

## RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU)

### PROTOCOLE DE SUIVI DES PATIENTS

#### TRAITES PAR

**ADCETRIS (brentuximab vedotin), 50 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion**

**Traitement du Lymphome de Hodgkin en seconde ligne avant greffe autologue de cellules souches, en association à la chimiothérapie standard chez les enfants, les adolescents et les adultes**

**Octobre 2020**

<p><b>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)</b></p> <p><b>143-147 Bd Anatole France 93285 Saint-Denis Cedex</b></p> <p><b>Courriel : <a href="mailto:rtu@ansm.sante.fr">rtu@ansm.sante.fr</a></b></p>	<p><b>TAKEDA France, 112 avenue Kléber 75116 Paris</b></p> <p><b>Cellule RTU ADCETRIS Tel 0 800 00 00 85 Fax 0 800 00 00 86 Courriel : <a href="mailto:rtu_adcetris@icta.fr">rtu_adcetris@icta.fr</a></b></p>
--	---

La recommandation temporaire d'utilisation (RTU) est une procédure dérogatoire exceptionnelle qui permet de sécuriser une prescription hors AMM d'un médicament non conforme à son autorisation de mise sur le marché (AMM), afin de répondre à un besoin thérapeutique, dès lors que le rapport bénéfice/risque de ce médicament est présumé favorable par l'ANSM (cf annexe VI : Dispositions législatives et réglementaires de la RTU).

## **1. ADCETRIS (brentuximab vedotin)**

ADCETRIS (brentuximab vedotin) est un médicament à base d'anticorps conjugués composé d'un anticorps monoclonal anti CD30 (immunoglobuline G1 [IgG1] chimérique recombinante produite par la technique de l'ADN recombinant dans des cellules ovariennes de hamster chinois) lié de façon covalente à la monométhylauristatine E (MMAE), agent antimicrotubules. Il libère un agent antinéoplasique ce qui se traduit par une mort apoptotique sélective des cellules tumorales exprimant l'antigène CD30.

Il est autorisé en Europe depuis le 25 octobre 2012 et est commercialisé en France depuis le 18 mars 2013.

Dans le cadre de son AMM, ADCETRIS est indiqué dans divers types de lymphomes. Les indications précises d'Adcetris sont consultables sur la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>.

Dans le cadre de son AMM, ADCETRIS est, en France, réservé à l'usage hospitalier et sa prescription est réservée aux spécialistes en hématologie ou en oncologie, ou aux médecins compétents en maladie du sang ou en cancérologie.

## **2. ADCETRIS dans le traitement du lymphome de Hodgkin en seconde ligne**

L'ANSM a élaboré une RTU visant à sécuriser l'utilisation d'ADCETRIS dans le traitement du lymphome de Hodgkin en seconde ligne, avant greffe autologue de cellules souches, en association à la chimiothérapie standard chez les enfants, les adolescents et les adultes. Cette RTU s'accompagne d'un suivi des patients traités dans l'indication considérée.

En effet, dans cette population non couverte par l'AMM et pour laquelle il existe un besoin thérapeutique, les données disponibles à ce jour sont en faveur d'une présomption d'efficacité d'ADCETRIS (cf. argumentaire, annexe III).

Outre le présent protocole, il est impératif que le médecin prescrivait ADCETRIS dans le cadre de cette RTU :

- prenne connaissance du résumé des caractéristiques du produit (RCP) annexé à l'AMM (cf. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>),
- respecte les modalités pratiques de suivi des patients traités dans le cadre de la RTU prévues à l'annexe I,
- s'engage à lire et à remettre au patient et/ou au titulaire de l'autorité parentale pour le patient mineur ainsi qu'au patient mineur la note d'information en annexe IVa ou IVc avant toute prescription dans le cadre de la RTU

### **Indication de la RTU :**

ADCETRIS est indiqué dans le traitement du Lymphome de Hodgkin en seconde ligne avant greffe autologue de cellules souches, en association à la chimiothérapie standard chez les enfants, les adolescents et les adultes.

A l'exception de l'indication, les modalités d'utilisation d'ADCETRIS dans le cadre de cette RTU sont identiques à celles de l'AMM, notamment la posologie, les contre-indications, les mises en garde et précautions d'emploi, la méthode d'administration, et les événements indésirables.

### **Conditions de prescription et délivrance :**

Dans le cadre de la RTU, ADCETRIS est soumis à une prescription hospitalière, réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladie du sang et aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Ce médicament est réservé à l'usage hospitalier et nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.

Par ailleurs, comme tout traitement anticancéreux, la décision et le choix du traitement doivent être validés en réunion de concertation pluridisciplinaire.

## ANNEXES

<b>ANNEXE I :</b>	Modalités de suivi des patients traités et de recueil des données dans le cadre de la RTU
<b>ANNEXE IIa :</b>	Fiche d'initiation de traitement
<b>ANNEXE IIb :</b>	Calendrier et fiche de suivi de traitement
<b>ANNEXE IIc :</b>	Fiche d'arrêt de traitement
<b>ANNEXE III :</b>	Argumentaire et références bibliographiques
<b>ANNEXE IVa :</b>	Note d'information à l'attention des patients
<b>ANNEXE IVb :</b>	Note d'information destinée aux patients majeurs sur le traitement des données à caractère personnel
<b>ANNEXE IVc :</b>	Note d'information destinée aux titulaires de l'autorité parentale sur le traitement des données à caractère personnel des patients mineurs
<b>ANNEXE V :</b>	Rappel des modalités de déclaration des effets indésirables
<b>ANNEXE VI :</b>	Dispositions législatives et réglementaires relatives à la RTU

## ANNEXE I

### Modalités de suivi des patients traités et de recueil des données dans le cadre de la RTU

#### 1. MODALITES DE SUIVI DES PATIENTS TRAITES DANS LE CADRE DE LA RTU

Avant d'initier le traitement dans le cadre de la RTU, le médecin prescripteur doit compléter la fiche d'initiation (cf Annexe IIa. En effet, la saisie des données des patients est indispensable afin d'améliorer les connaissances relatives au traitement dans l'indication de la RTU et de garantir au mieux la sécurité des patients traités.

**Préambule : Les patients qui auraient débuté le traitement par ADCETRIS pour l'indication visée par la RTU avant son entrée en vigueur, doivent également être suivis dans le cadre de la RTU.**

#### Visite J1 : Fiche d'initiation

Lors de cette visite, le médecin prescripteur :

- Vérifie que le patient répond aux critères de prescription d'ADCETRIS dans le cadre de cette RTU ;
- Vérifie l'absence d'une contre-indication au traitement par ADCETRIS (se référer au RCP) ;
- Vérifie les mises en garde spéciales et précautions d'emploi (se référer au RCP) ;
- Informe le patient (ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée) de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament, des conditions de prise en charge par l'assurance maladie et s'assure de la bonne compréhension de ces informations ;
- Remet au patient (ou à son représentant légal ou à la personne de confiance qu'il a désignée) la note d'information patient ainsi que la note d'information sur la protection des données (cf annexes IV) ;
- Informe, si possible, le médecin traitant du patient ;
- Remplit la fiche d'initiation de traitement (cf annexe IIa) ;
- Porte sur l'ordonnance la mention « Prescription sous RTU » ;
- Motive sa prescription dans le dossier médical du patient.

#### Visites de suivi : Fiche de suivi

En cas de survenue d'un effet indésirable, le prescripteur doit le signaler dès que possible (cf modalités de déclaration des effets indésirables en Annexe V).

En cas d'arrêt de traitement, celui-ci devra être signalé à l'aide de la fiche d'arrêt de traitement (cf. Annexe IIc) en indiquant la raison de l'arrêt et en faisant une déclaration d'effets indésirables si applicable (cf modalités de déclaration des effets indésirables en Annexe V).

	Lors du début de traitement	Lors du suivi de traitement
Vérification de l'absence de contre-indication (cf RCP)	X	
Contraception pour les femmes en âge de procréer (deux méthodes efficaces de contraception pendant toute la durée du traitement par ADCETRIS et pendant 6 mois après l'arrêt du traitement, cf RCP)	X	
Test de grossesse (si applicable)	X dans les 7 jours précédant le début du traitement	X Mensuellement
Informations sur le traitement par ADCETRIS	X	

Informations sur la tolérance du traitement	X	X
Vérification de l'absence de nouvelle(s) contre-indication(s)		X

## 2. MODALITES DE RECUEIL ET EXPLOITATION DES DONNEES

Les patients sont libres d'accepter ou de refuser leur traitement par un médicament prescrit sous RTU. En cas d'acceptation des soins, les articles L. 5121-12-1 et R. 5121-76-2 du Code de la Santé Publique imposent le recueil d'informations de suivi relatives au patient.

La saisie des données des fiches d'initiation et d'arrêt de traitement des patients par les professionnels de santé est requise.

Les données sont analysées et feront l'objet de rapports périodiques annuels élaborés par le laboratoire et transmis à l'ANSM. Un résumé de ces rapports est diffusé par l'ANSM sur son site Internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

Les données relatives aux patients seront renseignées par le médecin prescripteur dans des formulaires de recueil d'informations au format électronique via le portail eCRF : [www.rtu-adcetriss.com](http://www.rtu-adcetriss.com).

A ce titre, le médecin prescripteur devra créer un compte personnel afin de compléter les formulaires. Son adresse électronique sera collectée afin de permettre l'envoi d'un courriel contenant un lien permettant d'activer le compte et de vérifier que l'adresse électronique saisie est valide.

En cas de difficultés ou d'impossibilité de connexion au portail, les données pourront être saisies sur un formulaire papier envoyé à la cellule RTU ADCETRIS :

- par fax au 0 800 00 00 86 (numéro vert)
- ou par email à l'adresse suivante : [rtu\\_adcetriss@icta.fr](mailto:rtu_adcetriss@icta.fr).

Les modalités de recueil et de traitement des données à caractère personnel dans le cadre de la présente RTU répondent aux conditions fixées par le Règlement 2016/679/UE du 27 avril 2016 (dit RGPD) et à la Loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 « Informatique et Libertés » modifiée par la loi n°2018-493 du 20 juin 2018.

Ainsi, le médecin prescripteur s'engage à respecter la plus stricte confidentialité sur les données à caractère personnel des patients qu'il collecte. Il s'engage notamment à ne pas transmettre à Takeda France SAS des données directement identifiantes concernant lesdits patients. Le médecin prescripteur remet au patient une note d'information sur le traitement de ses données à caractère personnel (Annexe IVb).

Le médecin prescripteur est également responsable d'assurer l'exercice des droits des patients relatifs à leurs données à caractère personnel, tels que les droits d'accès et de rectification des données ainsi que le droit à la limitation du traitement, Takeda France SAS n'ayant pas accès à l'identité des patients concernés.

Le médecin informe le délégué à la protection des données de Takeda France SAS ([privacyoffice@takeda.com](mailto:privacyoffice@takeda.com)) des demandes qui lui sont présentées au titre desdits droits sans pour autant transmettre des données directement identifiantes à celui-ci.

S'agissant des médecins prescripteurs, Takeda France SAS informe ces derniers du traitement de leurs données à caractère personnel dans le courrier qui leur est adressé au moment de l'initiation de la RTU. De plus, les professionnels de santé seront informés lors de leur connexion à la plateforme électronique.

**ANNEXE IIa**  
**FICHE D'INITIATION DE TRAITEMENT**

**Avant l'initiation du traitement**

Veuillez-vous référer au RCP d'ADCETRIS.

Cas particuliers des patients ayant débuté un traitement par ADCETRIS avant l'entrée en vigueur de la RTU :

Afin de pouvoir exploiter et analyser les données collectées lors du suivi, veuillez :

- compléter cette fiche avec les informations de votre patient lors de l'initiation du traitement par ADCETRIS

**ANNEXE IIa – FICHE D’INITIATION DE TRAITEMENT**

<b>RTU ADCETRIS - ADCETRIS 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion p1/2</b> <b>FICHE D’INITIATION DE TRAITEMENT</b>	
Date de la visite :  _ _  /  _ _  /  _ _ _ _	
<b>Patient :</b>	Initiales (Nom – Prénom) :  _ - _  Date de naissance :  _ _  /  _ _ _ _  MM AAAA
<b>Caractéristiques du patient :</b>	
Sexe : <input type="checkbox"/> Homme <input type="checkbox"/> Femme Femme en âge de procréer <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Poids : _____ kg	
ECOG Performance status : <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> ≥ 3	
<b>Caractéristiques du lymphome de Hodgkin au diagnostic :</b>	
Date du diagnostic histologique :  _ _  /  _ _ _ _  (MM/AAAA)	
Stade de la maladie au diagnostic : classification Ann-Arbor	
<input type="checkbox"/> Stade I <input type="checkbox"/> Stade II <input type="checkbox"/> Stade III <input type="checkbox"/> Stade IV <input type="checkbox"/> Non-évalué	
<b>Première ligne de chimiothérapie :</b>	
<input type="checkbox"/> ABVD <input type="checkbox"/> BEACOPP <input type="checkbox"/> Autres: _____	
Si autres, préciser : _____	
Nombre de cycles : _____	
Radiothérapie : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Statut à la fin de la première ligne de traitement : <input type="checkbox"/> RC/RCu <input type="checkbox"/> RP > 50 % stable ou réfractaire	
Type d’évaluation de la réponse tumorale : <input type="checkbox"/> TEP <input type="checkbox"/> TDM	
Date d’évaluation de la réponse tumorale :  _ _  /  _ _  / 20 _ _	
<b>Caractéristiques du lymphome de Hodgkin à la rechute :</b>	
Date de la rechute :  _ _     _ _    20 _ _	
Stade de la maladie à la rechute :	
<input type="checkbox"/> Stade I <input type="checkbox"/> Stade II <input type="checkbox"/> Stade III <input type="checkbox"/> Stade IV <input type="checkbox"/> Non-évalué	
Confirmation histologique de la rechute : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Symptômes B : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Bulky : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Greffe autologue de cellules souches planifiée : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	



RTU ADCETRIS - ADCETRIS 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion p2/2

FICHE D'INITIATION DE TRAITEMENT

**Situation clinique et biologique :**

Analyse du sang<sup>1</sup>       Normal                       Anormal<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Si anormal : veuillez préciser pour les tests biologiques la valeur :.....

Examen neurologique<sup>2</sup>    Normal                       Anormal<sup>b,c</sup>

<sup>c</sup> Si anormal : veuillez préciser :.....

Examen cardiaque<sup>3</sup>       Normal                       Anormal<sup>b,c</sup>

<sup>c</sup> Si anormal : veuillez préciser :.....

<sup>1</sup> Analyse du sang : Numération Formule sanguine, albumine, phosphatases alcalines, ASAT, ALAT, amylase, lipase, glucose, créatinine, LDH, bilirubine totale

<sup>2</sup> Examen neurologique pour détecter la neuropathie périphérique et/ou motrice

<sup>3</sup> le cas échéant, examen cardiaque pour évaluer la toxicité des anthracyclines

<sup>b</sup> Si les résultats anormaux sont susceptibles d'être liés au traitement, merci de faire la déclaration (cf modalités de déclaration, Annexe V du PUT)

**Traitement par ADCETRIS :**

Patient traité avant la mise en place de la RTU    oui  non  Date de début de traitement : |\_|\_| / |\_|\_| / |\_|\_|\_|\_| (JJ/MM/AAAA)

Nombre de cycles prévus : \_\_\_\_\_

Posologie initiale du Brentuximab vedotin :     1,8 mg / kg, IV toutes les trois semaines

<sup>1</sup> autre posologie: ..... mg/kg, IV

<sup>1</sup> Merci d'expliquer la raison : \_\_\_\_\_

Dose totale reçue : \_\_\_\_\_ mg

**Chimiothérapie associée à ADCETRIS :**

ICE       DHAP       Bendamustine       GVD

Autres, précisez : \_\_\_\_\_

- se référer aux RCPs actualisés des chimiothérapies associées utilisées dans cette RTU pour la prise en charge des patients concernant notamment la posologie, les contre-indications, la surveillance, les précautions d'emploi et contraception.

**Médecin prescripteur :**

Nom – Prénom : \_\_\_\_\_ N° RPPS : \_\_\_\_\_

Hôpital (nom, adresse, service) :

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

_____	
Tel : _____	Fax : _____
Date _____	Signature : _____

En cas d'utilisation du formulaire papier, merci de transmettre ces fiches à la Cellule RTU ADCETRIS par fax au 0 800 00 00 86 (numéro vert) ou par email à l'adresse suivante : [rtu\\_adcetris@icta.fr](mailto:rtu_adcetris@icta.fr)

## ANNEXE Iib – CALENDRIER ET FICHE DE SUIVI DE TRAITEMENT

	Avant le début du traitement	Cycle du traitement <sup>1</sup>						Arrêt du traitement
		C1	C2	C3	C4	C5	Cx	
Poids, âge, sexe	X	X			X			
Examen Clinique ECOG	X	X	X	X	X	X	X	X
Examen neurologique <sup>2</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X
Analyse du sang <sup>3</sup>	X	X	X	X	X	X	X	
Examen cardiaque <sup>4</sup>	X				X			X
Test de grossesse <sup>5</sup>	X	X	X	X	X	X	X	
Evaluation de la réponse tumorale <sup>6</sup>	X <sup>a</sup>	X <sup>a</sup>	X <sup>a,b</sup>	X <sup>a</sup>	X <sup>a,b</sup>	X <sup>a</sup>	X <sup>a,b</sup>	X <sup>a,b</sup>
Tolérance		X	X	X	X	X	X	X

<sup>1</sup> 1 cycle tous les 3 semaines

<sup>2</sup> Examen neurologique pour détecter la neuropathie périphérique et/ou motrice

<sup>3</sup> Analyse du sang : Numération Formule sanguine, albumine, phosphatases alcalines, ASAT, ALAT, amylase, lipase, glucose, créatinine, LDH, bilirubine totale

<sup>4</sup> le cas échéant, examen cardiaque pour évaluer la toxicité des anthracyclines

<sup>5</sup> Pour les femmes en âge de procréer, la contraception est requise jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement

<sup>6</sup> <sup>a</sup>Clinique (à chaque cycle) et <sup>b</sup>radiologique (avant initiation du traitement, après 3 ou 4 cures et en fin de traitement)

**ANNEXE Iib – FICHE DE SUIVI DE TRAITEMENT**

<b>RTU ADCETRIS - ADCETRIS 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion p1/2</b> <b>FICHE DE SUIVI DE TRAITEMENT</b>					
<b>CYCLE DE TRAITEMENT :</b> <input type="checkbox"/> C1 <input type="checkbox"/> C2 <input type="checkbox"/> C3 <input type="checkbox"/> C4 <input type="checkbox"/> C5 <input type="checkbox"/> Cx					
Date de la visite :  _ _ / _ _ / _ _ _ _					
<b>Patient :</b>		Initiales (Nom – Prénom) :  _ _  –  _ _		Date de naissance :  _ _ / _ _ _ _	
		MM		AAAA	
<b><u>Modifications du traitement Adcetris (brentuximab vedotin) :</u></b>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>• La posologie a-t-elle été temporairement ou définitivement réduite ?   <input type="checkbox"/> Oui<sup>1</sup>   <input type="checkbox"/> Non</li> <li>• Le traitement a-t-il été temporairement arrêté ou reporté ?   <input type="checkbox"/> Oui<sup>1</sup>   <input type="checkbox"/> Non</li> </ul>					
<sup>1</sup> <b><i>Si oui merci de faire la déclaration (déclaré selon les modalités de l'annexe V)</i></b>					
En cas d'interruption temporaire, merci de compléter le tableau ci-dessous :					
Ajustement posologique	Date d'arrêt temporaire	Posologie avant l'arrêt temporaire	Date de reprise	Posologie après reprise	Régression des toxicités
n°1	___/___/___	___ mg/kg	___/___/___	___ mg/kg	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
n°2	___/___/___	___ mg/kg	___/___/___	___ mg/kg	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le traitement a-t-il été définitivement arrêté ?   <input type="checkbox"/> Oui<sup>2</sup>   <input type="checkbox"/> Non</li> </ul>					
<sup>2</sup> <b><i>Si oui, merci de compléter une fiche d'arrêt de traitement (Annexe IIc), en plus de celle-ci, ET si l'arrêt définitif est lié à un effet indésirable, merci de faire la déclaration (déclaré selon les modalités de l'annexe V)</i></b>					
<b><u>Tolérance :</u></b>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le patient a-t-il présenté un effet indésirable depuis la dernière visite ?   <input type="checkbox"/> Oui<sup>3</sup>   <input type="checkbox"/> Non</li> </ul>					
<sup>3</sup> <b><i>Si oui, merci de faire la déclaration (déclaré selon les modalités de l'annexe V)</i></b>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Y a-t-il eu survenue d'une grossesse depuis la dernière visite ?   <input type="checkbox"/> Oui<sup>4</sup>   <input type="checkbox"/> Non</li> </ul>					
<sup>4</sup> <b><i>Si oui, merci de faire la déclaration (déclaré selon les modalités de l'annexe V)</i></b>					

RTU ADCETRIS - ADCETRIS 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion p2/2

FICHE DE SUIVI DE TRAITEMENT

**Chimiothérapie associée à ADCETRIS :**

ICE     DHAP     Bendamustine     GVD

Autres, précisez : \_\_\_\_\_

se référer aux RCPs actualisés des chimiothérapies associées utilisées dans cette RTU pour la prise en charge des patients concernant notamment la posologie, les contre-indications, la surveillance, les précautions d'emploi et contraception.

**Situation clinique et biologique :**

ECOG performance status :     0     1     2     3     4

Evaluation tumorale :     Oui     Non

Type d'évaluation de la réponse tumorale :     TEP     TDM

Evaluation de la réponse tumorale :

Réponse métabolique complète     Réponse métabolique partielle     Réfractaire

Date d'évaluation de la réponse tumorale : |\_|\_| / |\_|\_| / 20|\_|\_|

Analyse du sang<sup>1</sup>     Normal     Anormal<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Si anormal : veuillez préciser pour les tests biologiques la valeur :.....

Examen neurologique<sup>2</sup>     Normal     Anormal<sup>b,c</sup>

<sup>c</sup> Si anormal : veuillez préciser :.....

Examen cardiaque<sup>3</sup>     Normal     Anormal<sup>b,c</sup>

<sup>c</sup> Si anormal : veuillez préciser :.....

<sup>1</sup> Analyse du sang : Numération Formule sanguine, albumine, phosphatases alcalines, ASAT, ALAT, amylase, lipase, glucose, créatinine, LDH, bilirubine totale

<sup>2</sup> Examen neurologique pour détecter la neuropathie périphérique et/ou motrice

<sup>3</sup> le cas échéant, examen cardiaque pour évaluer la toxicité des anthracyclines

**<sup>b</sup>Si les résultats anormaux sont susceptibles d'être liés au traitement, merci de faire la déclaration (cf modalités de déclaration, Annexe V du PUT)**

**Médecin prescripteur :**

Nom – Prénom : \_\_\_\_\_ N° RPPS : \_\_\_\_\_

Hôpital (nom, adresse, service) : \_\_\_\_\_

_____	
_____	
Tel : _____	Fax : _____
Date _____	Signature : _____

En cas d'utilisation du formulaire papier, merci de transmettre ces fiches à la Cellule RTU ADCETRIS par fax au 0 800 00 00 86 (numéro vert) ou par email à l'adresse suivante : [rtu\\_adcetris@icta.fr](mailto:rtu_adcetris@icta.fr)

**ANNEXE IIc – FICHE D'ARRET DE TRAITEMENT**

<b>RTU ADCETRIS - ADCETRIS 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusionp 1/2</b> <b>FICHE D'ARRET DE TRAITEMENT</b>	
<b>Patient :</b>	Initiales (Nom – Prénom) :  _ _  –  _ _     Date de naissance :  _ _  /  _ _  /  _ _ _ _  <div style="text-align: right; margin-right: 50px;">MM      AAAA</div>
Date de fin de traitement / sortie de la RTU (JJ/MM/AAAA) :  _ _  /  _ _  /  _ _ _ _	
Nombre de cycles reçus : _____ Dose totale reçue : _____ mg	
<p><b><u>Statut après le traitement par ADCETRIS dans le cadre de la RTU :</u></b></p> Type d'évaluation de la réponse tumorale : <input type="checkbox"/> TEP <input type="checkbox"/> TDM Evaluation de la réponse tumorale : <input type="checkbox"/> Réponse métabolique complète <input type="checkbox"/> Réponse métabolique partielle <input type="checkbox"/> Réfractaire Date d'évaluation de la réponse tumorale :  _ _  /  _ _  / 20 _ _  Réalisation de la greffe autologue de cellules souches : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Si oui, date de la greffe autologue de cellules souches :  _ _  /  _ _  / 20 _ _  Cellules souches collectées : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non si oui préciser : - Taux de CD 34 +: _____ - Nombre de mobilisations : _____ - Type de conditionnement : _____ - Soins de support : _____	
<p><b><u>Motif d'arrêt de traitement par ADCETRIS dans le cadre de la RTU :</u></b></p> <input type="checkbox"/> Fin programmée du traitement <input type="checkbox"/> Effet indésirable lié à l'ADCETRIS (déclaré selon les modalités de l'annexe V) <input type="checkbox"/> Décès quelle que soit la cause, (déclaré selon les modalités de l'annexe V) Précisez la date de décès :  _ _  /  _ _  / 20 _ _  <input type="checkbox"/> Lié à l'ADCETRIS <input type="checkbox"/> Non lié <input type="checkbox"/> Progression de la maladie (déclaré selon les modalités de l'annexe V) <input type="checkbox"/> Changement de traitement <input type="checkbox"/> Patient perdu de vue <input type="checkbox"/> Volonté du patient	

**RTU ADCETRIS - ADCETRIS 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion p2/2**

**FICHE D'ARRET DE TRAITEMENT**

**Médecin prescripteur :**

Nom – Prénom : \_\_\_\_\_ N° RPPS : \_\_\_\_\_

Hôpital (nom, adresse, service) :

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Tel : \_\_\_\_\_ Fax : \_\_\_\_\_

Date \_\_\_\_\_ Signature : \_\_\_\_\_

En cas d'utilisation du formulaire papier, merci de transmettre ces fiches à la Cellule RTU ADCETRIS par fax au 0 800 00 00 86 (numéro vert) ou par email à l'adresse suivante : [rtu\\_adcetris@icta.fr](mailto:rtu_adcetris@icta.fr)



## ANNEXE III

### ARGUMENTAIRE ET REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

#### ARGUMENTAIRE POUR L'UTILISATION D'ADCETRIS EN SECONDE LIGNE DU LYMPHOME DE HODGKIN AVANT GREFFE AUTOLOGUE DE CELLULES SOUCHES, EN ASSOCIATION A LA CHIMIOTHERAPIE STANDARD CHEZ LES ENFANTS, LES ADOLESCENTS ET LES ADULTES

**Les données d'efficacité et de sécurité d'ADCETRIS dans le traitement du lymphome de Hodgkin (LH) en seconde ligne, en association à la chimiothérapie standard reposent sur plusieurs études de phase I/II ou de phase II en combinaison avec différents protocoles de chimiothérapie.**

#### **1. Etude de phase I/II, en ouvert, multicentrique, évaluant l'association brentuximab vedotin (BV) + ESHAP<sup>1</sup>**

##### Objectif de l'étude

Cette étude, évaluant l'association BV + ESHAP chez des patients atteints d'un LH en rechute ou réfractaire après la première ligne de chimiothérapie, avait pour objectif l'amélioration du taux de réponse complète avant la greffe autologue de cellules souches.

La phase I permettait d'évaluer la dose utilisable pour la phase II.

##### Méthodologie

Le traitement par la chimiothérapie ESHAP était composé de l'étoposide administré à 40 mg/m<sup>2</sup>/jour de J1 à J4, la méthylprednisolone à 250 mg/jour de J1 à J4, la cisplatine à 25 mg/m<sup>2</sup>/jour de J1 à J4 et la cytarabine à 2 g/m<sup>2</sup> à J5.

Trois cycles étaient prévus pour BV + ESHAP tous les 21 jours.

Une prévention par GCSF a été faite pour réduire le risque de survenue de neutropénie.

Le traitement par BV était administré à J1 de chaque cycle, 1 heure avant le début de la chimiothérapie. Lors du quatrième cycle, le traitement par BV était administré en monothérapie 3 semaines après le cycle 3 afin de faciliter l'évaluation de la réponse avant la greffe autologue. Enfin, trois cycles de BV étaient administrés en consolidation après la greffe.

Les critères principaux d'évaluation étaient la dose maximale tolérée pour la phase I et le taux de réponse avant la greffe autologue de cellules souches pour la phase II. Les critères secondaires étaient la survie globale, la survie sans progression et le temps jusqu'à progression tumorale.

##### Résultats

##### Efficacité

##### **Résultats de la phase I**

Neuf patients de l'étude ont été inclus dans la phase I en 3 groupes de trois patients traités par différentes doses de BV : 0,9 mg/kg ; 1,2 mg/kg et 1,8 mg/kg.

Après les quatre premiers cycles de BV + ESHAP, aucune dose toxique ou létale n'a été observée. Au total, 4 des 9 patients (44,4%) ont présenté des effets indésirables sévères : fièvre sans neutropénie (2 patients, 22%), pneumothorax (1 patient, 11%) et neutropénie fébrile (1 patient, 11%). Une toxicité hématologique de grade 4 a été observée chez trois patients. Les 9 patients ont pu être greffés. L'évaluation de la réponse après la greffe a montré : 6 patients en réponse complète, 1 en réponse partielle et 2 en progression.

La dose de 1,8 mg/kg a été sélectionnée pour la phase II d'extension de l'étude.

##### **Résultats de la phase II**

Au total, 66 patients ont été inclus entre le 16 novembre 2014 et le 28 avril 2015, 35 femmes et 31 hommes. L'âge médian était de 36 ans (18-66 ans). A l'inclusion, 40 patients étaient réfractaires primaires, 16 en rechute précoce (réponse complète < 1 an) et 10 en rechute tardive (réponse complète ≥ 1 an). Tous les patients ont reçus les 3 cycles d'ADCETRIS à la posologie de 1,8 mg/kg et 63 patients (95,5%) ont reçu 4 cycles.

Avant la greffe autologue de cellules souches, le taux de réponse objective était de 91% (60 patients) dont 70% de réponses complètes (46 patients) et 21 % de réponses partielles (14 patients). Au total, 6 patients (9%) n'ont pas obtenu de réponse dont 1 patient (1,5%) décédé avant l'évaluation, 2 (3%) avec une maladie stable et 3 (4,5%) en progression. Quatre mois après la greffe autologue de cellules souches, 49 patients (74%) étaient en réponse complète, 6 (9%) en réponse partielle, 10 (15%) en progression et 1 (1,5%) patient décédé avant les évaluations.

Après un suivi médian de 27 mois, le temps jusqu'à progression et la survie sans progression étaient de 74% (IC 95% : 68 -80%), et de 71% (IC 95% : 65-77%) respectivement. Six patients sont décédés dont 3 suite à la progression de la maladie et 3 décès non liés à une progression. La survie globale estimée à 30 mois était de 91 % (IC 95% : 84-98%).

#### Tolérance

Pendant la période de suivi, 39 effets indésirables sérieux ont été rapportés chez 22 patients (33%) ; les plus fréquents ont été la fièvre dont 35% de neutropénie fébrile, l'hypomagnésémie et les symptômes gastro-intestinaux (8%). Au total, 3 événements sérieux ont conduit à des décès (pneumonie sans neutropénie, septicémie abdominale dans les suites d'une intervention chirurgicale et embolie pulmonaire liée à une insertion de cathéter). Ces décès n'ont pas été reliés au traitement par BV par les investigateurs. Les effets indésirables rapportés après la greffe autologue de cellules souches ont été une toxicité hématologique de grade 3-4 chez 28 patients (42%), une toxicité non hématologique de grade 3-4 chez  $\geq 5$  % des cas (hypomagnésémie et fièvre).

Un cas de neuropathie périphérique (NP) de grade 2 est survenu avant la greffe et a conduit à l'arrêt du traitement par BV, 3 cas NP de grade 2 sont intervenus après la greffe et ont entraîné 2 arrêts de traitement.

## **2. Etude de phase I/II, en ouvert, multicentrique, évaluant l'association brentuximab vedotin + bendamustine<sup>2</sup>**

#### Objectif de l'étude

Cette étude avait pour objectif d'évaluer le taux de réponse complète avant la greffe autologue de cellules souches et la tolérance de l'association BV + bendamustine chez des patients atteints d'un LH en rechute ou réfractaire après la première ligne de chimiothérapie.

#### Méthodologie

Le traitement de l'étude associant la bendamustine à la posologie de 90 mg/m<sup>2</sup>, à J1 et J2 au BV à la posologie de 1,8 mg/kg à J1 a été administré par cycle de 21 jours pour un maximum de 6 cycles. Une greffe autologue de cellules souches pouvait être réalisée entre les cycles 2 et 6. Les patients n'ayant pas recours à la greffe ou en consolidation de la greffe pouvaient recevoir un traitement par BV en monothérapie pour un maximum de 16 cycles au total.

Le critère principal de l'étude était le taux de réponse complète de l'association BV + bendamustine pour les patients ayant reçu au moins deux cycles de traitement.

Les critères secondaires d'évaluation étaient le meilleur taux de réponse objective, la durée de réponse objective et la survie sans progression.

La phase I a permis de déterminer la dose recommandée de la bendamustine et de s'assurer de l'efficacité de l'association BV + bendamustine. La phase II a évalué l'efficacité de cette combinaison de traitement.

Les patients ne devaient pas avoir été traités au préalable par BV ou par la bendamustine.

#### Résultats

Au total, 55 patients (28 réfractaires primaires et 27 en rechute), 24 hommes (43,6%) et 31 femmes (56,4%), avec un LH classique ont été inclus dans l'étude entre juin 2013 et octobre 2014. L'âge médian des patients était de 36 ans (17-79 ans).

Cinquante patients (90,9%) avaient reçu de l'ABVD en traitement de première ligne.

Au total, 45 patients (82%) avaient au moins un facteur de risque de rechute post autogreffe de cellules souches : maladie réfractaire primaire, rechute de moins de 12 mois, atteinte extra nodale à l'inclusion. La toxicité dose-limitante n'a pas été observée pendant la phase I. La dose de 90 mg/m<sup>2</sup> de bendamustine a été sélectionnée pour la phase II.

### Efficacité

Le taux de réponse objective des 53 patients évaluable était de 92,5%, après une médiane de 2 cycles de BV + bendamustine, dont 39 patients en réponse complète (73,6%).

Au total, 40 patients ont été greffés. Trente et un patients ont reçus une médiane de 10 cycles en maintenance (1-14) de BV en monothérapie parmi lesquels, 25 avaient été greffés.

Après un suivi médian de 20,9 mois, la survie sans progression estimée à 2 ans était de 69,8% pour les patients qui ont été greffés et 62,6% pour tous les patients.

### Tolérance

Une réaction à la perfusion a été rapportée pour 31 patients (56,4%) dont la majorité (90%) est survenue pendant le cycle 2 de l'association. Un amendement au protocole permettant une prémédication avec glucocorticoïdes a été implémentée, entraînant une réduction de la sévérité de ces réactions à la perfusion. La neuropathie périphérique a été observée chez 30 patients (54,4%). La neuropathie périphérique a amené à l'arrêt du traitement chez 4 patients (7,3%) dont 1 patient en thérapie combinée et 3 patients en monothérapie. La neuropathie motrice de grade 3 a été observée chez 1 patient recevant la thérapie combinée et chez 1 patient recevant la monothérapie.

## **3. Etude de phase I/II, en ouvert, multicentrique évoluant l'association brentuximab vedotin + ICE<sup>3</sup>**

*L'étude est en cours*

### Objectif de l'étude

Cette étude a pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'association BV + ICE chez des patients atteints d'un LH en rechute ou réfractaire avant la greffe autologue de cellules souches. Dans cette étude BV est associé à la chimiothérapie ICE (l'ifosfamide, le carboplatine, l'étoposide) afin d'augmenter la réponse métabolique complète chez les patients atteints du LH réfractaires ou en rechute.

### Méthodologie

La phase I a permis de déterminer la dose optimale de BV en association avec ICE (3 cycles) après la validation de la dose de BV par le Comité indépendant de surveillance des données (CMDI). La phase II a évalué l'efficacité et la toxicité du traitement après deux cycles.

Le critère principal est la dose recommandée de phase II (RP2D) et la réponse métabolique complète après deux cycles de traitement.

### Résultats

Dix patients ont été inclus dans la phase I, 4 d'entre eux ont été traités à la dose de 1,2 mg/kg et 6 à la dose de 1,8 mg/kg. La dose de 1,8 mg/kg a été retenue pour la phase II dans laquelle 13 patients ont été inclus.

L'âge médian des patients était de 28 ans (18-55 ans), 17 hommes (74%) et 6 femmes (26%). Onze patients (48%) étaient réfractaires et 12 (52%) en rechute.

### Efficacité

A la fin du 2<sup>ème</sup> cycle, 18 des 23 patients (78%) évaluable étaient en réponse métabolique complète, 3 patients (13%) en réponse partielle, 1 patient (4%) sans réponse et 1 patient (4%) en progression de la maladie.

### Tolérance

Vingt patients (87%) ont présenté au moins un effet indésirable. Les effets indésirables de grade 3-4 ont été observés chez 18 patients (78%).

Une anémie a été observée chez 8 patients (35%), une neutropénie chez 8 patients (35%) et une thrombopénie chez 7 patients (30%).

Il n'y a pas eu de décès dans l'étude.

## **4. Etude de phase I, en ouvert, multicentrique, d'escalade de doses, évaluant l'association brentuximab vedotin + DHAP suivie d'une greffe<sup>4</sup>**

### Objectif de l'étude

L'objectif principal visait à établir la faisabilité de l'association BV et DHAP (dexaméthasone, cytarabine haute dose, cisplatine) et à déterminer la posologie recommandée pour une administration toutes les 3 semaines. Les critères secondaires ont inclus la tolérance, le taux de réponse métabolique évaluée par le TEP scan à la fin de l'induction après les 3 cycles de BV + DHAP et le taux de réussite du prélèvement de cellules souches périphériques après le traitement par BV + DHAP.

### Méthodologie

Douze patients âgés de 18 ans ou plus atteints de LH classique CD30+ en rechute ou réfractaire, ont été traités par 3 cycles de l'association BV + DHAP suivi par une greffe autologue de cellules souches. BV a été administré à la posologie de 1,8 mg/kg à J1 de chaque cycle de DHAP, avec une escalade de doses de cisplatine et de cytarabine.

L'âge médian des patients était de 30,5 ans (21-56 ans), le traitement de première ligne a été pour 9 d'entre eux ABVD et pour les 3 autres BEACOPP. Deux patients étaient réfractaires et 10 en première rechute après la première ligne de traitement. Le délai médian entre le diagnostic et le premier cycle de BV+DHAP était de 1,2 ans (0,7-11,2 ans).

### Résultats

#### Efficacité

L'évaluation de la réponse par TEP scan après 3 cycles de BV + DHAP a montré une réponse complète chez 11 des 12 patients (92%). Après un suivi médian de 2 ans tous les patients étaient en réponse complète.

#### Tolérance

Les effets indésirables de grade 3-4 ont été observés chez 7 patients (59%) notamment des neutropénies de grade 4 chez 2 patients (17%), de grade 3 ainsi qu'une thrombopénie de grade 4 chez 1 patient (8%), une élévation des transaminases de grade 3 chez 1 patient (8%), une hyperleucocytose de grade 4 chez 1 patient (8%) et l'hypokaliémie chez 1 patient (8%).

Quatre patients (33%) ont eu des neuropathies périphériques de grade 1-2 qui ont été résolues chez deux d'entre eux (17%). La neuropathie motrice n'a pas été observée. Un amendement a été réalisé pour introduire en prévention du G-CSF après les cycles 1 et 3 afin de prévenir les neutropénies.

Dix effets indésirables sérieux ont été notés chez 4 patients, non liés au BV.

## **5. Etude de phase I/II, en ouvert, multicentrique évaluant chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes, l'association brentuximab vedotin + gemcitabine <sup>5</sup>**

### Objectif de l'étude

L'objectif principal de cette étude consistait à établir la dose recommandée de BV, la sécurité de l'association avec la gemcitabine et la proportion de patients qui obtiendront une réponse complète parmi ceux traités avec la dose recommandée, au cours des 4 cycles de traitement.

Les objectifs secondaires étaient la proportion de patients avec une mobilisation de CD34+ et la proportion de patients ayant obtenu une réponse objective globale.

### Méthodologie

L'étude a inclus des patients enfants, adolescents et jeunes adultes, de moins de 30 ans, n'ayant jamais été traités par BV, avec une maladie réfractaire primaire ou un risque élevé de rechutes (rechute < 6 mois, ou stade avancé III ou IV, rechute < 1 an suite au traitement de première ligne). Le traitement de l'étude était composé du BV à J1 à 1,4 mg/kg ou 1,8 mg/kg et de la gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> à J1 et J8, sur un cycle de 21 jours.

### Résultats

Au total, 46 patients ont été inclus dans cette étude. L'âge médian des patients était de 17,6 ans (15,3-18,6 ans), 30 patients (64%) avaient une maladie primaire réfractaire, 9 patients (20%) avaient rechuté moins de 6 mois après le traitement initial, 7 patients (15%) avaient un stade II et IV avec une rechute.

#### Efficacité

Dans la phase 2, la dose recommandée du BV a été de 1,8 mg/kg en association avec la gemcitabine 1000 mg/m<sup>2</sup>. Vingt-quatre des 42 patients (57%) évaluable ont obtenu une réponse complète durant les 4 premiers cycles du traitement. Quatre patients parmi les 13 avec une réponse partielle ou une maladie stable avaient des lésions avec un score de Deauville ≤ 3 après le quatrième cycle. Le taux de réponse complète était de 67% (28 des 42 patients).

#### Tolérance

Les effets indésirables de grade 3-4 les plus fréquents ont été la neutropénie observée chez 15 patients (36%), un rash chez 15 patients (36%), l'augmentation des transaminases chez 9 patients (21%) et le prurit chez 4 patients (10%). Aucun décès lié au traitement n'a été observé.

## **6. Conclusion générale**

Les chimiothérapies de rattrapage standard telles que ICE (l'ifosfamide, la carboplatine et l'etoposide), DHAP (la dexaméthasone, la cytarabine haute dose et la cisplatine) et la bendamustine ont été associées à des taux de réponses complètes élevés allant de 78% à 92% dans différentes études de phase I/II.

Ces données suggèrent que le Brentuximab Vedotin associé à une chimiothérapie pourrait avoir un bénéfice clinique avec un profil de tolérance en ligne avec le profil connu d'ADCETRIS pour le traitement de seconde ligne chez les patients atteints d'un LH et pourrait constituer un pont vers la greffe de cellules souches pour les patients initialement considérés inéligibles.

## Références bibliographiques

1. Garcia-Sanz R. Brentuximab vedotin and ESHAP is highly effective as Second-line therapy for Hodgkin lymphoma patients (long-term results of a trial by the Spanish Geltamo group). *Annals of Oncology* 30: 612–620, 2019. doi:10.1093/annonc/mdz009
2. LaCasce.A.S. Brentuximab vedotin plus bendamustine: a highly active first salvage regimen for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018;132:40-48.
3. Stamatoulas A. ISHL 2018. Phase I/II study of brentuximab vedotin in first refractory/relapsed classical hodgkin lymphoma patients treated by chemotherapy (ice) before autologous transplantation.
4. Anton Hagenbeek. Phase 1 dose-escalation study of brentuximab-vedotin combined with dexamethasone, high-dose cytarabine and cisplatin, as salvage treatment in relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma: the Transplant BRaVE study. *Haematologica* 2018
5. Cole PD, McCarten KM, Pei Q, et al. Brentuximab vedotin with gemcitabine for paediatric and young adult patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma (AHOD1221): a Children's Oncology Group, multicentre single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:1229-1238.

## ANNEXE IV

### ANNEXE IVa - NOTE D'INFORMATION DESTINEE AU PATIENT

A remettre au patient avant toute prescription dans le cadre de la

#### **RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU)**

#### **D'ADCETRIS 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion**

*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.*

Votre médecin vous a proposé un traitement par ADCETRIS dans le cadre d'une RTU.

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

- 1) des informations générales sur les Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU)
- 2) des informations sur le médicament (notice destinée au patient)
- 3) les modalités de signalement des effets indésirables par le patient.
- 4) une information relative au traitement de vos données à caractère personnel (information destinée au patient)

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

#### **1) Informations générales sur les RTU**

La RTU est un dispositif dérogatoire qui permet la mise à disposition exceptionnelle en France d'un médicament en dehors du cadre de son autorisation de mise sur le marché (AMM), lorsqu'il existe un besoin thérapeutique et que le rapport entre les bénéfices et les risques du médicament est présumé favorable.

Dans ce cadre, ADCETRIS est disponible pour le traitement du lymphome de Hodgkin en seconde ligne avant greffe autologue de cellules souches et en association à une chimiothérapie standard.

L'utilisation de ce médicament et la surveillance de tous les patients traités se fait en conformité avec le protocole de suivi validé par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Les données concernant les patients traités dans ce contexte sont collectées et font l'objet de rapports périodiques à l'ANSM, qui assure une surveillance nationale de l'utilisation d'ADCETRIS en collaboration avec le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Henri Mondor. Un résumé de ces rapports est périodiquement publié par l'ANSM sur son site internet ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)).

#### **2) Informations sur ADCETRIS**

**Vous trouverez dans chaque boîte de médicament, la notice destinée au patient. Elle est également consultable sur la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>.**

**Il est indispensable que vous la lisiez attentivement. En effet, cette notice contient des informations importantes pour votre traitement et vous devez la montrer à tous les médecins que vous pouvez être amené à consulter.**

ADCETRIS dispose d'une AMM chez l'adulte pour traiter différents types de lymphomes.

Il est important de noter que, contrairement à une utilisation conforme à l'AMM, la sécurité et l'efficacité d'ADCETRIS dans la situation de la RTU (lymphome de Hodgkin en seconde ligne avant greffe autologue de cellules souches et en association à une chimiothérapie standard) sont seulement présumées à ce jour mais ne sont pas démontrées.

Le but de cette RTU est de vous permettre de bénéficier de façon précoce de ce traitement en faisant l'objet d'un suivi particulier au cours duquel vos données personnelles concernant votre santé, le traitement et ses effets sur vous seront collectées. Toutes ces données seront analysées. Ce suivi devrait donc aussi permettre de s'assurer que les bénéfices de ce traitement dans ces indications restent présumés supérieurs aux risques potentiellement encourus.

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

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice. Vous avez également la possibilité de signaler tout effet indésirable susceptible d'être lié à ce médicament (en précisant que vous êtes pris en charge dans le cadre de la RTU) directement sur le site <https://signalement.social-sante.gouv.fr/> ou à l'aide du formulaire de signalement patient disponible sur le site Internet de l'ANSM [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr), rubrique déclarer un effet indésirable. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

### **4) Information relative au traitement de vos données à caractère personnel (information destinée au patient)**

Cf Annexe IVb



## **ANNEXE IVb – NOTE D'INFORMATION DESTINEE AUX PATIENTS MAJEURS SUR LE TRAITEMENT DES DONNEES A CARACTERE PERSONNEL**

### **Responsable de traitement**

Takeda France SAS, située au 112, Avenue Kléber, 75116 Paris, laboratoire pharmaceutique exploitant d'ADCETRIS, met en place un traitement de vos données à caractère personnel dans le cadre de la présente RTU, en sa qualité de Responsable de Traitement au sens du Règlement Général sur la Protection des Données (ci-après « RGPD ») et de la Loi Informatique et Libertés.

### **Délégué à la protection des données**

Takeda France SAS a désigné un délégué à la protection des données :

*Adresse électronique :* [privacyoffice@takeda.com](mailto:privacyoffice@takeda.com)

*Adresse postale: Attn: Data Protection Officer, Legal Department, Takeda Pharmaceuticals International AG, Thurgauerstrasse 130, CH-8152 Glattpark-Opfikon (Zurich), Suisse.*

### **Finalité poursuivie par le traitement de vos données personnelles**

Le traitement de vos données à caractère personnel a exclusivement pour finalité d'assurer l'accès, l'initiation, le suivi et l'arrêt de prescription d'ADCETRIS qui vous a été faite par votre médecin dans le cadre de la présente RTU.

### **Base juridique du traitement**

Le traitement de vos données à caractère personnel est fondé sur l'obligation légale de Takeda France SAS de sécuriser la prescription des médicaments en dehors du cadre de leur autorisation de mise sur le marché (ci-après « AMM »), conformément aux dispositions de l'article L.5121-12-1 du Code de la Santé publique. Par conséquent, si vous vous opposez au traitement de vos données, la prescription d'ADCETRIS ne pourra pas s'inscrire dans le cadre de la présente RTU.

### **Nature des données traitées**

Les données à caractère personnel vous concernant faisant l'objet du traitement décrit ci-dessus seront fournies à Takeda France SAS par votre médecin prescripteur et/ou le pharmacien dispensateur et comprendront les catégories suivantes :

- Données relatives à votre identification : votre numéro de patient, votre code alphanumérique ou code alphabétique, vos informations signalétiques (sexe, poids, taille, âge ou année et mois de naissance ou date de naissance complète si nécessaire dans un contexte pédiatrique)
- Données relatives à votre santé : l'histoire de votre maladie, vos antécédents personnels ou familiaux, vos pathologies ou événements associés, vos traitements concomitants, le cas échéant, des informations relatives au mode de prescription et d'utilisation du médicament ainsi qu'à la conduite thérapeutique du prescripteur, vos examens et leurs résultats, votre tolérance au traitement initié, la nature et la fréquence des effets indésirables.

### **Destinataires de vos données**

Ont accès aux données traitées les personnels de Takeda France SAS dûment habilités et dans la limite de leurs attributions, à savoir les membres des services en charge de la pharmacovigilance, des affaires médicales, des affaires pharmaceutiques (y compris affaires réglementaires et audit qualité) et de la gestion des commandes, de l'approvisionnement et de la distribution d'ADCETRIS.

Peuvent également être destinataires des données :

- les prestataires de services de Takeda France SAS intervenant dans la mise en œuvre de la présente RTU, dans le cadre et la limite de leurs fonctions et dans les conditions définies par le contrat les liant au responsable de traitement ;
- les autres sociétés du groupe auquel appartient Takeda France SAS qui participent à la mise en œuvre de la présente RTU;
- les organismes publics communautaires, nationaux ou locaux en charge de la surveillance des médicaments sous RTU, notamment l'ANSM, les centres régionaux de pharmacovigilance et les centres anti-poisons.

Les données personnelles traitées par Takeda France SAS et les destinataires indiqués ci-dessus demeureront strictement confidentielles.

### **Transferts hors Union Européenne**

Vos données pourront faire l'objet d'un transfert vers d'autres sociétés du Groupe Takeda situées en Suisse, aux Etats-Unis et au Japon.

La Suisse et le Japon présentent un niveau adéquat de protection des données personnelles conformément à la décision d'adéquation adoptée par la Commission européenne.

Pour les Etats-Unis notamment, Takeda France SAS appliquera les protections appropriées et mettra en œuvre des mesures telles que les clauses contractuelles types établies par la Commission européenne, afin d'assurer que ce transfert de données personnelles est protégé et sécurisé.

Ces clauses contractuelles types seront disponibles sur demande auprès de votre médecin prescripteur.

### **Durée de conservation de vos données personnelles**

Vos données sont conservées en base active dans la limite de deux ans suivant la fin de la RTU et l'approbation par l'ANSM du résumé du dernier rapport de synthèse prévu par la réglementation. Les données seront ensuite archivées en base intermédiaire pendant la durée de l'autorisation de mise sur le marché d'ADCETRIS et jusqu'à dix ans après l'expiration de cette autorisation. A l'expiration de ce délai, les données sont supprimées ou archivées sous une forme anonyme.

### **Vos droits**

Vous pouvez à tout moment exercer vos droits d'accès et de rectification ainsi que votre droit à la limitation du traitement des données auprès de votre médecin prescripteur ; Takeda France SAS ne disposant pas de votre identité.

Vous disposez, par ailleurs, du droit d'introduire une réclamation auprès de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL), si vous estimez que le traitement de vos données à caractère personnel par Takeda France SAS enfreint les règles en matière de protection des données personnelles, notamment sur son site internet [www.cnil.fr](http://www.cnil.fr) ou par courrier postal au 3 Place de Fontenoy - TSA 80715 – 75334 - PARIS CEDEX 07.

## **ANNEXE IVc – NOTE D'INFORMATION DESTINEE AUX TITULAIRES DE L'AUTORITE PARENTALE SUR LE TRAITEMENT DES DONNEES A CARACTERE PERSONNELDES PATIENTS MINEURS**

### **Responsable de traitement**

Takeda France SAS, située au 112, Avenue Kléber, 75116 Paris, laboratoire pharmaceutique exploitant d'ADCETRIS, met en place un traitement des données à caractère personnel de votre enfant dans le cadre de la présente RTU, en sa qualité de Responsable de Traitement au sens du Règlement Général sur la Protection des Données (ci-après « RGPD ») et de la Loi Informatique et Libertés.

### **Délégué à la protection des données**

Takeda France SAS a désigné un délégué à la protection des données :

Adresse électronique : [privacyoffice@takeda.com](mailto:privacyoffice@takeda.com)

Adresse postale: Attn: Data Protection Officer, Legal Department, Takeda Pharmaceuticals International AG, Thurgauerstrasse 130, CH-8152 Glattpark-Opfikon (Zurich), Suisse.

### **Finalité poursuivie par le traitement des données personnelles**

Le traitement des données à caractère personnel de votre enfant a exclusivement pour finalité d'assurer l'accès, l'initiation, le suivi et l'arrêt de prescription d'ADCETRIS qui a été faite par son médecin dans le cadre de la présente RTU.

### **Base juridique du traitement**

Le traitement des données à caractère personnel de votre enfant est fondé sur l'obligation légale de Takeda France SAS de sécuriser la prescription des médicaments en dehors du cadre de leur autorisation de mise sur le marché (ci-après « AMM »), conformément aux dispositions de l'article L.5121-12-1 du Code de la Santé publique. Par conséquent, si vous vous opposez au traitement de ses données, la prescription d'ADCETRIS ne pourra pas s'inscrire dans le cadre de la présente RTU.

### **Nature des données traitées**

Les données à caractère personnel concernant votre enfant faisant l'objet du traitement décrit ci-dessus seront fournies à Takeda France SAS par son médecin prescripteur et/ou le pharmacien dispensateur et comprendront les catégories suivantes :

- Données relatives à son identification : numéro de patient, code alphanumérique ou code alphabétique, informations signalétiques (sexe, poids, taille et date de naissance);
- Données relatives à sa santé : l'histoire de sa maladie, antécédents personnels ou familiaux, pathologies ou événements associés, traitements concomitants, le cas échéant, des informations relatives au mode de prescription et d'utilisation du médicament ainsi qu'à la conduite thérapeutique du prescripteur, examens et leurs résultats, tolérance au traitement initié, la nature et la fréquence des effets indésirables.

### **Destinataires des données**

Ont accès aux données traitées les personnels de Takeda France SAS dûment habilités et dans la limite de leurs attributions, à savoir les membres des services en charge de la pharmacovigilance, des affaires médicales, des affaires pharmaceutiques (y compris affaires réglementaires et audit qualité) et de la gestion des commandes, de l'approvisionnement et de la distribution d'ADCETRIS.

Peuvent également être destinataires des données :

- les prestataires de services de Takeda France SAS intervenant dans la mise en œuvre de la présente RTU, dans le cadre et la limite de leurs fonctions et dans les conditions définies par le contrat les liant au responsable de traitement ;
- les autres sociétés du groupe auquel appartient Takeda France SAS qui participent à la mise en œuvre de la présente RTU;
- les organismes publics communautaires, nationaux ou locaux en charge de la surveillance des médicaments sous RTU, notamment l'ANSM, les centres régionaux de pharmacovigilance et les centres anti-poisons.

Les données personnelles traitées par Takeda France SAS et les destinataires indiqués ci-dessus demeureront strictement confidentielles.

### **Transferts hors Union Européenne**

Les données de votre enfant pourront faire l'objet d'un transfert vers d'autres sociétés du Groupe Takeda situées notamment en Suisse, aux Etats-Unis et au Japon.

La Suisse et le Japon présentent un niveau adéquat de protection des données personnelles conformément à la décision d'adéquation adoptée par la Commission européenne.

Pour les Etats-Unis notamment, Takeda France SAS appliquera les protections appropriées et mettra en œuvre des mesures telles que les clauses contractuelles types établies par la Commission européenne, afin d'assurer que ce transfert de données personnelles est protégé et sécurisé.

Ces clauses contractuelles types seront disponibles sur demande auprès de votre médecin prescripteur.

### **Durée de conservation des données personnelles**

Les données de votre enfant sont conservées en base active dans la limite de deux ans suivant la fin de la RTU et l'approbation par l'ANSM du résumé du dernier rapport de synthèse prévu par la réglementation. Les données seront ensuite archivées en base intermédiaire pendant la durée de l'autorisation de mise sur le marché d'ADCETRIS et jusqu'à dix ans après l'expiration de cette autorisation. A l'expiration de ce délai, les données sont supprimées ou archivées sous une forme anonyme.

### **Vos droits**

Vous pouvez à tout moment exercer vos droits d'accès et de rectification ainsi que votre droit à la limitation du traitement des données de votre enfant auprès du médecin prescripteur ; Takeda France SAS ne disposant pas de son identité.

Vous disposez, par ailleurs, du droit d'introduire une réclamation auprès de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL), si vous estimez que le traitement des données à caractère personnel de votre enfant par Takeda France SAS enfreint les règles en matière de protection des données personnelles, notamment sur son site internet [www.cnil.fr](http://www.cnil.fr) ou par courrier postal au 3 Place de Fontenoy - TSA 80715 – 75334 - PARIS CEDEX 07.

## ANNEXE V

### RAPPEL DES MODALITES DE RECUEIL DES EFFETS INDESIRABLES ET DE DECLARATION D'EXPOSITION AU COURS DE LA GROSSESSE

#### Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d'un événement indésirable susceptible d'être lié à l'utilisation du médicament et, qui n'a pas nécessairement de lien de causalité avec le médicament, doit en faire la déclaration.

Les autres professionnels de santé peuvent également déclarer tout événement indésirable suspecté d'être lié à l'utilisation du médicament dont ils ont connaissance.

Le patient ou son représentant mandaté (personne de confiance qu'il a désigné, associations agréées sollicitées par le patient) peuvent déclarer les événements indésirables (graves et non graves), les situations spéciales avec ou sans effet indésirable : les erreurs médicamenteuses, l'exposition au cours de la grossesse (chez la femme et son partenaire), ou de l'allaitement, le surdosage, le mésusage, l'abus, le manque d'efficacité, la transmission d'agents infectieux, l'interaction médicamenteuse et l'interaction médicaments-aliments quel que soit le lien de causalité avec l'utilisation du produit.

#### Que déclarer ?

Tous les cas d'effets indésirables, graves, non graves et les situations spéciales, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'exposition professionnelle, de transmission d'agents infectieux, d'exposition au cours de la grossesse (chez la femme et son partenaire) ou de l'allaitement, d'interactions médicamenteuses et d'interactions médicaments-aliments, d'exposition accidentelle ou involontaire au médicament, de manque d'efficacité, problèmes de qualité du produit.

Déclarer également les progressions de la maladie et les décès quel que soit la cause, selon les mêmes modalités que celles des événements indésirables.

#### Quand déclarer ?

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

#### Comment déclarer ?

##### Pour les professionnels de santé :

La déclaration se fait directement sur le site [signalement-sante.gouv.fr](http://signalement-sante.gouv.fr) ou à l'aide du formulaire de déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament disponible sur le site de l'ANSM [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) (rubrique Déclarer un effet indésirable). La déclaration doit clairement indiquer que

la prescription a été faite dans le cadre de la RTU.

Pour les patients :

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

La prescription dans le cadre de la RTU doit être précisée.

**A qui déclarer ?**

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

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

## ANNEXE VI

### DISPOSITIONS LEGISLATIVES ET REGLEMENTAIRES RELATIVES A LA RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU)

#### Généralités

L'article L.5121-12-1 du code de la santé publique permet à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) d'élaborer une RTU autorisant la prescription d'une spécialité pharmaceutique disposant d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France, dans une indication ou des conditions d'utilisation non conformes à son AMM.

Il s'agit d'une procédure dérogatoire exceptionnelle, d'une durée limitée à 3 ans, renouvelable.

La RTU permet de répondre à un besoin thérapeutique dès lors que le rapport bénéfice/risque du médicament est présumé favorable. Précisément, une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription dans le cadre d'une RTU en l'absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une AMM ou d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées, sous réserve que le prescripteur juge indispensable le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient. Le prescripteur peut en effet recourir au médicament dans le cadre de la RTU pour répondre aux besoins spéciaux de son patient, appréciés à l'issue d'un examen effectif de ce dernier, et en se fondant sur les considérations thérapeutiques qui lui sont propres.

Elle s'accompagne obligatoirement d'un suivi des patients traités dans l'indication considérée.

La RTU peut être modifiée, suspendue ou retirée par l'ANSM si les conditions prévues ci-dessus ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

#### Engagement des médecins

Les médecins qui décident de prescrire une spécialité dans les indications et les conditions d'utilisation faisant l'objet de la RTU s'engagent à respecter le protocole de suivi associé à cette RTU et notamment:

- à informer le patient de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM des risques encourus, des contraintes et des bénéfices attendus, en lui remettant la note d'information (cf. Annexe IV),
- à informer le patient des conditions de prise en charge du traitement par l'assurance maladie et à mentionner sur l'ordonnance « prescription sous RTU »,
- à collecter et transmettre les données nécessaires au suivi de leurs patients conformément au protocole de suivi.

#### Protocole de suivi

Le protocole de suivi définit les critères de prescription, de dispensation et d'administration du médicament ainsi que les modalités de surveillance des patients traités (cf. Annexe I).

Il décrit également les modalités de recueil des données issues de ce suivi et les conditions réelles d'utilisation du médicament (cf. Annexe I).

Le protocole de suivi comporte les documents suivants :

- La fiche d'initiation des patients traités dans le cadre de la RTU (cf. Annexe IIa) ; ainsi que la fiche d'arrêt de traitement (cf. Annexe IIc),
- Le calendrier et la fiche de suivi (cf. Annexe IIb),
- Un argumentaire sur les données relatives à l'efficacité et à la sécurité d'ADCETRIS dans le cadre de la RTU (Annexe III),
- Une note d'information à destination des patients sur les conditions d'utilisation du médicament dans le cadre de la RTU (cf. Annexe IVa). Le patient peut également consulter la notice annexée à l'AMM, présente dans les boîtes et également consultable sur le site internet suivant : <http://base-donneespublique.medicaments.gouv.fr/>.
- Ainsi qu'une note d'information sur la protection des données (cf. Annexes IVb et IVc).
- Un rappel des modalités de déclaration des effets indésirables (cf. Annexe V).

### **Exploitation des données**

L'ensemble des données collectées par les prescripteurs dans le cadre de la RTU sont recueillies et analysées par les laboratoires concernés et des rapports de synthèse sont transmis annuellement à l'ANSM qui assure une surveillance nationale de l'utilisation d'ADCETRIS en collaboration avec le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Henri Mondor. Les données seront collectées et envoyées jusqu'à la fin de traitement du dernier patient inclus dans le cadre de la RTU.

Les données collectées par le laboratoire concernent notamment :

- les caractéristiques des patients traités ;
- les modalités effectives d'utilisation du médicament ;
- ainsi que toute information utile à l'évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'emploi du médicament dans l'indication de la RTU en France et à l'étranger pendant cette période, y compris les données de la littérature.

Les données de sécurité (données de pharmacovigilance) seront directement envoyées au réseau des CRPV.

Un résumé de ces rapports est publié par l'ANSM sur son site Internet : [www.anism.sante.fr](http://www.anism.sante.fr).