

ATU DE COHORTE

PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE ET DE RECUEIL D'INFORMATIONS

IMBRUVICA 140 mg, gélules (Ibrutinib)

Version 1 – Aout 2020

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) 143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex Tél : 33 (0)1 55 87 36 24 Fax : 33 (0)1 55 87 34 02 Courriel : atuoncoh@ansm.sante.fr	Titulaire de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation de Cohorte Laboratoire exploitant JANSSEN-CILAG 1 rue Camille Desmoulins TSA 91003 92787 ISSY-LES-MOULINEAUX CEDEX 9 France Cellule ATU IBRUTINIB <u>Fax</u> : 01 55 00 32 49 <u>Téléphone</u> : 0800 25 50 75 <u>Téléphone DROM-COM (+étranger)</u> : 00 33 (0)1 55 00 40 03
--	---

1. INTRODUCTION	
1.1 Le médicament	2
1.2 Autorisation temporaire d'utilisation	2
1.2.1 Généralités	2
1.2.2 Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT)	3
1.3 Information des patients	3
2 MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS	3
2.1 Rôle du médecin hospitalier prescripteur	4
2.1.1 Formalités avant tout traitement	4
2.1.2 Suivi médical des patients	5
2.1.2.1 Visite de demande d'accès au traitement	5
2.1.2.2 Visite J0 de début de traitement	5
2.1.2.3 Visites de suivi	5
2.1.3 Arrêt de traitement	6
2.2 Rôle du pharmacien d'établissement de santé	6
2.3 Rôle du laboratoire JANSSEN-CILAG	6
3 PHARMACOVIGILANCE	7
3.1 Rôle des professionnels de santé	7
3.1.1 Qui déclare ?	7
3.1.2 Que déclarer ?	7
3.1.3 Quand déclarer ?	7
3.1.4 Comment déclarer ?	7
3.1.5 A qui déclarer ?	8
3.2 Rôle du laboratoire JANSSEN-CILAG	8
3.2.1 Transmission des rapports périodiques de synthèse à l'ANSM	8
3.4 Rôle de l'ANSM	8
3.5 Rôle du CRPV et du CEIP désignés responsables du suivi national	8
Annexes	9
Annexe A: Note d'information destinée au patient	10
Annexe B: Fiches de suivi médical	13
B1: Fiche de demande d'accès au traitement	14
B2: Fiche de suivi de traitement	19
B3: Fiche d'arrêt de traitement	24

1 INTRODUCTION

1.1 Le médicament

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a accordé le 31/08/2020, une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) dite "de cohorte d'extension" [article L 5121-12 I - 1° du Code de la santé publique] à JANSSEN-CILAG pour IMBRUVICA (ibrutinib) 140 mg, gélules dans l'indication suivante :

«Imbruvica en association avec le rituximab, est indiqué chez les patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique non précédemment traités pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée».

L'efficacité et la sécurité d'ibrutinib associé au rituximab versus FCR (fludarabine, cyclophosphamide et rituximab), chez 529 patients atteints de LLC (leucémie lymphoïde chronique) non précédemment traités a été évalué lors d'une étude randomisée, multicentrique, en ouvert de phase 3 contrôlée (étude randomisée de phase III évaluant Ibrutinib vs la chimio-immunothérapie standard Fludarabine, Cyclophosphamide et Rituximab (FCR) chez les patients jeunes non précédemment traités atteints d'une LLC)

A ce jour, **IMBRUVICA 140 mg gélules** (ibrutinib), est indiqué dans le cadre de son AMM :

- en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire.
- en monothérapie ou en association à l'obinutuzumab, pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités.
- en monothérapie ou en association à la bendamustine et au rituximab (BR), est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur.
- en monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström (MW) ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou comme traitement de première intention chez les patients pour lesquels une chimio-immunothérapie n'est pas appropriée.
- en association au rituximab, pour le traitement des patients adultes atteints d'une MW.

Une demande d'extension d'indication dans la situation de l'ATU cohorte a reçu un avis favorable le 23 juillet par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA).

1.2 Autorisation temporaire d'utilisation

1.2.1 Généralités

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

L'ATU dite "de cohorte" permet une mise à disposition précoce d'un médicament dans une indication précise lorsqu'il répond aux critères de l'article L.5121-12. I-1° du Code de la Santé Publique (CSP) c'est-à-dire lorsque les conditions suivantes sont réunies :

- il est destiné au traitement, à la prévention ou au diagnostic de maladies graves ou rares,
- il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché,
- son efficacité et sa sécurité d'emploi sont fortement présumées, au vu des résultats d'essais thérapeutiques auxquels il a été procédé en vue d'une demande d'AMM ou d'extension d'indication. Cette demande a été déposée ou le demandeur s'engage à la déposer dans un délai déterminé.
- Le médicament est susceptible de présenter un bénéfice clinique réel et la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

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

L'ATU peut être modifiée, suspendue ou retirée par l'ANSM pour des motifs de santé publique ou si les conditions susmentionnées ne sont plus remplies.

1.2.2 Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT)

Ce médicament ne bénéficiant pas encore d'une approbation en France dans l'indication visée par l'ATU de cohorte d'extension, son utilisation est soumise à une procédure de surveillance étroite de la part de l'ANSM, notamment en matière de pharmacovigilance. C'est pourquoi cette ATU est accompagnée d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations, établi par l'ANSM en concertation avec le laboratoire JANSSEN-CILAG. Le protocole décrit :

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

Le laboratoire JANSSEN-CILAG a l'obligation de transmettre à l'ANSM, tous les 6 mois un rapport de synthèse sur cette ATU comportant l'ensemble des données recueillies notamment :

- les caractéristiques des patients traités ;
- les modalités effectives d'utilisation du médicament ;
- les données d'efficacité et de pharmacovigilance disponibles, comprenant une synthèse des effets indésirables recueillis par JANSSEN-CILAG dans le cadre de cette ATU ainsi que toute information utile sur la tolérance du médicament recueillie en France et à l'étranger pendant cette période, y compris les données de la littérature.

Un résumé de ce rapport, validé par l'ANSM, est transmis par le laboratoire aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ayant dispensé le médicament ainsi qu'aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et aux Centres Anti Poison (CAP) pour information et est publié sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr).

2. L'information pertinente sur l'utilisation de ce médicament afin d'en assurer un bon usage, avec notamment le résumé des caractéristiques du produit (RCP) qui fixe les critères d'utilisation du médicament, les modalités d'information des patients sur le médicament et sur l'ATU.
3. La définition des critères d'utilisation et de dispensation du médicament ainsi que les modalités de surveillance des patients traités.
4. Le rôle de tous les acteurs du présent dispositif.

Un exemplaire de ce protocole est remis par JANSSEN-CILAG à chacun des médecins prescripteurs et pharmaciens d'établissements de santé qui en fait la demande ainsi qu'aux CRPV et aux CAP. Il est, par ailleurs, disponible sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr - rubrique ATU).

1.3 Information des patients

Préalablement à la mise en route du traitement, chaque patient, son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée, doit être informé par le prescripteur sur le médicament et sur les modalités de la procédure de mise à disposition exceptionnelle et de déclaration des effets indésirables. Une note d'information destinée au patient (Annexe A) lui est remise par le médecin prescripteur avec les explications nécessaires à sa bonne compréhension. Le patient (son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée) devra lire cette note d'information et la montrer à tout médecin consulté. En outre, chaque conditionnement de médicament est accompagné d'une notice d'information destinée aux patients spécifique de l'ATU.

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

L'Autorisation Temporaire d'Utilisation implique le strict respect des mentions définies dans le résumé des caractéristiques du produit (disponible sur le site internet de l'ANSM) notamment indications et contre-indications ainsi que l'information et le suivi prospectif des patients traités.

Indication :

Ibrutinib est indiqué en association avec le rituximab pour le traitement des patients adultes atteints d'une

leucémie lymphoïde chronique non précédemment traités pour lesquels il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée.

Les contre-indications, mises en gardes et précautions particulières d'emploi sont détaillées dans le RCP. Le RCP du produit est disponible sur le site internet de l'ANSM, rubrique ATU de cohorte.

Dans le cadre de l'ATU, le traitement par IMBRUVICA est soumis à prescription hospitalière. La prescription est réservée aux médecins spécialistes en hématologie et aux médecins compétents en maladie du sang. Seuls les prescripteurs et les pharmaciens exerçant dans un établissement de santé public ou privé peuvent respectivement le prescrire et le dispenser.

Posologie :

La dose recommandée est de 420 mg (trois gélules de 140 mg) en une seule prise quotidienne par voie orale. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou intolérance du patient.

2.1 Rôle du médecin hospitalier prescripteur

2.1.1 Formalités avant tout traitement

- Lorsque le prescripteur souhaite instaurer un traitement pour un patient donné, il doit :
 - o prendre connaissance du PUT et du RCP du produit dans le cadre de l'ATU disponibles sur le site de l'ANSM, ainsi que du RCP du produit administré en association (rituximab) disponible sur la base de données publique du médicament <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>,
 - o vérifier l'indication de l'ATU de cohorte,
 - o vérifier l'absence de contre-indication,
 - o compléter la fiche de demande d'accès au traitement (Annexes B1) et la transmettre au pharmacien de son établissement qui la valide et l'envoie à JANSSEN-CILAG.
- Après avoir pris connaissance de la demande, JANSSEN-CILAG envoie, pour chaque patient, au prescripteur et au pharmacien, un accord d'accès au traitement avec l'âge du patient ainsi que le numéro qui lui est attribué dans l'ATU de cohorte ou, le cas échéant, explique les raisons d'une impossibilité d'inclusion du patient dans la cohorte (non-respect des critères de l'ATU).

2.1.2 Suivi médical des patients

Le calendrier des visites de suivi des patients est établi comme suit :

Visites et examens	Visite de demande d'accès au traitement (fiche B1)	Visite de suivi (fiche B2)	Arrêt de traitement (fiche B3)
Examen clinique	x	x	
Vérification / mise en place d'une contraception efficace, le cas échéant.	x		
Antécédents cardiaques, statut sérologique VHB, bilan hépatique.	x		
Bilan biologique (leucocytes, neutrophiles, lymphocytes, hémoglobine, plaquettes, Clairance de la créatinine), tension artérielle.	x	x	
Effets indésirables /exposition grossesse		x	x
Evolution de la maladie		x	
Modification de posologie d'ibrutinib		x	x

2.1.2.1 Visite J0 de début de traitement

Après avoir obtenu de JANSSEN-CILAG l'accord d'accès au traitement, le médecin hospitalier prescripteur planifie une visite de début de traitement à la date à laquelle le médicament sera disponible auprès de la pharmacie hospitalière.

Lors de cette visite, le médecin :

- confirme l'absence de contre-indication au traitement depuis la demande d'accès au traitement,
- remet au patient et/ou à son représentant légal et/ou à la personne de confiance qu'il a désigné la note d'information destinée au patient (cf. Annexe A) ,
- explique le traitement au patient (ou à son représentant légal ou la personne de confiance), ses effets indésirables et s'assure de la bonne compréhension de ces informations, et inscrit la procédure d'information suivie dans le dossier du patient,
- établit une ordonnance d'IMBRUVICA 140mg gélule
- informe, si possible, le médecin traitant du patient.

2.1.2.2 Visites de suivi

Au cours de chacune des visites de suivi (tous les mois durant le premier trimestre, puis à la fin de chaque trimestre à partir du deuxième trimestre), le prescripteur :

- recherche l'apparition d'une éventuelle contre-indication à la poursuite du traitement
- recherche la survenue d'effets indésirables et en fait la déclaration immédiate (voir modalités de déclaration, chapitre 3),
- établit une ordonnance d'IMBRUVICA 140 mg, gélule
- remplit la fiche de visite de suivi correspondante (Annexe B2),
- remplit la fiche d'arrêt de traitement (Annexe B3), le cas échéant.

Un exemplaire de chaque fiche est envoyé systématiquement et sans délai au pharmacien de l'établissement de santé pour transmission à JANSSEN-CILAG.

2.1.3 Arrêt de traitement

En cas d'arrêt de traitement, celui-ci devra être signalé à l'aide de la fiche d'arrêt de traitement (cf. Annexe B3) qui devra être adressée sans délai à JANSSEN-CILAG. Il y sera précisé la raison de l'arrêt.

Si l'arrêt de traitement est lié à la survenue d'un effet indésirable ou à une grossesse, une déclaration doit se faire (voir modalités de déclaration, chapitre 3) en précisant le nom du produit en ATU et le n° d'ATU.

2.2 Rôle du pharmacien d'établissement de santé

Lorsqu'un médecin hospitalier demande à JANSSEN-CILAG un PUT d'IMBRUVICA, le pharmacien de son établissement en reçoit systématiquement un exemplaire.

Le pharmacien envoie systématiquement la fiche de demande d'accès au traitement ainsi que les fiches de suivi complétées par le prescripteur lors de chaque visite du patient à l'adresse suivante :

JANSSEN-CILAG – Cellule ATU IMBRUVICA
Téléphone : 0800 25 50 75
Téléphone DROM-COM (+étranger) : 00 33 (0)1 55 00 40 03
FAX : 01 55 00 32 49

Après avoir reçu de JANSSEN-CILAG l'avis favorable de début de traitement avec l'âge du patient ainsi que le numéro d'ATU attribué au patient, le pharmacien peut dispenser sur ordonnance le médicament.

Le pharmacien assure une dispensation mensuelle d'IMBRUVICA 140 mg gélule sur prescription du médecin.

Le pharmacien déclare immédiatement tout effet indésirable ou exposition au cours de la grossesse via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé: www.signalement-sante.gouv.fr, en précisant le nom du produit en ATU et le n° d'ATU.

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

2.3 Rôle du laboratoire JANSSEN-CILAG

JANSSEN-CILAG:

- fournit un exemplaire de ce PUT aux médecins exerçant dans un établissement de santé public ou privé qui en font la demande et aux pharmaciens concernés ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information dès sa mise en place.
- réceptionne toutes les fiches de demande d'accès au traitement par IMBRUVICA dans le cadre de l'ATU de cohorte.
- vérifie que les patients répondent aux critères de l'ATU de cohorte (notamment respect des indications et des contre-indications).
- adresse, par fax ou mail, au médecin prescripteur et au pharmacien de l'établissement l'avis favorable d'accès au traitement signé, comprenant l'identification du patient par son âge ainsi que le numéro d'ATU attribué au patient. En cas de refus, celui-ci est adressé au médecin et au pharmacien.
- honore, dès réception, les commandes émanant du pharmacien hospitalier pour les patients pouvant être inclus dans l'ATU de cohorte.
- collecte toutes les informations recueillies dans le cadre du PUT
- respecte et applique les obligations réglementaires de pharmacovigilance décrites au chapitre 3.3,
- partage les informations de pharmacovigilance avec le CRPV de Poitiers chargé du suivi national,
- analyse toutes les informations recueillies et transmet un rapport de synthèse, tous les 6 mois, à l'ANSM ainsi qu'au CRPV en charge du suivi national,
- rédige tous les 6 mois, un résumé de ces rapports et le diffuse, après validation par l'ANSM aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information.

3 PHARMACOVIGILANCE

3.1 Rôle des professionnels de santé et des patients

3.1.1 Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû au médicament en ATU, doit en faire la déclaration comme décrit dans le paragraphe 3.1.4.

Tout autre professionnel de santé peut également déclarer.

Le patient, son entourage 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, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'exposition au cours de la grossesse (maternelle ou paternelle), d'exposition professionnelle.

3.1.2 Que déclarer ?

Tous les effets indésirables, graves et non graves ou toute autre situation jugée cliniquement pertinente, y compris les événements listés ci-après même si non associés à un effet indésirable : surdosage, mésusage, abus, erreur médicamenteuse (potentielle ou avérée), erreur de prescription, exposition professionnelle, interaction médicamenteuse, un défaut de qualité d'un médicament ou de médicaments falsifiés, une suspicion de transmission d'agents infectieux et une suspicion d'inefficacité thérapeutique (partielle ou totale).

Une exposition au cours de la grossesse, une exposition paternelle pendant la grossesse (via le sperme) ou une exposition au cours de l'allaitement est aussi à signaler.

3.1.3 Quand déclarer ?

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

3.1.4 Comment et à qui déclarer ?

Pour les professionnels de santé :

La déclaration se fait directement sur le site www.signalement-sante.gouv.fr ou auprès du Centre Régional de Pharmacovigilance dont le professionnel de santé dépend 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 (rubrique Déclarer un effet indésirable).

En cas d'effet indésirable ayant conduit à un arrêt de traitement, remplir également la fiche d'arrêt de traitement (Annexe B 3). La déclaration doit clairement indiquer que la prescription a été faite dans le cadre de l'ATU de cohorte.

Pour les patients :

La déclaration se fait directement sur le site www.signalement-sante.gouv.fr ou auprès du CRPV dont le patient dépend 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 (rubrique Déclarer un effet indésirable). La prescription d'Imbruvica dans le cadre de l'ATU de cohorte doit être précisée.

3.2 Rôle du laboratoire JANSSEN-CILAG

3.2.1 Transmission des rapports périodiques de synthèse à l'ANSM

JANSSEN-CILAG établit tous les 6 mois un rapport de synthèse comprenant la description des modalités d'utilisation d'IMBRUVICA, les informations relatives à l'efficacité et à la sécurité qui comprend l'ensemble des événements indésirables (graves et non graves) récoltés par JANSSEN-CILAG et toute information utile à l'évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'emploi du médicament.

Ce rapport de synthèse accompagné d'un projet de résumé est transmis par JANSSEN-CILAG tous les 6 mois à l'ANSM par courrier et par mail (atuoncoh@ansm.sante.fr) et au CRPV en charge du suivi national.

Après validation par l'ANSM, JANSSEN-CILAG transmet tous les 6 mois le résumé de ce rapport aux médecins, aux pharmaciens concernés ainsi qu'à l'ensemble des CRPV et CAP. Ce résumé est également diffusé sur le site Internet de l'ANSM.

3.4 Rôle de l'ANSM

L'ANSM

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

3.5 Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national

Le CRPV de Poitiers est désigné responsable du suivi national des effets indésirables rapportés avec IMBRUVICA dans le cadre de l'ATU.

Il est destinataire des rapports périodiques de synthèse et des résumés, et exerce un rôle d'expert pour l'analyse de ces documents.

Il peut demander à JANSSEN-CILAG de lui fournir toute information complémentaire nécessaire à l'évaluation.

ANNEXES

Annexe A : Note d'information destinée au patient

Annexes B : Fiches de suivi médical :

- B1 : Fiche de demande d'accès au traitement
- B2 : Fiches de suivi de traitement
- B3 : Fiche d'arrêt de traitement

Annexe A : Note d'information destinée au patient

Note d'information destinée au patient

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

A remettre au patient avant toute prescription

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE IMBRUVICA 140 mg, gélule

Votre médecin vous a proposé un traitement par IMBRUVICA.

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

- 1) une information générale sur les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU)
- 2) une information sur le traitement de vos données personnelles
- 3) une information sur IMBRUVICA (notice destinée au patient)
- 4) les modalités de signalement des effets indésirables par le patient

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

IMBRUVICA est disponible dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) dite de cohorte accordée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) le 31/08/2020. Il s'agit d'un dispositif qui permet la mise à disposition précoce en France d'un médicament ne disposant pas d'autorisation dans l'indication pour laquelle vous allez être traité. La sécurité et l'efficacité d'IMBRUVICA dans la maladie dont vous souffrez sont d'ores et déjà fortement présumées.

Ce médicament n'étant pas encore autorisé dans cette indication en France, son utilisation dans le cadre de l'ATU est soumise à une procédure de surveillance étroite par l'ANSM portant notamment sur les effets indésirables qu'il peut provoquer.

L'utilisation du médicament et la surveillance de tous les patients traités se fait en conformité avec le Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT) validé par l'ANSM. Des données concernant tous les patients traités seront collectées et transmises à l'ANSM tous les 6 mois. Un résumé de ces rapports est régulièrement publié par l'ANSM sur son site internet (www.ansm.sante.fr).

Votre décision d'accepter un traitement par IMBRUVICA est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez.

2) Information sur le traitement de vos données personnelles

Votre médecin devra remplir des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur la sécurité d'emploi d'IMBRUVICA lors de votre traitement. Toutes ces informations confidentielles pseudonymisées seront transmises à JANSSEN-CILAG et pourront faire l'objet d'un traitement informatisé. Sur tout document vous concernant, vous ne serez identifié que par votre âge, votre sexe et le numéro patient qui vous sera attribué. Ces documents ne comporteront aucun autre identifiant tel que votre nom, vos initiales, votre date de naissance ou votre numéro de sécurité sociale.

JANSSEN-CILAG fournira des rapports agrégés anonymisés à l'ANSM qui assure une surveillance nationale de l'utilisation d'IMBRUVICA avec l'aide du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Poitiers.

Le laboratoire JANSSEN-CILAG (1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 Issy-les-Moulineaux) est le responsable du traitement au sens du RGPD. Il traitera les données vous concernant afin de répondre à ses obligations légales telles que décrites à l'article L5121-12 du Code de la Santé Publique. Le laboratoire JANSSEN-CILAG s'engage à maintenir la sécurité et la confidentialité de vos données. D'autres personnes pourront également être amenées à consulter ces informations afin de s'assurer que l'ATU est menée de manière adéquate, conformément à la réglementation. Il peut s'agir notamment :

- des personnes autorisées par JANSSEN-CILAG pour le traitement et l'analyse de l'ensemble des données collectées pour tous les patients recevant IMBRUVICA dans le cadre de cette ATU,
- des personnes travaillant pour les Autorités de Santé.

Chacune de ces personnes sera tenue de protéger la confidentialité de vos données personnelles.

Les dossiers médicaux contenant vos données personnelles sont conservés par le médecin conformément à la réglementation en vigueur. Par ailleurs, JANSSEN-CILAG conservera vos données codées pour l'utilisation décrite ci-dessus pendant dix ans après l'expiration de l'Autorisation de Mise sur le Marché de la spécialité pharmaceutique concernée.

Seul votre médecin prescripteur conservera une liste permettant de relier le numéro patient et votre identité.

Vos données pseudonymisées pourront être conservées par JANSSEN-CILAG à d'autres fins d'utilisation compatibles avec les demandes liées à cette ATU et conformément à la réglementation applicable et si la loi l'autorise pour respecter la réglementation en matière de pharmacovigilance (c'est-à-dire reliée à la sécurité des patients).

En cas de transfert de ces données vers un pays non membre de l'Union Européenne n'offrant pas un niveau de protection adéquat, JANSSEN-CILAG prendra les mesures nécessaires pour encadrer ce transfert, notamment par la signature de clauses contractuelles types.

Conformément à la loi française Informatique & Libertés modifiée et au Règlement européen 2016/679 (Règlement Général de Protection des Données, RGPD), vous pouvez à tout moment avoir accès ou demander une rectification des données vous concernant par l'intermédiaire de votre médecin prescripteur, qui prendra contact avec la Cellule ATU IMBRUVICA du laboratoire JANSSEN-CILAG.

Pour toute question relative à la politique de protection des données de JANSSEN-CILAG, vous pouvez vous adresser au Délégué à la Protection des Données ou à l'un de ses représentants en écrivant à l'adresse suivante : emeaprivacy@its.jnj.com.

Veuillez noter que soumettre une demande ne garantit pas nécessairement qu'il y sera fait droit. En effet, votre demande sera évaluée en prenant en considération le RGPD et les dispositions législatives et réglementaires qui encadrent cette ATU. Par exemple, les données collectées lors de la conduite de l'ATU ne peuvent généralement pas être supprimées même après la fin de l'ATU afin de garantir l'intégrité des résultats de l'ATU et respecter les obligations légales. Il peut y avoir d'autres raisons pour lesquelles votre demande n'aboutit pas, mais dans tous les cas vous recevrez une réponse à votre demande ainsi qu'une explication de la décision, si nécessaire. Par ailleurs, si vous n'êtes pas satisfait de la prise en charge de votre demande ou de la décision prise, vous avez le droit de contacter l'autorité chargée de la protection des données : la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), 3 Place de Fontenoy - TSA 80715 - 75334 PARIS CEDEX 07, France.

3) Informations sur IMBRUVICA (notice destinée au patient)

Vous trouverez la notice destinée au patient sur le site internet de l'ANSM, www.ansm.sante.fr, rubrique ATU de cohorte ainsi qu'avec chaque boîte de médicament. Cette notice contient des informations importantes pour votre traitement et vous devez la montrer à tous les médecins que vous pouvez être amené à consulter.

4) Modalités de signalement des effets indésirables par le patient

Le patient ou son représentant mandaté (parent d'un enfant, associations agréées sollicitées par le patient) peut déclarer les effets indésirables qu'il, ou son entourage, suspecte d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement.

Les cas d'abus, de mésusage, de pharmacodépendance, d'erreurs médicamenteuses et de surdosages font également l'objet d'une déclaration.

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

La déclaration se fait directement sur le site 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 (rubrique Déclarer un effet indésirable).

La prescription d'IMBRUVICA, gélule dans le cadre de l'ATU de cohorte doit être précisée.

Il est toutefois possible que ce que vous pensez être un effet indésirable soit en fait un nouveau symptôme de votre maladie, susceptible de modifier le diagnostic ou de nécessiter une modification de votre prise en charge. Dans tous les cas, nous vous encourageons à vous rapprocher de votre médecin pour qu'il vous examine et, le cas échéant, qu'il fasse lui-même la déclaration de l'effet indésirable. Vous pouvez également vous adresser à votre pharmacien afin qu'il déclare l'effet indésirable ou qu'il vous aide à remplir ce formulaire.

ANNEXES B : Fiches de suivi médical

- B1 : Fiche de demande d'accès au traitement
- B2 : Fiches de suivi de traitement
- B3 : Fiche d'arrêt de traitement

B1 : Fiche de demande d'accès au traitement

Date de la demande : __/__/____

PATIENT

Age du patient : |__|_|_| Sexe : ☐ M ☐ F

Dans le cas d'une patiente en âge de procréer, contraception mise en place : ☐ Oui ☐ Non ☐ Non applicable

MALADIE DU PATIENT

Date du diagnostic initial: __/__/____

Diagnostic confirmé de LLC (score de Matutes ≥ 4) : ☐ Oui ☐ Non

Patient : ☐ naïf de traitement ☐ fit (éligible à un traitement par chimiothérapie intensive)

Absence de contre-indications au traitement :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP ☐ Oui ☐ Non

- Utilisation de millepertuis ☐ Oui ☐ Non

Présence d'altérations génétiques : Délétion 17p : ☐ Oui ☐ Non ☐ non réalisé

Mutation TP53 : ☐ Oui ☐ Non ☐ non réalisé

IGHV : ☐ Muté ☐ Non Muté ☐ non réalisé

Examen clinique Date : __/__/____

Indice de performance ECOG : ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ >2

BILAN

BIOLOGIE	DATE	Valeur	Unité	Normal / Anormal (selon les normes définies par le laboratoire)
Leucocytes	__/__/____			☐ Normal ☐ Anormal
Lymphocytes	__/__/____			☐ Normal ☐ Anormal
Neutrophiles	__/__/____			☐ Normal ☐ Anormal
Hémoglobine	__/__/____			☐ Normal ☐ Anormal
Plaquettes	__/__/____			☐ Normal ☐ Anormal
Clairance de la créatinine (Cockcroft-Gault)	__/__/____	----	----ml/min	☐ Normal ☐ Anormal
ASAT	__/__/____			☐ Normal ☐ Anormal
ALAT	__/__/____			☐ Normal ☐ Anormal

Tension artérielle : ☐ Normal ☐ Anormal, précisez :

Antécédents cardiaques* :

Sérologie VHB* : date __/__/____ Résultats :

Le patient a-t-il récemment subi ou doit-il prochainement subir une intervention chirurgicale *? ☐ Oui ☐ Non

Le patient souffre-t-il de pathologie(s) concomitante(s) et/ou de comorbidité(s) :

☐ Oui*, précisez : _____
☐ Non

Traitement(s) concomitant(s) (notamment anticoagulants et antiplaquettaires)* :

** Des Mises en garde spéciales et précautions d'emploi existent en cas de traitement par Ibrutinib, veuillez-vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de l'ATU de cohorte.*

TRAITEMENT

➤ Posologie considérée pour IMBRUVICA:

☐ 3 gélules de 140 mg (soit 420 mg), en une prise orale par jour

☐ Autre, précisez : _____

➤ Posologie considérée pour Rituximab:

Pour la posologie recommandée se référer au RCP de rituximab consultez ansm.sante.fr ou base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr

Lors de l'administration d'IMBRUVICA en association avec un traitement anti-CD20, il est recommandé d'administrer IMBRUVICA avant le traitement anti-CD20 lorsqu'ils sont administrés le même jour.

Veillez-vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de l'ATU de cohorte.

En signant ce formulaire je confirme:

- m'engager à prescrire IMBRUVICA conformément au RCP et au PUT
- Avoir vérifié que le patient ne présente pas de contre-indication au traitement par IMBRUVICA
- Avoir remis la notice destinée au patient avant toute prescription
- Avoir informé les patientes susceptibles de procréer qu'une méthode de contraception hautement efficace doit être utilisée pendant toute la durée du traitement et jusqu'au moins 3 mois après l'arrêt de de celui-ci

MEDECIN PRESCRIPTEUR :

Nom/Prénom :

Hôpital :

Adresse :

Tel :

Fax :

e-mail :

Date :

Cachet et signature du médecin :

PHARMACIEN :

Nom/Prénom :

Hôpital :

Adresse :

Tel :

Fax :

e-mail :

Date :

Cachet et signature du pharmacien :

Les informations recueillies seront traitées par Janssen Cilag pour permettre l'analyse du suivi des patients dans le cadre de l'ATU. Ces données sont destinées au personnel habilité de JANSSEN-CILAG, à l'ANSM, aux centres régionaux de pharmacovigilance. Conformément à la loi française Informatique & Libertés modifiée et au Règlement européen 2016/679 (Règlement Général de Protection des Données, RGPD), vous pouvez à tout moment avoir accès ou demander une rectification des données vous concernant par l'intermédiaire de votre médecin prescripteur, qui prendra contact avec la Cellule ATU IMBRUVICA du laboratoire JANSSEN-CILAG.

DEMANDE D'INCLUSION: *(A compléter par Janssen-Cilag)*

☐ **ACCEPTEE** – N° ATU attribué au **PATIENT** | |_|_|_|

Le « numéro ATU patient » permettra d'identifier votre patient tout au long de son traitement par ibrutinib dans le cadre de l'ATU. Veuillez conserver ce numéro et le reporter sur chacune des fiches de suivi médical.

☐ **REFUSEE** - Motif du refus :

Date

Signature

B2 : Fiches de suivi du traitement

Les fiches de suivi doivent être retournées à Janssen-Cilag :

- tous les mois durant le premier trimestre de traitement par ibrutinib
- puis à la fin de chaque trimestre à partir du 2ème trimestre

Fiche de demande de suivi du traitement
ATU de COHORTE - IMBRUVICA

A faxer au : 01 55 00 23 18

Page
1/3

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

Age du patient : |_|_|_|

Sexe : ☐ M ☐ F

Numéro d'ATU du patient : _

|_|_|_|

Le numéro d'ATU du patient vous a été transmis sur la fiche de demande d'accès approuvée par JANSSEN.

Date de la visite de suivi : __/__/____

1^{er} Mois ☐ 2^{ème} Mois ☐ 3^{ème} Mois ☐ 2^{ème} Trimestre ☐ 3^{ème} Trimestre ☐ ... Trimestre

EXAMEN CLINIQUE ET BILAN BIOLOGIQUE

Examen clinique Date : __/__/____

☐ Normal ☐ Anormal, précisez :

Indice de performance ECOG : ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4

BIOLOGIE	DATE	Valeur	Unite	Normal / Anormal (selon les normes définies par le laboratoire)
Leucocytes	__/__/____			☐ Normal ☐ Anormal
Lymphocytes	__/__/____			☐ Normal ☐ Anormal
Neutrophiles	__/__/____			☐ Normal ☐ Anormal
Hémoglobine	__/__/____			☐ Normal ☐ Anormal
Plaquettes	__/__/____			☐ Normal ☐ Anormal
Clairance de la créatinine (Cockroft-Gault)	__/__/____	----	___ ml/min	☐ Normal ☐ Anormal

Tension artérielle : ☐ Normal ☐ Anormal, précisez :

Pour la visite du 2^{ème} trimestre, résultats des NFS mensuelles (cf. rubrique 4.4 du RCP) :

NFS 4^{ème} mois : ☐ Normal ☐ Anormal, précisez :

NFS 5^{ème} mois : ☐ Normal ☐ Anormal, précisez :

Pour la visite du 3^{ème} trimestre, résultats des NFS mensuelles (cf. rubrique 4.4 du RCP) :

NFS 7^{ème} mois : ☐ Normal ☐ Anormal, précisez :

NFS 8^{ème} mois : ☐ Normal ☐ Anormal, précisez :

**En cas d'aggravation, survenue d'effet indésirable ou de suspicion de progression de la maladie due à un manque d'efficacité d'IMBRUVICA, déclaration à faire conformément aux modalités décrites à la rubrique 3 du PUT.*

TOLERANCE

Date de début de traitement (à compléter uniquement lors de la 1^{ère} visite de suivi) : __/__/____

Date de visite de suivi : __/__/____

La posologie a-t-elle été modifiée depuis la dernière visite ?

☐ oui, indiquer la posologie actuelle

☐ non

Et la raison : ☐ Apparition d'un effet indésirable ☐ Autre, préciser :

En cas de survenue d'effet indésirable ou de suspicion de progression de la maladie due à un manque d'efficacité d'IMBRUVICA, déclaration à faire conformément aux modalités décrites à la rubrique 3 du PUT

➤ Le traitement a-t-il été interrompu ?

☐ **oui**, préciser la date __/__/____ et la raison : _____

☐ non

➤ Le patient a-t-il arrêté le traitement de façon définitive ?

☐ **oui**, remplir la fiche d'arrêt de traitement (B3)

☐ non : date de ré introduction : __/__/____

En cas de survenue d'effet indésirable ou de suspicion de progression de la maladie due à un manque d'efficacité d'IMBRUVICA, déclaration à faire conformément aux modalités décrites à la rubrique 3 du PUT

➤ EFFETS INDESIRABLES

Y a-t-il eu apparition d'effet indésirable depuis la dernière visite ☐ **oui*** ☐ non

**En cas de survenue d'effet indésirable ou de suspicion de progression de la maladie due à un manque d'efficacité d'IMBRUVICA, déclaration à faire conformément aux modalités décrites à la rubrique 3 du PUT*

EFFICACITE*

Depuis la dernière visite, quelle est l'évolution de la maladie ?

☐ Réponse complète

☐ Réponse partielle

☐ Réponse partielle + Lymphocytose

☐ Maladie Stable

☐ Progression de la maladie

**En cas de suspicion de progression de la maladie due à un manque d'efficacité d'IMBRUVICA, déclaration à faire conformément aux modalités décrites à la rubrique 3 du PUT*

TRAITEMENT PAR IMBRUVICA

Posologie prescrite lors du renouvellement : _____

Fiche de demande de suivi du traitement ATU de COHORTE - IMBRUVICA	A faxer au : 01 55 00 23 18	Page 3/3
---	-----------------------------	-------------

Les informations recueillies seront traitées par Janssen Cilag pour permettre l'analyse du suivi des patients dans le cadre de l'ATU. Ces données sont destinées au personnel habilité de JANSSEN-CILAG, à l'ANSM et aux centres régionaux de pharmacovigilance. Conformément à la loi française Informatique & Libertés modifiée et au Règlement européen 2016/679 (Règlement Général de Protection des Données, RGPD), vous pouvez à tout moment avoir accès ou demander une rectification des données vous concernant par l'intermédiaire de votre médecin prescripteur, qui prendra contact avec la Cellule ATU IMBRUVICA du laboratoire JANSSEN-CILAG

Nom Médecin Hospitalier : Hôpital : Spécialité : Tel : Fax : Cachet et signature du Médecin : Date	Nom Pharmacien Hospitalier : Hôpital : Tel : Fax : Cachet et signature du Pharmacien : Date
---	---

Les informations recueillies seront traitées par Janssen Cilag pour permettre la délivrance d'ibrutinib et le suivi des patients dans le cadre de l'ATU. Ces données sont destinées au personnel habilité de Janssen Cilag et pourront être communiquées à l'ANSM et aux centres régionaux de pharmacovigilance si besoin. Conformément à la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée en 2004, vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification relatif aux données personnelles qui vous concernent, que vous pouvez exercer en vous adressant à Janssen Cilag Cellule ATU IMBRUVICA, 1 rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 Issy Les Moulineaux Cedex 9.

B3 : Fiche d'arrêt de traitement

Fiche d'arrêt de traitement ATU de cohorte – IMBRUVICA	A faxer au : 01 55 00 23 18	Page 1/1
---	-----------------------------	----------

N° ATU du patient	_ _ _	Age du patient	_ _ _
		Sexe	☐ M ☐ F
Date de début de traitement	_ _ _ _ _ _ _ _		
Date de l'arrêt de traitement	_ _ _ _ _ _ _ _		
Posologie lors de l'arrêt du traitement	_____mg/jour ou _____gélules/jour (1 gélule = 140 mg d'ibrutinib)		
Raisons de l'arrêt du traitement	☐ Progression de la maladie * ☐ Décès du patient * ☐ Effet indésirable * ☐ Patient perdu de vue ☐ Décision du médecin ☐ Décision du patient ou de la famille ☐ Grossesse* <i>*en cas de manque d'efficacité inhabituel, de décès, grossesse ou pour toute autre raison, suspectée d'être en lien avec le traitement par IMBRUVICA, déclaration à faire conformément aux modalités décrites à la rubrique 3 du PUT</i>		

Les informations recueillies seront traitées par Janssen Cilag pour permettre l'analyse du suivi des patients dans le cadre de l'ATU. Ces données sont destinées au personnel habilité de JANSSEN-CILAG, à l'ANSM et aux centres régionaux de pharmacovigilance. Conformément à la loi française Informatique & Libertés modifiée et au Règlement européen 2016/679 (Règlement Général de Protection des Données, RGPD), vous pouvez à tout moment avoir accès ou demander une rectification des données vous concernant par l'intermédiaire de votre médecin prescripteur, qui prendra contact avec la Cellule ATU IMBRUVICA du laboratoire JANSSEN-CILAG

MEDECIN PRESCRIPTEUR : Nom/Prénom : Hôpital : Adresse : Tel : Fax : e-mail : Date : Cachet et signature du médecin :	PHARMACIEN : Nom/Prénom : Hôpital : Adresse : Tel : Fax : e-mail : Date : Cachet et signature du pharmacien :
---	--

Les informations recueillies seront traitées par JANSSEN-CILAG pour permettre le déroulement de l'ATU. Ces données sont destinées au personnel habilité de JANSSEN-CILAG. Conformément à la loi française Informatique & Libertés modifiée et au Règlement européen 2016/679 (Règlement Général de Protection des Données, RGPD), vous pouvez à tout moment avoir accès, demander une rectification des données vous concernant ou demander à supprimer vos données pour motif légitime en prenant contact avec la Cellule ATU IMBRUVICA du laboratoire JANSSEN-CILAG