

ATU DE COHORTE**PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE
ET DE RECUEIL D'INFORMATIONS****Ayvakyt 100 mg, comprimés pelliculés
(Avapritinib)****Août 2020**

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ATU 143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex Tél : 33 (0)1 55 87 36 11 Fax: 33 (0)1 55 87 36 12 Courriel : atuoncoh@ansm.sante.fr	Titulaire de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation de Cohorte Blueprint Medicines (France) SAS 140 bis rue de Rennes 75006 Paris Cellule ATU Ayvakyt – Pharma Blue Tél : 0800 084 329 Fax : 01 45 63 03 61 Courriel : ATU-Ayvakyt@pharma-blue.com
--	--

1	INTRODUCTION	3
1.1	Le médicament	3
1.2	Autorisation temporaire d'utilisation	3
1.2.1	Généralités	3
1.2.2	Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT)	4
1.3	Information des patients	4
2	MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS	5
2.1	Rôle du médecin hospitalier prescripteur	5
2.1.1	Formalités avant tout traitement	5
2.1.2	Suivi médical des patients	6
2.1.3	Arrêt de traitement	7
2.2	Rôle du pharmacien d'établissement de santé	7
2.3	Rôle de Pharma Blue	7
3	PHARMACOVIGILANCE	8
3.1	Rôle des professionnels de santé	8
3.1.1	Qui déclare ?	8
3.1.2	Que déclarer ?	8
3.1.3	Quand déclarer ?	8
3.1.4	Comment déclarer ?	8
3.1.5	A qui déclarer ?	8
3.2	Rôle des patients et/ou des associations de patients	9
3.3	Rôle de Pharma Blue	9
3.3.1	Transmission immédiate à l'ANSM des effets indésirables graves dont Pharma Blue a connaissance	9
3.3.2	Transmission des rapports périodiques de synthèse à l'ANSM	9
3.4	Rôle de l'ANSM	10
3.5	Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national	10
	ANNEXE A : Note d'information destinée au patient	12
	ANNEXES B : Fiches de suivi médical	15
	Annexe B1 : Fiche de demande d'accès au traitement	16
	Annexe B2 : Fiche de suivi	20
	Annexe B3 : Fiche d'arrêt de traitement	24
	Annexe B4 : Fiche de déclaration d'effet indésirable	26
	Annexe B5 : Fiche de signalement de grossesse	30
	ANNEXE C : Questionnaires spécifiques : Evaluation des fonctions cognitives	35

1 INTRODUCTION

1.1 Le médicament

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a accordé le 12/08/2020, une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) dite "de cohorte" [article L 5121-12 I - 1° du Code de la santé publique] à Blueprint Medicines pour Ayvakyt 100mg, comprimés pelliculés dans l'indication :

Ayvakyt est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) inopérables ou métastatiques présentant une mutation D842V du récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes alpha (PDGFRA).

Ayvakyt est un inhibiteur de kinase de type 1 qui a démontré une activité biochimique *in vitro* sur les mutants D842V de PDGFRA et D816V de KIT associés à une résistance à l'imatinib, au sunitinib et au régorafénib, avec des concentrations inhibitrices maximales 50 (CI₅₀) de 0,24 nM et 0,27 nM, respectivement, et une puissance plus importante contre les mutants de l'exon 11 et de l'exon 17 de KIT cliniquement pertinents que contre l'enzyme KIT sauvage.

L'efficacité et la tolérance de l'avapritinib ont été évaluées dans le cadre d'une étude internationale de phase I/II en ouvert, multicentrique et à bras unique (BLU-285-1101 - NAVIGATOR) conduite chez 217 patients atteints d'un GIST non résécables ou métastatiques, dont 38 présentaient un GIST avec une mutation PDGFR α D842V.

Les résultats dans cette sous population ont montré un taux de réponse global (critère principal d'évaluation) de 90%, une durée médiane de réponse de 22 mois.

Une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) a été déposée le 1er Juillet 2019 auprès de l'Agence Européenne du Médicament (EMA).

Le 09 janvier 2020, AYVAKYT® (avapritinib) a été approuvé par la FDA (Food and Drug Administration) aux Etats-Unis dans l'indication ci-dessus décrite.

1.2 Autorisation temporaire d'utilisation

1.2.1 Généralités

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

L'ATU de cohorte permet une mise à disposition précoce d'un médicament n'ayant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) 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. 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 d'une AMM en France, son utilisation est soumise à une procédure de surveillance étroite de la part de l'ANSM, notamment en matière de pharmacovigilance. C'est pourquoi cette ATU est accompagnée d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations, établi par l'ANSM en concertation avec le laboratoire Pharma Blue (exploitant). Le protocole permet :

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

Pharma Blue a l'obligation de transmettre à l'ANSM, tous les 3 mois un rapport de synthèse sur cette ATU comportant l'ensemble des données recueillies notamment :

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

Un résumé de ce rapport, validé par l'ANSM, est transmis par Pharma Blue aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ayant dispensé le médicament ainsi qu'aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et aux Centres Antipoison (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 la firme à chacun des médecins prescripteurs et pharmaciens d'établissements de santé qui en fait la demande ainsi qu'aux CRPV et aux CAP. Il est, par ailleurs, disponible sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr - rubrique ATU).

1.3 Information des patients

Préalablement à la mise en route du traitement, chaque patient, son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée, doit être informé par le prescripteur sur le médicament et sur les modalités de la procédure de mise à disposition exceptionnelle et de déclaration des effets indésirables. Une note d'information destinée au patient (Annexe 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 assorti d'une notice d'information destinée aux patients.

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 www.ansm.sante.fr – Rubrique ATU) notamment indications et contre-indications ainsi que l'information et le suivi prospectif des patients traités.

Indication :

Ayvakyt est indiqué, en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) inopérables ou métastatiques présentant une mutation D842V du récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes alpha (PDGFRA).

Les contre-indications, mises en gardes et précautions particulières d'emploi sont détaillées dans le RCP (disponible sur le site Internet de l'ANSM www.ansm.sante.fr – rubrique ATU).

Dans le cadre de l'ATU, Ayvakyt est soumis à prescription hospitalière et sa prescription est réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

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

2.1 Rôle du médecin hospitalier prescripteur

2.1.1 Formalités avant tout traitement

- Lorsque le prescripteur souhaite instaurer un traitement pour un patient donné, il doit :
 - prendre connaissance du PUT et du RCP téléchargeables sous format PDF directement sur le site de l'ANSM.
 - vérifier l'indication de l'ATU de cohorte,
 - vérifier l'absence de contre-indication,
 - compléter la fiche de demande d'accès au traitement et la transmettre au pharmacien de son établissement qui la valide et l'envoie à la Cellule ATU Ayvakyt.

Cellule ATU Ayvakyt
 Tél : 0800 084 329
 Fax : 01 45 63 03 61
 Courriel: ATU-Ayvakyt@pharma-blue.com

➤ **En raison de troubles cognitifs pouvant apparaître chez les patients traités par AYVAKYT, le patient doit compléter les questionnaires spécifiques d'évaluation des fonctions cognitives (annexe C), lors de la visite d'accès au traitement ainsi qu'à chaque visite et à l'arrêt du traitement. Le médecin hospitalier prescripteur doit renseigner le résultat de ce test dans la fiche de demande d'accès (annexe B1) ou la fiche de suivi (annexe B2).**

➤ Après avoir pris connaissance de la demande, la Cellule ATU Ayvakyt envoie par courriel, pour chaque patient, au prescripteur et au pharmacien un accord d'accès au traitement avec les initiales 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	Visites de suivi (M1 (J1 et J15) ; M2 ; M3 ; M6 ; M9 ; M12 ; M18 ; >M18)	Arrêt de traitement
Antécédents médicaux	X		
Examens cliniques	X	X	X
Présence de la Mutation PDGFRA D842V	X		
Indice de performance ECOG	X	X	X
Electrocardiogramme	X	Si cliniquement indiqué	
Signes vitaux (tension, fréquence cardiaque et respiratoire, température)		X	X
Bilan Biologique (NFS-taux des plaquettes, biochimique)	X	X	X
Fonctions cognitives : résultat du test FACT-Fonction Cognitive et MoCA à renseigner par le médecin (voir questionnaire spécifique à compléter par le patient)	X	X	X
Test de grossesse chez toutes les femmes susceptibles de procréer	X	X	
Traitements concomitants	X	X	X
Imageries cérébrales (IRM, CT scan)		En cas de signes neurologiques notables cliniques ou suspicion d'hémorragie intracrânienne	

En parallèle de la mise à disposition de l'avapritinib dans le cadre de cette ATU de cohorte, le patient devra avoir été informé et avoir donné son accord pour que les données le concernant (efficacité et tolérance au traitement par avapritinib) soient colligées dans un registre de suivi sur l'emploi de l'Avapritinib, en vie réelle, chez les patients atteints d'un GIST PDGFRA D842V. Ce registre est à l'initiative du Groupe du Sarcome Français (GSF) et le Dr Mehdi Brahmi du centre Léon Bérard est en charge de la coordination de ce registre.

2.1.2.1 Visite J0 de début de traitement

Après avoir obtenu de la Cellule ATU Ayvakyt 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 accompagnée du formulaire de signalement-patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament (cf. Annexe A) et de la notice d'information, également fournie dans chaque conditionnement de médicament,
- 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'Ayvakyt.
- informe, si possible, le médecin traitant du patient,

2.1.2.2 Visites de suivi

Au cours de chacune des visites de suivi (prévues : M1 (J1 et J15) ; M2 ; M3 ; M6 ; M9 ; M12 ; M18, le prescripteur :

- recherche l'apparition d'une éventuelle contre-indication à la poursuite du traitement
- recherche la survenue d'effets indésirables, remplit une fiche de déclaration d'effets indésirables (Annexes B), le cas échéant,
- remplit la fiche de signalement de grossesse (Annexes B), le cas échéant,
- établit une ordonnance d'Ayvakyt,
- remplit la fiche de visite de suivi correspondante associée au test des fonctions cognitives « FACT-Fonction Cognitive » et « MoCA » (Annexes B),
- remplit la fiche d'arrêt de traitement (Annexes B), le cas échéant.

Un exemplaire de chaque fiche est envoyé systématiquement et sans délai au pharmacien de l'établissement de santé pour transmission à la Cellule ATU Ayvakyt.

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. Annexes B). Il y sera précisé la raison de l'arrêt.

Si l'arrêt est lié à la survenue d'un effet indésirable ou à une grossesse, la fiche correspondante doit être également remplie.

Ces fiches sont adressées sans délai à la Cellule ATU Ayvakyt.

2.2 Rôle du pharmacien d'établissement de santé

Lorsqu'un médecin hospitalier demande à la Cellule ATU Ayvakyt un PUT pour Ayvakyt, le pharmacien de son établissement reçoit systématiquement un exemplaire de ce PUT.

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 :

<p>Cellule ATU Ayvakyt Tél : 0800 084 329 Fax : 01 45 63 03 61 Courriel: ATU-Ayvakyt@pharma-blue.com</p>

Après avoir reçu de la Cellule ATU Ayvakyt l'avis favorable de début de traitement avec les initiales 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'Ayvakyt sur prescription du médecin. Les fiches de déclaration d'effets indésirables du PUT doivent lui permettre de déclarer au laboratoire tout effet indésirable qui lui serait rapporté lors de la dispensation.

<p>Les commandes et la gestion du stock sont sous la responsabilité du pharmacien de l'établissement de santé.</p>
--

2.3 Rôle de Pharma Blue

La Cellule ATU Ayvakyt de Pharma Blue :

- fournit un exemplaire du PUT Ayvakyt 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 Ayvakyt 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 contre-indications).
- adresse, par fax ou courriel, au médecin prescripteur et au pharmacien de l'établissement l'avis favorable d'accès au traitement signé, comprenant l'identification du patient par les trois premières lettres du nom et les deux premières lettres du prénom, la date de naissance ainsi que le numéro d'ATU attribué au patient. En cas de refus, celui-ci est adressé au médecin et au pharmacien. Une demande d'ATU nominative peut alors éventuellement être formulée pour ce patient à l'ANSM (cf. chapitre 4).
- 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, notamment les informations de pharmacovigilance
- respecte et applique les obligations réglementaires de pharmacovigilance décrites au chapitre 3.3,
- partage les informations de pharmacovigilance avec le CRPV de Tours chargé du suivi national,
- analyse toutes les informations recueillies et transmet un rapport de synthèse, tous les 3 mois, à l'ANSM ainsi qu'au CRPV en charge du suivi national,
- rédige tous les 3 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.

S'agissant d'une obligation légale, les patients sont informés préalablement de leur droit d'accès, de rectification de limitation aux traitements de leurs données personnelles ainsi que du droit d'introduire une réclamation auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des libertés (CNIL).

3 PHARMACOVIGILANCE

3.1 Rôle des professionnels de santé

3.1.1 Qui déclare ?

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

Tout autre professionnel de santé peut également déclarer.

3.1.2 Que déclarer ?

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

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

En cas de découverte d'une grossesse pendant le traitement par Ayvakyt, d'une patiente ou de la partenaire d'un patient, le prescripteur doit être contacté. Ayvakyt doit être immédiatement interrompu chez la patiente traitée.

3.1.3 Quand déclarer ?

Tous les effets indésirables doivent être déclarés dès que le professionnel de santé en a connaissance et jusqu'à 30 jours après l'arrêt du traitement.

3.1.4 Comment déclarer ?

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

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

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

3.1.5 A qui déclarer ?

Déclarer à :

<p>Cellule ATU Ayvakyt</p> <p>Tél : 0800 084 329</p> <p>Fax : 01 45 63 03 61</p> <p>Courriel : ATU-Ayvakyt@pharma-blue.com</p>
--

3.2 Rôle des patients et/ou des associations de patients

Le patient ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée ou les associations agréées que pourrait solliciter le patient peuvent déclarer :

- les effets indésirables que le patient ou son entourage suspecte d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement,
- les cas d'abus, de mésusage, de pharmacodépendance, d'erreurs médicamenteuses et de surdosages.

Comment déclarer ?

Le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables :

- compléter, le formulaire* de déclaration par le patient d'évènement(s) indésirable(s) lié(s) aux médicaments ou aux produits de santé
- le transmettre par email ou par courrier au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement* ou effectuer la déclaration sur le site internet : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/signalement-sante-gouv-fr/>

3.3 Rôle de Pharma Blue

La Cellule ATU Ayvakyt collecte les informations de pharmacovigilance recueillies par les professionnels de santé et respecte les obligations réglementaires de pharmacovigilance :

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

Pharma Blue a l'obligation de transmettre à l'ANSM (par voie électronique directement ou via EudraVigilance module EVPM) tous les effets indésirables graves ayant été porté à sa connaissance et survenus :

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

Le laboratoire et le CRPV en charge du suivi national définissent ensemble les modalités pratiques de transmission de ces cas.

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

En cas d'effet indésirable grave (quel que soit le pays de survenue et son cadre d'utilisation) ou de fait nouveau susceptible d'avoir un impact sur le rapport bénéfice/risque du médicament et nécessitant d'adresser rapidement une information aux utilisateurs du médicament en ATU (médecins, pharmaciens, patients), Pharma Blue contacte l'ANSM sans délai et lui transmet tout document utile.

3.3.2 Transmission des rapports périodiques de synthèse à l'ANSM

Pharma Blue établit tous les 3 mois un rapport de synthèse comprenant la description des modalités d'utilisation d'Ayvakyt, les informations relatives à l'efficacité et à la sécurité qui comprend l'ensemble des effets indésirables (graves et non graves) 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 Pharma Blue tous les 3 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, Pharma Blue transmet tous les 3 mois le résumé de ce rapport aux médecins, aux pharmaciens concernés ainsi qu'à l'ensemble des CRPV et CAP.

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

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 Pharma Blue 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 Pharma Blue de tout effet indésirable grave qui lui aurait été notifié ou déclaré directement,
- valide le résumé des rapports périodiques de synthèse établi par Pharma Blue 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 Tours est désigné responsable du suivi national des effets indésirables rapportés avec Ayvakyt.

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

Il peut demander à Pharma Blue 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 :

- Annexe B1 : Fiche de demande d'accès au traitement
- Annexe B2 : Fiches de suivi
- Annexe B3 : Fiche d'arrêt de traitement
- Annexe B4 : Fiche de déclaration d'effet indésirable
- Annexe B5 : Fiche de signalement de grossesse

Annexes C : Questionnaire spécifique : Evaluation des fonctions cognitives

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

Ayvakyt 100mg, comprimés pelliculés

Votre médecin vous a proposé un traitement par Ayvakyt.

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 l'Ayvakyt (notice destinée au patient)
- 3) les modalités de signalement des effets indésirables par le patient

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

Ayvakyt 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 12/08/2020. Il s'agit d'un dispositif qui permet la mise à disposition précoce en France d'un médicament ne disposant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM). La sécurité et l'efficacité d'Ayvakyt dans la maladie dont vous souffrez sont d'ores et déjà fortement présumées.

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

L'utilisation du médicament et la surveillance de tous les patients traités, se fait en conformité avec le Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT) validé par l'ANSM. Des données concernant tous les patients traités seront collectées et transmises à l'ANSM tous les 3 mois. Un résumé de ces rapports est régulièrement publié par l'ANSM sur son site internet (www.ansm.sante.fr).

Données personnelles et confidentialité

Votre médecin devra remplir des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur la sécurité d'emploi d'Ayvakyt lors de votre traitement. Toutes ces informations confidentielles seront transmises à Pharma Blue et pourront faire l'objet d'un traitement informatisé. Sur tout courrier vous concernant, vous ne serez identifié que par les trois premières lettres de votre nom et les deux premières lettres de votre prénom, ainsi que par votre date de naissance. Les informations seront régulièrement transmises à l'ANSM qui assure une surveillance nationale de l'utilisation d'Ayvakyt avec l'aide du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Tours en charge du suivi national.

En tant que responsable de traitement, Pharma Blue est tenu au respect des dispositions du Règlement 2016/679/UE du 27 avril 2016 (dit RGPD) et de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 « Informatique et Libertés » modifiée. Ce traitement de données personnelles a pour finalités : la collecte, l'enregistrement, l'analyse, le suivi, la documentation, la transmission et la conservation des données relatives à l'accès, au suivi et à l'arrêt des prescriptions d'Ayvakyt dans le cadre de l'ATU. La nature des données collectées : concernant votre santé, notamment l'historique de votre maladie, vos antécédents personnels, les pathologies ou événements associés, les traitements concomitants, les informations relatives à l'utilisation du médicament ainsi qu'à la conduite thérapeutique du médecin, les examens et leurs résultats, la tolérance du traitement initié, la nature et la fréquence des effets indésirables.

En parallèle de la mise à disposition de l'avapritinib dans le cadre de cette ATU de cohorte, votre médecin vous proposera de participer à un registre de suivi sur l'emploi de l'avapritinib en vie réelle. Ce registre permettra de continuer à recueillir des informations concernant l'efficacité et la tolérance du traitement par avapritinib. Au préalable, votre médecin vous demandera votre accord pour que les données vous concernant soient colligées dans ce registre.

Vous bénéficiez par l'intermédiaire de votre médecin, d'un droit d'accès aux informations informatisées vous concernant et vous pourrez user de votre droit de rectification auprès de lui, mais également d'un droit de portabilité, d'effacement de vos données personnelles ou une limitation du traitement. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission de vos données susceptibles d'être utilisées. Vous pouvez exercer les droits énoncés ci-avant et vous opposer au traitement de vos données par l'intermédiaire soit de votre médecin, soit par un autre médecin de votre choix. Vous avez également le droit de signaler une réclamation à l'autorité française de protection des données personnelles (la CNIL). Bien sûr, votre décision d'accepter un traitement par Ayvakyt est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez

2) Informations sur Ayvakyt (notice destinée au patient)

Vous trouverez le texte de la notice destinée au patient sur le site internet de l'ANSM, www.ansm.sante.fr, rubrique ATU de cohorte ainsi que dans 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.

3) 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 via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr

Il est indispensable que l'ANSM et le réseau des CRPV puissent avoir accès à l'ensemble des données médicales vous concernant pour procéder à une évaluation du lien entre le médicament et l'effet indésirable que vous avez constaté. Aussi, il est important que vous puissiez joindre à la déclaration tous les documents permettant de compléter votre signalement (comptes rendus d'hospitalisation, examens complémentaires...), sachant qu'ils seront utilisés dans le respect de la confidentialité.

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

ANNEXES B : Fiches de suivi médical

- B1 : Fiche de demande d'accès au traitement
- B2 : Fiche de suivi de traitement
- B3 : Fiche d'arrêt de traitement
- B4 : Fiche de déclaration d'effet indésirable
- B5 : Fiche de signalement de grossesse

ATU DE COHORTE - AYVAKYT
FICHE B1 : DEMANDE D'ACCES AU TRAITEMENT

Annexe B1 : Fiche de demande d'accès au traitement

Il est recommandé de ne débiter le traitement que si

- ASAT/ALAT :
 - 3 x LSN en l'absence de métastases hépatiques,
 - 5 x LSN en présence de métastases hépatiques,
- Bilirubine totale < 1,5 x LSN (sauf en cas d'obstruction biliaire documenté) ou,
- Taux de polynucléaires neutrophiles > 1.5 G/L, ou
- Taux de plaquettes > 75 G/L ou,
- Taux d'hémoglobine > 80 g/L ou,
- ECG normal (en particulier : absence de troubles du rythme, ou de la conduction)
- Risques hémorragiques écartés (bilan d'hémostase normal)

En parallèle de la mise à disposition de l'avapritinib dans le cadre de cette ATU de cohorte, le patient devra avoir été informé et avoir donné son accord pour que les données le concernant (efficacité et tolérance au traitement par avapritinib) soient colligées dans un registre de suivi sur l'emploi de l'Avapritinib, en vie réelle, chez les patients atteints d'un GIST PDGFRA D842V. Ce registre est à l'initiative du Groupe du Sarcome Français (GSF) et le Dr Mehdi Brahmi du centre Léon Bérard est en charge de la coordination de ce registre.

ATU DE COHORTE - AYVAKYT

FICHE B1 : DEMANDE D'ACCES AU TRAITEMENT

Date de la demande : |_|_|_|_| 20|_|_|_| (JJ / MM / AAAA)

Page 1/3

CARACTERISTIQUES DU PATIENT

Initiales patient : Nom |_|_|_|_| – Prénom |_|_|_|

Date de naissance : |_|_|_|_|_|_|_|_| (MM / AAAA)

Sexe : H F

Poids : |_|_|_|_|, |_| kg **Taille :** |_|_|_|_| cm

Indice de performance ECOG : 0 1 2 3 4

Mutation PDGFRα D842V Oui : préciser date : _____ Non**

Le patient a-t-il déjà reçu Ayvakyt dans le cadre d'une ATU nominative : **Oui*** **Non**

*Si oui, veuillez préciser la date d'initiation du traitement par Ayvakyt et la posologie :

Date d'initiation : |_|_|_|_|_|_|_|_| (MM / AAAA) **Posologie:** 300mg par jour 100mg par jour

Critères d'éligibilité	
Patient adulte (≥18ans) :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non**
GIST inopérables ou métastatiques	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non**
Présence d'une mutation D842V du récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes alpha (PDGFRA)	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non**
Utilisation d'une méthode efficace de contraception chez patients susceptibles de procréer	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non**
ECG normal (en particulier absence de troubles du rythme, ou de la conduction)	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non**
Risques hémorragiques écartés (bilan d'hémostase normal)	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non**
Critères de non-éligibilité	
Patient éligible dans une étude en cours sur l'Ayvakyt	<input type="checkbox"/> Oui** <input type="checkbox"/> Non
Toxicité non résolue de grade ≥ 3 en relation avec un traitement antérieur	<input type="checkbox"/> Oui** <input type="checkbox"/> Non
Antécédent d'événements cérébrovasculaires (AVC ou AIT), inférieur à 1an	<input type="checkbox"/> Oui** <input type="checkbox"/> Non
Risque connu de saignement intracrânien, comme un anévrisme cérébral ou des antécédents de saignement sous-dural ou sous-arachnoïdien	<input type="checkbox"/> Oui** <input type="checkbox"/> Non
Antécédent de toute hémorragie ou saignement de grade 3 ou plus, selon la version 5.0 NCI CTCAE	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Prise en cours ou récente (dans les 10 jours précédant l'initiation à Ayvakyt) d'aspirine (> 325 mg), d'anti-inflammatoire non stéroïdien chronique quotidien, d'anti-agrégant plaquettaire, d'anticoagulant (IV ou per os), d'agents thrombolytiques à des fins curatives	<input type="checkbox"/> Oui** <input type="checkbox"/> Non
Epilepsie contrôlée par un traitement adéquat	<input type="checkbox"/> Oui** <input type="checkbox"/> Non
Pour les femmes susceptibles de procréer : Être enceinte ou désir de grossesse, allaitement en cours	<input type="checkbox"/> Oui** <input type="checkbox"/> Non
Traitement concomitant par un inhibiteur puissant du cytochrome P450 (CYP) 3A4	<input type="checkbox"/> Oui** <input type="checkbox"/> Non

**Si coché, le patient ne peut pas être inclus.

BILAN COGNITIF		
Type d'examen	Date (JJ/MM/AAAA)	Conclusion
Fonction cognitive : test FACT-Fonction Cognitive (Veuillez faire compléter le questionnaire spécifique en Annexe C par le patient et indiquer le résultat du test ici)	_ _ _ _ _ _ _ _	Déficiences cognitives perçues par le (la) patient(e) – Score : Commentaires d'autres personnes – Score : Aptitudes cognitives perçues par le (la) patient(e) – Score : Impact sur la qualité de vie – Score :
	_ _ _ _ _ _ _ _	Score
Fonction cognitive : test MoCA	_ _ _ _ _ _ _ _	Score

ATU DE COHORTE - AYVAKYT
FICHE B1 : DEMANDE D'ACCES AU TRAITEMENT

Page 2/3

BILAN BIOLOGIQUE

Hématologie				
	Date (JJ/MM/AAAA)	Résultats	Si anormal, précisez	Valeurs
Hémoglobine		<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal*		
Leucocytes		<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal*		
Lymphocytes		<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal*		
Neutrophiles		<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal*		
Plaquettes		<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal*		
Bilan d'hémostase		<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal*		

Biochimie				
	Date (JJ/MM/AAAA)	Résultats	Si anormal, précisez	Valeurs
Ionogramme sanguin		<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal*		
Bilirubine sérique totale		<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal*		
Aspartate Aminotransférase		<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal*		
Alanine aminotransférase		<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal*		
Clairance de la créatinine (formule de Cockcroft & Gault)		<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal*		

Anormal* : merci de préciser pour les tests biologiques, la valeur et les normes du laboratoire

TRAITEMENT CONCOMITANTS EN COURS

Traitements concomitants : Oui Non
 ↪ Si oui, merci de compléter le tableau suivant :

Nom du médicament (DCI)	Posologie/Indication	Date de début de prise

Veillez-vous référer au RCP concernant les interactions médicamenteuses potentielles

ATU DE COHORTE - AYVAKYT

FICHE B1 : DEMANDE D'ACCES AU TRAITEMENT

Page 3/3

FERTILITE

Test sérologique de grossesse (chez les femmes susceptibles de procréer): Positif Négatif

Date du test : ___/___/____ (JJ/MM/AAAA)

Mise en place d'une méthode efficace de contraception : Oui Non

Préciser la méthode de contraception utilisée :

TRAITEMENT PAR Ayvakyt

➤ Date d'initiation prévue le : |_|_| |_|_| |_|_| |_|_|

➤ Posologie envisagée : 300mg par jour

Je soussigné, Dr..... m'engage à prescrire Ayvakyt conformément au RCP et au PUT, et notamment à :

- remettre la note d'information au patient avant toute prescription ;
- informer la patiente sur les risques liés à l'utilisation d'Ayvakyt pendant la grossesse ;
- mettre en place une méthode efficace de contraception pour toutes les patientes susceptibles de procréer pendant toute la durée du traitement et durant le mois suivant la dernière administration d'Ayvakyt
- mettre en place une méthode efficace de contraception pour tous les hommes dont les partenaires sont en âge de procréer (utilisation de préservatif et d'une méthode efficace de contraception pour la partenaire pendant toute la durée du traitement et durant 90 jours suivant la dernière administration d'Ayvakyt)
- faire pratiquer pour toute patiente susceptible de procréer un test de grossesse avant l'initiation du traitement par Ayvakyt.

<p>Nom / Prénom du médecin prescripteur <input type="checkbox"/> CHU <input type="checkbox"/> CHG <input type="checkbox"/> CLCC <input type="checkbox"/> centre privé Hôpital : Service : Téléphone / Fax : Courriel : Numéro RPPS : Cachet et signature du médecin : Date</p>	<p>Nom / Prénom du pharmacien hospitalier Hôpital : Téléphone / Fax : Courriel : Numéro RPPS : Cachet et signature du pharmacien : Date</p>
--	--

<p>Veuillez retourner ce formulaire au pharmacien de l'hôpital pour transmission à la Cellule ATU Ayvakyt</p>	<p>Cellule ATU Ayvakyt Courriel: ATU-Ayvakyt@pharma-blue.com Fax : 01 45 63 03 61</p>
---	---

<p>DEMANDE D'ATU (Cadre réservé à la Cellule ATU)</p> <p><input type="checkbox"/> Acceptée Numéro d'ATU attribué :</p> <p><input type="checkbox"/> Refusée, motif du refus :</p> <p><input type="checkbox"/> Demande d'informations complémentaires</p>	<p>Si acceptée</p> <p>DATE :</p> <p>SIGNATURE :</p>
---	--

Annexe B2 : Fiche de suivi

Le calendrier des visites de suivi des patients est établi comme suit :
M1 - J1 et J15 ; M2 ; M3 ; M6 ; M9 ; M12 ; et tous les semestres ensuite.

En cas d'arrêt définitif du traitement, la fiche de suivi de traitement est à joindre à la fiche d'arrêt de traitement (Annexe B4) et une fiche de déclaration d'effet indésirable (Annexe B5) et/ou de signalement de grossesse (Annexe B6) est à compléter et faxer, le cas échéant.

Tous les mois, il est demandé de :

- contrôler certains paramètres biologiques (numération formule sanguine et taux de plaquettes, clairance de la créatinine, ionogramme, transaminases, bilirubine sérique),
- réaliser Les tests cognitifs (FACT-COG et MoCA)
- faire pratiquer un test de grossesse pour les patientes susceptibles de procréer

Par ailleurs,

- Un électrocardiogramme devra être effectué le cas échéant, si cela est cliniquement indiqué,
- Une imagerie cérébrale (TDM ou IRM) devra être effectuée en cas de suspicion d'hémorragie Intra-crânienne,
- Des investigations adaptées devront être conduites en cas de suspicion d'hémorragie,

En parallèle de la mise à disposition de l'avapritinib dans le cadre de cette ATU de cohorte, le patient devra avoir été informé et avoir donné son accord pour que les données le concernant (efficacité et tolérance au traitement par avapritinib) soient colligées dans un registre de suivi sur l'emploi de l'Avapritinib, en vie réelle, chez les patients atteints d'un GIST PDGFRA D842V. Ce registre est à l'initiative du Groupe du Sarcome Français (GSF) et le Dr Mehdi Brahmi du centre Léon Bérard est en charge de la coordination de ce registre.

ATU DE COHORTE – AYVAKYT

FICHE B2 : SUIVI DE TRAITEMENT

Page 1/3

Initiales patient : Nom |_|_|_| – Prénom |_|_| (3ères initiales du Nom – 2ères initiales du Prénom)

Sexe : Homme Femme

Numéro d'ATU de cohorte du patient : |_|_|_|_|

Date de naissance : |_|_|_|_|_|_| (MM / AAAA)

Date de la visite : |_|_| |_|_| |_|_|_|_| (JJ / MM / AAAA)

M1-J1 M1-J15 M2 M3 M6 M9 M12 M18 >M18 : précisez : _____

Date de 1ère administration de l'Ayvakyt : |_|_| |_|_| |_|_|_|_| (à remplir uniquement pour le 1er formulaire de suivi)

Posologie à J1 : 300mg par jour

Autre : veuillez préciser : mg/jour

En cas de modification de la dose veuillez préciser la raison : _____

EFFET INDESIRABLE

Le patient a-t-il présenté un effet indésirable, une aggravation des symptômes préexistants, ou une anomalie clinique significative depuis la dernière visite ?

Oui (Si oui, compléter la fiche de déclaration d'effet indésirable (Annexe B4))

Non

Soyez vigilant sur les symptômes neurologiques et cognitifs. Si de tels symptômes sont suspectés, veuillez suivre les recommandations et les modifications de dose décrites dans le RCP.

SUIVI CLINIQUE DU PATIENT

	Date (JJ/MM/AAAA)	Conclusion
Indice de performance ECOG	_ _ _ _ _ _ _ _	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
Poids	_ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ , _ (kg)
Examen cardiologique	_ _ _ _ _ _ _ _	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal* Précisez :
Fonction cognitive : test FACT- Fonction Cognitive (Veuillez faire compléter le questionnaire spécifique en Annexe C par le patient et indiquer le résultat ici)	_ _ _ _ _ _ _ _	Déficiences cognitives perçues par le (la) patient(e) - Score : Commentaires d'autres personnes - Score : Aptitudes cognitives perçues par le (la) patient(e) - Score : Impact sur la qualité de vie - Score :
Fonction cognitive : test MoCA	_ _ _ _ _ _ _ _ _	Score

* Si vous considérez ces résultats anormaux comme effet indésirable lié à l'Ayvakyt, veuillez compléter la fiche de déclaration d'effet indésirable (annexe B4)

ATU DE COHORTE – AYVAKYT FICHE B2 : SUIVI DE TRAITEMENT

Page 2/3

Hématologie		
	Date	Résultats
Hémoglobine	□□ □□ □□□□	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal* Précisez :
Leucocytes	□□ □□ □□□□	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal* Précisez :
Lymphocytes	□□ □□ □□□□	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal* Précisez :
Neutrophiles	□□ □□ □□□□	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal* Précisez :
Plaquettes	□□ □□ □□□□	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal* Précisez :
Bilan d'hémostase	□□ □□ □□□□	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal* Précisez :

* Si vous considérez ces résultats anormaux comme effet indésirable lié à l'Ayvakyt, veuillez compléter la fiche de déclaration d'effet indésirable (annexe B4)

Biochimie		
	Date	Résultats
Ionogramme sanguin	□□ □□ □□□□	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal* Précisez :
Bilirubine sérique totale	□□ □□ □□□□	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal* Précisez :
Aspartate Aminotransférase	□□ □□ □□□□	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal* Précisez :
Alanine aminotransférase	□□ □□ □□□□	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal* Précisez :
Clairance de la créatinine (formule de Cockcroft & Gault)	□□ □□ □□□□	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal* Précisez :

* Si vous considérez ces résultats anormaux comme effet indésirable lié à l'Ayvakyt, veuillez compléter la fiche de déclaration d'effet indésirable (annexe B4)

TRAITEMENT CONCOMITANTS EN COURS

Les traitements concomitants ont-ils été modifiés depuis la dernière visite : Oui Non

Si oui, merci de compléter le tableau ci-dessous :

Nom du médicament (DCI)	Posologie / indication	Date de début	Date de fin
		□□□□□□□□□□	□□□□□□□□□□ Ou <input type="checkbox"/> En cours
		□□□□□□□□□□	□□□□□□□□□□ Ou <input type="checkbox"/> En cours
		□□□□□□□□□□	□□□□□□□□□□ Ou <input type="checkbox"/> En cours
		□□□□□□□□□□	□□□□□□□□□□ Ou <input type="checkbox"/> En cours

Veuillez-vous référer au RCP concernant les interactions médicamenteuses potentielles

**ATU DE COHORTE – AYVAKYT
FICHE B2 : SUIVI DE TRAITEMENT**

Page 3/3

Evaluation de la réponse tumorale (tous les 3 mois)

	Date	Résultats
<input type="checkbox"/> IRM <input type="checkbox"/> Scanner		<input type="checkbox"/> Réalisé : précisez l'évolution par rapport à la dernière visite <input type="checkbox"/> Réponse complète <input type="checkbox"/> Réponse partielle <input type="checkbox"/> Maladie stable <input type="checkbox"/> Progression de la maladie <input type="checkbox"/> Non réalisé

DECISION THERAPEUTIQUE

Poursuite du traitement : Oui Non*

* Si non, veuillez compléter la fiche d'arrêt de traitement (Annexe B3),

En cas de survenue d'effet indésirable, veuillez compléter le formulaire de déclaration d'effet indésirable (Annexe B4)

Posologie prescrite lors du renouvellement : 300 mg par jour

Autre : veuillez préciser : mg/jour

En cas de modification de la dose veuillez préciser la raison : _____

Nom / Prénom du médecin prescripteur Hôpital : Service : Téléphone / Fax : Courriel : Numéro RPPS : Cachet et signature du médecin : Date	Nom / Prénom du pharmacien hospitalier Hôpital : Téléphone / Fax : Courriel : Numéro RPPS : Cachet et signature du pharmacien : Date
---	---

Veuillez retourner ce formulaire au pharmacien de l'hôpital pour transmission à la Cellule ATU Ayvakyt

Cellule ATU Ayvakyt

**Courriel : ATU-Ayvakyt@pharma-blue.com
Fax : 01 45 63 03 61**

Annexe B3 : Fiche d'arrêt de traitement

Annexe B4 : Fiche de déclaration d'effet indésirable

ATU DE COHORTE - AYVAKYT

FICHE B4 : DECLARATION D'EFFET INDESIRABLE

Page 1/3

Patient			
Nom (3 premières lettres)		Prénom (2 premières lettres)	
Numéro d'ATU	_ _ _ _ _ _ _	Date de naissance : ____ - ____ (mois et année) ou âge (à l'apparition de l'effet) ____ ans ou groupe d'âge	
Sexe <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	Poids : ____ kg	Taille : ____ cm	

Antécédents médicaux du patient	
Troubles cognitifs : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Autres troubles psychiatriques : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non (dépression, anxiété, insomnie...) AVC/AIT : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Démence/maladie d'Alzheimer : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	Hémorragie intracrânienne : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Autres troubles hémorragiques : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Thrombopénie : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Métastases cérébrales : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Anomalies vasculaires Intracérébrales (Anévrisme, hémangiome caverneux) : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Si oui à l'un ou plusieurs antécédents ci-dessus merci de préciser le type, la date de survenue, les traitements et les éventuels résultats d'exams complémentaires (IRM, tests cognitifs, examens de laboratoire...) _____ _____ _____	
Autres antécédents/facteurs ayant pu favoriser la survenue de l'effet indésirable : _____ _____ _____	

Traitement(s) concomitant(s) ou antérieur(s)	
Traitement antérieur par ITK : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Traitements psychiatriques : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non (Antidépresseurs, anxiolytiques, hypnotiques...) Analgésiques opioïdes : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	Traitement anti-coagulant : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Aspirine ou AINS : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non Autres traitements pouvant favoriser les saignements ou les caillots : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Si oui à l'un ou plusieurs traitements ci-dessus merci de préciser le nom ou DCI, les dates de début/fin, le dosage, la posologie _____ _____ _____	
Autres antécédents/facteurs ayant pu favoriser la survenue de l'effet indésirable : _____ _____ _____	

ATU DE COHORTE - AYVAKYT

FICHE B4 : DECLARATION D'EFFET INDESIRABLE

Page 2/3

Informations sur le traitement par **Ayvakyt**

Date de première administration : ___ / ___ / ___ Dose initiale : _____ mg

Posologie au moment de l'effet indésirable : _____ mg

Date de la dernière administration avant l'apparition de l'effet indésirable : ___ / ___ / ___

Effet(s) indésirable(s)

Diagnostic : _____ Date de survenue : ____ - ____ - ____

Description (incluant les symptômes et les tests associés) :

En cas troubles cognitifs : résultats des tests cognitifs, imagerie cérébrale, impact sur la vie quotidienne

En cas d'hémorragie intracrânienne :

Fait suite à un traumatisme crânien Non Oui Date de survenue : ____ - ____ - ____Le patient était-il asymptomatique et l'hémorragie a été identifiée lors d'une imagerie cérébrale Non Oui

Précisez les résultats d'imagerie, de laboratoire (INR, plaquettes)

Gravité

- Non grave Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation
- Incapacité ou invalidité permanente Mise en jeu du pronostic vital
- Anomalie ou malformation congénitale Autre situation médicale grave
- Décès : préciser la cause dans la section "description"

Sévérité de l'effet (selon le CTCAE) : Grade 1 ; Grade 2 ; Grade 3 ; Grade 4 ; Grade 5

Lien de causalité avec Ayvakyt Lié Non lié

Action prise avec Ayvakyt :

- Pas de changement
- Réduction de dose le ___ / ___ / ___ Dosage : _____
- Interruption temporaire le ___ / ___ / ___ Régression de / des EI(s) ? Oui Non
- Réadministration après interruption le ___ / ___ / ___ Dosage : _____
- L'effet est-il réapparu Oui Non
- Arrêt définitif le ___ / ___ / ___ Raison de l'arrêt définitif : _____

Evolution

- Guérison Date de guérison : ____ - ____ - ____
- sans séquelle
- avec séquelles
- en cours
- Sujet encore non rétabli
- Inconnue
- Décès : Date du décès ____ - ____ - ____
- dû à l'effet
- non lié à l'effet

ATU DE COHORTE - AYVAKYT
FICHE B4 : DECLARATION D'EFFET INDESIRABLE

Page 3/3

Traitements de l'effet indésirable					
Nom	Voie d'administration	Posologie	Date de début	Date de fin	Indication
Examens et tests complémentaires <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> inconnu (Si oui, joignez les résultats anonymisés à cette fiche)					
Examen spécifique en cas de troubles cognitifs					
Type	Date jj-mmm-aaaa	Résultats avec unités	Normale basse	Normale haute	
IRM					
Tomodensitométrie (TDM)					
Autres examens					
Type	Date jj-mmm-aaaa	Résultats avec unités	Normale basse	Normale haute	

Identification du notificateur	
Nom / Prénom :	Signature
Spécialité :	
Adresse :	
Date et tampon :	

Annexe B5 : Fiche de signalement de grossesse

ATU DE COHORTE - AYVAKYT

FICHE DE SIGNALEMENT DE GROSSESSE - DEBUT DE GROSSESSE

NE PAS ENVOYER DE DOCUMENT SOURCE sauf si demandé spécifiquement
RESUMER SUR LE FORMULAIRE TOUTES LES INFORMATIONS PERTINENTES DU DOSSIER MEDICAL

Page 1/2

Identification du patient traité	
Nom (3 premières lettres) _ _ _	Numéro d'ATU _ _ _ _ _ _
Prénom (2 premières lettres) _ _	
<input type="checkbox"/> Grossesse de la patiente <input type="checkbox"/> Grossesse de la partenaire du patient (exposition via le père)	

Données sur le père		
Initiales	Age / Date de Naissance (mm/aaaa)	Poids
Historique médical (Enregistrer tout évènement médical du père de nouveau-né : ex. problèmes à la naissance, anomalies congénitales, consommation d'alcool, tabac, autres abus, traitement médicamenteux)		
<hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/>		

Données sur la mère					
Initiales	Age / Date de Naissance (mm/aaaa)	Poids	Date dernières Menstruations	Date de test de grossesse positif	Date estimée d'accouchement
Historique médical (incluant naissance / anomalies génétiques, consommation d'alcool, tabac, autres abus etc.) :					
Date de Début	Date de Fin	Etat Médical			

ATU DE COHORTE - AYVAKYT
FICHE DE SIGNALEMENT DE GROSSESSE - DEBUT DE GROSSESSE

Page 2/2

Autres tests de laboratoire et interventions : ex. test anténatal, résultats d'autopsie etc. :

Date de Test	Nom du Test	Résultat / Commentaire

Données sur les grossesses précédentes Nombre de grossesses préalables :

Merci d'enregistrer le nombre de grossesses précédentes en fonction des catégories ci-dessous et fournir des informations complémentaires, s'il y en a de connues :

	Naissance normale		Avortement spontané (<20 semaines)
	Mort-né		Avortement programmé
	Anomalies congénitales		Travail avant terme (<37 semaines)
	Autres complications, préciser :		Résultat inconnu

Traitements du patient inclus dans l'ATU

Merci d'entrer tous les médicaments pris par le sujet dans les 3 mois précédents et pendant la grossesse ou l'allaitement si applicable

Nom du médicament (N° de lot si connu)	Dose	Fréquence	Voie/site d'administration	Indication	Dates	
					Début	Fin

Autres informations

.....

.....

Identification du notificateur

Nom / Prénom :	Signature
Spécialité :	
Adresse :	
Date et tampon :	

ATU DE COHORTE - AYVAKYT

FICHE DE SIGNALEMENT DE GROSSESSE - SUIVI DE GROSSESSE

Page 1/2

Identification du patient

Nom (3 premières lettres) | _ | _ | _ | Numéro d'ATU | _ | _ | _ | _ | _ | _ |
 Prénom (2 premières lettres) | _ | _ |

Données sur la mère

Initiales de la Mère	Age / Date de Naissance (mm/aaaa)	Poids	Date dernières menstruations	Date de test de grossesse positif	Date estimée d'accouchement

Issue de la grossesse

- Nouveau-né vivant (passez à la section suivante)
- Fausse-couche spontanée Date : _____ Terme : _____ SA
- Interruption volontaire de grossesse Date : _____ Terme : _____ SA
 Malformations : Non Oui Précisez : _____
- Interruption thérapeutique de grossesse Date : _____ Terme : _____ SA
 Examen anatomopathologique : Non Oui Précisez : _____
- Malformations : Non Oui Précisez : _____
- Grossesse extra-utérine
- Mort fœtale *in utero* Terme _____ SA
- Commentaires : _____

Accouchement

- Date : _____ Terme : _____ SA
- Spontané Induit Césarienne Forceps
- Souffrance fœtale Non Oui Chronique Aiguë
- Liquide amniotique Clair Teinté
- Médicaments au cours du travail : Non Oui Ne sais pas
- Si oui, précisez : _____
- Placenta normal Non Oui Ne sais pas
- Postpartum Normal Pathologique Précisez : _____
- Commentaires : _____

ATU DE COHORTE - AYVAKYT
FICHE DE SIGNALEMENT DE GROSSESSE - SUIVI DE GROSSESSE

Page 2/2

Données sur le nouveau-né

Date accouchement / Mort intra-utérine / Avortement	Age gestationnel	Sexe du bébé	Poids de naissance (kg)	Taille à la naissance (cm)	Apgar Scores (0-10)
		<input type="checkbox"/> Masculin <input type="checkbox"/> Féminin			
Prématuré	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui			
Dysmature	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui			
Réanimation	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Ne sais pas		
Malformation	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	Précisez : _____		
Pathologie néonatale	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	Précisez : _____		
Transfert en pédiatrie	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	Durée : _____		
Adresse du service : _____					
Evolution immédiate : _____					
Allaitement maternel Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>					

Autres informations

Identification du notificateur

Nom / Prénom :	Signature
Spécialité :	
Adresse :	
	Date et tampon :

ANNEXE C : Questionnaires spécifiques : Evaluation des fonctions cognitives

SCORE DES TESTS A INDIQUER PAR LE MEDECIN DANS LA FICHE DE DEMANDE D'ACCES (ANNEXE B1) ET A CHAQUE SUIVI (ANNEXE B2). NE PAS ENVOYER LES FORMULAIRES DES TESTS sauf si demandé spécifiquement.

ATU DE COHORTE - AYVAKYT

QUESTIONNAIRES SPÉCIFIQUES : EVALUATION DES FONCTIONS COGNITIVES

FACT-Fonction Cognitive (version 3)

Vous trouverez ci-dessous une liste de commentaires que d'autres personnes ayant votre problème de santé spécifique ont jugés importants. **Veillez indiquer votre réponse en entourant un seul chiffre par ligne et en tenant compte des 7 derniers jours.**

<u>DÉFICIENCES COGNITIVES PERCUES PAR LE (LA) PATIENT(E)</u>		Jamais	Environ une fois par semaine	Deux à trois fois par semaine	Presque tous les jours	Plusieurs fois par jour
CogA1	J'ai eu du mal à construire mes pensées.....	0	1	2	3	4
CogA3	Ma pensée a été lente	0	1	2	3	4
CogC7	J'ai eu du mal à me concentrer.....	0	1	2	3	4
CogM9	J'ai eu du mal à trouver mon chemin pour me rendre dans un endroit familier	0	1	2	3	4
CogM10	J'ai eu du mal à me souvenir de l'endroit où j'avais mis des choses, comme mes clés ou mon portefeuille	0	1	2	3	4
CogM12	J'ai eu du mal à me souvenir d'informations nouvelles, comme des numéros de téléphone ou des instructions simples	0	1	2	3	4
CogV13	J'ai eu du mal à me rappeler du nom d'un objet alors que j'étais en train de parler à quelqu'un	0	1	2	3	4
CogV15	J'ai eu du mal à trouver le(s) mot(s) juste(s) pour m'exprimer.....	0	1	2	3	4
CogV16	J'ai utilisé un mauvais mot pour désigner un objet.....	0	1	2	3	4
CogV17b	J'ai eu du mal à exprimer ce que je voulais dire dans mes conversations avec d'autres personnes...	0	1	2	3	4
CogF19	Je suis entré(e) dans une pièce et j'ai oublié ce que j'avais l'intention d'y prendre ou d'y faire	0	1	2	3	4
CogF23	J'ai dû faire de gros efforts pour être attentif(-ve), sinon je faisais des erreurs	0	1	2	3	4
CogF24	J'ai oublié le nom de personnes peu de temps après qu'on me les ait présentées.....	0	1	2	3	4

ATU DE COHORTE - AYWAKYT

QUESTIONNAIRES SPÉCIFIQUES : EVALUATION DES FONCTIONS COGNITIVES

FACT-Fonction Cognitive (version 3)

Veillez indiquer votre réponse en entourant un seul chiffre par ligne et en tenant compte des 7 derniers jours.

		Jamais	Environ une fois par semaine	Deux à trois fois par semaine	Presque tous les jours	Plusieurs fois par jour
CogF25	Mes réactions dans des situations de la vie de tous les jours ont été lentes	0	1	2	3	4
CogC31	J'ai dû faire plus d'efforts que d'habitude pour garder le fil de ce que je faisais	0	1	2	3	4
CogC32	Ma pensée a été plus lente que d'habitude	0	1	2	3	4
CogC33a	J'ai dû faire plus d'efforts que d'habitude pour m'exprimer clairement.....	0	1	2	3	4
CogC33c	J'ai dû avoir recours à des listes écrites plus souvent que d'habitude pour ne pas oublier des choses.....	0	1	2	3	4
CogMT1	J'ai du mal à garder le fil de ce que je fais si on m'interrompt.....	0	1	2	3	4
CogMT2	J'ai du mal à faire des allers-retours entre différentes activités qui demandent de la réflexion.....	0	1	2	3	4

Veillez indiquer votre réponse en entourant un seul chiffre par ligne et en tenant compte des 7 derniers jours.

		Jamais	Environ une fois par semaine	Deux à trois fois par semaine	Presque tous les jours	Plusieurs fois par jour
	<u>COMMENTAIRES D'AUTRES PERSONNES</u>					
CogO1	Des personnes m'ont dit que je semblais avoir du mal à me <u>souvenir d'informations</u>	0	1	2	3	4
CogO2	Des personnes m'ont dit que je semblais avoir du mal à <u>parler clairement</u>	0	1	2	3	4
CogO3	Des personnes m'ont dit que je semblais avoir du mal à <u>penser clairement</u>	0	1	2	3	4
CogO4	Des personnes m'ont dit que je semblais <u>avoir l'esprit confus</u>	0	1	2	3	4

ATU DE COHORTE - AYVAKYT

QUESTIONNAIRES SPÉCIFIQUES : EVALUATION DES FONCTIONS COGNITIVES

FACT-Fonction Cognitive (version 3)

Veillez indiquer votre réponse en entourant un seul chiffre par ligne et en tenant compte des 7 derniers jours.

		Pas du tout	Un peu	Moyen-nement	Beau-coup	Énormément
<u>APTITUDES COGNITIVES PERÇUES PAR LE (LA) PATIENT(E)</u>						
CogPC1	J'ai été capable de me concentrer	0	1	2	3	4
CogPV1	J'ai été capable de trouver les mots que je voulais utiliser en parlant à quelqu'un	0	1	2	3	4
CogPM1	J'ai été capable de me souvenir de choses, comme de l'endroit où j'avais laissé mes clés ou mon portefeuille..	0	1	2	3	4
CogPM2	J'ai été capable de me souvenir de faire des choses, comme prendre mes médicaments ou acheter ce dont j'avais besoin	0	1	2	3	4
CogPF1	Je suis capable d'être attentif(-ive) et de garder le fil de ce que je suis en train de faire sans effort supplémentaire.....	0	1	2	3	4
CogPC H1	Mon esprit est aussi vif qu'il l'a toujours été	0	1	2	3	4
CogPC H2	Ma mémoire est aussi bonne qu'elle l'a toujours été	0	1	2	3	4
CogPM T1	Je suis capable de faire des allers-retours entre deux activités qui demandent de la réflexion	0	1	2	3	4
CogPM T2	Je suis capable de garder le fil de ce que je suis en train de faire, même si on m'interrompt.....	0	1	2	3	4

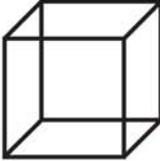
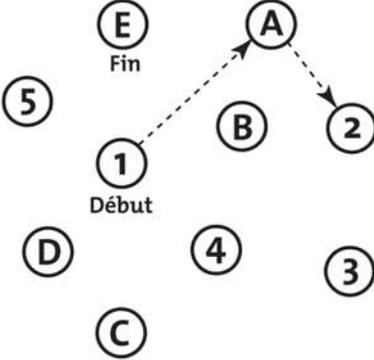
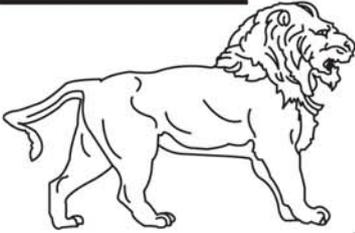
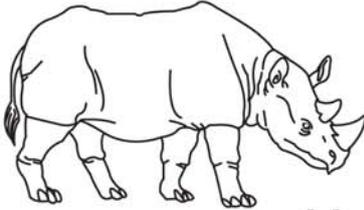
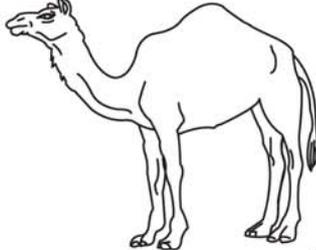
Veillez indiquer votre réponse en entourant un seul chiffre par ligne et en tenant compte des 7 derniers jours.

		Pas du tout	Un peu	Moyen-nement	Beau-coup	Énormément
<u>IMPACT SUR LA QUALITÉ DE VIE</u>						
CogQ35	Ces problèmes m'ont contrarié(e)	0	1	2	3	4
CogQ37	Ces problèmes ont perturbé ma capacité à travailler	0	1	2	3	4
CogQ38	Ces problèmes ont perturbé ma capacité à faire des choses que j'aime.....	0	1	2	3	4
CogQ41	Ces problèmes ont perturbé ma qualité de vie.....	0	1	2	3	4

ATU DE COHORTE - AYVAKYT
QUESTIONNAIRES SPÉCIFIQUES : EVALUATION DES FONCTIONS COGNITIVES

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)
 Version 7.1 **FRANÇAIS**

NOM : _____
 Scolarité : _____ Date de naissance : _____
 Sexe : _____ DATE : _____

VISUOSPATIAL / EXÉCUTIF				Copier le cube [] []	Dessiner HORLOGE (11 h 10 min) (3 points) [] [] [] Contour Chiffres Aiguilles	POINTS		
		[] []		[] [] [] Contour Chiffres Aiguilles		___/5		
DÉNOMINATION								
						___/3		
MÉMOIRE		Lire la liste de mots, le patient doit répéter. Faire 2 essais même si le 1er essai est réussi. Faire un rappel 5 min après.	VISAGE 1 ^{er} essai [] 2 ^{ème} essai []	VELOURS []	ÉGLISE []	MARGUERITE []	ROUGE []	Pas de point
ATTENTION		Lire la série de chiffres (1 chiffre/ sec.).	Le patient doit la répéter. [] 2 1 8 5 4 Le patient doit la répéter à l'envers. [] 7 4 2				___/2	
LANGAGE		Lire la série de lettres. Le patient doit taper de la main à chaque lettre A. Pas de point si 2 erreurs [] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB					___/1	
LANGAGE		Répéter : Le colibri a déposé ses œufs sur le sable . [] L'argument de l'avocat les a convaincus. []					___/2	
LANGAGE		Fluidité de langage. Nommer un maximum de mots commençant par la lettre «F» en 1 min [] _____ (N≥11 mots)					___/1	
ABSTRACTION		Similitude entre ex : banane - orange = fruit [] train - bicyclette [] montre - règle					___/2	
RAPPEL		Doit se souvenir des mots SANS INDICES	VISAGE []	VELOURS []	ÉGLISE []	MARGUERITE []	ROUGE []	Points pour rappel SANS INDICES seulement
Optionnel		Indice de catégorie []	[]	[]	[]	[]	[]	
Optionnel		Indice choix multiples []	[]	[]	[]	[]	[]	
ORIENTATION		[] Date	[] Mois	[] Année	[] Jour	[] Endroit	[] Ville	___/6
© Z.Nasreddine MD		www.mocatest.org		Normal ≥ 26 / 30		TOTAL		___/30
Administré par : _____		Ajouter 1 point si scolarité ≤ 12 ans						