

RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU)

PROTOCOLE DE SUIVI DES PATIENTS traités par

**MYLOTARG 5 mg, poudre pour solution à diluer pour
perfusion**

dans le

**TRAITEMENT DE LA LEUCEMIE AIGUE MYELOIDE (LAM)
CD33 POSITIVE EN RECHUTE OU REFRACTAIRE CHEZ
L'ADULTE ET L'ENFANT A PARTIR DE 2 ANS, A
L'EXCEPTION DE LA LEUCEMIE AIGUE
PROMYELOCYTAIRE.**

JUILLET 2020

<p>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)</p> <p>143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex</p> <p>Tel : +33 (0)1 55 87 44 88</p> <p>E-mail : rtu@ansm.sante.fr</p>	<p>Laboratoire : PFIZER</p> <p>23-25 avenue de Docteur Lannelongue 75014 PARIS</p> <p>Cellule RTU MYLOTARG</p> <p>Téléphone : 0800 821 734 Fax : +33 (0) 1 58 07 58 61</p> <p>E-mail : rtu-mylotarg@pfizer.com</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. MYLOTARG (GEMTUZUMAB OZOGAMICINE)

MYLOTARG (gemtuzumab ozogamicine) est un conjugué anticorps-médicament composé de l'anticorps monoclonal dirigé contre le CD33 (hP67.6 ; immunoglobuline humanisée recombinante [Ig] G4, anticorps kappa produit par culture de cellules de mammifère dans des cellules NSO) lié de manière covalente à l'agent cytotoxique N-acétyl gamma calicheamicine.

Dans le cadre de son autorisation de mise sur le marché (cf. résumé des caractéristiques du produit (RCP) disponible sur la base de données publique des médicaments: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>), MYLOTARG est indiqué en association avec la daunorubicine (DNR) et la cytarabine (AraC) dans le traitement de patients âgés de 15 ans et plus atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) d'expression positive du CD33 *de novo*, à l'exception de la leucémie aiguë promyélocytaire (LAP), naïfs de traitement.

MYLOTARG 5 mg est autorisé en Europe depuis le 18 avril 2018 et commercialisé en France depuis le 19 juillet 2018.

En France, dans le cadre de son AMM, MYLOTARG est soumis à prescription hospitalière. Sa prescription est réservée aux spécialistes en hématologie. Son utilisation nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.

En outre, MYLOTARG fait l'objet d'un PGR européen ne prévoyant aucune mesure supplémentaire de réduction des risques.

2. MYLOTARG DANS LE TRAITEMENT DE LA LEUCEMIE AIGUE MYELOIDE (LAM) CD33 POSITIVE EN RECHUTE OU REFRACTAIRE CHEZ L'ADULTE ET CHEZ L'ENFANT A PARTIR DE 2 ANS, A L'EXCEPTION DE LA LEUCEMIE AIGUE PROMYELOCYTAIRE

L'ANSM a élaboré, en concertation avec PFIZER, une RTU visant à sécuriser via la mise en place d'un suivi l'utilisation de MYLOTARG dans le traitement de la leucémie aiguë myéloïde (LAM) CD33 positive en rechute ou réfractaire chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 ans, à l'exception de la leucémie aiguë promyélocytaire.

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 de MYLOTARG (cf. argumentaire, annexe III).

A l'exception de l'indication, les modalités d'utilisation de MYLOTARG 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.

Outre le présent protocole, il est impératif que le médecin prescrivait MYLOTARG 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 ou au titulaire de l'autorité parentale pour le patient mineur ainsi qu'au patient mineur avant toute prescription dans le cadre de la RTU la note d'information en annexe IV.1 ou IV.2.

Indication de la RTU :

Traitement de la leucémie aiguë myéloïde (LAM) CD33 positive en rechute ou réfractaire chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 ans, à l'exception de la leucémie aiguë promyélocytaire.

Posologie :

Une prémédication à base de corticostéroïdes, d'antihistaminiques et d'acétaminophène (ou paracétamol) est recommandée 1 heure avant l'administration du traitement afin de favoriser l'amélioration des symptômes liés à la perfusion.

Des mesures appropriées visant à prévenir le développement d'une hyperuricémie liée à la lyse tumorale, telles que l'hydratation, l'administration d'anti-hyperuricémiques ou d'autres agents pour le traitement de l'hyperuricémie, doivent être prises.

Chez l'adulte

En monothérapie

La dose recommandée de MYLOTARG chez l'adulte est de 3 mg/m²/dose (jusqu'à maximum un flacon de 5 mg) en monothérapie aux Jours 1, 4 et 7.

En association avec la cytarabine

- Induction : 3 mg/m²/dose (jusqu'à maximum un flacon de 5 mg) aux Jours 1, 4 et 7 en association avec la cytarabine.
- Consolidation (pour les patients en rémission complète (RC), jusqu'à 2 cycles supplémentaires) : 3 mg/m²/dose (jusqu'à maximum un flacon de 5 mg) au Jour 1 en association avec la cytarabine.

En association avec la cytarabine et daunorubicine

- Induction : 3 mg/m²/dose (jusqu'à maximum un flacon de 5 mg) aux Jours 1, 4 et 7 en association avec la cytarabine et la daunorubicine.
- Consolidation (pour les patients en rémission complète (RC), jusqu'à 2 cycles supplémentaires) : 3 mg/m²/dose (jusqu'à maximum un flacon de 5 mg) au Jour 1 en association avec la cytarabine.

En association avec la cytarabine et la mitoxantrone

Induction : 3 mg/m²/dose (jusqu'à maximum un flacon de 5 mg) en monothérapie aux Jours 1, 4 et 7 en association à la cytarabine et la mitoxantrone.

Une interruption de l'administration et/ou une diminution de dose peuvent être justifiées en fonction de la tolérance individuelle (ex : hyperleucocytose, toxicités hématologiques et non hématologiques). Pour les patients ayant eu une greffe de cellules souches hématopoïétiques (HSCT), surveillez fréquemment les constantes hépatiques au cours de la période post-greffe, lorsque nécessaire.

Pour plus d'informations concernant les adaptations posologiques de MYLOTARG, veuillez-vous référer au RCP.

Chez l'enfant

En monothérapie

La dose recommandée de MYLOTARG chez l'enfant est de 3 mg/m²/dose (jusqu'à maximum un flacon de 5 mg) en monothérapie aux Jours 1, 4 et 7.

En association avec la cytarabine

- Induction : 3 mg/m²/dose (jusqu'à maximum un flacon de 5 mg) aux Jours 1, 4 et 7 en association avec la cytarabine.
- Consolidation (pour les patients en rémission complète (RC), jusqu'à 1 cycle supplémentaire) : 3 mg/m²/dose (jusqu'à maximum un flacon de 5 mg) au Jour 1 en association avec la cytarabine.

Une interruption de l'administration et/ou une diminution de dose peuvent être justifiées en fonction de la tolérance individuelle (ex : hyperleucocytose, toxicités hématologiques et non hématologiques). Pour les patients ayant eu une greffe de cellules souches hématopoïétiques (HSCT), surveillez fréquemment les constantes hépatiques au cours de la période post-greffe, lorsque nécessaire.

Pour plus d'informations concernant les adaptations posologiques de MYLOTARG, veuillez-vous référer au RCP.

Pour les instructions de reconstitution, dilution et administration, veuillez-vous référer au RCP.

Conditions de prescription et de délivrance :

Dans le cadre de cette RTU comme dans le cadre de l'AMM, MYLOTARG doit être administré sous la supervision d'un spécialiste en hématologie, expérimenté dans l'utilisation de médicaments anticancéreux et dans un environnement où tous les appareils de réanimation sont immédiatement accessibles.

ANNEXES

ANNEXE I : Modalités de suivi des patients traités et de recueil des données

ANNEXE II : Fiches de suivi

- ANNEXE II.1 Fiche d'initiation du traitement
- ANNEXE II.2 Fiche de suivi (tous les 3 mois)
- ANNEXE II.3 Fiche d'arrêt du traitement

ANNEXE III : Argumentaire et références bibliographique

ANNEXE IV : Note d'information

- ANNEXE IV.1 Note d'information destinée au patient adulte
- ANNEXE IV.2 Note d'information destinée au titulaire de l'autorité parentale pour les patients mineurs, comprenant la note d'information destinée aux patients mineurs
- ANNEXE IV.3 Note d'information destinée aux professionnels de santé intervenant dans le cadre de la RTU MYLOTARG

ANNEXE V : Rappel des modalités de déclaration des effets indésirables

ANNEXE VI : Dispositions législatives et réglementaires relatives à la Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU)

ANNEXE I

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

Le médecin prescripteur doit compléter la fiche d'initiation de traitement (cf annexe II). 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 MYLOTARG pour l'indication visée par la RTU avant son entrée en vigueur, doivent impérativement être suivis dans le cadre de la RTU.

Visite d'initiation :

Lors de cette visite, le médecin prescripteur :

- vérifie que le patient répond aux critères de prescription de MYLOTARG dans le cadre de cette RTU;
- vérifie l'absence d'une contre-indication au traitement par MYLOTARG (se référer au RCP);
- vérifie les précautions d'emploi et les mises en garde (se référer au RCP) ;
- informe le patient (ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée) ou le titulaire de l'autorité parentale pour le patient mineur ainsi que le patient mineur 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) ou au titulaire de l'autorité parentale pour le patient mineur et au patient mineur la note d'information destinée au patient (adulte ou mineur) (cf. annexe IV) ;
- informe, si possible, le médecin traitant du patient ;
- remplit la fiche d'initiation du traitement (cf. annexe II.1) ;
- porte sur l'ordonnance la mention « Prescription sous RTU » ;
- motive sa prescription dans le dossier médical du patient.

Visite de suivi :

A la suite d'une initiation du traitement, le patient fait l'objet d'un suivi régulier conformément au RCP. Une fiche de suivi est complétée à chaque visite de suivi au cours du traitement. Au cours de la visite de suivi, le médecin prescripteur :

- applique les modalités de surveillance pendant le traitement conformément au RCP de MYLOTARG;
- complète la fiche de suivi du traitement (cf. annexe II.2) ;
- complète la fiche d'arrêt de traitement (cf. annexe II.3), le cas échéant.

En cas de survenue d'un effet indésirable ou d'une grossesse, le prescripteur déclare dès que possible directement sur le site signalement-sante.gouv.fr ou à l'aide du formulaire de déclaration d'effet indésirable disponible sur le site de l'ANSM www.ansm.sante.fr (rubrique Déclarer un effet indésirable) (cf. modalités de déclaration d'effet indésirable en annexe V), en mentionnant que le patient est traité dans le cadre de la RTU.

Arrêt du traitement :

En cas d'arrêt de traitement, le prescripteur le déclare en utilisant le formulaire d'arrêt du traitement (voir annexe II.3) et indique la raison de cet arrêt.

En cas d'arrêt de traitement lié à la survenue d'un effet indésirable, le prescripteur le déclare dès que possible directement sur le site signalement-sante.gouv.fr ou à l'aide du formulaire de déclaration d'effet indésirable disponible sur le site de l'ANSM www.ansm.sante.fr (rubrique Déclarer un effet indésirable) (cf. modalités de déclaration d'effet indésirable en annexe V), en mentionnant que le patient est traité dans le cadre de la RTU.

2. MODALITES DE RECUEIL ET EXPLOITATION DES DONNEES

Le médecin prescripteur complète les fiches d'initiation et de suivi (cf. Annexe II) qui seront disponible via un portail web dédié : www.rtu-mylotarg.com.

En cas de difficultés ou d'impossibilité de connexion au portail, les fiches d'initiation, de suivi et de fin de traitement peuvent être complétées exceptionnellement sous format papier (voir Annexe II) et adressées :

- par email à l'adresse suivante : rtu-mylotarg@pfizer.com

- par fax au 01 58 07 58 61

Les données collectées par les prescripteurs dans le cadre de la RTU sont recueillies et analysées par le laboratoire concerné et font l'objet de rapports périodiques transmis à l'ANSM (annuellement, ainsi qu'à la fin de la RTU) par le CRPV de Strasbourg. Les résumés de ces rapports, validés par l'ANSM, sont diffusés sur son site Internet : www.ansm.sante.fr.

Conformément aux dispositions du Règlement 2016/679/UE du 27 avril 2016 (dit RGPD) et de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 « Informatique et Libertés » modifiée par la loi n°2018-493 du 20 juin 2018 tout patient peut exercer son droit d'accès, d'opposition et de rectification des données qui le concernent auprès de son médecin prescripteur. Si le patient exerce son droit d'opposition au traitement de ses données personnelles, la prescription ne s'inscrit pas dans le cadre de la RTU mais sous la responsabilité unique du médecin.

ANNEXE II : Fiches de suivi

ANNEXE II.1 Fiche d'initiation du traitement

ANNEXE II.2 Fiche de suivi

ANNEXE II.3 Fiche d'arrêt du traitement

ANNEXE II.1 Fiche d'initiation du traitement

Avant l'initiation du traitement

Veillez-vous référer au RCP de MYLOTARG.

Cas particuliers des patients ayant démarré un traitement par MYLOTARG 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 à l'initiation du traitement par MYLOTARG.
 - compléter ensuite la fiche de suivi correspondant au suivi actuel de votre patient.
- Si MYLOTARG est administré en association, veuillez compléter :**
- un formulaire d'initiation de traitement pour le cycle d'induction
 - et un formulaire d'initiation de traitement pour **CHAQUE** cycle de consolidation

FICHE D'INITIATION DE TRAITEMENT

RTU MYLOTARG - LAM CD33+

Page 1/2

A compléter par Pfizer :

Numéro patient : |__| |__| |__| |__|

Numéro centre : |__| |__| |__| |__|

Date de la visite : __ / __ / ____ (JJ/MM/AAAA)

Identification du patient

Nom (2 premières lettres) : |__| |__| Prénom (la première lettre) : |__| Sexe : H F

Date de naissance : __ / ____ (MM/AAAA) Poids :

Historique de la maladie

Date du diagnostic initial de Leucémie Aiguë Myéloïde : __ / __ / ____ (JJ/MM/AAAA)

Classification FAB : M1 M2 M3 M4 M5 M6 M7 Non classifiable

Stratification du risque pronostique selon la classification ELN 2017 par anomalies génétiques :
 favorable intermédiaire défavorable analyses en cours*

Statut de performance ECOG : 0 1 2 3 4

Patient ayant une LAM CD33+ en rechute ou réfractaire :

Oui Non

Si oui : Réfractaire Rechute : Date de la dernière rechute : __ / __ / ____ (JJ/MM/AAAA)

Nombre de rechutes :

Le patient a-t-il été greffé avant l'initiation de MYLOTARG dans le cadre de la RTU ? :

Oui Non

Si oui : Autogreffe Allogreffe, Date de la greffe : __ / __ / ____ (JJ/MM/AAAA)

* Le résultat devra être connu avant de débiter le traitement.

Avant l'initiation du traitement

1. Vérifier les contre-indications et les mises en garde spéciales dans le Protocole de suivi et le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).
2. Remettre la note d'information au patient ou au titulaire de l'autorité parentale pour le patient mineur et au patient mineur.
3. Effectuer les examens suivants : transaminases, bilirubine, créatinine, NFS, plaquettes, pourcentage de blaste (numération sanguine périphérique et numération de moelle osseuse) et numération CD33+ de moelle osseuse.

Initiation du traitement par MYLOTARG en monothérapie ou en association dans le cadre du cycle d'induction

MYLOTARG débuté dans le cadre de la RTU, le __ / __ / ____ (JJ/MM/AAAA)

Posologie :

En monothérapie : 3 mg/m² aux Jours 1, 4 et 7 Autre posologie, précisez :

En association – pour le cycle d'induction : 3 mg/m² aux Jours 1, 4 et 7
 Autre posologie, précisez :

– veuillez préciser l'association thérapeutique :

- cytarabine
 cytarabine et daunorubicine
 cytarabine et mitoxantrone
 Autre, précisez :

Traitement : Consolidation 1

MYLOTARG administré dans le cadre de la RTU, le __ / __ / ____ (JJ/MM/AAAA)

Posologie :

3 mg/m² au Jour 1 Autre posologie, précisez :

Traitement : Consolidation 2

MYLOTARG administré dans le cadre de la RTU, le __ / __ / ____ (JJ/MM/AAAA)

Posologie :

3 mg/m² au Jour 1 Autre posologie, précisez :

Chez les femmes susceptibles de procréer :

Je soussigné, Dr, m'engage à :

- mettre en place une méthode efficace de contraception pendant toute la durée du traitement et jusqu'à au moins 7 mois (pour les femmes) ou 4 mois (pour les hommes) après l'arrêt du traitement par MYLOTARG
- faire pratiquer pour toute patiente susceptible de procréer un test sérique de grossesse dans les 7 jours précédant le début du traitement par MYLOTARG

**Cette fiche devra être complétée directement sur la plateforme de la RTU :
www.rtu-mylotarg.com**

Dans le cadre de la RTU MYLOTARG, Pfizer, Société par Actions Simplifiée au capital de 47 570 euros, dont le siège social est situé 23-25 avenue du Docteur Lannelongue 75014 Paris, immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés de Paris sous le n°433 623 550, locataire-gérant de Pfizer Holding France et d'Hospira France, traite vos données, en sa qualité de responsable de traitement, en conformité avec la réglementation applicable à la protection des données personnelles incluant notamment le Règlement général sur la protection des données personnelles du 27 avril 2016 et la loi Informatique et Libertés modifiée par la loi n°2018-493 du 20 juin 2018. Dans ce cadre, Pfizer a désigné un délégué à la protection des données personnelles que vous pouvez contacter à l'adresse suivante : privacy.officer@pfizer.com.

Vous bénéficiez d'un droit d'accès, de rectification, de suppression de vos données, ainsi que d'un droit à la limitation du traitement ou d'un droit d'opposition. Pour exercer ces droits vous pouvez écrire au siège social de Pfizer, à l'attention de la cellule RTU MYLOTARG ou par email en vous connectant à l'adresse suivante : <https://www.pfizer.fr/contact>

Pour en savoir plus sur la manière dont nous traitons vos données dans le cadre de la RTU MYLOTARG, vous pouvez consulter la notice d'information à destination des professionnels de santé en annexe IV.3 du PUT de la RTU MYLOTARG ou accessible sur le site www.rtu-mylotarg.com, dans l'onglet « Documents », une fois que vous aurez accédé audit site.

Nom du médecin prescripteur :

Hôpital :

Service :

Tel :

Fax :

Email :

Cachet et signature du médecin prescripteur :

Date :

ANNEXE II.2

Fiche de suivi du traitement

Veillez-vous référer au RCP de MYLOTARG pour la surveillance des patients pendant le traitement.

La fiche de suivi est à compléter et envoyer à chaque visite de suivi.

En cas d'arrêt définitif du traitement, compléter :

- la fiche de suivi de traitement (annexe II.2) correspondante

ET

- la fiche d'arrêt définitif (annexe II.3)

En cas de survenue d'effets indésirables ou d'une grossesse, le prescripteur le déclare dès que possible (cf. modalités de déclaration d'effet indésirable en annexe V) mentionnant que le patient est traité dans le cadre de la RTU.

**FICHE DE SUIVI DU TRAITEMENT
RTU MYLOTARG - LAM CD33+**

Page 1/2

Numéro patient (tel que communiqué par Pfizer) : |__|__||__|__|

Numéro centre: |__|__||__|__| Date de la visite: __/__/____ (JJ/MM/AAAA)

Identification du patient

Nom (2 premières lettres) : |__|__| Prénom (la première lettre) : |__| Sexe H F

Date de naissance __/____ (MM/AAAA) ; Poids Kg

Suivi de la pathologie

Réponse (selon les critères ELN 2017) :

- Rémission Complète (RC) sans maladie résiduelle Rémission complète
 RC avec récupération hématologique incomplète Rémission partielle Maladie réfractaire
 Réponse non évaluée

L'état du patient a-t-il changé depuis la dernière visite ? Oui* Non

*Si oui :

- Le patient a-t-il eu une rechute ? Oui Date de la rechute : __/__/____ (JJ/MM/AAAA)
 Non
- Le patient a-t-il eu une nouvelle rémission ? Oui Date de la rémission : __/__/____ (JJ/MM/AAAA)
 Non

Le patient a-t-il été greffé ? Oui : Autogreffe Allogreffe

Date de la greffe : __/__/____ (JJ/MM/AAAA)

Non

Visite de suivi

1. Vérifier les contre-indications et les mises en garde spéciales dans le Protocole de suivi et le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)

2. Effectuer les examens suivants : transaminases, bilirubine, créatinine, NFS, plaquettes, pourcentage de blaste (numération sanguine périphérique et numération de moelle osseuse) et numération CD33+ de moelle osseuse.

Traitement par MYLOTARG

Veillez compléter la section appropriée

Traitement	INJECTIONS ADMINISTREES <i>Si non administré, veuillez en expliquer la raison et signaler, le cas échéant, l'effet indésirable, (cf Annexe V)</i>
<input type="checkbox"/> Monothérapie	
MYLOTARG 3 mg/m ²	Jour 1 <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
	Jour 4 <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
	Jour 7 <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> MYLOTARG en association avec <input type="checkbox"/> cytarabine et daunorubicine ou <input type="checkbox"/> cytarabine et mitoxantrone ou <input type="checkbox"/> cytarabine seule	
<input type="checkbox"/> <i>Induction</i> : MYLOTARG 3 mg/m ²	Jour 1 <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
	Jour 4 <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
	Jour 7 <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> <i>Consolidation 1</i> : MYLOTARG 3 mg/m ²	Jour 1 <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> <i>Consolidation 2 (pour les adultes seulement)</i> : MYLOTARG 3 mg/m ²	Jour 1 <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

Y a-t-il eu un arrêt temporaire du traitement par MYLOTARG et/ou une modification de la posologie depuis la dernière visite ?

Oui* Non

*Si oui, veuillez compléter le tableau ci-dessous. Si l'arrêt ou la modification de la posologie est due à l'apparition d'un effet indésirable, veuillez procéder à la déclaration de cet effet (cf modalités annexe V)

	Date de l'arrêt ou de la modification de posologie	Posologie au moment de l'arrêt ou de la modification	Date de la reprise	Posologie à la reprise / Nouvelle posologie	Raison de l'arrêt
Arrêt temporaire n° 1/...../.....	_ mg/m ²/...../.....	_ mg/m ²	
Arrêt temporaire n° 2/...../.....	_ mg/m ²/...../.....	_ mg/m ²	
Arrêt temporaire n° 3/...../.....	_ mg/m ²/...../.....	_ mg/m ²	
Arrêt temporaire n° 4/...../.....	_ mg/m ²/...../.....	_ mg/m ²	

En cas d'arrêt définitif, veuillez compléter l'annexe II.3. Si l'arrêt définitif est dû à l'apparition d'un effet indésirable, veuillez procéder à la déclaration de cet effet (cf modalités annexe V).

Y- a-t-il eu une apparition d'un effet indésirable depuis la dernière fiche de suivi?

Oui* Non

*Si oui, veuillez procéder à la déclaration de cet effet (cf modalités annexe V).

Cette fiche devra être complétée directement sur la plateforme de la RTU :

Dans le cadre de la RTU MYLOTARG, Pfizer, Société par Actions Simplifiée au capital de 47 570 euros, dont le siège social est situé 23-25 avenue du Docteur Lannelongue 75014 Paris, immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés de Paris sous le n°433 623 550, locataire-gérant de Pfizer Holding France et d'Hospira France, traite vos données, en sa qualité de responsable de traitement, en conformité avec la réglementation applicable à la protection des données personnelles incluant notamment le Règlement général sur la protection des données personnelles du 27 avril 2016 et la loi Informatique et Libertés modifiée par la loi n°2018-493 du 20 juin 2018. Dans ce cadre, Pfizer a désigné un délégué à la protection des données personnelles que vous pouvez contacter à l'adresse suivante : privacy.officer@pfizer.com.

Vous bénéficiez d'un droit d'accès, de rectification, de suppression de vos données, ainsi que d'un droit à la limitation du traitement ou d'un droit d'opposition. Pour exercer ces droits, vous pouvez écrire au siège social de Pfizer, à l'attention de la cellule RTU MYLOTARG ou par email en vous connectant à l'adresse suivante : <https://www.pfizer.fr/contact> . Pour en savoir plus sur la manière dont nous traitons vos données dans le cadre de la RTU MYLOTARG, vous pouvez consulter la notice d'information à destination des professionnels de santé accessible en annexe IV.3 du PUT de la RTU MYLOTARG ou accessible sur le site www.rtu-mylotarg.com, dans l'onglet « Documents », une fois que vous aurez accédé audit site.

Nom du médecin prescripteur :

Hôpital :

Service :

Tel :

Fax :

Email :

Cachet et signature du médecin prescripteur :

Date :

ANNEXE II.3

Fiche d'arrêt du traitement

FICHE D'ARRET DU TRAITEMENT RTU MYLOTARG - LAM CD33+	Page 1/1
Numéro patient (tel que communiqué par Pfizer) : __ __ __ __ Numéro centre : __ __ __ __ Date de la visite : __/__/____ (JJ/MM/AAAA)	
Identification du patient	
Nom (2 premières lettres) : __ __ Prénom (la première lettre) : __ Sexe : <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> F Date de naissance __/____ (MM/AAAA)	
Dernière administration de MYLOTARG le : __/__/____ (JJ/MM/AAAA)	
Motif de l'arrêt définitif :	
<input type="checkbox"/> Progression de la maladie*.	
<input type="checkbox"/> Effet indésirable lié à MYLOTARG*.	
<input type="checkbox"/> Grossesse*.	
<input type="checkbox"/> Décès*.	
Date du décès : __/__/____ (JJ/MM/AAAA)	
Susceptible d'être lié à MYLOTARG <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
Susceptible d'être lié à la maladie <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
<input type="checkbox"/> Autre, précisez :	
<input type="checkbox"/> Patient perdu de vue ; date : __/__/____ (JJ/MM/AAAA)	
<input type="checkbox"/> Décision du patient / de sa famille, précisez :	
<input type="checkbox"/> Décision du médecin, précisez :	
<input type="checkbox"/> Autre motif, précisez :	
* Veuillez procéder à la déclaration (cf modalités en annexe V)	

Cette fiche devra être complétée directement sur la plateforme de la RTU :
www.rtu-mylotarg.com

Dans le cadre de la RTU MYLOTARG, Pfizer, Société par Actions Simplifiée au capital de 47 570 euros, dont le siège social est situé 23-25 avenue du Docteur Lannelongue 75014 Paris, immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés de Paris sous le n°433 623 550, locataire-gérant de Pfizer Holding France et d'Hospira France, traite vos données, en sa qualité de responsable de traitement, en conformité avec la réglementation applicable à la protection des données personnelles incluant notamment le Règlement général sur la protection des données personnelles du 27 avril 2016 et la loi Informatique et Libertés modifiée par la loi n°2018-493 du 20 juin 2018. Dans ce cadre, Pfizer a désigné un délégué à la protection des données personnelles que vous pouvez contacter à l'adresse suivante : privacy.officer@pfizer.com.

Vous bénéficiez d'un droit d'accès, de rectification, de suppression de vos données, ainsi que d'un droit à la limitation du traitement ou d'un droit d'opposition. Pour exercer ces droits vous pouvez écrire au siège social de

Pfizer, à l'attention de la cellule RTU MYLOTARG ou par email en vous connectant à l'adresse suivante : <https://www.pfizer.fr/contact>. Pour en savoir plus sur la manière dont nous traitons vos données dans le cadre de la RTU MYLOTARG, vous pouvez consulter la notice d'information à destination des professionnels de santé en annexe IV.3 du PUT de la RTU MYLOTARG ou accessible sur le site www.rtu-mylotarg.com, dans l'onglet « Documents », une fois que vous aurez accédé audit site.
Pour exercer ces droits, vous pouvez écrire au siège social de Pfizer, à l'attention de la cellule RTU MYLOTARG ou par email en vous connectant à l'adresse suivante : <https://www.pfizer.fr/contact>.

Nom du médecin prescripteur :

Hôpital :

Service :

Tel :

Fax :

Email :

Cachet et signature du médecin prescripteur :

Date :

ANNEXE III : Argumentaire et références bibliographiques

Justification de l'utilisation de MYLOTARG chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 ans dans le traitement de la leucémie aiguë myéloïde (LAM) CD33 positive en rechute ou réfractaire, à l'exception de la leucémie aiguë myéloïde promyélocytaire.

Les patients atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) réfractaire ou en rechute ont généralement un mauvais pronostic. Dans cette population, les chimiothérapies de rattrapage peuvent conduire à une rémission complète (RC) chez moins de 50% des patients, avec un taux de survie globale à 3 ans de moins de 30%. De plus, les patients dont la première rémission complète (RC1) est inférieure à 1 an, ou qui n'ont pas été mis en RC, ont un moins bon pronostic et généralement bénéficient peu d'une transplantation autologue ou allogénique de cellules souches (Chevallier *et al.* ; 2008). Les thérapies de rattrapage utilisant des anthracyclines et de fortes doses de cytarabine sont généralement risquées pour les patients âgés de 55 ans et plus, en raison de leur toxicité. Même pour les patients éligibles à des thérapies de rattrapage intensives, l'âge reste un facteur de mauvais pronostic indépendant. L'utilisation de gemtuzumab ozogamicine en monothérapie ou en association chez l'adulte et l'enfant ayant une leucémie aiguë myéloïde CD33 positive en rechute ou réfractaire est basée sur les résultats d'études académiques et sur des programmes compassionnels présentés ci-dessous :

Gemtuzumab ozogamicine (GO) en monothérapie (MyloFrance-1)

MyloFrance-1 est une étude clinique de phase II, en ouvert, à simple bras évaluant l'efficacité de gemtuzumab ozogamicine (GO) en monothérapie chez l'adulte atteint de LAM CD33-positif en première rechute. Les patients ayant une leucémie secondaire, ou ayant eu précédemment une transplantation autologue ou allogénique de cellules souches, ont été exclus. L'étude consiste à administrer une dose unique de 3 mg/m² de GO aux Jours 1, 4 et 7. La thérapie de consolidation repose sur l'administration de cytarabine en intraveineux toutes les 12h pendant 3 jours. Cinquante-sept patients ont été traités par GO. L'âge médian des patients était de 64 ans (intervalle 22-80 ans). La durée médiane de la première rémission était de 10 mois. Quarante-quatre (78%) patients avaient un risque cytogénétique intermédiaire et 12 (22%) un risque cytogénétique défavorable. L'efficacité du gemtuzumab ozogamicine a été établie sur la base du taux de rémission complète (RC) et de la durée de rémission. Quinze (26% ; IC 95% 16% - 40%) patients étaient en RC après un seul cycle de gemtuzumab ozogamicine. La médiane de survie sans rechute à partir de la première documentation de la RC jusqu'à la date de rechute ou de décès, était de 11,6 mois. Au cours de la période de traitement, les événements indésirables (EIs) de grade 3, apparus en cours de traitement et survenus chez plus de 1% des patients, comprenaient : sepsis (32%), fièvre (16%), rash (11%), pneumonie (7%), saignement (7%), mucite (4%), douleurs (4%), diarrhée (2%), céphalées (2%), tachycardie (2%) et œdème pulmonaire (2%). Aucune toxicité de grade 4 n'a été observée. Les EIs de tout grade apparus chez plus de 15% des patients comprennent fièvre (79%), infection (42%), augmentation des ASAT (40%), saignements (23%), nausées et vomissements (21%), constipation (21%), mucite (21%), céphalée (19%), augmentation des ALAT (16%) et rash (16%). Aucun décès lié à une infection n'est survenu. Une hyperbilirubinémie de grade 1 ou 2 est apparue chez 4 (7%) patients. Aucun épisode de maladie veino-occlusive n'est survenu. Sept patients ont reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) après le traitement par MYLOTARG. Taksin *et al.* (2007) ont démontré que l'utilisation de doses fractionnées permet d'administrer une dose totale de 9 mg/m² avec une efficacité similaire et une bien meilleure sécurité comparée aux résultats observés dans l'étude de phase 2 de Larson *et al.* (2001). Ce profil de sécurité favorable a encouragé à tester ce nouveau schéma thérapeutique en association avec les chimiothérapies conventionnelles d'induction.

Greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH)

Au cours de l'étude, les patients éligibles peuvent bénéficier d'une GCSH, mais un délai minimum de 90 jours est recommandé entre le traitement par MYLOTARG et la GCSH. Trois patients ont reçu une transplantation allogénique de cellules souches périphériques ou médullaires et 4 patients une transplantation de moelle osseuse autologue. Aucun patient n'a développé une maladie veino-occlusive (MVO) hépatique à la suite d'une GCSH. Aucun patient n'a été traité par GCSH dans les 3,5 mois suivant le traitement par MYLOTARG. La durée moyenne entre l'administration de MYLOTARG et la GCSH était de 5 mois (intervalle : 112 - 220 jours). (Taksin *et al.* ; 2007)

GO en association avec la cytarabine et la daunorubicine (MyloFrance-2)

Une étude de phase 1/2 a été conduite pour déterminer la dose optimale de daunorubicine (DNR) et de cytarabine à associer avec les doses fractionnées de GO (3 mg/m² aux jours 1, 4 et 7), répondant aux exigences de sécurité. Les patients inclus sont en première rechute de LAM, âgés de 50 à 70 ans. Tous les patients ont reçu un traitement intensif reposant sur anthracyclines et cytarabine dans le cadre d'un traitement de première ligne. Aucun patient n'a bénéficié d'une GCSH. Globalement, onze patients ont atteint une RC, deux ont eu une RC avec récupération incomplète des plaquettes. La durée médiane de RC pour les 14 patients répondeurs était de 12 mois. La survie globale médiane était de 15 mois. Cinq patients étaient vivants plus de trois ans après leur inclusion. Quatre de ces cinq patients ont reçu une greffe de moelle osseuse allogénique au cours de la seconde RC. La récupération hématologique a été de 31 jours pour les neutrophiles et de 32 jours pour les plaquettes. Un épisode infectieux documenté supérieur au grade 2 est survenu chez 11/20 patients (55%). Aucun des 20 patients n'a eu de signe de maladie veino-occlusive. En conclusion, cette étude a montré que la tolérance de l'association des doses fractionnées de GO avec la DNR à 60 mg/m²/jour pendant 3 jours et la cytarabine à 200 mg/m²/jour pendant 7 jours est acceptable. (Farhat *et al.* ; 2012)

Greffe de cellules souches hématopoïétiques

Quatre patients ont eu une GCSH allogénique avec un intervalle médian de 5 mois (4 - 6). Aucune MVO n'a été observée après transplantation. (Farhat *et al.* ; 2012)

GO en association avec la cytarabine et la mitoxantrone (MIDAM)

L'étude conduite par Chevalier *et al.* (2008) avait pour but de déterminer l'activité anti-tumorale et la sécurité de l'association de GO, à des doses intermédiaires de cytarabine et de mitoxantrone (MIDAM) chez des patients atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) CD 33+ en rechute ou réfractaires. Dans cette étude, 62 patients ayant une LAM CD33+ en rechute (n=44) ou réfractaires (n=18) ont été inclus avec un âge médian de 55,5 ans. Ces patients ont reçu un traitement de rattrapage associant GO à 9 mg/m² au jour 4, cytarabine à 1 g/m² toutes les 12 heures des jours 1 à 5 et mitoxantrone 12 mg/m²/jour des jours 1 à 3. La thérapie post-rémission n'était pas prédéfinie. Trente et un patients (50%) étaient en rémission complète (RC), et huit patients (13%) ont eu une rémission complète avec une récupération plaquettaire différée (RCp) ; le taux de réponse globale (OR = RC + RCp) était de 63%. Les taux de survie globale, de survie sans évènement et de survie sans maladie, étaient de 41%, 33% et 53% à 2 ans, respectivement. Tous les patients ont développé une neutropénie de grade 4 et une thrombocytopenie. Une hyperbilirubinémie de grade 0, 1, 2, 3 et 4 est survenue chez 27, 18, 7, 6 et 4 patients, respectivement, avec un taux global d'hyperbilirubinémie de grade 3 et 4 de 16%. Une MVO a été observée chez seulement 2 patients (3%), avec une résolution complète chez un patient et une issue fatale chez le second. Globalement, le schéma thérapeutique MIDAM semble constituer un traitement de rattrapage efficace pour les patients ayant une LAM CD33+ réfractaires/en rechute (Chevallier *et al.* ; 2008). A noter que selon l'analyse de Peterlin *et al.* (2016), l'utilisation de doses fractionnées de GO comparé à une seule dose de GO dans le cadre du traitement de rattrapage MIDAM pour les patients atteints de LAM réfractaires/en rechute, est comparable en termes d'efficacité et de toxicité aux schémas thérapeutiques du même type, notamment concernant l'incidence du syndrome d'obstruction sinusoidal ou les décès en lien avec le syndrome d'obstruction sinusoidal.

Greffe de cellules souches hématopoïétiques

Douze patients ont pu avoir une GCSH allogénique directement après le traitement par MIDAM (n=5) ou après consolidation par hautes doses de cytarabine (n=7). Une alloGCSH standard avec un donneur non apparenté compatible a été réalisée chez 1 patient, une GCSH avec un donneur apparenté avec un conditionnement atténué (RIC) chez 2 patients, une RIC GCSH avec un donneur non apparenté chez 8 patients, et une RIC GCSH à partir du sang de cordon chez un patient. (Chevallier *et al.* ; 2008)

GO en association avec la cytarabine

L'étude menée par Pilorge *et al.* (2014) évaluait l'efficacité et la sécurité du GO chez 24 patients âgés de 55 ans ou plus, ayant une LAM CD33+ en première rechute tardive (≥ 6 mois). Les patients avec une LAM réfractaire, une atteinte hépatique, qui avaient déjà reçu du GO dans le cadre d'un traitement de 1^{ère} ligne, ou qui avaient bénéficié d'une GCSH auparavant ont été considérés inéligibles. Ces patients ont été traités avec le GO dans le cadre d'un programme d'usage compassionnel. Les patients ont reçu un cycle d'induction avec de la cytarabine, intraveineuse (IV) de 200 mg/m²/jour en perfusion continue des jours 1 à 7 associée au GO en IV à la dose de 3 mg/m² en perfusion sur 2 heures aux jours 1, 4 et 7. Les patients en RC ou RCp au jour 45 ont reçu 2 cycles de consolidation avec des doses intermédiaires de cytarabine (ID-AraC 1000 mg/m² toutes les 12 heures, en perfusion sur 2 heures aux jours 1 à 4), avec une injection de GO (3 mg/m²) au jour 1. Vingt-quatre patients (âge médian : 68 ans) ont reçu du GO en fractionné avec la cytarabine. Le suivi médian était de 42 mois. Le taux de réponse était de 75%, dont une RC chez 16 patients et une RC avec une récupération incomplète des plaquettes (RCp) chez 2 patients. La survie globale (SG) à 2 ans était de 51% (IC 95% : 28 - 69) et le taux de survie sans rechute à 2 ans, était de 51% (IC 95% : 25 - 72). La durée de la deuxième rémission complète (RC2) était plus longue que celle de la première rémission complète (RC1) chez 9 patients sur 18. La maladie résiduelle (MRD) était négative chez les patients RC2 évaluable, en particulier dans les cas de mutation NPM1. Les 24 patients traités ont développé une neutropénie de grade 3-4 et/ou une thrombopénie. La durée médiane de la neutropénie ($< 0,5 \times 10^9/L$) était de 25 jours (intervalle 13 - 34) et la durée médiane de la thrombopénie ($< 50 \times 10^9/L$) était de 28 jours (intervalle 20 - 39). Deux patients ont eu une thrombopénie persistante post-induction et n'ont pas reçu de GO durant le cycle de consolidation. Deux patients (8,3%) sont décédés durant le cycle d'induction, l'un d'une MVO et le second d'un choc septique au décours d'une MVO. Aucun des 4 patients ayant reçu une greffe n'a développé une MVO post-transplantation. Dix patients (41,7%) ont développé des infections documentées, dont huit septicémies bactériennes, et deux infections fongiques. Aucune mortalité liée au traitement n'a été observée durant le cycle de consolidation. L'administration de doses fractionnées de GO associées à une chimiothérapie non intensive a permis un taux de réponse élevé et des RC prolongées chez les patients âgés atteints de LAM en première rechute tardive. En conclusion, il a été démontré que les doses fractionnées de GO, avec des doses standard de cytarabine chez les patients âgés atteints de LAM en première rechute, étaient associées à un taux de réponse élevé, une prolongation de la survie et un profil de tolérance favorable. (Pilorge *et al.* ; 2014)

Greffe de cellules souches hématopoïétiques

Dans l'étude quatre patients ont eu une GCSH allogénique avec un conditionnement d'intensité réduite 2, 4, 5 et 7 mois après la RC2. Un patient est décédé 1 mois après la transplantation et trois autres patients étaient en vie 7, 30 et 33 mois après la transplantation. (Pilorge *et al.* ; 2014)

Usage pédiatrique

GO en monothérapie

La sécurité et l'efficacité de Mylotarg en monothérapie chez l'enfant atteint de LAM réfractaire ou en rechute s'appuient sur une étude à un seul bras, chez 29 patients. Parmi ces patients, 1 patient était âgé d'un mois à moins de 2 ans, 13 patients de 2 ans à moins de 12 ans et 15 patients de 12 à 18 ans (Arceci *et al.* 2005). Une revue de la littérature a inclus 96 patients supplémentaires, âgés de 0,2 à 21 ans. Aucune différence d'efficacité et de toxicité n'a été observée selon l'âge.

En France, Brethon *et al.* (2006) ont conduit une étude rétrospective multicentrique chez 12 enfants atteints d'une LAM réfractaire ou en rechute, traités par GO dans le cadre d'un programme

compassionnel (âge médian 5,5 ans). Trois patients (2 myélodysplasies/leucémie aiguë myéloïde, 1 leucémie myéломocyttaire juvénile), étaient réfractaires à un premier traitement, 8 patients avec une LAM de novo étaient en première rechute de LAM réfractaire, et un patient avec LAM de novo était en 2^{ème} rechute après GCSH. Le pronostic de ces patients est très mauvais et l'utilisation ultérieure de chimiothérapie est limitée par le profil de tolérance. GO a été administré seul, à une dose unitaire de 3 - 9 mg/m², une (3 patients), deux (3 patients), trois (5 patients) ou cinq fois (1 patient). Il y a eu trois réponses complètes (25%) menant à un traitement curatif ultérieur (transplantation de cellules souches). Le traitement a échoué chez les neuf autres patients, et seulement un patient était en vie à la fin du suivi. Les événements indésirables de grade 3/4 selon les critères NCI-CTC, comprenaient une toxicité hématologique (n=12), une élévation des transaminases (n=2), une réaction allergique (n=1) et une hyperbilirubinémie (n=1). Il y a eu seulement un événement indésirable majeur (réaction allergique de grade 4). Aucun cas de syndrome d'obstruction sinusoidale n'est survenu. Selon ces résultats, Brethon *et al.* (2006) ont confirmé que GO est cliniquement actif chez les enfants atteints d'une LAM CD33+ réfractaires ou en rechute. Ces résultats justifient une étude prospective évaluant GO dans une population pédiatrique atteinte de LAM plus large.

GO en association avec la cytarabine

Brethon *et al.* (2008) ont mené une étude rétrospective pour examiner l'efficacité et la tolérance du GO en association avec la cytarabine (GOCYT) chez 17 enfants atteints de LAM CD33+ réfractaires ou en rechute. Les enfants ont reçu GO 3 mg/m² aux jours 1, 4 et 7 et cytarabine 100 mg/m²/jour pendant 7 jours, dans le cadre d'une utilisation compassionnelle. Sept patients ont ensuite reçu un traitement de consolidation par GO. Cette étude rétrospective suggère l'efficacité de l'association de doses fractionnées de GO et de cytarabine, avec un taux de réponse globale (RC + RCp) de 35% après une cure. Les réponses se sont améliorées chez trois patients sur 7 ayant reçu un traitement de consolidation GOCYT, augmentant le taux de RC + RCp à 53%. Aucun cas de syndrome d'obstruction sinusoidale n'est survenu alors que huit enfants avaient déjà reçu une transplantation de cellules souches, et les patients répondeurs étaient en mesure d'avoir une seconde transplantation de cellules souches. Les événements indésirables de grade 3-4 comprenaient des troubles hématologiques (n=17, 100%) et des infections documentées (n=5, 29%). La thérapie combinée GOCYT a montré une toxicité acceptable chez les enfants lourdement prétraités atteints de LAM réfractaires ou en rechute.

Globalement, selon les données disponibles, le ratio bénéfice/risque de gemtuzumab ozogamicine est présumé positif dans le traitement des adultes et des enfants de 2 ans et plus atteints de leucémie aiguë myéloïde CD33-positives réfractaires ou en rechute, à l'exception de la leucémie aiguë myéloïde promyélocytaire.

Références bibliographiques

Arceci et al. Safety and efficacy of gemtuzumab ozogamicin in pediatric patients with advanced CD33+ acute myeloid leukemia. *Blood*. 2005 Aug 15;106(4):1183-8

Brethon et al. Efficacy and tolerability of gemtuzumab ozogamicin (anti-CD33 monoclonal antibody, CMA-676, Mylotarg) in children with relapsed/refractory myeloid leukemia. *BMC Cancer*. 2006 Jun 28;6:172

Brethon et al. Efficacy of fractionated gemtuzumab ozogamicin combined with cytarabine in advanced childhood myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2008 Nov;143(4):541-7.

Chevallier et al. Long-term disease-free survival after gemtuzumab, intermediate-dose cytarabine, and mitoxantrone in patient with CD33(+) primary resistant or relapsed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2008 Nov 10;26(32):5192-7.

Farhat et al. Fractionated doses of gemtuzumab ozogamicin with escalated doses of daunorubicin and cytarabine as first acute yeloid leukemia salvage in patients aged 50-70-year old: a phase 1/2 study of the acute leukemia French association. *Am J Hematol*. 2012 Jan;87(1):62-5.

Larson RA, Sievers EL, Stadtmauer EA, Lowenberg B, Estey EH, Dombret H et al. Final report of the efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia in first recurrence. *Cancer* 2001; 104: 1442–1452.

Peterlin et al. Similarity of fractionated versus single dose(s) of gemtuzumab ozogamicin as part of the MIDAM salvage regimen in relapsed/refractory acute myeloid leukemia patients. *Semin Hematol*. 2016 Jul;53(3):216-7.

Pilorge et al. Fractionated gemtuzumab ozogamicin and standard dose cytarabine produced prolonged second remissions in patients over the age of 55 years with acute myeloid leukemia in late first relapse. *Am J Hematol*. 2014 Apr;89(4):399-403.

Taksin et al. High efficacy and safety profile of fractionated doses of Mylotarg as induction therapy in patients with relapsd acute myeloblastic leukemia: a prospective study of the alfa group. *Leukemia*. 2007 Jan;21(1):66-71.

ANNEXE IV : Note d'information

ANNEXE IV.1 Note d'information destinée au patient adulte

ANNEXE IV.2 Note d'information destinée au titulaire de l'autorité parentale pour les patients mineurs, comprenant la note d'information destinée aux patients mineurs

ANNEXE IV.3 Note d'information destinée aux professionnels de santé intervenant dans le cadre de la RTU MYLOTARG

ANNEXE IV.1
Note d'information destinée au patient adulte

A remettre au patient avant toute prescription dans le cadre de

**RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU) DE MYLOTARG
(gemtuzumab ozogamicine)**

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 MYLOTARG 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 :

- des informations générales sur les Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU),
- des informations sur les médicaments (notice destinée au patient),
- une information relative au traitement de vos données à caractère personnel (information destinée au patient),
- les modalités de signalement des effets indésirables par le 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, MYLOTARG (gemtuzumab ozogamicine) est disponible pour le traitement de la leucémie aiguë myéloïde (LAM) CD33 positive en rechute ou réfractaire, à l'exception de la leucémie aiguë myéloïde promyélocytaire, chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 ans.

L'utilisation de ce médicament et la surveillance de tous les patients traités se font 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 seront collectées et feront l'objet de rapports périodiques à l'ANSM, qui assure une surveillance nationale de l'utilisation du médicament MYLOTARG (gemtuzumab ozogamicine) en collaboration avec le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Strasbourg.

Un résumé de ces rapports sera publié par l'ANSM sur son site internet (www.ansm.sante.fr).

2) Informations sur MYLOTARG (gemtuzumab ozogamicine)

Vous trouverez dans chaque boîte de médicament, la notice destinée au patient. Elle est également consultable au sein de 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 ainsi que la présente note d'information à tous les médecins que vous pouvez être amené à consulter.

MYLOTARG (gemtuzumab ozogamicine) en association avec la daunorubicine (DNR) et la cytarabine (AraC) dispose d'une AMM pour le traitement de patients âgés de 15 ans et plus atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) d'expression positive du CD33 *de novo*, à l'exception de la leucémie aiguë promyélocytaire (LAP), naïfs de traitement.

Il est important de noter que, contrairement à une utilisation conforme à l'AMM, la sécurité et l'efficacité de MYLOTARG dans la situation de la RTU (traitement de la leucémie aiguë myéloïde CD33 positive en rechute ou réfractaire chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 ans, à l'exception de la leucémie aiguë promyélocytaire.) sont seulement présumées à ce jour mais ne sont pas démontrées.

L'objet de cette RTU est de vous permettre de bénéficier de ce traitement en faisant l'objet d'un suivi particulier au cours duquel des données personnelles concernant votre santé, le traitement et ses effets sur vous seront collectées. L'ensemble des données sera analysé. 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.

Ce médicament ne doit pas être pris si vous êtes allergique au gemtuzumab ozogamicine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6 de la notice.

3) Information relative au traitement de vos données à caractère personnel (information destinée au patient)

Votre médecin devra remplir des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur la sécurité d'emploi de MYLOTARG lors de votre traitement. Toutes ces informations confidentielles seront transmises à Pfizer, responsable de traitement, 23-25 avenue du Docteur Lannelongue, 75014 Paris, immatriculée au RCS de Paris sous le n° B 433 623 550, locataire gérant de Pfizer Holding France et d'Hospira France feront l'objet d'un traitement informatisé.

Pfizer traite vos données en conformité avec le Règlement général sur la protection des données personnelles du 27 avril 2016 et la loi « Informatique et Libertés » modifiée. Dans ce cadre, Pfizer a désigné un délégué à la protection des données personnelles que vous pouvez contacter à l'adresse suivante : privacy.officer@pfizer.com

Finalité

Le traitement de vos données à caractère personnel a pour finalité la collecte, l'enregistrement, l'analyse, le suivi, la documentation, la transmission et la conservation des données relatives à l'accès, à l'initiation, au suivi et à l'arrêt des prescriptions de MYLOTARG dans le cadre de la présente RTU.

Il est justifié par l'intérêt public qui s'attache pour Pfizer à assurer la sécurité des médicaments et par le respect de ses obligations légales au titre des articles L5121-12-1 et suivants du code de la santé publique.

Quelles sont les données collectées

Votre médecin prescripteur devra compléter des informations vous concernant, relatives à votre état de santé lors de la demande d'accès au traitement, comme l'histoire de la maladie et son diagnostic, la posologie de MYLOTARG et les traitements associés, les informations relatives au mode de prescription et d'utilisation du médicament ainsi qu'à la conduite thérapeutique du prescripteur, les examens et leurs résultats, l'existence ou non des effets indésirables nécessitant ou non l'arrêt du traitement.

Sur tout courrier vous concernant, vous ne serez identifié que par les deux premières lettres de votre nom et la première lettre de votre prénom, ainsi que par votre mois et année de naissance. Seul votre médecin prescripteur conservera une liste de correspondance permettant de relier ce code à votre identité.

Les destinataires

Les données sont traitées par l'équipe de soins en charge de votre suivi ainsi que le pharmacien hospitalier.

Ont accès aux données traitées les services suivants de PFIZER :

- le pharmacien responsable ou son représentant ainsi que toute personne dûment habilitée et placée sous sa responsabilité, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne ;
- le responsable de la pharmacovigilance ainsi que les collaborateurs placés sous sa responsabilité, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne ;
- les membres du service en charge des affaires médicales, de la recherche et du développement, des affaires réglementaires, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne ;
- les membres du service en charge de la gestion des commandes, de l'approvisionnement et de

- la distribution des médicaments, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne ;
- les membres du service des audits peuvent, de façon ponctuelle et motivée, avoir accès à ces données pour vérifier le respect des exigences réglementaires et des procédures internes, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne.

Peuvent également être destinataires des données :

- les prestataires de services intervenant dans la mise en œuvre de la 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 PFIZER ;
- les organismes publics communautaires, nationaux ou locaux en charge de la surveillance des médicaments sous RTU, dans le cadre de l'exercice de leurs missions telles que définies par les textes, notamment l'ANSM, les centres régionaux de pharmacovigilance et les centres anti-poison. Ainsi, des informations sont périodiquement transmises à l'ANSM pour assurer un suivi national de l'utilisation de MYLOTARG, avec le soutien du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Strasbourg, en charge de cette RTU.

Les données de la RTU sont susceptibles d'être analysées et faire l'objet de publications scientifiques. Toutefois, ces publications ne comportent en aucun cas des données identifiantes.

L'exercice de vos droits individuels

Vous bénéficiez d'un droit d'accès, de rectification, d'opposition et de suppression des données vous concernant et pouvez les exercer auprès de votre médecin prescripteur. Vous bénéficiez également d'un droit d'opposition pour des raisons tenant à votre situation particulière et d'un droit à la limitation du traitement. Vous pouvez également définir des directives sur le sort de vos données après votre décès. Toutefois, veuillez noter que certains de ces droits, notamment le droit à l'effacement, pourront être limités par certaines obligations légales auxquelles est tenue PFIZER dans le cadre de la gestion de cette recommandation temporaire d'utilisation.

Si vous souhaitez exercer l'un des droits décrits ci-dessus, il convient de vous rapprocher de votre médecin prescripteur. En effet, Pfizer ne dispose pas de votre identité.

Enfin, vous disposez également du droit d'introduire une réclamation auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) en ligne ou par courrier postal au 3 Place de Fontenoy - TSA 80715 - 75334 PARIS CEDEX 07.

Durée de conservation

Nous conserverons vos données dans la limite de deux ans suivant l'approbation par l'ANSM du résumé du dernier rapport de synthèse que doit lui envoyer Pfizer. Ces données seront ensuite archivées en base intermédiaire pendant 10 ans après l'expiration de l'autorisation de mise sur le marché de MYLOTARG.

Transferts hors de l'Union Européenne

Par dérogation aux règles régissant les transferts, Pfizer peut être amené à transférer vos données à des autorités publiques sanitaires situés hors de l'Union européenne seulement si ce transfert est justifié par un motif important d'intérêt public reconnu par le droit de l'Union.

4) 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 directement tout effet indésirable susceptible d'être lié à ce médicament (en précisant que vous êtes pris en charge dans le cadre de la RTU) sur le site signalement-sante.gouv.fr ou au CRPV dont vous dépendez géographiquement et dont les coordonnées sont citées à la fin du formulaire et également disponibles sur le site internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

Annexe IV.2

Note d'information destinée au titulaire de l'autorité parentale pour les patients mineurs, comprenant la note d'information destinée aux patients mineurs

A remettre au titulaire de l'autorité parentale avant toute prescription dans le cadre de

RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU) DE MYLOTARG (gemtuzumab ozogamicine)

Le médecin a proposé un traitement par MYLOTARG pour le patient mineur pour lequel vous avez l'autorité parentale.

Cette note a pour but de vous informer du traitement qui est proposé au patient mineur afin de vous permettre de l'accepter en toute connaissance de cause, en votre qualité de titulaire de l'autorité parentale sur ce patient mineur. Elle comprend :

- des informations générales sur les Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU),
- des informations sur le médicament, MYLOTARG (notice destinée au patient),
- une information relative au traitement des données à caractère personnel du patient mineur (information destinée au titulaire de l'autorité parentale du patient mineur),
- une information relative au traitement des données à caractère personnel du patient mineur (information destinée au patient mineur),
- les modalités de signalement des effets indésirables par le patient.

Il est important que vous indiquiez à votre médecin ou à votre pharmacien si le patient mineur pour lequel vous avez l'autorité parentale prend ou s'il a récemment pris 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, MYLOTARG (gemtuzumab ozogamicine) est disponible pour le traitement de la leucémie aiguë myéloïde (LAM) CD33 positive en rechute ou réfractaire, à l'exception de la leucémie aiguë myéloïde promyélocytaire, chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 ans.

L'utilisation de ce médicament et la surveillance de tous les patients traités se font 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 seront collectées et feront l'objet de rapports périodiques à l'ANSM, qui assure une surveillance nationale de l'utilisation du médicament MYLOTARG (gemtuzumab ozogamicine) en collaboration avec le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Strasbourg.

Un résumé de ces rapports sera publié par l'ANSM sur son site internet (www.ansm.sante.fr).

2) Informations sur MYLOTARG (gemtuzumab ozogamicine)

Vous trouverez dans chaque boîte de médicament, la notice destinée au patient. Elle est également consultable au sein de 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 le traitement du patient mineur pour lequel vous avez l'autorité parentale et vous devez la montrer ainsi que la présente note d'information à tous les médecins qu'il peut être amené à consulter.

MYLOTARG (gemtuzumab ozogamicine) en association avec la daunorubicine (DNR) et la cytarabine (AraC) dispose d'une AMM pour le traitement de patients âgés de 15 ans et plus atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) d'expression positive du CD33 *de novo*, à l'exception de la leucémie aiguë promyélocytaire (LAP), naïfs de traitement.

Il est important de noter que, contrairement à une utilisation conforme à l'AMM, la sécurité et l'efficacité de MYLOTARG dans la situation de la RTU (traitement de la leucémie aiguë myéloïde CD33 positive en rechute ou réfractaire chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 ans, à l'exception de la leucémie aiguë promyélocytaire.) sont seulement présumées à ce jour mais ne sont pas démontrées.

L'objet de cette RTU est de permettre au patient mineur pour lequel vous avez l'autorité parentale de bénéficier de ce traitement en faisant l'objet d'un suivi particulier au cours duquel des données personnelles concernant sa santé, le traitement et ses effets sur lui seront collectées. L'ensemble des données sera analysé. 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.

Ce médicament ne doit pas être pris si le patient mineur pour lequel vous avez l'autorité parentale est allergique au gemtuzumab ozogamicine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6 de la notice.

3) Information relative au traitement des données à caractère personnel du patient mineur (information destinée au titulaire de l'autorité parentale)

Le médecin du patient devra remplir des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur la sécurité d'emploi de MYLOTARG lors du traitement du patient. Toutes ces informations confidentielles seront transmises à Pfizer, responsable de traitement, 23-25 avenue du Docteur Lannelongue, 75014 Paris, immatriculée au RCS de Paris sous le n° B 433 623 550, locataire gérant de Pfizer Holding France et d'Hospira France et feront l'objet d'un traitement informatisé.

Pfizer traite les données du patient en conformité avec le Règlement général sur la protection des données personnelles du 27 avril 2016 et la loi « Informatique et Libertés » modifiée. Dans ce cadre, Pfizer a désigné un délégué à la protection des données personnelles que le patient ou vous-même en qualité de titulaire de l'autorité parentale, pouvez contacter à l'adresse suivante : privacy.officer@pfizer.com

Finalité

Le traitement des données à caractère personnel du patient a pour finalité la collecte, l'enregistrement, l'analyse, le suivi, la documentation, la transmission et la conservation des données relatives à l'accès, à l'initiation, au suivi et à l'arrêt des prescriptions de MYLOTARG dans le cadre de la présente RTU.

Il est justifié par l'intérêt public qui s'attache pour Pfizer à assurer la sécurité des médicaments et par le respect de ses obligations légales au titre des articles L5121-12-1 et suivants du code de la santé publique.

Quelles sont les données collectées ?

Le médecin prescripteur devra compléter des informations concernant le patient, relatives à son état de santé lors de la demande d'accès au traitement, comme l'histoire de la maladie et son diagnostic, la posologie de MYLOTARG et les traitements associés, les informations relatives au mode de prescription et d'utilisation du médicament ainsi qu'à la conduite thérapeutique du prescripteur, les examens et leurs résultats, l'existence ou non des effets indésirables nécessitant ou non l'arrêt du traitement.

Sur tout courrier concernant le patient, ce dernier ne sera identifié que par les deux premières lettres de son nom et la première lettre de son prénom, ainsi que par son mois et année de naissance. Seul son médecin prescripteur conservera une liste de correspondance permettant de relier ce code à son identité.

Les destinataires

Les données sont traitées par l'équipe de soins en charge du suivi du patient ainsi que le pharmacien hospitalier.

Ont accès aux données traitées les services suivants de PFIZER :

- le pharmacien responsable ou son représentant ainsi que toute personne dûment habilitée et placée sous sa responsabilité, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne ;
- le responsable de la pharmacovigilance ainsi que les collaborateurs placés sous sa responsabilité, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne ;

- les membres du service en charge des affaires médicales, de la recherche et du développement, des affaires réglementaires, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne ;
- les membres du service en charge de la gestion des commandes, de l'approvisionnement et de la distribution des médicaments, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne ;
- les membres du service des audits peuvent, de façon ponctuelle et motivée, avoir accès à ces données pour vérifier le respect des exigences réglementaires et des procédures internes, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne.

Peuvent également être destinataires des données :

- les prestataires de services intervenant dans la mise en œuvre de la 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 PFIZER ;
- les organismes publics communautaires, nationaux ou locaux en charge de la surveillance des médicaments sous RTU, dans le cadre de l'exercice de leurs missions telles que définies par les textes, notamment l'ANSM, les centres régionaux de pharmacovigilance et les centres anti-poison. Ainsi, des informations sont périodiquement transmises à l'ANSM pour assurer un suivi national de l'utilisation de MYLOTARG, avec le soutien du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Strasbourg, en charge de cette RTU.

Les données de la RTU sont susceptibles d'être analysées et faire l'objet de publications scientifiques. Toutefois, ces publications ne comportent en aucun cas des données identifiantes.

L'exercice des droits individuels du patient mineur

Le patient bénéficie d'un droit d'accès, de rectification, d'opposition et de suppression des données le concernant et peut les exercer auprès de son médecin prescripteur. Il bénéficie également d'un droit d'opposition pour des raisons tenant à sa situation particulière et d'un droit à la limitation du traitement. Il peut également définir des directives sur le sort de ses données après son décès. Toutefois, veuillez noter que certains de ces droits, notamment le droit à l'effacement, pourront être limités par certaines obligations légales auxquelles est tenue PFIZER dans le cadre de la gestion de cette autorisation temporaire d'utilisation.

Si le patient souhaite exercer l'un des droits décrits ci-dessus, il devra se rapprocher de son médecin prescripteur, au besoin avec votre assistance. En effet, Pfizer ne dispose pas de son identité.

Enfin, le patient dispose également du droit d'introduire une réclamation auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) en ligne ou par courrier postal au 3 Place de Fontenoy - TSA 80715 - 75334 PARIS CEDEX 07.

Durée de conservation

Nous conserverons les données du patient dans la limite de deux ans suivant l'approbation par l'ANSM du résumé du dernier rapport de synthèse que doit lui envoyer Pfizer. Ces données seront ensuite archivées en base intermédiaire pendant 10 ans après l'expiration de l'autorisation de mise sur le marché de MYLOTARG.

Transferts hors de l'Union Européenne

Par dérogation aux règles régissant les transferts, Pfizer peut être amené à transférer les données du patient à des autorités publiques sanitaires situés hors de l'Union européenne seulement si ce transfert est justifié par un motif important d'intérêt public reconnu par le droit de l'Union.

4) Information relative au traitement des données à caractère personnel du patient mineur (information destinée au patient mineur)

Informations sur le traitement de tes données personnelles

Pfizer est le laboratoire qui fabrique le médicament MYLOTARG qui t'a été prescrit par ton médecin et a décidé de réaliser une étude sur ton médicament.

Ton médecin va ainsi remplir des documents concernant le traitement que tu suis depuis le jour où tu l'as débuté jusqu'à son arrêt et transmettra ces informations à Pfizer.

Ces informations sont ce que nous appelons des « données personnelles » car elles te concernent, et elles sont confidentielles.

Il existe en France des lois spécifiques qui protègent la manière dont Pfizer peut utiliser tes données dans le cadre de cette étude. Sache que Pfizer traitera et protégera tes données conformément à ces lois et n'utilisera tes données personnelles que pour les besoins de son étude.

Si tu as la moindre question, Pfizer a désigné une personne chargée de la protection des données que nous appelons « délégué à la protection des données » que tu peux contacter, avec l'aide de la personne qui s'occupe de toi (tes parents ou ton représentant légal par exemple), à l'adresse email suivante : privacy.officer@pfizer.com

Quelles sont les informations que ton médecin va transmettre à Pfizer ?

Ton médecin doit remplir des informations te concernant. Il peut s'agir d'informations sur ton état de santé quand tu commences le traitement, la manière dont tu utilises le médicament, les examens que tu fais et leurs résultats ou les effets indésirables que tu peux ressentir et qui obligeraient à arrêter ton traitement.

En revanche, ton nom et ton prénom ne seront pas transmis à Pfizer. Sur chaque courrier ou document qui te concerne, le médecin ne pourra donner à Pfizer qu'un code composé des deux premières lettres de ton nom et de la première lettre de ton prénom, ainsi que de ton mois et ton année de naissance. Pfizer ne pourra donc pas t'identifier avec ce code.

Avec qui partageons-nous tes données ?

Nous partageons tes données avec les professionnels de santé en charge de ton suivi. Au sein de Pfizer, nous partageons tes données avec différents services pour la bonne gestion de notre étude. Nous pouvons aussi partager tes données avec des sociétés prestataires qui nous aident à réaliser cette étude et des autorités réglementaires.

Tes données peuvent aussi être utilisées pour des publications scientifiques mais ne t'inquiète pas, tu ne pourras pas être identifié dans ces publications.

Quels sont tes droits sur tes données ?

Tu disposes de plusieurs droits sur tes données dont certains sont décrits ci-dessous. Si tu veux connaître l'ensemble de tes droits, tu peux en discuter avec la personne qui s'occupe de toi.

Parmi tes droits, tu peux notamment demander à Pfizer de te communiquer les données qui ont été collectées à ton sujet pendant l'étude.

Tu peux aussi nous demander de les modifier si elles ne sont pas exactes.

Tu peux enfin t'opposer, à tout moment, à notre utilisation de tes données si tu penses que ta situation l'exige et même dans certains cas demander à ce qu'on les efface.

Tu peux exercer ces droits avec l'aide de la personne qui s'occupe de toi auprès de ton médecin (car Pfizer n'a pas connaissance de ton identité et ne pourrait donc te répondre).

Si tu veux te plaindre d'une utilisation de tes données que tu penses contraire à la loi, tu peux contacter avec l'aide de la personne qui s'occupe de toi, l'autorité qui en France, est chargée de contrôler le bon usage des données personnelles et recevoir ce type de plainte, à savoir la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL – www.cnil.fr).

Combien de temps gardons-nous tes données ?

Nous gardons tes données pour une durée maximum de 10 ans après la fin de la commercialisation du médicament MYLOTARG (la fin de notre autorisation de mise sur le marché du médicament MYLOTARG).

Transfert de tes données en dehors de l'Union Européenne

Nous pouvons être amenés à transférer tes données à des autorités publiques sanitaires en dehors de l'Union Européenne mais seulement si cela est nécessaire.

Pour plus d'informations sur la manière dont nous traitons tes données, tu peux consulter notre notice d'information complète avec l'aide de la personne qui s'occupe de toi.

5) Modalités de signalement des effets indésirables par le patient mineur

Si le patient ressent un quelconque effet indésirable, il devra en parler à son médecin ou à son pharmacien, au besoin par votre intermédiaire. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice. Le titulaire de l'autorité parentale du patient mineur a également la possibilité de signaler directement tout effet indésirable susceptible d'être lié à ce médicament sur le site signalement-sante.gouv.fr ou au CRPV dont il dépend géographiquement et dont les coordonnées sont citées à la fin du formulaire et également disponibles sur le site internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr). En signalant les effets indésirables, le patient contribue à fournir davantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

Annexe IV.3
Note d'information destinée aux professionnels de santé
intervenant dans le cadre de la RTU MYLOTARG

1) Information relative au traitement des données à caractère personnel

Dans le cadre de la prescription ou de la dispensation de MYLOTARG, vous êtes amené à recueillir des informations sur les patients dont vous assurez le suivi et en particulier sur la sécurité d'emploi du médicament.

Les données de suivi de vos patients devront être transmises à Pfizer, qui exploite ce médicament via une plateforme électronique de recueil des informations dédiée www.rtu-mylotarg.com. A cette occasion, vos données seront collectées et traitées par Pfizer, 23-25 avenue du Docteur Lannelongue, 75014 Paris, immatriculée au RCS de Paris sous le n° B 433623550, locataire gérant de Pfizer Holding France et d'Hospira France, en qualité de responsable de traitement et feront l'objet d'un traitement informatisé.

Pfizer traite vos données en conformité avec la réglementation applicable à la protection des données personnelles incluant notamment le Règlement général sur la protection des données personnelles du 27 avril 2016 et la loi « Informatique et Libertés » modifiée. Dans ce cadre, Pfizer a désigné un délégué à la protection des données personnelles que vous pouvez contacter à l'adresse suivante : privacy.officer@pfizer.com

Finalité

Le traitement de vos données à caractère personnel a pour finalité la collecte, l'enregistrement, l'analyse, le suivi, la documentation, la transmission et la conservation des données relatives à l'accès, à l'initiation, au suivi et à l'arrêt des prescriptions de MYLOTARG dans le cadre de la présente RTU.

Il est justifié par l'intérêt public qui s'attache pour Pfizer à assurer la sécurité des médicaments et sur le respect de ses obligations légales au titre des articles L5121-12-1 et suivants du code de la santé publique.

Quelles sont les données collectées

Pfizer collectera des données permettant de vous identifier et comprenant : nom, prénom, spécialité, numéro d'inscription au répertoire partagé des professionnels de santé (RPPS), et coordonnées professionnelles.

Pfizer collecte également votre adresse email afin de permettre l'envoi d'un courriel contenant un lien permettant d'activer votre compte professionnel de santé sur la plateforme dédiée et de vérifier que l'adresse saisie est valide.

En outre, Pfizer collecte les données des patients dans la limite du protocole autorisé par l'ANSM. Ces données sont celles transmises par vos soins ainsi que par les différents professionnels de santé impliqués via la plateforme dédiée. Pfizer n'accède en aucun cas à des données directement identifiantes de vos patients. Les patients pour lesquels le MYLOTARG a été prescrit recevront une information adaptée à leur prise en charge et délivrée par le professionnel de santé. Une copie de cette note d'information aux patients (Annexe IVa) est disponible à l'adresse www.rtu-mylotarg.com.

Les destinataires

Les données sont partagées entre les professionnels de santé qui sont impliqués dans la prescription et la délivrance de MYLOTARG dans le cadre de la présente RTU.

Ont accès aux données traitées les services suivants de PFIZER :

- le pharmacien responsable ou son représentant ainsi que toute personne dûment habilitée et placée sous sa responsabilité, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne ;
- le responsable de la pharmacovigilance ainsi que les collaborateurs placés sous sa responsabilité, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne ;
- les membres des services en charge des affaires médicales, de la recherche et du développement, des affaires réglementaires, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne ;

- les membres du service en charge de la gestion des commandes, de l'approvisionnement et de la distribution des médicaments, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne ;
- les membres du service des audits peuvent, de façon ponctuelle et motivée, avoir accès à ces données pour vérifier le respect des exigences réglementaires et des procédures internes, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne.

Peuvent également être destinataires des données :

- les prestataires de services intervenant dans la mise en œuvre de la 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 PFIZER ;
- les organismes publics communautaires, nationaux ou locaux en charge de la surveillance des médicaments sous RTU, dans le cadre de l'exercice de leurs missions telles que définies par les textes, notamment l'ANSM, les centres régionaux de pharmacovigilance et les centres anti-poison.

Les données de la RTU sont susceptibles d'être analysées et faire l'objet de publications scientifiques. Toutefois, ces publications ne comportent en aucun cas des données identifiantes.

L'exercice de vos droits individuels

Vous bénéficiez d'un droit d'accès, de rectification, d'opposition et de suppression des données qui vous concernent et qui font l'objet d'un traitement par Pfizer. Vous bénéficiez également d'un droit d'opposition pour des raisons tenant à votre situation particulière et d'un droit à la limitation du traitement. Toutefois, veuillez noter que certains de ces droits, notamment le droit à l'effacement, pourront être limités par certaines obligations légales auxquelles est tenue PFIZER dans le cadre de la gestion de cette recommandation temporaire d'utilisation.

Vous pourrez exercer vos droits auprès de PFIZER par email en vous connectant à l'adresse suivante : <https://www.pfizer.fr/contact> ou par courrier à l'adresse suivante :

PFIZER

CELLULE RTU MYLOTARG

23-25 Avenue du Docteur Lannelongue

75668 PARIS Cedex 14

Enfin, vous disposez également du droit d'introduire une réclamation auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) en ligne ou par courrier postal au 3 Place de Fontenoy - TSA 80715 - 75334 PARIS CEDEX 07.

Concernant les droits dont bénéficient les patients, ceux-ci devront les exercer par votre intermédiaire dans la mesure où Pfizer ne détient aucune donnée permettant d'identifier le patient.

Durée de conservation

Nous conserverons vos données dans la limite de deux ans suivant l'approbation par l'ANSM du résumé du dernier rapport de synthèse que doit lui envoyer le Laboratoire. Ces données sont ensuite archivées en base intermédiaire pendant 10 ans après l'expiration de l'autorisation de mise sur le marché de MYLOTARG.

Transferts hors de l'Union Européenne

Par dérogation aux règles régissant les transferts, Pfizer peut être amené à transférer vos données à des autorités publiques sanitaires situés hors de l'Union européenne seulement si ce transfert est justifié par un motif important d'intérêt public reconnu par le droit de l'Union.

ANNEXE V

Rappel sur les modalités de recueil des effets indésirables et de déclaration d'exposition au cours de la grossesse

Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû au médicament, doit en faire la déclaration.

Les autres professionnels de santé peuvent également déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû au médicament dont ils ont connaissance.

Le patient ou son représentant mandaté (personne de confiance qu'il a désignée, associations agréées sollicitées par le patient) peuvent déclarer les effets indésirables qu'il, ou son entourage, suspecte d'être liés à l'utilisation du médicament, incluant les cas d'overdose, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, de grossesse, d'allaitement, d'exposition professionnelle et de manque d'efficacité.

Que déclarer ?

Tous les effets indésirables, y compris en cas de manque d'efficacité, surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, de grossesse, d'allaitement, d'exposition professionnelle et de décès, incluant les décès dus à la progression de la maladie.

Il est en outre vivement recommandé de déclarer au CRPV toute exposition au cours de la grossesse même sans effet indésirable.

Quand déclarer ?

Tous les effets 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 ou à l'aide du formulaire de déclaration d'effet indésirable disponible sur le site de l'ANSM 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 ou à l'aide du formulaire de signalement patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament disponible sur le site Internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr (rubrique Déclarer un effet indésirable).

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

A qui déclarer ?

Tout effet indésirable est rapporté au Centre Régional de Pharmacovigilance dont dépend géographiquement le prescripteur ou le patient en utilisant le formulaire d'effet indésirable correspondant.

Les coordonnées des centres régionaux de Pharmacovigilance sont accessibles sur le site Internet de l'ANSM www.ansm.sante.fr (rubrique Déclarer un effet indésirable).

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 législatives et réglementaires relatives à 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 MYLOTARG (gemtuzumab ozogamicine) dans le cadre de la RTU s'engagent à respecter le protocole de suivi associé à cette RTU et notamment :

- à informer le patient ou le titulaire de l'autorité parentale pour le patient mineur de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices potentiels, en lui remettant la note d'information (cf. Annexe IVa),
- à informer le patient ou le titulaire de l'autorité parentale pour le patient mineur 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 :

- Une fiche d'initiation du traitement, une fiche de suivi et une fiche d'arrêt de traitement dans le cadre de la RTU (cf. Annexe II).
- Un argumentaire sur les données relatives à l'efficacité et à la sécurité de MYLOTARG (gemtuzumab ozogamicine) dans le cadre de la RTU (cf. Annexe III).
- Une note d'information à destination des patients adultes ou des titulaires de l'autorité parentale pour les patients mineurs comprenant une note d'information destinées aux patient mineurs sur les conditions d'utilisation du médicament dans le cadre de la RTU (cf. Annexe IVa). Le patient ou le titulaire de l'autorité parentale pour le patient mineur peut également consulter la notice annexée à l'AMM, présente dans les boîtes et également consultable sur le site internet suivant : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
- Une note d'information à destination des professionnels de santé (cf. Annexe IVb).
- Un rappel des modalités de déclaration des effets indésirables (cf. Annexe V).

Le protocole de suivi et ses annexes sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr – rubrique activités, RTU). Il est également mis à la disposition des professionnels de santé concernés par le laboratoire.

Exploitation des données :

L'ensemble des données collectées par les prescripteurs dans le cadre de la RTU seront recueillies et analysées par le laboratoire et des rapports de synthèse sont transmis annuellement à l'ANSM, qui assure une surveillance nationale de l'utilisation de MYLOTARG (gemtuzumab ozogamicine) en collaboration avec le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Strasbourg. 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.

Un résumé de ces rapports est diffusé par l'ANSM sur son site Internet : www.ansm.sante.fr.