐ Non	
	____/____/____	☐ Oui ☐ Non	

9. COMMENTAIRES

.....

.....

.....

10. NOTIFICATEUR : Nom, Spécialité : _____ Cachet : _____

Date et signature : ____/____/____

Les données recueillies dans le cadre de la pharmacovigilance font l'objet d'un traitement informatique qui est obligatoire et présente un intérêt majeur pour la santé publique et la prise en charge thérapeutique des patients. A ce titre, conformément à l'article 43 de la loi n° 2004-801 du 6 août 2004, relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, elles sont accessibles aux patients par l'intermédiaire de leur médecin traitant.

D6 : Fiche de déclaration de signalement de grossesse



FICHE DE SUIVI DE GROSSESSE SOUS TRAITEMENT :

Données initiales

Nous vous remercions de compléter ce questionnaire avec les informations dont vous disposez et de le retourner par fax à la cellule ATU au : 01 70 74 57 22

Produit Pfizer: CRIZOTINIB	N° ATU CRIZOTINIB parent exposé :	N°Dossier PV :
----------------------------	-----------------------------------	----------------

1.1.1.1 DETAILS SUR LA MERE

Nom : (initiale) Prénom : (initiale) Poids usuel : kg Taille : cm Profession :

Date de naissance : jj mm aa

Age au début de la grossesse : ans

A votre connaissance, la patiente participe-t-elle à une étude Pfizer ? ☐ Non ☐ Oui

Si Oui : Référence du protocole :

☐ Inconnu

Numéro de la patiente dans le protocole :

☐ Inconnu

1.1.1.2 DETAILS SUR LE PERE

Age : ans

Profession :

Chimiothérapie : ☐ Non ☐ Oui → Préciser :

1.1.1.3 DEBUT DE GROSSESSE

Date des dernières règles :

jj mm aa

Date du début de la grossesse :

jj mm aa

Age échographique : SA*



Date de cette échographie : jj mm aa

Grossesse multiple :

☐ Non ☐ Oui → Préciser :

Grossesse médicalement assistée :

☐ Non ☐ Oui → Préciser :

Date prévue pour l'accouchement :

jj mm aa

Coordonnées du professionnel de santé assurant le suivi de la grossesse :

MEDICAMENTS RECUS PAR LA MERE DEPUIS LA DATE DES DERNIERES REGLES (y compris les produits Pfizer)

Nom du médicament en précisant sa forme galénique	Voie (PO, IM, ...)	Date de début	Date de fin	En cours à ce jour	Dose par prise (Ex : 500 mg, 0.5 mg, ...)	Fréquence des prises (Ex : 3/j, 1/sem, ...)	Indication du médicament
		jj mm aa	jj mm aa	☐			
		jj mm aa	jj mm aa	☐			
		jj mm aa	jj mm aa	☐			
		jj mm aa	jj mm aa	☐			
		jj mm aa	jj mm aa	☐			

ANTECEDENTS/FACTEURS DE RISQUE DE LA PATIENTE

Antécédents médicaux :

Diabète	☐ Inc.*	☐ Non	☐ Oui	Immunisation contre la rubéole	☐ Inc.*	☐ Non	☐ Oui
Hypertension artérielle	☐ Inc.*	☐ Non	☐ Oui	Immunisation contre la toxoplasmose	☐ Inc.*	☐ Non	☐ Oui
Epilepsie	☐ Inc.*	☐ Non	☐ Oui	Sérologie VIH positive	☐ Inc.*	☐ Non	☐ Oui
Maladie psychiatrique	☐ Inc.*	☐ Non	☐ Oui	→ Préciser : _____			
Hépatite virale	☐ Inc.*	☐ Non	☐ Oui	→ Préciser : _____			
Toxicomanie	☐ Inc.*	☐ Non	☐ Oui	→ Préciser : _____			
Tabac	☐ Inc.*	☐ Non	☐ Oui	→ ☐ Cigarettes par jour			
Alcool	☐ Inc.*	☐ Non	☐ Oui	→ ☐ Verres par jour			
Rhésus +	☐	Rhésus -	☐				

Antécédents gynécologiques :

Contraception	☐ Inc.*	☐ Non	☐ Oui	→ ☐ Orale ☐ Locale ☐ DIU**			
Cycle menstruel régulier	☐ Inc.*	☐ Non	☐ Oui				
Traitement pour stérilité	☐ Inc.*	☐ Non	☐ Oui	→ Préciser : _____			

Antécédents obstétricaux :

Nombre de grossesses précédentes

Nombre de fausses couches spontanées (< 22 SA***)		
Nombre de grossesses extra-utérines		
Nombre d'interruptions volontaires de grossesse		→ Motif(s) : _____
Nombre d'interruptions thérapeutiques de grossesse		→ Motif(s) : _____
Nombre de naissances		
Nombre d'enfants vivants normaux		
Nombre d'enfants vivants malformés		
Nombre de morts nés (> 22 SA***)		
Nombre d'enfants décédés après la naissance		

ANTECEDENTS FAMILIAUX

Malformation	☐ Inc.*	☐ Non	☐ Oui	→ Préciser : _____
Enfants décédés en bas âge	☐ Inc.*	☐ Non	☐ Oui	→ Préciser : _____
Retard psychomoteur	☐ Inc.*	☐ Non	☐ Oui	→ Préciser : _____
Consanguinité	☐ Inc.*	☐ Non	☐ Oui	→ Préciser : _____
Maladies héréditaires	☐ Inc.*	☐ Non	☐ Oui	→ Préciser : _____

COMMENTAIRES EVENTUELS

Nom, spécialité :

CACHET

Date et signature :

Les données recueillies dans le cadre de la pharmacovigilance sont susceptibles de faire l'objet d'un traitement informatique et à ce titre, conformément à la loi n° 2004-601 du 6 août 2004, relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés ; elles sont accessibles aux patients par votre seul intermédiaire.

**FICHE DE SUIVI DE GROSSESSE SOUS TRAITEMENT :****Déroulement de la grossesse. Accouchement et nouveau-né**

Nous vous remercions de compléter ce questionnaire avec les informations dont vous disposez et de le retourner par fax à la cellule ATU au 01 70 74 57 22.

Produit Pfizer: CRIZOTINIB	N° ATU CRIZOTINIB parent exposé :	N° Dossier PV :
----------------------------	-----------------------------------	-----------------

EXPOSITION(S) AU COURS DE LA GROSSESSE					
Toxicomanie	☐ Inc.*	☐ Non	☐ Oui	→ Préciser : _____	
Tabac	☐ Inc.*	☐ Non	☐ Oui	→ [] Cigarettes par jour	
Alcool	☐ Inc.*	☐ Non	☐ Oui	→ [] Verres par jour	
Autre	☐ Inc.*	☐ Non	☐ Oui	→ Préciser : _____	
PATHOLOGIE(S) AU COURS DE LA GROSSESSE					
	Inc.*	Non	Oui	Préciser si nécessaire	Evolution ^(a)
Hypertension artérielle	☐	☐	☐		[]
Diabète	☐	☐	☐		[]
Infection	☐	☐	☐		[]
Hospitalisation	☐	☐	☐		[]
Autre	☐	☐	☐		[]

(a) : 1 = guérison sans séquelle - 2 = guérison avec séquelles - 3 = amélioration - 4 = aggravation - 5 = sans changement - 6 = décès - 7 = inconnue

MÉDICAMENTS RECUS PAR LA MÈRE AU COURS DE LA GROSSESSE (y compris les produits Pfizer)							
Nom du médicament en précisant sa forme galénique	Voie (PO, IM, ...)	Date de début	Date de fin	En cours à ce jour	Dose par prise (Ex : 500 mg, 0.5 mg, ...)	Fréquence des prises (Ex : 3j, 1/sem, ...)	Indication du médicament
		[] [] [] [] [] [] jj mm aa	[] [] [] [] [] [] jj mm aa	☐			
		[] [] [] [] [] [] jj mm aa	[] [] [] [] [] [] jj mm aa	☐			
		[] [] [] [] [] [] jj mm aa	[] [] [] [] [] [] jj mm aa	☐			
		[] [] [] [] [] [] jj mm aa	[] [] [] [] [] [] jj mm aa	☐			
		[] [] [] [] [] [] jj mm aa	[] [] [] [] [] [] jj mm aa	☐			
		[] [] [] [] [] [] jj mm aa	[] [] [] [] [] [] jj mm aa	☐			

BILAN ANTENATAL					
Nom de l'examen ou du test (échographies, marqueurs sériques, biopsie des villosités chorionales, amniocentèse, etc.)	Date de l'examen ou du test	Anomalies			Si Oui, préciser :
1 ^{ère} échographie	[] [] [] [] [] [] jj mm aa	☐ Inc.*	☐ Non	☐ Oui	
2 ^{ème} échographie	[] [] [] [] [] [] jj mm aa	☐ Inc.*	☐ Non	☐ Oui	
3 ^{ème} échographie	[] [] [] [] [] [] jj mm aa	☐ Inc.*	☐ Non	☐ Oui	
Autre :	[] [] [] [] [] [] jj mm aa	☐ Inc.*	☐ Non	☐ Oui	
Autre :	[] [] [] [] [] [] jj mm aa	☐ Inc.*	☐ Non	☐ Oui	

*Inc. = Inconnu

ACCOUCHEMENT ET NOUVEAU-NE											
Nouveau-né vivant à la naissance ?				☐ Inc.*		☐ Non		☐ Oui			
Si Non :											
Date de fin de la grossesse :				jj mm aa		Terme :		jj mm aa		SA**	
Fausse couche spontanée				☐							
Interruption volontaire de grossesse				☐ → Motif : _____							
Interruption thérapeutique de grossesse				☐ → Motif : _____							
Grossesse extra-utérine				☐							
Mort-né				☐							
Anomalies/Malformations				☐ Inc.*		☐ Non		☐ Oui → Préciser : _____			
Autopsie				☐ Inc.*		☐ Non		☐ Oui → Résultats : _____			
Si Oui :											
Date de naissance :				jj mm aa		Terme :		jj mm aa		SA**	
Accouchement				☐ Inc.*		☐ Voie basse		☐ Césarienne			
Accouchement provoqué				☐ Inc.*		☐ Oui		☐ Non			
Liquide amniotique				☐ Inc.*		☐ Clair		☐ Teinté			
Souffrance fœtale				☐ Inc.*		☐ Oui		☐ Non			
Placenta normal				☐ Inc.*		☐ Oui		☐ Non → Préciser : _____			
Post-partum normal				☐ Inc.*		☐ Oui		☐ Non → Préciser : _____			
Allaitement maternel				☐ Inc.*		☐ Oui		☐ Non			
DONNEES A LA NAISSANCE											
Sexe du nouveau-né		Initiales			Poids (kg)	Taille (cm)	Périmètre crânien (cm)	Score d'Apgar			
☐ F	☐ M	Nom	Prénom					1 mn	5 mn		
		Inc.*	Non	Oui	Préciser		Actions thérapeutiques (ex : réanimation à la naissance, transfert en réanimation ou en pédiatrie, traitements, etc...)		Evolution ^(a)		
Anomalies / Malformations		☐	☐	☐					[]		
Pathologie néonatale		☐	☐	☐					[]		

(a) : 1 = guérison sans séquelle - 2 = guérison avec séquelles - 3 = amélioration - 4 = aggravation - 5 = sans changement - 6 = décès - 7 = inconnue

Nom, spécialité :

CACHET

Date et signature :

Les données recueillies dans le cadre de la pharmacovigilance sont susceptibles de faire l'objet d'un traitement informatique et à ce titre, conformément à la loi n° 2004-801 du 6 août 2004, relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés ; elles sont accessibles aux patients par votre seul intermédiaire.

A compléter en cas de grossesse multiple

ACCOUCHEMENT ET NOUVEAU-NE			
Nouveau-né vivant à la naissance ?		☐ Inc.*	☐ Non ☐ Oui
Si Non :			
Date de fin de la grossesse :	jj mm aa	Terme : SA**	
Fausse couche spontanée	☐		
Interruption volontaire de grossesse	☐ → Motif : _____		
Interruption thérapeutique de grossesse	☐ → Motif : _____		
Grossesse extra-utérine	☐		
Mort-né	☐		
Anomalies/Malformations	☐ Inc.*	☐ Non	☐ Oui → Préciser : _____
Autopsie	☐ Inc.*	☐ Non	☐ Oui → Résultats : _____
Si Oui :			
Date de naissance :	jj mm aa	Terme : SA**	
Accouchement	☐ Inc.*	☐ Voie basse	☐ Césarienne
Accouchement provoqué	☐ Inc.*	☐ Oui	☐ Non
Liquide amniotique	☐ Inc.*	☐ Clair	☐ Teinté
Souffrance fœtale	☐ Inc.*	☐ Oui	☐ Non
Placenta normal	☐ Inc.*	☐ Oui	☐ Non → Préciser : _____
Post-partum normal	☐ Inc.*	☐ Oui	☐ Non → Préciser : _____
Allaitement maternel	☐ Inc.*	☐ Oui	☐ Non

DONNEES A LA NAISSANCE										
Sexe du nouveau-né	Initiales			Poids (kg)	Taille (cm)	Périmètre crânien (cm)	Score d'Apgar			
☐ F ☐ M	Nom		Prénom				1 mn		5 mn	
		☐ Inc.*	☐ Non	☐ Oui	Préciser	Actions thérapeutiques (ex : réanimation à la naissance, transfert en réanimation ou en pédiatrie, traitements, etc...)		Evolution ^(a)		
Anomalies / Malformations		☐	☐	☐						
Pathologie néonatale		☐	☐	☐						

(a) : 1 = guérison sans séquelle - 2 = guérison avec séquelles - 3 = amélioration - 4 = aggravation - 5 = sans changement - 6 = décès - 7 = inconnue

Nom, spécialité :	CACHET
Date et signature :	

Les données recueillies dans le cadre de la pharmacovigilance sont susceptibles de faire l'objet d'un traitement informatique et à ce titre, conformément à la loi n° 2004-801 du 6 août 2004, relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés ; elles sont accessibles aux patients par votre seul intermédiaire.

A compléter en cas de grossesse multiple

ACCOUCHEMENT ET NOUVEAU-NE										
Nouveau-né vivant à la naissance ?					☐ Inc.* ☐ Non ☐ Oui					
Si Non :										
Date de fin de la grossesse :					jj mm aa		Terme : SA**			
Fausse couche spontanée					☐					
Interruption volontaire de grossesse					☐ → Motif : _____					
Interruption thérapeutique de grossesse					☐ → Motif : _____					
Grossesse extra-utérine					☐					
Mort-né					☐					
Anomalies/Malformations					☐ Inc.* ☐ Non ☐ Oui → Préciser : _____					
Autopsie					☐ Inc.* ☐ Non ☐ Oui → Résultats : _____					
Si Oui :										
Date de naissance :					jj mm aa		Terme : SA**			
Accouchement					☐ Inc.* ☐ Voie basse ☐ Césarienne					
Accouchement provoqué					☐ Inc.* ☐ Oui ☐ Non					
Liquide amniotique					☐ Inc.* ☐ Clair ☐ Teinté					
Souffrance fœtale					☐ Inc.* ☐ Oui ☐ Non					
Placenta normal					☐ Inc.* ☐ Oui ☐ Non → Préciser : _____					
Post-partum normal					☐ Inc.* ☐ Oui ☐ Non → Préciser : _____					
Allaitement maternel					☐ Inc.* ☐ Oui ☐ Non					
DONNEES A LA NAISSANCE										
Sexe du nouveau-né		Initiales			Poids (kg)	Taille (cm)	Périmètre crânien (cm)	Score d'Apgar		
☐ F ☐ M	Nom 	Prénom 						1 mn 	5 mn 	
		Inc.*	Non	Oui	Préciser		Actions thérapeutiques (ex : réanimation à la naissance, transfert en réanimation ou en pédiatrie, traitements, etc...)		Evolution ^(a)	
Anomalies / Malformations		☐	☐	☐						
Pathologie néonatale		☐	☐	☐						

(a) : 1 = guérison sans séquelle - 2 = guérison avec séquelles - 3 = amélioration - 4 = aggravation - 5 = sans changement - 6 = décès - 7 = inconnue

Nom, spécialité :

CACHET

Date et signature :

Les données recueillies dans le cadre de la pharmacovigilance sont susceptibles de faire l'objet d'un traitement informatique et à ce titre, conformément à la loi n° 2004-801 du 6 août 2004, relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés ; elles sont accessibles aux patients par votre seul intermédiaire.



FICHE DE SUIVI DE GROSSESSE SOUS TRAITEMENT :

Suivi à un an du(ou des) nouveau(x)-né(s)

Nous vous remercions de compléter ce questionnaire avec les informations dont vous disposez et de le retourner par fax à la cellule ATU au 01 70 74 57 22.

Produit(s) Pfizer : CRIZOTINIB		N° ATU CRIZOTINIB du parent exposé :
N° Dossier (enfant) PV:		N° Dossier (parent) PV si applicable :
Initiales de la mère : Nom : [] []	Prénom : [] []	Date de l'accouchement :
[] [] [] [] [] []		

Des anomalies/malformations ont-elles été découvertes depuis l'accouchement chez un ou plusieurs des nouveau(x)-né(s) ?

☐ Inconnu ☐ Non ☐ Oui

Si oui, merci de préciser le nombre d'enfants chez lesquels une anomalie/malformation a été découverte :
[]

Merci de compléter le questionnaire suivant pour chacun des enfants chez lequel une anomalie/malformation a été découverte en cochant en en-tête le rang de l'enfant (1 questionnaire – pages 2 et 3 - par enfant)

Dans tous les cas, merci de nous retourner le présent document dans son intégralité

Nom, spécialité :	CACHET
Date et signature :	

D7: Fiche d'arrêt et ou de fin de traitement

Crizotinib Pfizer 25 mg/ml Nourrissons et Enfants, solution buvable				
PFIZER	ATU Nominative	Fax : 01.70.74.57.22 Tel : 01.58.07.30.00 (standard Pfizer) atu.crizotinib@pfizer.com	_____ Numéro Centre Réservé à Pfizer	_____ Numéro patient Réservé à Pfizer
		FICHE D'ARRÊT OU DE FIN DE TRAITEMENT - Page 1/1		

PATIENT

Initiales patient : _____ Age : _____ ans Sexe : ☐ F ☐ M
 Nom Prénom

Date de début de traitement : _____

Posologie de Crizotinib au moment de l'arrêt : _____ mg/m² x 2/j

Date d'arrêt de traitement: _____

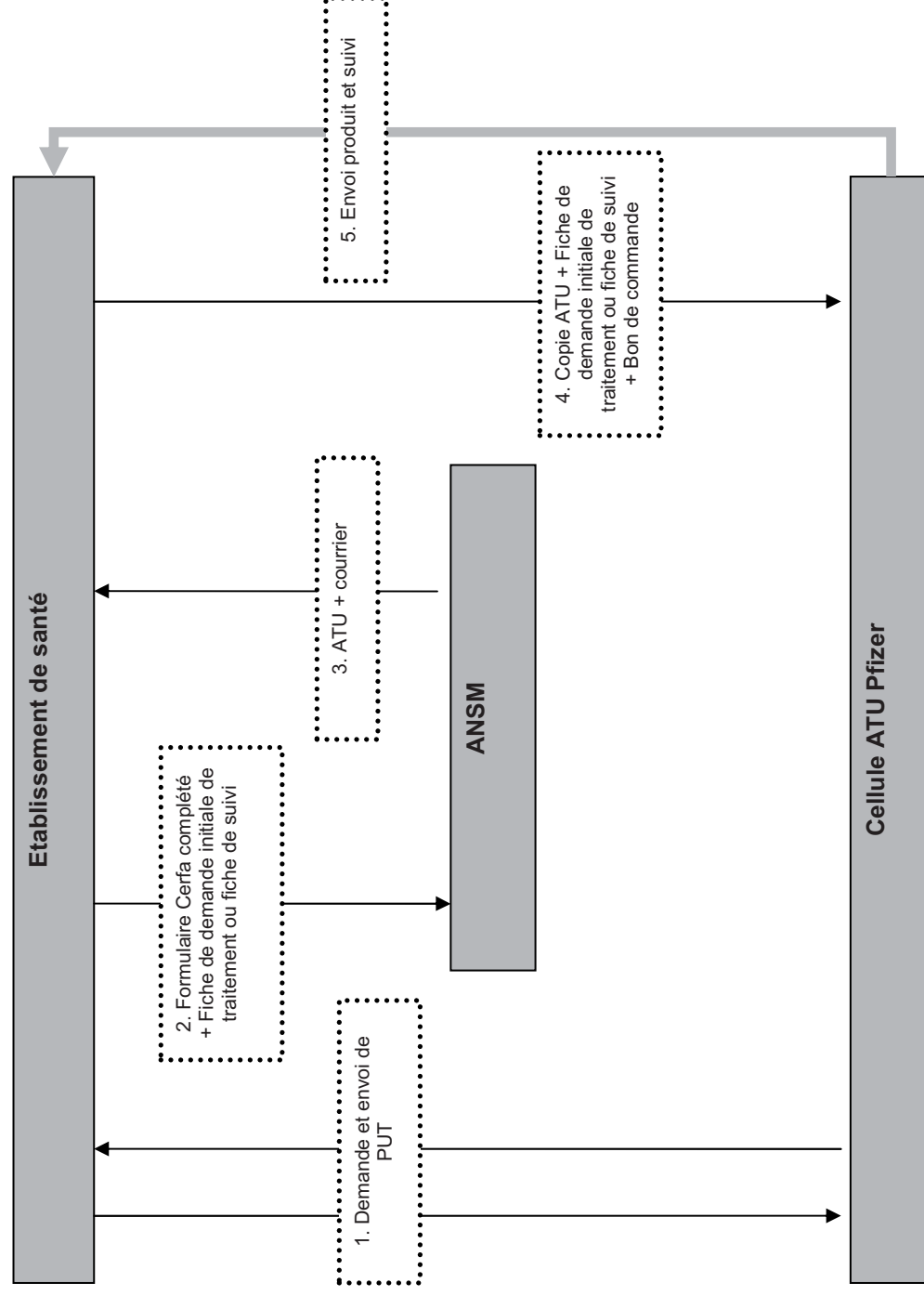
MOTIF DE L'ARRÊT DU TRAITEMENT :

- Progression de la maladie..... ☐
 ↳ Préciser la date : _____
- Décès ☐
 ↳ Préciser la date : _____
 ↳ Préciser la cause : _____
 ↳ Compléter la fiche de déclaration d'effet indésirable
- Effet indésirable (grave ou non)..... ☐
 ↳ Compléter la fiche de déclaration d'effet indésirable
- Perdu de vue
 ↳ Préciser la date de la dernière visite : _____ ☐
- Décision du médecin/du patient/de la famille ☐
 ↳ Préciser la date : _____
 ↳ Spécifier : _____
- Autre raison :
 ↳ Préciser la date : _____
 ↳ Spécifier : _____

Nom du Médecin: Hôpital : Service : Tel : _____ Fax : _____ Courriel : Cachet et signature du Médecin : Date	Nom du Pharmacien : Hôpital : Tel : _____ Fax : _____ Courriel : Cachet et signature du Pharmacien : Date
---	---

Merci de bien vouloir adresser cette fiche dans les 7 jours suivant la visite au Pharmacien de l'établissement qui se chargera de l'envoyer par fax à la cellule ATU Pfizer au n° de fax n°01.70.74.57. 22

Annexe E : Schéma récapitulatif du circuit de mise a disposition du médicament et de suivi des patients



Annexe F: Liste des centres français d'oncologie et hématologie pédiatrique validés par l'INCA

Centres français d'oncologie et hematologie pediatrique validés par l'INCA

ALSACE	CHU Strasbourg
AQUITAINE	CHU Bordeaux
AUVERGNE	CHU Clermont-Ferrand
BASSE-NORMANDIE	CHU Caen
BOURGOGNE	CHU Dijon
BRETAGNE	CHU Rennes
	CHU Brest
CENTRE	CHU Tours
CHAMPAGNE-ARDENNE	CHU Reims
FRANCHE-COMTE	CHU Besançon
HAUTE-NORMANDIE	CHU Rouen
ILE-DE-FRANCE	Hôpital Armand Trousseau
	Hôpital Robert Debré
	CLCC Gustave Roussy
	Hôpital Saint-Louis
	CLCC Institut Curie
LANGUEDOC-ROUSSILLON	CHU Montpellier
LIMOUSIN	CHU Limoges
LORRAINE	CHU Nancy
MIDI-PYRENEES	CHU Toulouse
NORD-PAS-DE-CALAIS	CHU Lille
	CLCC Oscar Lambret
PROVENCE-ALPES-COTE-D'AZUR	CHU Marseille
	CHU Nice
PAYS-DE-LA-LOIRE	CHU Angers
	CHU de Nantes
PICARDIE	CHU d'Amiens
POITOU-CHARENTES	CHU Poitiers
RHONE-ALPES	CHU Grenoble
	Institut de Cancérologie de la Loire
	Institut d'onco-hématologie pédiatrique de Lyon

Annexe G: Liste des 3 plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers validées par l'inca en charge des analyses moléculaires des neuroblastomes

Plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers validées par l'inca en charge des analyses moléculaires des neuroblastomes :

Ile de France

- Institut Curie
Dr Gudrun Schleiermacher
Tél (secrétariat) : 01 44 32 45 55
Email : gudrun.schlermacher@curie.net
- Institut de Cancérologie Gustave Roussy
Dr Ludovic Lacroix
Tél : 01 42 11 40 35
Email : ludovic.lacroix@igr.fr

Rhône-Alpes

- CHU – CLCC de Lyon (Centre Léon Bérard)
Dr Valérie Combaret
Tél : 04 78 78 26 94
Email : valerie.combaret@lyon.unicancer.fr