

REGISTRE IMNOVID®

Protocole

Responsable du registre

Laboratoire Celgene

Tour EQHO
2 Avenue Gambetta
92066 Paris La Défense
Tél. N° Vert : 0800 881 328

Suivi du registre

Centre logistique : Société ICTA

11 rue du Bocage
21121 Fontaine les Dijon
Tél. N° vert : 0 800 009 220
Fax N° vert : 0 800 002 219



1 Registre Imnovid®	3
2 Abréviations et définitions	8
3 Introduction	9
3.1 Problématique de l'étude.....	9
4 Objectifs de l'étude	11
5 Méthodologie	11
5.1 Plan expérimental.....	11
6 Sélection des centres et des sujets	12
6.1 Sélection des centres.....	12
6.2 Sélection des sujets	13
7 Déroulement de l'étude	13
7.1 Recueil des données.....	13
7.2 Monitoring	13
7.3 Données recueillies	14
7.4 Contrôle qualité.....	14
8 Analyse statistique	15
8.1 Généralités	15
8.2 Saisie des données.....	15
8.3 Analyse descriptive	15
9 Considérations éthiques et légales	17
9.1 Information des sujets.....	17
9.2 Protection des données personnelles.....	17
9.3 Soumission des documents de l'étude, des éventuels amendements et du contrat d'étude	17
9.4 Amendement(s) à la méthodologie du registre et approbation de(des) l'amendement(s)	17
9.6 Archivage	18
10 Documentation et utilisation des résultats de l'étude	19
10.1 Utilisation des résultats de l'étude.....	19
11 ANNEXE 1 : Information des patients	20
12 Bibliographie	22

1.1 Titre de l'étude

Registre Imnovid®

1.2 Numéro et Date de version

Version V12 – septembre 2017

1.3 Promoteur

Celgene

1.4 Rationnel

Pour assurer la prise en charge des patients lourdement prétraités disposant de peu d'options thérapeutiques, un nouvel immuno-modulateur, le pomalidomide a été approuvé par l'EMA en août 2013 sous le nom commercial Imnovid®. Le pomalidomide est indiqué, en association avec la dexaméthasone, dans le traitement du myélome multiple en rechute et réfractaire chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins deux traitements antérieurs comportant le lénalidomide et le bortézomib et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement.

L'efficacité et la sécurité du pomalidomide en association avec la dexaméthasone ont été évaluées dans une étude de phase III multicentrique randomisée en ouvert (CC-4047-MM-003). Au cours de cette étude, le traitement par pomalidomide plus dexaméthasone à faible dose (POM + DEX) a été comparé à la dexaméthasone à dose élevée en monothérapie (DEX) chez 455 patients adultes présentant un myélome multiple en rechute et réfractaire qui avaient reçu au moins deux traitements antérieurs comportant le lénalidomide et le bortézomib et dont la maladie avait progressé pendant le dernier traitement. La survie sans progression, qui était le critère principal d'évaluation, a été meilleure dans le groupe pomalidomide en association comparée à la dexaméthasone à fortes doses (15,7 versus 8 semaines ; HR : 0,45 ; IC 95% [0,35-0,59] p < 0,001).

La tolérance a été comparable entre les 2 groupes. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sous pomalidomide dans les études cliniques ont été des troubles hématologiques et du système lymphatique tels que : anémie, neutropénie et thrombopénie. Il a également été rapporté des troubles généraux et des anomalies au site d'administration dont fatigue, pyrexie et œdème périphérique ainsi que des infections et infestations. Les effets indésirables ont eu tendance à survenir plus fréquemment au cours des deux premiers cycles de traitement par le pomalidomide. Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquemment rapportés ont été des affections hématologiques et du système lymphatique, dont neutropénie (41,7 %), anémie (27 %) et thrombopénie (20,7 %) ; des infections et infestations dont pneumonie (9 %) et des troubles généraux et des anomalies au site d'administration dont fatigue

(4,7 %), pyrexie (3 %) et œdème périphérique (1,3 %). L'effet indésirable grave le plus fréquemment rapporté a été la pneumonie (9,3 %). Les autres effets indésirables graves rapportés ont été la neutropénie fébrile (4,0%), la neutropénie (2,0 %), la thrombopénie (1,7 %) et des événements thrombo-emboliques veineux (1,7 %).

Compte tenu de son analogie avec le thalidomide et notamment des risques tératogènes attendus, le pomalidomide fait l'objet d'un Plan de Gestion des Risques européen avec des mesures de réduction des risques, en complément du suivi habituel de pharmacovigilance. Il comprend en particulier un Programme de Prévention de la Grossesse, la surveillance des autres risques liés à l'utilisation de ce médicament, et la diffusion d'outils d'information et d'éducation.

En France, en accord avec l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), le laboratoire a mis en place un registre national des patients traités par Imnovid® en décembre 2013, visant à mesurer l'efficacité du plan de réduction des risques et du Programme de Prévention de la Grossesse et réaliser un suivi dans les conditions réelles d'utilisation du produit.

1.5 Objectifs

L'objectif principal de ce registre est :

- Documenter le suivi du Programme de Prévention de la Grossesse d'Imnovid® et des conditions de prescription et de délivrance du médicament.

L'objectif secondaire est :

- Décrire les conditions réelles d'utilisation d'Imnovid® ;

L'analyse des informations issues de ce registre permettra de définir, le cas échéant, les actions correctrices adaptées qui seront à mener pour garantir la sécurité d'utilisation du produit y compris par une communication adaptée vers les prescripteurs et les pharmaciens.

1.6 Schéma général de l'étude

Il s'agit d'un registre exhaustif qui sera mené dans tous les établissements hospitaliers prescrivant ou dispensant Imnovid®.

Pour chaque patient recevant le traitement par Imnovid®, une fiche initiale de recueil sera renseignée par le médecin prescripteur, transmise au patient avec l'ordonnance et les mesures additionnelles de réduction des risques (carnet patient, accord de soins). Le patient se chargera de la transmission à la pharmacie hospitalière. Cette fiche initiale de recueil comportera des données permettant d'identifier directement le prescripteur et sa spécialité, la pharmacie dispensatrice, l'indication thérapeutique, la dose prescrite, la catégorie du patient au regard du Programme de Prévention de la Grossesse.

Le pharmacien complètera la partie pharmacien et faxera la fiche au centre logistique.

Une fiche de suivi destinée uniquement aux femmes en âge de procréer permettra à chaque consultation d'évaluer le suivi du PPG.

Les patients seront suivis dans le cadre de leur prise en charge habituelle.

Cette enquête, strictement observationnelle, ne modifie pas la relation médecin-patient, ni la prise en charge ou le suivi des patients. Les médecins restent libres de leurs prescriptions et des modalités de suivi, aucun acte ni examen particulier n'est demandé.

1.7 Population d'étude

Chaque prescripteur d'Imnovid® et chaque pharmacien délivrant Imnovid® devront suivre dans le registre Imnovid® tous les patients répondant aux critères d'inclusion et de non inclusion soit :

Critères d'inclusion

Tous les patients pour lesquels Imnovid® est prescrit sont éligibles pour participer.

Critères de non-inclusion

Les patients recevant Imnovid® dans le cadre d'une recherche biomédicale telle que définie aux articles L 1121-1 et suivants du Code de la Santé Publique seront exclus de ce registre.

Chaque prescripteur d'Imnovid® et chaque pharmacien délivrant Imnovid® devront assurer l'inclusion et le remplissage de la fiche d'initiation pour tous les patients ainsi que le remplissage de la fiche mensuelle de suivi pour les femmes en âges de procréer.

Nombre de sujets attendus

Les patients entrent dans le registre à partir du moment où Imnovid® leur est prescrit, le nombre de sujets attendus est ainsi estimé entre 700 et 1 300 patients par an.

1.8 Données recueillies

Les données collectées seront les suivantes :

A l'initiation du traitement

- Fiche initiale

A compléter par le médecin prescripteur pour tous les patients recevant une première prescription d'Imnovid® :

- Nom et spécialité du prescripteur
- Attestation de réception et de prise de connaissance des outils du PGR
- Date de la visite
- Initiales du patient (1^{ère} du nom et du prénom)
- Date de naissance (mois année)
- Sexe et Catégorie du patient au regard du PPG
- Méthode de contraception pour les femmes en âge de procréer
- Date de mise en place de la contraception
- Information faite au patient sur le PGR
- Accord de soins (et de contraception) signé par le patient
- **Indication thérapeutique** du médicament
- Traitements antérieurs
- Posologie du traitement
- Prescription concomitante de dexaméthasone
- Prescription concomitante d'une prophylaxie anti-thrombotique
- Date de la prescription
- Date, signature du prescripteur et tampon du service hospitalier

Fiche transmise par le patient au pharmacien

A compléter par le pharmacien avec les éléments suivants et à transmettre par fax (version papier) au centre logistique par le pharmacien pour tous les patients lors de la première délivrance :

- Nom du Pharmacien
- Attestation de réception et de prise de connaissance des mesures additionnelles du PGR
- Vérification du carnet patient
- Vérification de la signature de l'accord de soin
- Réalisation du dernier test de grossesse si patiente en âge de procréer. Si oui, date et résultat
- Date de la délivrance d'Imnovid®
- Date, signature et tampon du Pharmacien

Tous les mois pour les femmes en âge de procréer :

- Fiche de suivi

A compléter par le médecin prescripteur à chaque prescription d'Imnovid® pour les femmes en âge de procréer :

- Date de la visite
- Initiales patient (1^{ère} du nom et du prénom)
- Date de naissance (mois année)
- **Contraception (changement ; si oui, nouvelle méthode)**
- Date de la prescription
- Date, signature et tampon du service hospitalier

Il est mentionné dans la fiche qu'en cas de survenue d'effet indésirable, le médecin prescripteur doit rapporter les effets indésirables au CRPV avec une fiche CERFA, conformément à la réglementation en vigueur.

Fiche transmise par le patient au pharmacien

A compléter par le pharmacien avec les éléments suivants et à transmettre par fax (version papier) au centre logistique par le pharmacien pour tous les patients à chaque délivrance :

- Vérification du carnet patient
- Vérification de la réalisation du dernier test de grossesse. Si oui, date et résultat
- Date de délivrance d'Imnovid®
- Date, signature et tampon du pharmacien

1.9 Gestion et analyse des données

Les résultats feront l'objet de rapports périodiques et d'une synthèse, adressés tous les trois mois à l'ANSM et au CRPV en charge du suivi national d'Imnovid®.

La périodicité de ces rapports sera revue en fonction des résultats du registre.

L'ANSM a donné son accord pour la diffusion, auprès des prescripteurs et pharmaciens des centres, des données de bon usage et de sécurité issues du Registre sous la forme de synthèses. Ainsi une synthèse à l'échelle nationale est diffusée annuellement et une synthèse à l'échelle locale peut être transmise sur demande.

1.10 Calendrier

Il n'est pas prévu de limiter la durée de l'étude. Cette durée pourrait être reconsidérée par les autorités de santé en fonction des résultats.

1.11 Bibliographie

1. Estimation nationale issue d'une modélisation des données d'incidence observées jusqu'en 2006 : « Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011 » ; fiche Myélome multiple et maladies immunoprolifératives. INVS
<http://www.invs.sante.fr/fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2011/Projection-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-en-2011>
2. Pulte D, Gondos A, Brenner H. Improvement in survival of older adults with multiple myeloma: results of an updated period analysis of SEER data. *The Oncologist* 2011;16:1600-1603.
3. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*. 2008 ; 111: 2516-20.
4. Grosclaude P, Remontet L, Belot A, Danzon A, Rasamimanana Cerf N, Bossard N. Survie des personnes atteintes de cancer en France 1989-2007 : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Accessible à l'adresse : http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=8758.
5. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2013;88(3):225-35. doi: 10.1002/ajh.23390.
6. RCP Imnovid® Celgene.

1.12 Démarches réglementaires

Il s'agit d'un registre ne modifiant pas la prise en charge médicale habituelle des sujets entrant dans ce registre, ne portant pas atteinte à leur intégrité physique ou psychique. Dans ces conditions, ce registre ne s'inscrit pas dans le champ d'application des articles L.1121-1 et suivants du Code de la Santé Publique.

La méthodologie de ce registre prévoit le recueil de données indirectement nominatives concernant les sujets.

L'étude sera conduite conformément à la loi « Informatique et Libertés » relative au traitement de données nominatives dans le domaine de la santé (loi n°2004-801 du 06 août 2004 modifiant la loi du 06 janvier 1978). Cette étude a été autorisée par la CNIL (décision DR-2014-059) en date du 22 février 2014.



2. ABRÉVIATIONS ET DÉFINITIONS

2.1 Abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
CCTIRS : Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé
CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
EMA : European Medicines Agency (Agence européenne des médicaments)
FDA : Food and Drug Administration
IMWG : International Myeloma Working Group
INCA : Institut National du Cancer
MARR : Mesures Additionnelles de Réduction des Risques
PGR : Plan de Gestion des Risques
PPG : Programme de Prévention de la Grossesse

2.2 Définitions

Critères de l'International Myeloma Working Group (IMWG) : se référer à la publication Kyle RA 2009, traduit dans le Guide « Myélome Multiple » - ALD n°30.



3. INTRODUCTION

3.1 Problématique de l'étude

Imnovid® est indiqué, en association avec la dexaméthasone, dans le traitement du myélome multiple en rechute et réfractaire chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins deux traitements antérieurs comportant le lénalidomide et le bortézomib et dont la maladie a progressé pendant le dernier traitement (AMM du 05 août 2013).

En date du 20 avril 2015, une lettre a été adressée aux professionnels de santé, sous l'autorité de l'ANSM, afin de leur communiquer de nouvelles informations de sécurité importantes concernant les risques d'hépatotoxicité grave, de pneumopathie intestitielle diffuse et d'insuffisance cardiaque pendant le traitement par Innovid®.

En date du 22 avril 2016, une lettre a été adressée aux professionnels de santé, en accord avec l'ANSM, afin de leur communiquer de nouvelles informations de sécurité importantes concernant les risques de réactivation du virus de l'hépatite B pendant le traitement par Innovid®.

En dehors des activités habituelles de pharmacovigilance, compte tenu de la tératogénicité d'Imnovid® du fait de son analogie avec le thalidomide, et de ses risques avérés d'effets indésirables (myélosuppression, accidents thrombo-emboliques), des mesures additionnelles de surveillance et de réduction des risques ont été mises en place dans le cadre du Plan de Gestion des Risques pour ce médicament. Il comprend en particulier un Programme de Prévention de la Grossesse, la surveillance des autres risques liés à l'utilisation de ce médicament, la mise en place d'un registre exhaustif des prescriptions et la diffusion d'outils d'information et d'éducation. Celgene doit s'assurer que toutes les conditions ou les restrictions en vue d'une utilisation sûre et efficace du médicament décrites ci-dessous sont mises en œuvre.

Ce Plan de Gestion des Risques comprend notamment :

- Un **Programme de Prévention de la Grossesse** concernant la tératogénicité du pomalidomide et un **plan de réduction des risques avec la gestion des effets indésirables**.
En effet, le pomalidomide ne doit pas être pris pendant la grossesse car un effet tératogène est attendu. Le pomalidomide est structuellement proche du thalidomide. Le thalidomide est un tératogène humain connu qui provoque des anomalies congénitales graves, potentiellement létales, chez l'enfant à naître. Chez le rat et le lapin, le pomalidomide a été tératogène lorsqu'il a été administré pendant la phase d'organogenèse majeure.
Les femmes en âge de procréer traitées par Innovid® doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant 4 semaines avant le traitement par Innovid®, pendant le traitement et pendant 4 semaines après la fin du traitement, même en cas d'interruption du traitement. De plus, elles doivent effectuer un test de grossesse tous les mois dans les trois jours précédant la prescription

mensuelle d'Imnovid®. Le prescripteur doit reporter systématiquement la date et les résultats des tests de grossesse dans le carnet de suivi de la patiente. La délivrance d'Imnovid® devra avoir lieu au plus tard 7 jours après la prescription et au vu du carnet de suivi complété.

- La mise en place au niveau national d'un **système de distribution contrôlée** (accusé de réception, définition des prescripteurs autorisés et pharmacies de rétrocession).
- **L'information des médecins susceptibles de prescrire Innovid® et des pharmaciens susceptibles de délivrer Innovid® :**
 - Guide d'information pour les professionnels de santé
 - « Carnet patient » pour les patients
 - Carte d'information destinée aux patients dans le carnet patient
 - Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), notice et étiquetage.
- La **mise en place d'un registre national** afin d'évaluer l'efficacité des mesures prises ainsi que la nature des prescriptions en faisant un recueil de données détaillées, au travers de fiches d'initiation pour l'ensemble des patients et de fiches de suivi pour les femmes en âge de procréer.

Ainsi en France, en concertation avec l'ANSM, le laboratoire Celgene met en place ce registre pour Innovid® visant à mesurer l'efficacité du plan de réduction des risques et du Programme de Prévention de la Grossesse et réaliser un suivi des conditions réelles d'utilisation du produit. Il sera possible ainsi de disposer de données plus complètes correspondant à la prise en charge réelle du patient.

Seront notamment documentés, au travers des fiches d'initiation/de suivi :

- L'attestation que les professionnels de santé ont pris connaissance des mesures additionnelles du PGR Innovid® ainsi que la confirmation que le patient a été informé et a compris les risques, particulièrement le risque tératogène, la surveillance et les contraintes particulières du traitement par Innovid®.
- Les indications des prescriptions d'Imnovid® en pratique clinique.
- Le suivi du Programme de Prévention de la Grossesse d'Imnovid® et des conditions de prescription et délivrance.
- Le suivi des conditions réelles d'utilisation du produit.

Dans le cadre de ce registre, pour chaque patient, le prescripteur devra compléter une fiche initiale de recueil lors de la toute première prescription ainsi qu'une fiche de suivi à chaque visite pour les femmes en âge de procréer. Les pharmaciens hospitaliers assureront la transmission immédiate au centre logistique, de chaque fiche initiale de recueil, complétée par lui lors de la première délivrance du médicament, ainsi que chaque fiche de suivi complétée pour les femmes en âge de procréer de façon mensuelle.

La possibilité de partager ces données avec l'ensemble des acteurs de santé, les Autorités de tutelles (ANSM, HAS, CEPS et professionnels de la Santé) est aussi un objectif de ce registre.



4. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

L'objectif principal de ce registre est de :

- Documenter le suivi du Programme de Prévention de la Grossesse d'Imnovid® et des conditions de prescription et de délivrance du médicament.

L'objectif secondaire de ce registre est de :

- Décrire les conditions réelles d'utilisation d'Imnovid®.

L'analyse des informations issues de ce registre permettra de définir, le cas échéant, les actions correctrices adaptées qui seront à mener pour garantir la sécurité d'utilisation du produit y compris par une communication adaptée vers les prescripteurs et les pharmaciens.



5. MÉTHODOLOGIE

5.1 Plan expérimental

Il s'agit d'un registre exhaustif qui sera mené dans tous les établissements hospitaliers prescrivant ou dispensant Innovid®.

Pour chaque patient recevant le traitement par Innovid®, une fiche initiale de recueil sera renseignée par le médecin prescripteur, transmise au patient avec l'ordonnance et les MARR (carnet patient, accord de soins). Le patient se chargera de la transmission à la pharmacie hospitalière. Cette fiche initiale de recueil comportera des données permettant d'identifier directement le prescripteur et sa spécialité, la pharmacie dispensatrice, l'indication thérapeutique, la dose prescrite, la catégorie du patient au regard du PPG.

Une fiche de suivi destinée aux femmes en âge de procréer permettra à chaque consultation d'évaluer le suivi du PGR.



6. SÉLECTION DES CENTRES ET DES SUJETS

6.1 Sélection des centres

Les centres concernés correspondent à tous les centres dans lesquels sont identifiés des médecins autorisés à prescrire Imnovid® ou des pharmaciens potentiels dispensateurs.

Au cas où l'établissement aurait plusieurs sites, disposant chacun d'une Pharmacie à Usage Intérieur différente, chaque site sera contacté et considéré comme un centre indépendant.

Le laboratoire Celgene prévoit un ensemble de mesures visant à s'assurer de la bonne mise en place et implémentation de ce registre :

- Les fiches de recueil initiales et de suivis sont jointes aux outils pédagogiques du Plan de Gestion des Risques d'Imnovid® et sont envoyées aux professionnels de santé à chaque mise à jour.
- Chaque pharmacie hospitalière devra accuser réception des outils pédagogiques en renvoyant l'accusé de réception (AR) fourni dans le Kit par fax auprès du centre logistique du registre Imnovid®.

La réception de l'AR par le centre logistique permet la première commande du médicament.

Chaque médecin accuse également réception du kit lors du remplissage de la fiche initiale du registre en complétant les questions suivantes :

- J'atteste avoir reçu le kit.
- J'ai pris connaissance des mesures additionnelles du PGR Imnovid®.
- Les modalités de recueil d'informations sont explicitées dans les outils pédagogiques du Plan des Gestion des Risques d'Imnovid®.
- Tout au long de l'étude, une synthèse des données recueillies sera proposée à l'ANSM tous les 3 mois par le laboratoire Celgene pour validation de l'information vers les pharmaciens et les prescripteurs enregistrés afin de **faire un suivi des conditions réelles d'utilisation d'Imnovid®**.
- Toute nouvelle pharmacie hospitalière, identifiée au moment d'une commande d'Imnovid®, reçoit l'information et la documentation nécessaires sur l'étude en même temps que les outils pédagogiques du Plan de Gestion des Risques d'Imnovid® dont elle doit accuser réception.
- Les prescripteurs reçoivent l'information et la documentation nécessaires sur le registre en même temps que les outils pédagogiques du Plan de Gestion des Risques d'Imnovid®.

6.2 Sélection des sujets

6.2.1 Méthode de sélection des sujets

Chaque prescripteur d'Imnovid® et chaque pharmacien délivrant Imnovid® devront inclure dans le registre Imnovid® tous les patients répondant aux critères d'inclusion et de non inclusion, soit :

Critère d'inclusion :

Tous les patients pour lesquels Imnovid® est prescrit après la date de commercialisation sont éligibles pour participer.

Critère de non inclusion :

Les patients recevant Imnovid® dans le cadre d'une recherche biomédicale telle que définie aux articles L 1121-1 et suivants du Code de la Santé Publique sont exclus de ce registre.

Chaque prescripteur d'Imnovid® et chaque pharmacien délivrant Imnovid® **doivent assurer le suivi des femmes en âge de procréer à chaque consultation.**



7. DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE

7.1 Recueil des données

Les centres incluront tous les patients répondant aux critères d'inclusion et de non inclusion.

- Pour tout nouveau patient, la fiche initiale de traitement sera immédiatement renvoyée au centre logistique lors de la 1^{ère} délivrance.
- A chaque consultation, une fiche de suivi sera **complétée mensuellement pour les femmes en âge de procréer**. Ces fiches seront immédiatement adressées au centre logistique lors de chaque dispensation ultérieure.

7.2 Monitoring

Un monitoring à distance du recueil d'informations sera réalisé par le centre logistique, avec relance des centres si besoin.

Pour des raisons pratiques, ce monitoring ne pourra être efficace que si les remontées d'information des centres sont réalisées en temps réel (FAX pour la version papier), c'est-à-dire au fur et à mesure de l'inclusion des patients éligibles.

En cas de données manquantes concernant les données patients (initiales, date de naissance, sexe), l'indication thérapeutique pour tout patient, la date et le résultat du test de grossesse pour les femmes en âge de procréer, une relance (écrite, ou par téléphone pour les données concernant les femmes en âge de procréer) auprès des pharmacies et des prescripteurs sera effectuée dès réception de la fiche initiale de recueil.



8. ANALYSE STATISTIQUE

Une identification des patientes en âge de procréer sera faite et une attention particulière sera portée sur le suivi de ces patientes.

- Un bilan concernant le nombre et la qualité des fiches (en version papier) sera fait mensuellement afin de prendre rapidement les mesures nécessaires
- En cas de difficultés, les équipes Celgene seront disponibles pour renforcer le respect du Plan de Gestion des Risques.

7.3 Données recueillies

Un nombre restreint d'informations à compléter dans les fiches de recueil a été retenu de façon à limiter le temps passé par les médecins et les pharmaciens. Les données collectées sont décrites au paragraphe 1.8.

7.4 Contrôle qualité

Tout centre n'ayant pas retourné de fiche de recueil dans un délai maximum d'un mois suivant son ouverture (première commande d'Imnovid® après mise à disposition commerciale) sera relancé.

La liste des centres ayant rempli et renvoyé des fiches sera mensuellement comparée à la liste des centres ayant commandé Imnovid®. Un tableau de bord des retours de fiches sera tenu par pharmacie et par mois ainsi qu'un suivi des femmes en âge de procréer.

Pour les centres ne dépendant pas d'une pharmacie centrale, un tableau de bord des délivrances sera tenu par centre et par mois. Un tableau de bord similaire sera maintenu pour les pharmacies centrales.

8.1 Généralités

Les résultats feront l'objet de rapports périodiques et d'une synthèse tous les trois mois transmis à l'ANSM et au CRPV en charge du suivi national d'Imnovid®.

La périodicité de ces rapports sera revue en fonction des résultats du registre.

L'ANSM a donné son accord pour la diffusion, auprès des prescripteurs et pharmaciens des centres, des données de bon usage et de sécurité issues du Registre sous la forme de synthèses. Ainsi une synthèse à l'échelle nationale est diffusée annuellement et une synthèse à l'échelle locale peut être transmise sur demande.

8.2 Saisie des données

Une double saisie des fiches papier avec vérification des observations recueillies sera réalisée. Cette procédure permet de limiter le pourcentage d'erreurs de saisie à moins de 0,02%.

8.3 Analyse descriptive

Les données seront analysées et feront l'objet de **bilans trimestriels cumulés**.

Ces bilans fourniront une analyse descriptive des données, en présentant les éléments suivants :

- Nombre de kits envoyés
- Nombre d'AR de kits d'informations reçus
- Nombre de pharmacies enregistrées
- Nombre de pharmacies ayant commandé dans le mois,
- Nombre et spécialité des prescripteurs détectés avec les fiches
- Nombre et pourcentages de patients en fonction des indications thérapeutiques

Des analyses descriptives seront réalisées pour les populations suivantes :

- Population générale du registre
- Sous-populations pré-identifiées :
 - Patients bénéficiant d'Imnovid® pour la première fois à la date de l'inclusion dans le registre
 - Hommes
 - Femmes en âge de procréer
 - Femmes dans l'impossibilité de procréer

Une analyse descriptive sera effectuée à partir des fiches d'initiation pour l'ensemble des patients inclus dans le registre et à partir des fiches de suivi pour les femmes en âge de procréer sur les données suivantes :



9. CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES ET LÉGALES

- Analyse de la population :
 - Sexe
 - Age : catégories
 - Traitements antérieurs
- Analyse du respect du PGR :
 - Connaissance des outils du PGR
 - Information faite aux patients et leur compréhension
 - Accord de soins et de contraception signé
- Analyse du schéma thérapeutique :
 - Indication
 - Posologie d'Imnovid®
 - Utilisation de dexaméthasone
 - Traitements prophylactiques associés
- Des analyses descriptives supplémentaires seront effectuées pour les patientes en âge de procréer :
 - Nombre de femmes en âge de procréer détectées avec les fiches initiales de recueil
 - Analyse des méthodes de contraception
 - Analyse du suivi des tests de grossesse au regard des délais et résultats par rapport à ce qui est prévu dans le Programme de Prévention de la Grossesse.

En effet, même si idéalement les tests de grossesse doivent avoir lieu le même jour que la prescription et la délivrance, il est admis un délai maximum de 3 jours entre la date du test de grossesse et la date de la prescription et un délai de 7 jours entre la date de la prescription et la date de la délivrance.

9.1 Information des sujets

Ce registre prévoit le recueil de données nominatives (directement ou indirectement) au sens de la loi « Informatique et Libertés ».

De ce fait, et conformément à cette loi, le sujet sera informé par le professionnel de santé et avant d'entrer dans l'étude, sous une forme compréhensible par lui, de la nature, de l'objectif et des conséquences possibles de l'étude, du recueil des données nominatives (directement ou indirectement), ainsi que de l'existence d'un traitement automatisé de ces données, des finalités de ce recueil et de son droit d'accès et de rectifications. Un formulaire d'information (annexe) sera remis à chaque centre et devra être remis aux patients inclus. Ce formulaire contiendra tous les éléments requis par la loi française.

9.2 Protection des données personnelles

9.2.1 Concernant le sujet

Le nom des sujets ne sera pas transmis au promoteur, ni à son centre logistique. Les fiches de recueil comporteront les initiales des patients et leur date de naissance. Les données des sujets seront maintenues par les responsables de l'étude dans une base de données informatique conformément aux obligations définies par la loi « Informatique et Libertés ». Seules des données anonymes et résumées seront communiquées dans le cadre de l'analyse statistique.

9.3 Soumission des documents de l'étude, des éventuels amendements et du contrat d'étude

Avant le début de l'étude, la méthodologie du registre, les fiches de recueil et tous les autres documents utiles ont été soumis aux autorités compétentes, conformément à la Loi Française, et notamment, l'avis du CCTIRS (Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en Matière de Recherche dans le Domaine de la Santé), ainsi que l'autorisation de la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) ont été obtenus pour permettre l'initiation de ce registre.

Toutes les obligations éthiques et réglementaires ont été respectées avant le traitement des données de ce registre.

9.4 Amendement(s) à la méthodologie du registre et approbation de(des) l'amendement(s)

Ni les professionnels de santé ni le promoteur ne modifieront la méthodologie du registre sans obtenir l'accord écrit de l'ANSM, ainsi que celui du promoteur pour les professionnels de santé. Après le

début du registre, les amendements ne devront être faits que dans des cas exceptionnels. Les modifications deviendront alors partie intégrante de la méthodologie du registre.

Tout amendement à la méthodologie de l'enquête, suite notamment à une décision de santé publique qui modifierait les conditions de réalisation de l'étude, sera soumis aux autorités compétentes conformément à la loi française, si nécessaire.

9.5 Archivage

Les documents du registre doivent être archivés par le pharmacien observateur jusqu'à ce que la destruction de ces documents soit autorisée par le laboratoire Celgene.



10. DOCUMENTATION ET UTILISATION DES RÉSULTATS DE L'ÉTUDE

10.1 Utilisation des résultats de l'étude

L'analyse des informations issues de ce registre permettra de s'assurer du respect des conditions de prescription et de délivrance d'Imnovid® notamment vis-à-vis du Programme de Prévention de la Grossesse, ainsi que de décrire les conditions réelles d'utilisation d'Imnovid® dans le but de définir, le cas échéant, les actions correctrices adaptées qui seront à mener pour assurer la sécurité d'utilisation du produit.

Toutes les informations relatives à ce registre et non encore publiées, sont confidentielles et demeurent la seule propriété du promoteur. Les professionnels de santé s'engagent à n'utiliser ces informations que pour la conduite du registre et pour aucun autre motif, sauf accord préalable écrit du promoteur.

Tous les documents fournis par le promoteur aux professionnels de santé et les fiches de recueil complétées sont la seule et unique propriété du promoteur.

Les modalités selon lesquelles les publications éventuelles seront écrites, seront définies par le promoteur.



11. ANNEXE 1 : INFORMATION DES PATIENTS

Lettre d'information

Madame, Monsieur,

A la demande de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité des Médicaments) en charge du contrôle du bon usage des médicaments, cet hôpital participe à un registre destiné à évaluer l'utilisation d'Imnovid®, médicament qui vous a été prescrit par votre médecin. Ce médicament fait l'objet d'un Plan de Gestion des Risques et il est obligatoire de s'assurer de son efficacité.

Le laboratoire Celgene qui commercialise le médicament coordonne ce registre dont les objectifs sont :

- recueillir les indications des prescriptions d'Imnovid® afin de voir quelles maladies sont traitées avec ce médicament ;
- s'assurer du respect du « Programme de Prévention de la Grossesse » d'Imnovid® car aucune femme enceinte ou susceptible de le devenir ne doit être exposée à ce médicament (Imnovid® peut provoquer des malformations congénitales graves, potentiellement mortelles chez un enfant à naître lorsque la mère y est exposée pendant la grossesse).

Ce registre doit permettre de surveiller et au besoin d'agir afin d'assurer la sécurité d'usage d'Imnovid® en France.

Les données recueillies seront traitées avec un respect total de la confidentialité des informations. Lors du recueil d'information et de l'analyse, vous serez identifié uniquement sur les fiches de recueil par vos initiales et votre date de naissance (mois année). Votre identité ne sera donc connue que par le médecin et le pharmacien. Aucune exploitation des données ne mentionnera de situations individuelles.

ASPECTS LÉGAUX

Conformément à la réglementation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés toute information personnelle vous concernant obtenue au cours de cette étude sera traitée de manière confidentielle ; les données enregistrées au cours de l'étude vous concernant seront seulement identifiées par votre date de naissance et vos initiales.

Les données vous concernant, enregistrées à l'occasion de cette étude, feront l'objet d'un traitement informatisé par le centre logistique pour le compte du laboratoire Celgene. Ce centre logistique est une société indépendante spécialisée dans le domaine médical (épidémiologie, recherche clinique, suivi de la mise à disposition de médicaments).

Conformément à la loi Informatique et Libertés du 6 janvier 1978 modifiée, vous pourrez exercer votre droit d'accès au traitement de données personnelles indirectement nominatives, tel que décrit ci-dessus auprès du pharmacien du centre qui vous a délivré le médicament ou le médecin qui vous a prescrit le médicament.

Vous pourrez exercer votre droit de rectification auprès des mêmes professionnels de santé.

En raison du caractère obligatoire du Plan de Gestion des Risques mentionné ci-dessus tel qu'associé au médicament Imnovid® qui vous a été prescrit et dispensé, vous ne pouvez exercer votre droit d'opposition.



12. BIBLIOGRAPHIE

1. Estimation nationale issue d'une modélisation des données d'incidence observées jusqu'en 2006 : « Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011 » ; fiche Myélome multiple et maladies immunoprolifératives. INVS
<http://www.invs.sante.fr/fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2011/Projection-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-en-2011>
2. Pulte D, Gondos A, Brenner H. Improvement in survival of older adults with multiple myeloma: results of an updated period analysis of SEER data. The Oncologist 2011;16:1600-1603.)
3. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. Blood. 2008 ; 111: 2516–20.
4. Grosclaude P, Remontet L, Belot A, Danzon A, Rasamimanana Cerf N, Bossard N. Survie des personnes atteintes de cancer en France 1989-2007 : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Accessible à l'adresse :
http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=8758
5. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol 2013;88(3):225-35. doi: 10.1002/ajh.23390.
6. RCP Imnovid® Celgene.



RMP/IMN/17001A - Septembre 2017 © Celgene Corporation