

ATU NOMINATIVE

PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE ET DE RECUEIL D'INFORMATIONS

POMALIDOMIDE CELGENE 1, 2, 3 et 4 mg, gélules

<p>Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) Demeb/Espec</p> <p>Unité ATU</p> <p>143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex</p> <p>Tél : 33 (0)1 55 87 36 11 Fax: 33 (0)1 55 87 36 12 mail : atu@afssaps.sante.fr</p>	<p>Cellule ATU Celgene - Société ICTA</p> <p>11 rue du Bocage 21121 Fontaine-les-Dijon</p> <p>☎ 0800.009.220 ☎ 0800.002.219</p>
---	--

Table des matières

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	4
2	ASPECTS REGLEMENTAIRES	4
2.1	Information des patients	4
2.2	Information des médecins prescripteurs et des pharmaciens d'établissement de santé ...	4
2.3	Information des Centres Régionaux de Pharmacovigilance et des Centres Anti-Poison...	4
3	INFORMATION THERAPEUTIQUE	5
4	MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS.....	5
4.1	Rôle du médecin hospitalier prescripteur.....	5
4.1.1	Formalités pour l'obtention d'une ATU nominative	5
4.1.2	Suivi médical des patients.....	5
4.1.3	Arrêt de traitement	6
4.2	Rôle du pharmacien d'établissement de santé	6
4.3	Rôle de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps)	7
4.4	Rôle du laboratoire Celgene	7
5	PHARMACOVIGILANCE	8
5.1	Rôle des professionnels de santé	8
5.1.1	Qui déclare?	8
5.1.2	Que déclarer?.....	8
5.1.3	Comment déclarer ?.....	8
5.1.4	A qui déclarer	9
5.1.5	Quand déclarer ?	9
5.2	Rôle du laboratoire Celgene	9
5.2.1	Transmission immédiate à l'Afssaps des effets indésirables graves (inattendus et/ou attendus) dont Celgene a connaissance.....	9
5.2.2	Transmission des rapports périodiques de synthèse.....	9
5.3	Rôle de l'Afssaps	9
5.4	Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national	10
	ANNEXES.....	11
	Annexe A : Note d'information thérapeutique destinée au prescripteur	12
	Annexe B : Note d'information destinée au patient	22
	<u>Annexe C</u> : Formulaire de demande d'ATU nominative : Cerfa n°10058-02	29
	Annexe D : Accord de soins et de contraception	30
	Annexes E	34
	PLANNING DES VISITES : TABLEAU RECAPITULATIF	35
	FICHE DE DEMANDE INITIALE DE TRAITEMENT	38
	FICHE D'INITIATION DE TRAITEMENT	41
	FICHES DE SUIVI TRIMESTRIEL DE TRAITEMENT POUR LES HOMMES ET LES FEMMES NON SUSCEPTIBLES DE PROCREER	43
	FICHE DE SUIVI MENSUEL DE TRAITEMENT POUR LES FEMMES SUSCEPTIBLES DE PROCREER	49
	FICHE D'ARRET DE TRAITEMENT.....	58
	FICHE DE DECLARATION D'EFFET INDESIRABLE	60
	FICHE DE SIGNALEMENT DE GROSSESSE.....	63

1 INTRODUCTION

1.1 Le médicament

Le pomalidomide est un immunomodulateur en cours de développement, structurellement proche du thalidomide.

Les études cliniques suivantes ont été conduites ou sont encore en cours afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de pomalidomide dans le myélome multiple :

- Une étude de phase I (CC-4047-1398/132) menée par Celgene a été conduite chez 30 sujets volontaires sains au Royaume-Uni. Ces volontaires sains ont reçu des doses de 1, 5, 10, 25 et 50 mg de pomalidomide et l'évaluation a porté sur les critères de sécurité et de tolérance. Dans cette étude, le Pomalidomide Celgene a montré un profil de sécurité acceptable et une bonne tolérance à toutes les doses.

- Une étude de phase Ib (CDC-407-00-001) menée par Celgene a été conduite au Royaume-Uni chez 45 patients atteints de myélome multiple réfractaire ou en rechute : 24 patients traités à 1, 2, 5 et 10 mg/jour en continu (cycles de 28 jours) et une dose recommandée pour la phase II de 2mg/jour ; une deuxième cohorte de 21 patients a reçu pomalidomide à 1, 2, 5 et 10 mg un jour sur deux.

- Une étude de phase Ib/II (CC 4047-MM-002) a également été conduite par Celgene aux USA et au Canada afin de déterminer la dose maximale tolérée (DMT) de pomalidomide seul 21 jours sur 28 (a DMT a été déterminée à 4 mg) et l'efficacité et la tolérance de pomalidomide seul (21 jours sur 28) et en association avec dexaméthasone chez les patients atteints de myélome en rechute et réfractaire aux traitements (ayant reçu précédemment lénalidomide et bortézomib).

- Une autre étude de phase II conduite par la Mayo Clinic aux USA est en cours afin d'estimer l'efficacité de pomalidomide, chez les patients ayant un myélome multiple réfractaire ou en rechute, à la dose de 2 mg/jour en continu (cycle de 28 jours) en association à une faible dose de dexaméthasone, 40 mg/semaine.

- En France, une étude de phase II conduite par l'Intergroupe Français du Myélome (IFM) est actuellement en cours pour déterminer le taux de réponse à l'association pomalidomide / dexaméthasone chez des patients atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire et n'ayant pas préalablement obtenu au moins une réponse partielle au bortézomib et au lénalidomide. Deux bras de traitements : pomalidomide 4mg/jour 21 jours sur 28 et 4mg/jour 28 jours sur 28 sont testés.

- En France également, une étude de phase III (CC-4047-MM-003) internationale menée par Celgene est en cours. Le but de cette étude multicentrique, randomisée, en ouvert, est de comparer l'efficacité et la tolérance du pomalidomide en combinaison avec la dexaméthasone faible dose versus la dexaméthasone haute dose chez des patients atteints de myélome multiple réfractaire ou récidivant.

1.2 Autorisation temporaire d'utilisation

1.2.1 Généralités

L'ATU dite "nominative" permet, avant l'obtention de l'AMM, une mise à disposition exceptionnelle de certains médicaments lorsqu'ils répondent aux critères de l'article L.5121-12 b) du Code de la Santé Publique (CSP) c'est-à-dire lorsque les conditions suivantes sont réunies :

- Ils sont destinés à traiter des patients nommément désignés qui ne peuvent participer à une recherche biomédicale ;
- Ils sont destinés à traiter des maladies graves ou rares ;
- Il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché ;
- L'efficacité et la sécurité du médicament sont présumées en l'état des connaissances scientifiques ;
- Le médicament est susceptible de présenter un bénéfice réel.

L'ATU nominative est autorisée, pour une durée limitée, par l'Afssaps, à la demande du médecin prescripteur et est subordonnée par l'Afssaps à la mise en place d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT).

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 suspendue ou retirée si les conditions prévues ci-dessus ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

1.2.2 Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations

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'Afssaps, notamment en matière de pharmacovigilance. C'est pourquoi cette ATU nominative est accompagnée d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations, établi par l'Afssaps en concertation avec le laboratoire Celgene.

Ce protocole d'utilisation thérapeutique apporte l'information pertinente sur l'utilisation de ce médicament afin d'en assurer un meilleur usage.

Il décrit les éléments suivants :

- Les aspects réglementaires et les modalités d'information des patients sur le médicament et sur l'ATU (cf. Chapitre 2) ;
- Une note d'information thérapeutique dans le cadre des ATU nominatives (cf. Chapitre 3) ;
- Les modalités pratiques de prescription et de délivrance du médicament (cf. Chapitre 4) ;
- Les modalités de suivi des patients et de recueil des données (cf. Chapitre 4) et les dispositions en matière de pharmacovigilance (cf. Chapitre 5).

Un exemplaire de ce protocole est remis à chacun des médecins prescripteurs qui en fait la demande, aux pharmaciens d'établissements de santé dispensateurs du produit ainsi qu'aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et aux Centres Anti-Poison (CAP). Il est, par ailleurs, disponible sur le site Internet de l'Afssaps (www.afssaps.fr).

Le laboratoire Celgene a l'obligation de transmettre à l'Afssaps, tous les 3 mois un rapport de synthèse sur cette ATU comportant l'ensemble des données recueillies notamment :

- La répartition géographique des demandes ;
- Les caractéristiques des patients traités ;
- Les modalités effectives d'utilisation du médicament ;
- Les données 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'Afssaps, sera transmis par le laboratoire aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ayant dispensé le médicament ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information.

2 ASPECTS REGLEMENTAIRES

2.1 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 sur le médicament et sur les modalités de la procédure de mise à disposition. Une note d'information destinée au patient (Annexe B) lui sera 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, la montrer à tout médecin consulté et signer également l'accord de soins et de contraception.

2.2 Information des médecins prescripteurs et des pharmaciens d'établissement de santé

Un exemplaire du PUT est remis par Celgene aux médecins prescripteurs qui en font la demande et aux pharmaciens concernés avant toute initiation de traitement.

2.3 Information des Centres Régionaux de Pharmacovigilance et des Centres Anti-Poison

Un exemplaire de ce PUT est remis par Celgene à l'ensemble des CRPV et des CAP avant toute initiation de traitement.

3 INFORMATION THERAPEUTIQUE

Dans le cadre de l'ATU, une note d'information destinée aux prescripteurs est jointe en Annexe A.

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

Dans le cadre de l'ATU, POMALIDOMIDE CELGENE, gélules est soumis à prescription hospitalière.

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

4.1 Rôle du médecin hospitalier prescripteur

Un tableau récapitulatif du calendrier de suivi est joint en annexe (cf Annexes E).

4.1.1 Formalités pour l'obtention d'une ATU nominative

Tout médecin hospitalier souhaitant prescrire POMALIDOMIDE CELGENE, gélules dans le cadre d'une ATU doit faire une demande préalable de ce PUT auprès du laboratoire Celgene.

Celgene adresse le PUT en retour au prescripteur et au pharmacien de l'établissement.

Pour initier la demande d'autorisation nominative, le médecin devra retourner dûment remplis :

- Le formulaire Cerfa n°10058-02 de demande d'ATU nominative (cf. Annexe C) ;
- La fiche de demande initiale de traitement (cf. Annexes E).

Ces fiches sont adressées par le pharmacien de l'établissement de santé à l'attention de :

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
Demeb/Espec
Unité ATU
143-147 boulevard Anatole France
93285 Saint Denis Cedex
Fax : 01.55.87.36.12 Tél. : 01.55.87.36.11
mail : atu@afssaps.sante.fr

Après avoir pris connaissance de la demande, et après évaluation, l'Afssaps envoie au prescripteur et au pharmacien un avis favorable avec les initiales du patient ainsi que le numéro d'autorisation de l'ATU nominative ou, le cas échéant, un avis défavorable dûment motivé.

4.1.2 Suivi médical des patients

4.1.2.1 Visite d'initiation de traitement

Après avoir obtenu l'avis favorable de l'Afssaps, le médecin hospitalier prescripteur planifie une visite d'initiation de traitement à la date à laquelle le médicament sera disponible auprès de la pharmacie hospitalière.

Lors de cette visite d'initiation de traitement, le médecin hospitalier prescripteur :

- vérifie l'absence d'une contre-indication au traitement,
- remet au patient ou à son représentant légal ou à la personne de confiance qu'il a désignée la note d'information destinée au patient (cf. Annexe B),
- 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,
- établit une ordonnance de POMALIDOMIDE CELGENE, gélules,
- informe, si possible, le médecin traitant du patient,
- remplit la fiche d'initiation de traitement (cf Annexes E).

Cette fiche est faxée par le pharmacien de l'établissement de santé à l'attention de :

Cellule ATU Celgene - Société ICTA

**11 rue du Bocage
21121 Fontaine-les-Dijon
France**

☎ 0800.009.220

📠 0800.002.219

4.1.2.2 Visites de suivi

À échéance de l'ATU nominative, si le médecin prescripteur désire poursuivre le traitement, il devra remplir :

- Une fiche de suivi médical (cf. Annexes E) ;
- Un formulaire Cerfa n°10058-02 de demande d'ATU nominative (cf. Annexe C).

Ces fiches sont adressées par le pharmacien de l'établissement de santé à l'attention de :

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

DEMEB - Espec

Unité ATU

143-147 Bd Anatole France - 93285 Saint Denis Cedex

tel : 33 (0)1 55 87 36 11

fax: 33 (0)1 55 87 36 12

mail : atu@afssaps.sante.fr

Après avoir pris connaissance de la demande, et comme pour la demande initiale, l'Afssaps adressera au prescripteur et au pharmacien un avis favorable (nouvelle autorisation) avec les initiales du patient ainsi qu'un nouveau numéro d'autorisation d'ATU nominative ou, le cas échéant, un avis défavorable de renouvellement dûment motivé.

4.1.3 Arrêt de traitement

En cas d'arrêt de traitement, celui-ci devra être signalé à Celgene à l'aide de la fiche d'arrêt de traitement (cf. Annexes E). 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 :

Cellule ATU Celgene - Société ICTA

**11 rue du Bocage
21121 Fontaine-les-Dijon
France**

☎ 0800.009.220 / 📠 0800.002.219

4.2 Rôle du pharmacien d'établissement de santé

Lorsqu'un médecin hospitalier réalise une demande de PUT de POMALIDOMIDE CELGENE, gélules, le pharmacien de son établissement en reçoit systématiquement un exemplaire. Les fiches de déclaration d'effets indésirables doivent lui permettre de déclarer au laboratoire tout effet indésirable qui lui serait rapporté lors de la dispensation.

Pour chaque patient, le pharmacien doit s'assurer qu'il dispose d'une ATU nominative de l'Afssaps valide avant toute dispensation de POMALIDOMIDE CELGENE, gélules.

Pour les femmes susceptibles de procréer, le pharmacien vérifie que l'ordonnance indique la date du test de grossesse par dosage des hCG plasmatiques, et ne délivre Pomalidomide Celgene, gélules que si le traitement peut être débuté dans les 7 jours suivant le test.

Les gélules non utilisées doivent être récupérées par le médecin ou par le pharmacien.

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

Lors de la première demande d'ATU, le pharmacien d'établissement de santé doit adresser la commande de médicament au laboratoire Celgene accompagnée d'une copie de l'ATU et d'une copie de la fiche de demande initiale de traitement (cf. Annexes E).

Pour tout renouvellement, le pharmacien hospitalier devra joindre à sa commande, la copie de l'ATU (renouvellement) et une copie de la fiche de suivi (cf. Annexes E).

L'expédition de POMALIDOMIDE CELGENE, gélules par le laboratoire Celgene sera conditionnée à la réception de ces documents.

Toutes les commandes devront être adressées à :

Cellule ATU Celgene - Société ICTA
11 rue du Bocage
21121 Fontaine-les-Dijon
France
☎ 0800.009.220 / 📠 0800.002.219

4.3 Rôle de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps)

L'Afssaps a mis en place avec Celgene ce protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations.

Le rôle de l'Afssaps réside en l'évaluation, puis l'octroi ou le refus des ATU nominatives de POMALIDOMIDE CELGENE, gélules. Cela s'applique pour les demandes initiales mais aussi pour les demandes de renouvellement.

L'Afssaps évaluera tous les 3 mois le rapport de synthèse de l'ATU réalisé par Celgene. Après validation par l'Afssaps, un résumé de ces rapports sera transmis tous les 3 mois par Celgene aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ayant dispensé le médicament ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information.

4.4 Rôle du laboratoire Celgene

Celgene fournit un exemplaire de ce protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations aux médecins qui en font la demande et pharmaciens concernés exerçant dans un établissement de santé public ou privé ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information

Celgene honore les commandes de médicaments émanant des pharmaciens dans les conditions suivantes :

- 1- Pour une première commande pour tout nouveau patient, la commande est honorée sur la base de la réception des documents suivants :
 - a. Le bon de commande,
 - b. La copie de l'ATU octroyée,
 - c. La copie de la fiche de demande initiale de traitement dûment complétée (cf. Annexes E).

- 2- Pour les éventuelles commandes intermédiaires dans le cas où la première commande est faite pour un mois de traitement alors que l'ATU est octroyée pour une durée supérieure, la commande est honorée sur la base de la réception des documents suivants :
 - a. Le bon de commande,
 - b. La copie de l'ATU octroyée.

- 3- Pour une ATU renouvelée par l'Afssaps, la commande est honorée sur la base de la réception des documents suivants :
 - a. Le bon de commande,
 - b. La copie de l'ATU nouvellement octroyée,
 - c. La copie de la dernière fiche de suivi médical dûment complétée (cf. Annexes E).

La Cellule ATU Celgene:

- collecte toutes les informations recueillies dans le cadre du PUT, notamment les informations de pharmacovigilance et respecte les obligations réglementaires de pharmacovigilance,
- partage les informations de pharmacovigilance avec le CRPV de Nice chargé du suivi national de POMALIDOMIDE CELGENE, gélules,

- analyse toutes les informations recueillies et transmet un rapport, tous les 3 mois, à l'Afssaps ainsi qu'au CRPV en charge du suivi national,
- diffuse, tous les 3 mois, le résumé de ces rapports validé par l'Afssaps aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information.

5 PHARMACOVIGILANCE

5.1 Rôle des professionnels de santé

5.1.1 Qui déclare?

Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou un effet inattendu et susceptible d'être dû au médicament en ATU, qu'il l'ait ou non prescrit, et tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou d'un effet inattendu et susceptible d'être dû au médicament en ATU qu'il a délivré doit en faire la déclaration immédiate. Tout professionnel de santé ayant fait la même constatation peut également notifier.

5.1.2 Que déclarer?

- les effets indésirables graves (attendus ou inattendus)
- les effets indésirables inattendus (graves ou non)

En outre, il est vivement recommandé de déclarer :

- tout cas de surdosage ;
- toute exposition au cours de la grossesse ou de l'allaitement ;
- tout autre effet ou situation ayant une conséquence néfaste, potentielle ou avérée pour la santé ;
- toute observation de perte d'efficacité (notamment avec les vaccins, les contraceptifs ou les médicaments destinés au traitement de maladies mettant en jeu le pronostic vital...) ;
- tout effet jugé pertinent de déclarer.

Aux termes de l'article R.5121-153 du Code de la santé publique, les différentes définitions sont les suivantes :

EFFET INDÉSIRABLE

Réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit.

EFFET INDÉSIRABLE GRAVE

Effet indésirable létal ou susceptible de mettre la vie en danger ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation ou se traduisant par une anomalie ou une malformation congénitale.

EFFET INDÉSIRABLE INATTENDU

Effet dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux définitions contenues dans la note d'information thérapeutique.

MESUSAGE :

Une utilisation non conforme aux recommandations décrites dans la note d'information thérapeutique.

ABUS :

Un usage excessif intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives.

5.1.3 Comment déclarer ?

La déclaration se fait à l'aide de la fiche de déclaration d'effets indésirables (cf Annexes E) en précisant toujours le numéro de l'ATU.

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

5.1.4 A qui déclarer

Déclarer à la cellule en charge de la pharmacovigilance de Celgene :

Cellule ATU Celgene - Société ICTA
11 rue du Bocage
21121 Fontaine-les-Dijon
France
☎ 0800.009.220 / 📠 0800.002.219

5.1.5 Quand déclarer ?

Immédiatement pour les effets indésirables graves ou inattendus et pour toute exposition au cours d'une grossesse.

Au décours de chacune des visites prévues par le PUT, dans les autres situations.

5.2 Rôle du laboratoire Celgene

Celgene collecte les informations de pharmacovigilance recueillies par les professionnels de santé et respecte les obligations réglementaires de pharmacovigilance.

5.2.1 Transmission immédiate à l'Afssaps des effets indésirables graves (inattendus et/ou attendus) dont Celgene a connaissance

Celgene a l'obligation de transmettre :

- tous les effets indésirables graves (inattendus et/ou attendus) survenus en France dont il a eu connaissance (à l'Afssaps et copie au CRPV de Nice)
- ainsi que tout effet indésirable grave et inattendu survenu dans un pays hors Union Européenne ayant été porté à sa connaissance.

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), Celgene contacte l'Afssaps sans délai et lui transmet tout document utile (unité ATU, unité de pharmacovigilance et unité essais cliniques de médicaments, le cas échéant).

5.2.2 Transmission des rapports périodiques de synthèse

Celgene établit tous les 3 mois un rapport de synthèse comprenant la description des modalités d'utilisation de POMALIDOMIDE CELGENE et une partie relative à la pharmacovigilance qui comprend l'ensemble des effets indésirables et toute information utile à l'évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'emploi de POMALIDOMIDE CELGENE.

Après validation par l'Afssaps, Celgene transmet tous les 3 mois le résumé de ce rapport aux médecins, aux pharmaciens concernés ainsi qu'à l'ensemble des CRPV et CAP.

5.3 Rôle de l'Afssaps

L'Afssaps prendra connaissance des informations qui lui sont transmises par Celgene ainsi que par le CRPV en charge du suivi national et prendra toute mesure utile de manière à assurer la sécurité des patients et le bon usage du médicament. L'Afssaps informe Celgene de tout effet indésirable grave qui lui aurait été notifié ou déclaré directement.

Par ailleurs, l'Afssaps valide le résumé des rapports périodiques de synthèse établis par Celgene avant sa diffusion par ce dernier.

5.4 Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national

Le CRPV de Nice a été désigné responsable du suivi national des effets indésirables rapportés avec POMALIDOMIDE CELGENE, gélules.

Il est destinataire (via Celgene) des effets indésirables graves transmis à l'Afssaps, des rapports périodiques de synthèse et exerce un rôle d'expert pour l'analyse de ces documents.

ANNEXES

Annexe A : Note d'information thérapeutique destinée au prescripteur

Annexe B : Note d'information destinée au patient

Annexe C : Formulaire de demande d'ATU nominative : Cerfa n°10058-02

Annexe D : Accord de soin et de contraception

Annexes E : Fiches de suivi médical :

- Planning des visites : tableau récapitulatif
- Fiche de demande initiale de traitement
- Fiche d'initiation de traitement (J0)
- Fiches de suivi
- Fiche d'arrêt de traitement
- Fiche de déclaration d'effet indésirable
- Fiche de signalement de grossesse

Annexe A : Note d'information thérapeutique destinée au prescripteur

ATU NOMINATIVE
Note d'information thérapeutique destinée au prescripteur

Avril 2011

Pomalidomide Celgene 1, 2, 3 et 4 mg, gélules

POMALIDOMIDE CELGENE est un nouvel immunomodulateur en cours de développement. Il est structurellement proche du thalidomide.

Compte tenu de la parenté chimique de pomalidomide avec thalidomide, et en l'état actuel des données, un effet tératogène de Pomalidomide Celgene, gélules est attendu. En conséquence, une surveillance particulière des patients équivalente à celle mise en place pour le thalidomide devra être observée.

1. Posologie et mode d'administration

a. Posologie :

La posologie initiale recommandée de POMALIDOMIDE CELGENE est de 4 mg par voie orale en une prise par jour pendant 21 jours consécutifs suivie d'une fenêtre thérapeutique d'une semaine correspondant à un cycle complet de 4 semaines soit 28 jours,

associé à

- la dexaméthasone à la dose de 40 mg/jour par voie orale aux jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle de 28 jours pour les patients d'âge ≤ 75 ans.

Pour les patients d'âge > 75 ans, la dose initiale de dexaméthasone est de 20 mg une fois par jour aux jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle de 28 jours.

b. Mode d'administration

Les gélules de POMALIDOMIDE CELGENE doivent être prises chaque jour environ à la même heure, 2 heures avant ou après le repas. Elles doivent être avalées sans les ouvrir, sans les mâcher avec un grand verre d'eau.

Utilisation chez l'enfant : la tolérance et l'efficacité de Pomalidomide Celgene, gélules n'ont pas été établies chez l'enfant

Insuffisance hépatique : la tolérance et l'efficacité de Pomalidomide Celgene, gélules n'ont pas été établies chez le patient insuffisant hépatique.

Insuffisance rénale : aucune étude clinique n'a été menée chez des patients présentant une insuffisance rénale.

c. Ajustements de la posologie recommandés en cas de survenue d'effet indésirable (EI) :

(La sévérité des EI sera évaluée selon la classification du National Cancer Institute (NCI CTCAE ; téléchargement : <http://ctep.info.nih.gov>).

Il est recommandé d'ajuster la posologie, comme indiqué ci-dessous, pour prendre en charge les effets indésirables tels que neutropénies ou thrombopénies de grade 3 ou 4, ou autres effets toxiques de grade 3 ou 4 jugés en rapport avec POMALIDOMIDE CELGENE.

La posologie de POMALIDOMIDE CELGENE sera adaptée par palier de 1 mg en fonction de la tolérance

PALIER DE DOSES DE POMALIDOMIDE CELGENE, GELULES	
Posologie initiale	4 mg par jour pendant 21 jours consécutifs, tous les 28 jours
Palier de dose 1	3 mg par jour pendant 21 jours consécutifs, tous les 28 jours
Palier de dose 2	2 mg par jour pendant 21 jours consécutifs, tous les 28 jours
Palier de dose 3	1 mg par jour pendant 21 jours consécutifs, tous les 28 jours

Le traitement doit être définitivement arrêté chez les malades qui ne tolèrent pas le palier de dose 3.

Les tableaux ci-dessous, résumant, à titre indicatif, la conduite à tenir en cas de survenue d'EI.

<p>En cas de Neutropénie</p>	<p>Si le taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) < 500/mm³ ou entre 500 et 1000/μL avec fièvre ≥ 38.5°: <u>Arrêt</u> du traitement, et contrôle NFS une fois par semaine.</p> <p>Dès que le taux de PNN redevient ≥ 1000/ mm³ :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si la neutropénie est isolée, reprise possible du traitement à la même posologie. L'utilisation d'un facteur de croissance hématopoïétique est possible. • Si la neutropénie est associée à une autre toxicité nécessitant une réduction de dose, reprise du traitement au palier inférieur.
<p>En cas de Thrombopénie</p>	<p>Si le taux de plaquettes <25.000/ mm³: <u>Arrêt</u> du traitement, et contrôle NFS une fois par semaine.</p> <p>Dès que le taux de plaquettes redevient ≥50.000/μL, reprise possible du traitement au palier inférieur.</p>

<p>Si EI de grade 4, de type :</p>	
<ul style="list-style-type: none"> - Bradycardie sinusale ou autre arythmie cardiaque, - Neuropathie, - Erythème multiforme, - Eruption non desquamante - Réaction allergique ou d'hypersensibilité - Thrombose veineuse profonde / embolie pulmonaire - Toxicité non hématologique et considérée comme étant liée au pomalidomide 	<p>Arrêt définitif du traitement.</p>
<ul style="list-style-type: none"> - Constipation 	<p><u>Arrêt</u> puis reprise au palier inférieur si résolution de l'EI.</p>

<p>Si EI de grade 3, de type :</p>	
<ul style="list-style-type: none"> - Bradycardie sinusale / ou autre arythmie cardiaque, - Neuropathie - Erythème multiforme - Eruption non desquamante - Réaction allergique ou d'hypersensibilité 	<p>Arrêt définitif du traitement.</p>
<ul style="list-style-type: none"> - Thrombose veineuse profonde / embolie pulmonaire 	<p>En cas de thrombose veineuse profonde / embolie pulmonaire et après instauration d'un traitement curatif, il sera laissé à l'appréciation du médecin hospitalier la reprise du traitement par POMALIDOMIDE CELGENE.</p>
<ul style="list-style-type: none"> - Toxicité non-hématologique et considérée comme étant liée au pomalidomide 	<p><u>Arrêt</u> puis reprise au palier inférieur si résolution de l'EI à un grade ≤ 2.</p>
<ul style="list-style-type: none"> - Hyperthyroïdie ou hypothyroïdie 	<p><u>Arrêt</u> puis reprise au palier inférieur si résolution de l'EI.</p>

<p>Si EI de grade 2 de type :</p>	
<ul style="list-style-type: none"> - Bradycardie sinusale / ou autre arythmie cardiaque - Neuropathie - Erythème multiforme - Eruption non desquamante - Réaction allergique ou d'hypersensibilité 	<p><u>Arrêt</u> puis reprise au palier inférieur si résolution de l'EI à un grade ≤ 1.</p>
<p>Si EI de type Rash desquamant</p>	<p>Arrêt définitif du traitement.</p>

2. Contre-indications

- Femmes enceintes
- Femmes susceptibles de procréer, en l'absence de moyen efficace de contraception complétée par le port du préservatif par le partenaire sexuel (cf. Mises en garde)
- Chez l'homme, tout rapport sexuel non protégé par le port du préservatif avec une femme enceinte ou susceptible de procréer est contre-indiqué pendant la durée du traitement et pendant les 28 jours qui suivent l'arrêt du traitement
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

3. Mises en garde spéciales et Précautions d'emploi

3.1- SURVEILLANCE PARTICULIERE CHEZ TOUS LES PATIENTS

Compte-tenu des données disponibles, une surveillance particulière des patients est nécessaire :

Avant de débuter le traitement, il est nécessaire de réaliser:

- o Un ECG,
- o Un dosage de TSH et T4 (si TSH anormale),
- o Un dosage de la créatininémie et calcul de la clairance,
- o Une Numération Formule Sanguine (NFS) avec numération plaquettaire
- o Un dosage des ALAT, ASAT, des phosphatases alcalines, urée et de la bilirubine totale
- o Un examen neurologique clinique et selon l'appréciation du médecin un examen électro-neurophysiologique
- o Une information des patients du risque thromboembolique et de la nécessité de consulter en urgence un médecin devant la survenue : d'une douleur thoracique, d'une dyspnée ou d'un œdème des membres inférieurs ou supérieurs. Chez les patients qui présentent des antécédents thromboemboliques, une surveillance accrue devra être observée (cf. Effets indésirables),
La prescription d'antithrombotiques en prophylaxie est recommandée, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque de thrombose supplémentaires. La décision de mettre en place des mesures prophylactiques antithrombotiques devra être prise au cas par cas en fonction des facteurs de risque sous-jacents propres à chaque patient.

Compte-tenu du profil de tolérance du POMALIDOMIDE CELGENE (cf. Effets indésirables), **le traitement ne doit pas être initié chez les patients présentant :**

- o un taux de polynucléaires neutrophiles $< 1000 /\text{mm}^3$ ou,
- o un taux de plaquettes $< 75000 /\text{mm}^3$ ou,
- o un taux d'hémoglobine $< 8,5 \text{ g/dL}$, ou,
- o une clairance de la créatinine $< 50 \text{ mL/min}$ ou,
- o ASAT ou ALAT sériques $\geq 3,0 \text{ X}$ la limite supérieure de la normale (LSN) ou,
- o une bilirubine totale $\geq 2,0 \text{ mg/dL}$,

En cours de traitement :

- o Surveillance attentive clinique et biologique, notamment du risque thromboembolique, avec réalisation d'un Doppler veineux en cas de suspicion de thrombose,
- o Il est recommandé d'effectuer un examen neurologique clinique tous les trois mois au minimum et un examen électro-neurophysiologique selon l'appréciation du médecin, à la recherche de signes d'appels d'une neuropathie. Ces troubles neurologiques seront recherchés avec d'autant plus de soins que le patient est porteur d'une neuropathie préexistante ou en cas d'association à d'autres médicaments ayant un potentiel neurotoxique,
- o NFS et taux plaquettaire au J1 : puis hebdomadaires le premier mois, toutes les 2 semaines durant le 2^e mois et tous les mois à partir du 3^e mois,
- o Dosage mensuel de créatinine et calcul de la clairance par la formule MDRD,
- o Dosages tous les 3 mois de : TSH, T4 (si TSH anormale), ALAT, ASAT, phosphatases alcalines, urée et bilirubine totale,
- o ECG tous les 3 mois,
- o Doppler veineux si suspicion de thrombose.

Compte-tenu du profil de tolérance de POMALIDOMIDE CELGENE, gélules, **il n'est pas recommandé de débiter un nouveau cycle de traitement au jour 1 si :**

- o le taux de polynucléaires neutrophiles < 1000 /mm³ ou,
- o le taux de plaquettes < 50 000 /mm³, ou,
- o la clairance de la créatinine < 50 mL/min.

3.2- SURVEILLANCE PARTICULIERE CHEZ L'HOMME et LA FEMME QUI N'EST PAS SUSCEPTIBLE DE PROCREER

Avant la prescription de Pomalidomide Celgene, gélules

- 1- Il est impératif d'informer tous les patients du risque tératogène si POMALIDOMIDE CELGENE, gélules est pris par des femmes enceintes, et de la surveillance et des contraintes particulières liées au traitement. Une note d'information ainsi que le document à remplir concernant l'accord de soins et de contraception seront remis à tous les patients.
- 2- En l'absence de données sur le passage du pomalidomide dans le sperme, **tout rapport sexuel avec une femme enceinte ou susceptible de procréer doit être protégé par le port d'un préservatif** pendant la durée du traitement et pendant les 28 jours qui suivent l'arrêt du traitement.

Première prescription de Pomalidomide Celgene, gélules

La première prescription de POMALIDOMIDE CELGENE, gélules ne peut se faire qu'après :

- 1- S'être assuré de la bonne compréhension par le patient des informations qui lui ont été délivrées oralement et par écrit sur le risque tératogène si les gélules sont prises par une femme enceinte et de la nécessité de rapports protégés.
- 2- Le recueil de l'accord de soins et de contraception signé par le patient ou par son représentant légal.

Surveillance au cours du traitement

A chaque consultation, il est impératif de rappeler au patient que les rapports sexuels avec des femmes enceintes ou susceptibles de procréer doivent être protégés par le port d'un préservatif.

En l'absence de données sur le passage de pomalidomide dans le sperme, aucun patient ne doit effectuer de don de sperme pendant toute la durée du traitement et pendant 28 jours après l'arrêt de celui-ci.

Fin de traitement

Tout rapport sexuel avec une femme enceinte ou susceptible de procréer doit être protégé par le port d'un préservatif pendant 28 jours après l'arrêt du traitement.

Il est indispensable de récupérer les gélules de traitement non utilisées.

3.3- SURVEILLANCE PARTICULIERE CHEZ LA FEMME SUSCEPTIBLE DE PROCREER:

Avant la prescription

1. Il est **impératif d'informer toutes les patientes** du risque tératogène et des conséquences en termes de contraception et de grossesse, ainsi que de la surveillance et des contraintes particulières liées au traitement. Une note d'information ainsi que le document à remplir concernant l'accord de soins et de contraception seront remis à toutes les femmes.
2. **Chez toute femme susceptible de procréer, une méthode efficace de contraception complétée par le port du préservatif par le partenaire sexuel doit obligatoirement être mise en place au moins un mois avant le début du traitement et poursuivie pendant toute la durée du traitement.**

Sont considérés comme efficaces les moyens de contraceptions suivants :

- implant contraceptif
- dispositif intra-utérin (DIU) au lévonorgestrel
- acétate de médroxyprogestérone retard
- stérilisation tubaire
- rapports sexuels exclusivement avec un partenaire vasectomisé ; la vasectomie doit avoir été confirmée par deux spermogrammes négatifs
- pilule progestative inhibant l'ovulation (c'est-à-dire désogestrel)

En raison de la possibilité d'échec de toute méthode contraceptive, et compte tenu du risque tératogène de ce médicament, une méthode additionnelle (préservatif) est requise.

Les seules exceptions à la mise en place d'une méthode efficace de contraception sont les cas de stérilité définitive et documentée de la patiente.

Toute patiente ou partenaire de patient est considérée comme susceptible de procréer, sauf si elle présente au moins l'un des critères suivants :

- âge \geq 50 ans et aménorrhée naturelle depuis au moins 1 an*
- ménopause précoce confirmée par un gynécologue spécialisé
- salpingo-ovariectomie bilatérale ou hystérectomie
- génotype XY, syndrome de Turner, agénésie utérine.

* L'aménorrhée faisant suite au traitement d'un cancer ne suffit pas à exclure un risque de grossesse.

3. Il est **impératif**, chez les femmes susceptibles de procréer, même en cas de contraception efficace, **de prescrire une recherche d'hCG plasmatiques**.

Cette recherche sera réalisée dans les trois jours qui précèdent la prescription de Pomalidomide Celgene, gélules.

Première prescription de Pomalidomide Celgene, gélules

1. La première prescription ne peut se faire qu'après :

- s'être assuré de la bonne compréhension par la patiente des informations qui lui ont été délivrées oralement et par écrit sur le risque tératogène et les conséquences en terme de contraception et de grossesse, ainsi que sur la nécessité du suivi,
- le recueil de l'accord de soins et de contraception signé par la patiente ou par son représentant légal,
- un mois de contraception bien suivie,
- un contrôle de la négativité du test sérologique qualitatif de grossesse datant de moins de 3 jours. Ce test sera réalisé le 2^{ème} ou 3^{ème} jour du cycle menstruel ou en cas de spanioménorrhée ou d'aménorrhée, dans les 3 jours qui précèdent la consultation.

2. La durée de prescription ne peut excéder 1 mois chez les femmes susceptibles de procréer,

3. La patiente susceptible de procréer doit être informée de la nécessité de débiter son traitement au plus tard 7 jours après la réalisation de la recherche d'hCG plasmatiques, si celle-ci est négative.

4. La délivrance par le pharmacien est limitée à 1 mois de traitement et ne sera effectuée par le pharmacien qu'après vérification que l'ordonnance précise la réalisation du test sérologique qualitatif de grossesse et que celui-ci date de moins de 7 jours.

Surveillance au cours du traitement

Chez les femmes susceptibles de procréer :

1. Tous les mois, il est impératif :

- de s'assurer du maintien de la méthode efficace de contraception complétée par le port du préservatif par le partenaire sexuel.
- de réaliser une recherche d'hCG plasmatiques afin de dépister au plus tôt une grossesse débutant malgré la contraception.

Ce test de grossesse sera réalisé dans les trois jours qui précèdent la consultation.

- de s'assurer de la négativité de ce test
2. La durée de prescription ne peut excéder 1 mois
 3. L'ordonnance mensuelle de renouvellement devra mentionner la date de la réalisation du test sérologique qualitatif de grossesse.
 4. La délivrance par le pharmacien ne sera effectuée qu'après vérification que l'ordonnance précise la réalisation du test sérologique qualitatif de grossesse et que celui-ci date de moins de 7 jours.

Fin de traitement

Il est nécessaire :

- de réaliser un contrôle du résultat négatif de la recherche d'hCG plasmatiques 8 jours après l'arrêt du traitement.
- de poursuivre la contraception complétée par le port du préservatif par le partenaire sexuel, pendant 4 semaines après l'arrêt de Pomalidomide Celgene, gélules. Une grossesse peut être envisagée dès le nouveau cycle qui suit l'arrêt du traitement (soit au moins 4 semaines après l'arrêt du traitement),
- de récupérer les gélules de traitement non utilisées.

En raison de la présence de pomalidomide dans le sang, **aucun patient, homme ou femme, ne doit effectuer de don de sang pendant toute la durée du traitement et pendant 8 jours après l'arrêt de celui-ci.**
Egalement, les femmes ne doivent pas donner des ovules pendant toute la durée du traitement et pendant 8 jours après l'arrêt de celui-ci, et les hommes ne doivent pas effectuer de don de sperme pendant toute la durée du traitement et pendant 28 jours après l'arrêt de celui-ci.

4. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Des études in vitro indiquent que pomalidomide ne modifie pas le cycle du cytochrome P450.

5. Grossesse et allaitement

GROSSESSE : Compte tenu de la parenté chimique de pomalidomide avec thalidomide, et en l'état actuel des données, un effet tératogène du Pomalidomide Celgene, gélules est attendu. En conséquence, la grossesse est une contre-indication au traitement par Pomalidomide Celgene, gélules. Ce traitement impose un moyen efficace de contraception : cf. Mises en garde.

En cas de survenue d'une grossesse chez une femme traitée par Pomalidomide Celgene, gélules ou chez la partenaire d'un homme traité par Pomalidomide Celgene, gélules le traitement doit être arrêté, la grossesse déclarée au Centre Régional de Pharmacovigilance et la patiente adressée à un médecin compétent en toxicologie du développement pour évaluation et conseil.

ALLAITEMENT : L'allaitement doit être arrêté pendant le traitement par Pomalidomide Celgene, gélules.

6. Effets indésirables

Les effets indésirables graves, considérés comme reliés au traitement par l'investigateur, observés au cours des études cliniques dont Celgene est le promoteur, portant sur 335 patients et enregistrés dans la base de pharmacovigilance de Celgene à la date du 10 mars 2010, sont décrits ci-dessous selon leur fréquence :

Fréquence des effets indésirables graves du Pomalidomide survenus lors des essais cliniques Celgene		
Classe de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique		
	Neutropénie fébrile**	Anémie (ou rare)
	Neutropénie	Eosinophilie
		Leucocytose
		Leucopénie
		Thrombocytopénie

Affections cardiaques		
		Bloc auriculo-ventriculaire du second degré
		Bradycardie
Affections gastro-intestinales		
		Diarrhée
		Perforation diverticulaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
		Asthénie
		Douleurs thoraciques
		Frissons
		Fatigue
		Pyrexie
Infections et infestations		
		Bronchite**
		Neutropénie infectieuse
		Abcès pharyngé
		Pneumonie*
		Infection à virus respiratoire syncytial
		Sepsis
Néoplasme bénin, malin et non spécifié (dont kyste et polype)		
		Myélome multiple
Affections du système nerveux		
		Ischémie cérébrale
		Accident vasculaire cérébral
		Convulsion
		Maux de tête
		Trouble de la mémoire
		Syncope
		Attaque ischémique transitoire
Affections psychiatriques		
		Syndrome de glissement
		Etat confusionnel
Affections du rein et des voies urinaires		
		Insuffisance rénale aiguë
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
		Dyspnée
		Hypoxie
		Infiltration pulmonaire
		Epanchement pleural
		Embolie pulmonaire
Affections vasculaires		
	Thrombose veineuse profonde	
		Thrombose

*Tous les événements rapportés sans spécification mais correspondant à une terminologie sont regroupés dans la terminologie sans spécification

**Fréquences des effets indésirables modifiées suite à la levée d'aveugle des rapports après le 10 mars 2010

Critères définis comme : Très fréquent : $\geq 10\%$; 2) Fréquent : $\geq 1\%$ et $< 10\%$; Termes utilisés référencés dans MedDRA

Il y a eu un événement de pneumonie sans spécification avec un syndrome spécifique d'infections et d'infestations regroupé avec pneumonie.

Les événements indésirables graves reliés et apparus pendant le traitement par pomalidomide lors d'études cliniques académiques, portant sur 415 patients et enregistrés dans la base de pharmacovigilance de Celgene à la date du 10 mars 2010 sont décrits ci-dessous selon leur fréquence. .

**Fréquence des effets indésirables graves du Pomalidomide
survenus lors des essais cliniques académiques**

Classe de système d'organes	Fréquent	Peu Fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique		
	Anémie	
		Neutropénie fébrile
		Anémie hémolytique
		Leucopénie
		Lymphopénie
		Neutropénie
		Pancytopenie
Affections hématologiques et du système lymphatique		
		Thrombocytopenie
Affections cardiaques		
		Infarctus aigu du myocarde
		Fibrillation auriculaire
Affections de l'oreille et du labyrinthe		
		Acouphènes
Affections gastro-intestinales		
		Diarrhée
		Hémorragie gastro-intestinale basse
		Nausées
		Vomissements
Troubles généraux		
		Décès
		Progression de la maladie
		Fatigue
		Pyrexie
Infections et infestations		
		Bronchite
		Phlegmon
		Septicémie à Escherichia coli
		Infection des voies urinaires à Escherichia coli
	Infection	
		Grippe
	Pneumonie	
		Syndrome infectieux
		Choc septique
		Infection des voies respiratoires supérieures
Investigations		
		Augmentation de l'aspartate aminotransférase
		Augmentation de la bilirubine sanguine
		Augmentation de la créatinine sanguine
		Diminution de l'hémoglobine
	Diminution du taux de neutrophiles	

		Diminution du taux de plaquettes
		Diminution du taux de globules blancs
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
		Déshydratation
		Hyperglycémie
		Hyperkaliémie
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)		
		Récidive de tumeur
		Progression de tumeur
Affections du système nerveux		
		Ataxie
		Hémorragie cérébrale
Affections du rein et des voies urinaires		
		Insuffisance rénale
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
		Insuffisance respiratoire aiguë
		Alvéolite allergique
		Hypoxie
		Pneumopathie interstitielle
		Infiltration pulmonaire
		Pneumopathie
		Embolie pulmonaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
		Rash
Affections vasculaires		
		Thrombose veineuse profonde

Critères définis de la manière suivante : Très fréquent : $\geq 10\%$; 2) Fréquent : $\geq 1\%$ et $< 10\%$; Les termes préconisés sont codés en utilisant la classification MedDRA.

VII. Conditions de conservation

Pomalidomide Celgene, gélules doit être conservé à une température ne dépassant pas 25°C.

VIII. Excipients :

Mannitol, amidon, fumarate de stéaryl de sodium, gélatine

Annexe B : Note d'information destinée au patient

Note destinée au patient

Dans le cas où le patient serait dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, celle-ci sera 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 (ATU)

Pomalidomide Celgene 1, 2, 3 et 4 mg, gélules

Votre médecin vous a proposé un traitement par POMALIDOMIDE CELGENE.

Cette note a pour but de vous informer afin de vous permettre d'accepter le traitement qui vous est proposé en toute connaissance de cause. Il est indispensable que vous lisiez attentivement la notice dont le texte est reproduit ci-après.

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

POMALIDOMIDE CELGENE est disponible dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative en vue de sa mise à disposition précoce en France avant sa mise sur le marché. Ce médicament n'ayant pas encore d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), son utilisation est soumise à une procédure de surveillance étroite par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps), concernant notamment les effets gênants qu'il peut provoquer.

Votre médecin pourra éventuellement être amené à interrompre ce traitement à tout moment, pour des raisons d'inefficacité ou d'intolérance.

Confidentialité

Votre médecin devra remplir des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur la sécurité d'emploi de POMALIDOMIDE CELGENE lors de votre traitement. Toutes ces informations confidentielles seront transmises au laboratoire Celgene 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 votre date de naissance. Les informations seront régulièrement transmises à l'Afssaps qui assure une surveillance nationale de l'utilisation de POMALIDOMIDE CELGENE avec l'aide du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Nice en charge du suivi national.

En application de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée dite loi « Informatique et Libertés », vous pouvez à tout moment avoir accès, par l'intermédiaire de votre médecin, aux informations informatisées vous concernant et vous pourrez user de votre droit de rectification auprès de lui.

Bien sûr, votre décision d'accepter un traitement par POMALIDOMIDE CELGENE est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez.

Notice destinée au patient

- **Ce médicament n'ayant pas encore d'Autorisation de Mise sur le marché (AMM), son utilisation est soumise à Autorisation Temporaire d'Utilisation et à une procédure de surveillance étroite par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps), concernant notamment les effets gênants qu'il peut provoquer.**
- **Lisez attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament : elle contient des informations importantes sur votre traitement.**
- **Si vous avez des questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin.**
- **Ce médicament vous a été personnellement prescrit.**
- **Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.**

Pomalidomide Celgene 1, 2, 3 et 4 mg, gélules

1. QU'EST-CE QUE POMALIDOMIDE CELGENE, GELULES ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ ?

POMALIDOMIDE CELGENE, gélules est un médicament appartenant à la classe des immunomodulateurs. Le principe actif de ce médicament est le pomalidomide. Chaque gélule contient 1 mg, 2 mg, 3mg ou 4mg de pomalidomide.

POMALIDOMIDE CELGENE, gélules contient aussi de la gélatine, du mannitol, de l'amidon et du fumarate de stéaryl de sodium.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAITRE AVANT DE PRENDRE POMALIDOMIDE CELGENE, GELULES ?

Ne prenez jamais POMALIDOMIDE CELGENE, gélules :

Pour les femmes :

- si vous êtes enceinte,
- si vous êtes susceptible d'être enceinte et que vous n'utilisez pas de méthode efficace de contraception pendant toute la durée du traitement (voir paragraphe « Grossesse et allaitement »).

Pour les hommes :

- si vous n'utilisez pas de préservatifs pour protéger tous vos rapports sexuels avec une femme enceinte ou susceptible d'être enceinte, et ceci pendant toute la durée du traitement et pendant les 28 jours qui suivent son arrêt.

Pour tous les patients, hommes ou femmes :

- si vous êtes allergique au pomalidomide ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament.

Prévenez votre médecin:

- si vous avez des antécédents de phlébite ou d'embolie pulmonaire,
- si vous avez ou avez eu des affections du foie ou du rein.

- MISES EN GARDE SPECIALES CONCERNANT TOUS LES PATIENTS : HOMME OU FEMME

*Avant le début du traitement, votre médecin pratiquera un examen clinique complet ainsi qu'un électrocardiogramme et un bilan biologique sanguin afin de s'assurer que vous pouvez être traité par POMALIDOMIDE CELGENE.

*Au cours du traitement, votre médecin sera amené à pratiquer régulièrement des prises de sang afin de surveiller votre taux de globules blancs, votre taux de plaquettes, votre fonction thyroïdienne ainsi que votre fonction rénale.

Ce médicament peut entraîner des troubles neurologiques, essentiellement des troubles sensitifs au niveau des jambes. C'est pourquoi votre médecin effectuera régulièrement un examen clinique neurologique.

Vous devez consulter immédiatement un médecin ou un service médical d'urgence en cas de douleur dans la poitrine, de difficultés à respirer, de gonflement des bras ou des jambes. En effet, ce médicament peut provoquer des phlébites et des embolies pulmonaires.

Demandez l'avis de votre médecin avant de prendre d'autres médicaments, même ceux obtenus sans ordonnance.

- MISES EN GARDE SPECIALES DESTINEES AUX FEMMES TRAITEES PAR LE POMALIDOMIDE CELGENE, GELULES:

Compte tenu de la parenté chimique du pomalidomide avec le thalidomide et en l'état actuel des données, un effet tératogène (entraînant des malformations chez le nouveau-né) de POMALIDOMIDE CELGENE, gélules est attendu.

De ce fait, une surveillance particulière est indispensable :

Avant la mise sous traitement, vous devez :

1) Obligatoirement suivre une méthode efficace de contraception depuis au moins un mois avant le début du traitement complétée par le port d'un préservatif par votre partenaire sexuel sauf en cas de ménopause documentée ou de stérilité confirmée par un médecin.

Votre médecin ne peut pas vous prescrire ce médicament si vous ne voulez pas ou ne pouvez pas suivre une des méthodes de contraception suivantes :

- implant contraceptif
- dispositif intra-utérin (stérilet) au lévonorgestrel
- acétate de médroxyprogestérone retard
- stérilisation tubaire
- rapports sexuels exclusivement avec un partenaire vasectomisé ; la vasectomie doit avoir été confirmée par deux spermogrammes négatifs
- pilule progestative inhibant l'ovulation (c'est-à-dire désogestrel)

En raison du risque de malformations graves et du risque d'échec même faible de ces méthodes de contraception, cette méthode efficace de contraception devra impérativement être complétée par le port d'un préservatif par votre partenaire sexuel.

2) Remplir et signer l'accord de soins et de contraception afin que votre médecin soit assuré que vous avez bien compris que :

- vous ne devez pas devenir enceinte pendant le traitement,
- il existe un risque de survenue de malformations de l'enfant à naître si vous étiez enceinte pendant le traitement,
- vous ne devez, en aucun cas, donner vos gélules ou conseiller ce traitement à une personne de votre entourage.

3) Faire un test sanguin de grossesse (recherche d'hCG dans le sang) si vous êtes susceptible d'être enceinte. Votre médecin doit vous prescrire ce test même en cas de contraception bien suivie. Il doit être négatif.

Il sera réalisé dans les 3 jours qui précèdent la consultation.

4) Débuter votre traitement au plus tard 7 jours après la réalisation du test de grossesse, si celui-ci est négatif.

Pendant le traitement, si vous êtes susceptible d'être enceinte, vous devez :

1) poursuivre votre contraception,

2) tous les mois, et malgré la poursuite de la méthode efficace de contraception complétée par le port d'un préservatif par votre partenaire sexuel, faire pratiquer le test sanguin de grossesse prescrit par votre médecin, ceci afin de dépister au plus tôt une grossesse débutante.

Il sera réalisé dans les 3 jours qui précèdent la consultation mensuelle.

En cas d'oubli de votre pilule contraceptive, avertissez le médecin qui vous a prescrit la contraception et relisez les conseils figurant sur ce document.

Si vous portez un stérilet ou un implant, avertissez votre médecin si vous constatez une modification du cycle, retard de règles ou autre, afin qu'il puisse vous prescrire un test de grossesse sanguin au moindre doute,

En cas de retard de règles, il faut impérativement avertir et consulter votre médecin.

En cas de test de grossesse positif, il faut impérativement avertir et consulter votre médecin qui vous orientera vers une consultation spécialisée.

Après l'arrêt du traitement, vous devez :

- 1) Continuer la méthode efficace de contraception complétée par le port d'un préservatif par votre partenaire sexuel, pendant les 4 semaines qui suivent l'arrêt du traitement.
- 2) Faire un test de grossesse une semaine après l'arrêt de Pomalidomide Celgene, gélules afin de s'assurer qu'une grossesse n'a pas débuté et consulter votre médecin dans les 3 jours qui suivent la réalisation de ce test.
- 3) Rapporter à votre médecin ou pharmacien hospitalier les gélules non utilisées.

- MISES EN GARDE SPECIALES CONCERNANT LES HOMMES TRAITES PAR LE POMALIDOMIDE CELGENE, GELULES :

Avant la mise sous traitement, vous devez :

Remplir et signer l'accord de soins et de contraception afin que votre médecin soit assuré que vous avez bien compris que :

- ce médicament risque de provoquer des malformations de l'enfant à naître s'il est pris par une femme enceinte,
- en raison du passage possible de pomalidomide dans le sperme, **tout rapport sexuel avec une femme enceinte ou susceptible d'être enceinte doit être protégé par le port d'un préservatif pendant toute la durée du traitement et pendant les 28 jours qui suivent l'arrêt du traitement**,
- vous ne devez, en aucun cas, donner vos gélules ou conseiller ce traitement à une personne de votre entourage.

Pendant le traitement, vous devez :

- protéger tout rapport sexuel, avec une femme enceinte ou susceptible d'être enceinte, par le port d'un préservatif.

Après l'arrêt du traitement, vous devez :

- continuer de protéger tout rapport sexuel avec une femme enceinte ou susceptible d'être enceinte pendant les 28 jours qui suivent l'arrêt du traitement,
- rapporter à votre médecin ou pharmacien hospitalier les gélules non utilisées.

En raison de la présence de pomalidomide dans le sang, **aucun patient, homme ou femme, ne doit effectuer de don de sang pendant toute la durée du traitement et pendant 8 jours après l'arrêt de celui-ci.**

Egalement, les femmes ne doivent pas donner des ovules pendant toute la durée du traitement et pendant 8 jours après l'arrêt de celui-ci, et les hommes ne doivent pas effectuer de don de sperme pendant toute la durée du traitement et pendant 28 jours après l'arrêt de celui-ci.

Grossesse et allaitement

Grossesse : Ce médicament est contre indiqué pendant la grossesse.

Allaitement : L'allaitement doit être arrêté pendant un traitement par Pomalidomide Celgene, gélules.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines :

Rien ne suggère que POMALIDOMIDE CELGENE, gélules diminue l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines mais si vous ressentez des étourdissements ou si vous êtes anormalement fatigué(e), soyez très vigilant(e) en conduisant ou en utilisant des machines et signalez-le à votre médecin.

4- COMMENT PRENDRE POMALIDOMIDE CELGENE, GÉLULES?

Votre médecin vous prescrira une dose qui convient à votre cas. Il est recommandé de prendre POMALIDOMIDE CELGENE, gélules une fois par jour, pendant 21 jours, suivis d'une période d'arrêt d'une semaine.

POMALIDOMIDE CELGENE, gélules sera associé à de la dexaméthasone à la dose de 40 mg/jour par voie orale aux jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle de 28 jours pour les patients d'âge ≤ 75 ans.

Pour les patients d'âge > 75 ans, la dose initiale de dexaméthasone sera de 20 mg une fois par jour aux jours 1, 8, 15 et 22 de chaque cycle de 28 jours.

Il est recommandé de prendre POMALIDOMIDE CELGENE, gélules de préférence à la même heure 2 heures avant ou après le repas. Les gélules doivent être avalées sans les ouvrir, sans les mâcher avec un grand verre d'eau.

Si vous avez pris plus de POMALIDOMIDE CELGENE, gélules que vous n'auriez dû :

Si vous avez accidentellement pris trop de gélules, avertissez-en immédiatement votre médecin. Vous pourriez avoir besoin de certains soins médicaux.

Si vous oubliez de prendre POMALIDOMIDE CELGENE, gélules

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre. Si vous avez oublié une prise, prenez la dose suivante comme prévu.

5- QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, Pomalidomide Celgene, gélules est susceptible d'entraîner des effets indésirables mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde..

Les effets indésirables les plus fréquents observés chez des patients ayant reçu du pomalidomide lors d'études cliniques sont :

- une diminution du nombre de leurs globules blancs neutrophiles (cellules luttant contre les infections) avec ou sans fièvre,
- des infections variées,
- la formation de caillots sanguins dans les veines (phlébite ou thrombose) dont le signe peut être une douleur dans un membre,
- une diminution des globules rouges (anémie) pouvant entraîner fatigue et faiblesse.

D'autres effets indésirables ont été observés plus rarement comme :

- des modifications de la formule sanguine telles qu'une modification du nombre des globules blancs (éosinophilie, leucocytose, leucopénie) ou du nombre de plaquettes (cellules qui contribuent à faire coaguler le sang) pouvant entraîner des saignements,
- des anomalies du fonctionnement cardiaque comme des troubles du rythme (bloc auriculo-ventriculaire ou fibrillation auriculaire), des bradycardies (ralentissement du rythme cardiaque), des infarctus du myocarde,
- des douleurs dans la poitrine ou des essoufflements pouvant être le signe de la migration d'un caillot sanguin dans les poumons (embolie pulmonaire),
- des troubles digestifs comme des diarrhées, des nausées et des vomissements, des perforations intestinales,
- des complications pulmonaires comme la présence de liquide dans les poumons ou dans la plèvre, des difficultés respiratoires et une oxygénation insuffisante des tissus,
- une fatigue importante, un malaise général,
- des convulsions, des maux de tête, des accidents cérébraux vasculaires pouvant être transitoires, des troubles de la mémoire, syncope, un état confusionnel, des problèmes d'équilibre ou de coordination,
- une altération de la fonction rénale,
- des éruptions cutanées,
- des anomalies biologiques.

Si vous remarquez des effets indésirables mentionnés ou non dans cette notice, veuillez en informer votre

médecin ou votre pharmacien.

De plus, **vous** devez **prévenir** votre **médecin** immédiatement ou consulter un service médical d'urgence si vous ressentez les symptômes suivants :

- Fièvre, frissons, mal de gorge, toux, aphtes ou autres symptômes d'infection,
- Saignement ou bleu, en l'absence de blessure,
- Douleur dans la poitrine ou la jambe,
- Essoufflement.

6- COMMENT CONSERVER POMALIDOMIDE CELGENE, GELULES ?

- Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne pas utiliser après la date de péremption inscrite sur la boîte.
- Pomalidomide Celgene, gélules doit être conservé à une température ne dépassant pas 25°C.

Annexe D : Accord de soins et de contraception

**ACCORD DE SOINS ET DE CONTRACEPTION DESTINE AUX
FEMMES SUSCEPTIBLES DE PROCREER TRAITEES PAR
POMALIDOMIDE CELGENE, GELULES**

DOCUMENT A REMPLIR ET A SIGNER

Le pomalidomide est un analogue du thalidomide. Le thalidomide est connu pour provoquer des malformations graves de l'enfant à naître lorsqu'il est pris par une femme enceinte.

En l'état actuel des connaissances, le risque qu'un traitement par Pomalidomide Celgene, gélules provoque des malformations graves de l'enfant à naître est attendu.

Il y a un risque d'avoir un enfant malformé si :

- vous êtes enceinte lorsque vous débutez le traitement par Pomalidomide Celgene, gélules,
- vous devenez enceinte pendant le traitement par Pomalidomide Celgene, gélules.

Ce médicament ne doit donc être utilisé qu'avec une méthode efficace de contraception associée au port du préservatif par votre partenaire sexuel.

Je soussignée Mme/Melle(*rayez la mention inutile*).....née le.....
certifie avoir été personnellement informée par le
Docteur..... (nom et adresse du médecin)

....., des risques liés au traitement par Pomalidomide Celgene, gélules

- 1 - Pomalidomide Celgene, gélules m'a été prescrit personnellement. Je comprends, qu'en aucun cas, je ne dois donner mes gélules à quelqu'un d'autre.
- 2 - Je comprends que je ne dois pas prendre Pomalidomide Celgene, gélules si je suis enceinte ou souhaite le devenir pendant le traitement en raison du risque de malformations de l'enfant à naître.
- 3 - Je comprends que je dois obligatoirement suivre une méthode efficace de contraception complétée par le port du préservatif par mon partenaire sexuel avant de commencer le traitement, pendant toute la durée du traitement et pendant les 4 semaines qui suivent l'arrêt du traitement.
- 4 - Je comprends que je dois effectuer un test sanguin de grossesse avant de commencer le traitement, tous les mois pendant le traitement et 8 jours après la fin du traitement.
- 5 - Je comprends que je ne dois pas effectuer de don de sang pendant toute la durée du traitement et pendant 8 jours après l'arrêt du traitement.
- 6 - Je comprends que je ne dois pas donner des ovules pendant toute la durée du traitement et pendant 8 jours après l'arrêt du traitement.
- 7 - Je comprends que je dois rapporter les gélules qui me resteraient à la fin de mon traitement.

Je souhaite être traitée par Pomalidomide Celgene, gélules et accepte de suivre les précautions d'emploi ci-dessus mentionnées.

Fait à

Le

Signature de la patiente

Pour les patientes mineures, signature des
titulaires de l'exercice de l'autorité parentale
Pour les patientes majeures protégées par la loi,
signature du représentant légal

**ACCORD DE SOINS ET DE CONTRACEPTION DESTINE AUX
HOMMES TRAITES PAR POMALIDOMIDE CELGENE, GELULES**

DOCUMENT A REMPLIR ET A SIGNER

Le pomalidomide est un analogue du thalidomide. Le thalidomide est connu pour provoquer des malformations graves de l'enfant à naître lorsqu'il est pris par une femme enceinte.

En raison du passage possible de Pomalidomide Celgene, gélules dans le sperme, tout rapport sexuel doit être protégé par le port d'un préservatif pendant toute la durée du traitement et pendant les 28 jours qui suivent l'arrêt du traitement.

Je soussigné Mr.....né le.....

certifie avoir été personnellement informé par le

Docteur..... (nom et adresse du médecin)

.....

....., des risques liés au traitement par Pomalidomide Celgene, gélules.

- 1 - Pomalidomide Celgene, gélules m'a été prescrit personnellement. Je comprends qu'en aucun cas, je ne dois donner mes gélules à quelqu'un d'autre.
- 2 - Je comprends que je ne dois pas avoir de relations sexuelles non protégées par le port d'un préservatif avec une femme enceinte ou susceptible d'être enceinte pendant toute la durée du traitement et pendant les 28 jours qui suivent l'arrêt du traitement.
- 3 - Je comprends que je ne dois pas effectuer de don de sperme pendant toute la durée du traitement et pendant 28 jours après l'arrêt de mon traitement
- 4 - Je comprends que je ne dois pas effectuer de don de sang pendant toute la durée du traitement et pendant 8 jours après l'arrêt du traitement.
- 5 - Je comprends que je dois rapporter les gélules qui me resteraient à la fin de mon traitement.

Je souhaite être traité par Pomalidomide Celgene, gélules et accepte de suivre les précautions d'emploi ci-dessus mentionnées.

Fait à

Le

Signature du patient

Pour les patients mineurs, signature des titulaires
de l'exercice de l'autorité parentale
Pour les patients majeurs protégés par la loi
signature du représentant légal

**ACCORD DE SOINS ET DE CONTRACEPTION DESTINE AUX
FEMMES NON SUSCEPTIBLES DE PROCREER TRAITEES PAR
POMALIDOMIDE CELGENE, GELULES**

DOCUMENT A REMPLIR ET A SIGNER

Le pomalidomide est un analogue du thalidomide. Le thalidomide est connu pour provoquer des malformations graves de l'enfant à naître lorsqu'il est pris par une femme enceinte.

Je soussignée Mme/Mlle (*rayez la mention inutile*).....née le.....
certifie avoir été personnellement informée par le
Docteur..... (nom et adresse du médecin)
.....
....., des risques liés au traitement par Pomalidomide Celgene, gélules.

- 1 - Pomalidomide Celgene, gélules m'a été prescrit personnellement. Je comprends qu'en aucun cas, je ne dois donner mes gélules à quelqu'un d'autre.
- 2 - Je comprends que je ne dois pas effectuer de don de sang pendant toute la durée du traitement et pendant 8 jours après l'arrêt du traitement.
- 3 - Je comprends que je dois rapporter les gélules qui me resteraient à la fin de mon traitement.

Je souhaite être traité par Pomalidomide Celgene, gélules et accepte de suivre les précautions d'emploi ci-dessus mentionnées.

Fait à

Le

Signature de la patiente

Pour les patientes mineures, signature des
titulaires de l'exercice de l'autorité parentale
Pour les patientes majeures protégées par la loi
signature du représentant légal

Annexes E

Planning des visites : tableau récapitulatif

Fiche de demande initiale de traitement

Fiche d'initiation de traitement (J0)

Fiches de suivi trimestriel de traitement pour les hommes et les femmes non susceptibles de procréer

Fiches de suivi mensuel de traitement pour les femmes susceptibles de procréer

Fiche d'arrêt de traitement

Fiche de déclaration d'effet indésirable

Fiche de signalement de grossesse

PLANNING DES VISITES : TABLEAU RECAPITULATIF

PLANNING DES VISITES : TABLEAU RECAPITULATIF

VISITE	Fiches à compléter	Commentaires
Visite de Pré-traitement		<p>AVANT INITIATION DU TRAITEMENT</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour tous les patients <ul style="list-style-type: none"> - information patient et remise de la note d'information, - remise de l'accord de soins et de contraception, - engagement du prescripteur à faire signer l'accord de soins et de contraception <u>avant</u> toute prescription de Pomalidomide Celgene, gélules. - réalisation d'un examen clinique neurologique, et selon l'appréciation du médecin réalisation d'un examen électro-neurophysiologique - prescription du bilan biologique (Numération Formule Sanguine (NFS) avec numération plaquettaire ; dosage de la créatininémie et calcul de la clairance par la formule MRD, dosages de TSH et T4, dosages des ALAT, ASAT, phosphatases alcalines, urée et bilirubine totale) - prescription d'un ECG. ▪ Pour les femmes susceptibles de procréer, au moins 1 mois avant le début du traitement <ul style="list-style-type: none"> - mise en route ou poursuite d'une méthode efficace de contraception (complétée par le port du préservatif par le partenaire sexuel), - prescription d'un test de grossesse sérologique à réaliser dans les 3 jours qui précèdent la consultation de début de traitement. ▪ Pour les hommes : <ul style="list-style-type: none"> - information du patient de la nécessité de protéger tout rapport sexuel par le port d'un préservatif.
Visite de demande initiale	<p>Formulaire de demande d'ATU nominative (Cerfa N°10058*02 en annexe V)</p> <p>et</p> <p>Fiche de demande initiale</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour tous les patients <ul style="list-style-type: none"> - s'assurer de la bonne compréhension de l'information reçue par le patient, - recueil de l'accord de soins et de contraception <u>signé</u> par le patient, ou engagement du prescripteur à faire signer l'accord de soins et de contraception <u>avant</u> toute prescription de Pomalidomide Celgene, gélules. -réalisation d'un examen clinique neurologique (si non fait à la visite précédente) - recueil des résultats de l'ECG et du bilan biologique. - prescription du bilan biologique de surveillance (NFS avec numération plaquettaire, dosage de la créatininémie et calcul de la clairance par la formule de Cockcroft) pour le mois suivant. ▪ Pour les femmes susceptibles de procréer <ul style="list-style-type: none"> -s'assurer de la poursuite de la méthode de contraception efficace et rappel de la nécessité du port du préservatif par le partenaire sexuel. Pour une contraception instaurée récemment, s'assurer de sa mise en place depuis au moins 4 semaines. - vérification de la négativité du test de grossesse sérologique datant de moins de 3 jours, - prescription d'un test de grossesse sérologique pour le mois suivant. ▪ Pour les hommes <ul style="list-style-type: none"> Rappel de la nécessité de protéger tout rapport sexuel par le port d'un préservatif
<p>▪ Demande d'ATU nominative à transmettre au pharmacien qui la transmettra à l'Afssaps* accompagnée de la fiche de demande initiale</p>		
Visite d'initiation du traitement	Fiche de début de traitement par Pomalidomide Celgene, gélules	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour les femmes susceptibles de procréer <ul style="list-style-type: none"> - s'assurer du maintien de la méthode efficace de contraception et du port du préservatif par le partenaire sexuel - vérification de la négativité du test de grossesse sérologique datant de moins de 3 jours, ▪ Pour tous les patients <ul style="list-style-type: none"> - recueil de l'accord de soins et de contraception <u>signé</u> par le patient
Délivrance initiale		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour les femmes susceptibles de procréer <ul style="list-style-type: none"> Délivrance par le pharmacien dans les 7 jours qui suivent la réalisation du test de grossesse sérologique et pour un mois maximum

<p>Visites de suivi (surveillance du traitement)</p>	<p>Formulaire Cerfa de demande d'ATU nominative (N°10058*01 en annexe 5) pour renouvellement de l'ATU</p> <p>et</p> <p>Fiche de suivi mensuel (M1, M2, M3,)</p> <p>Fiche de suivi trimestriel</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour tous les patients <ul style="list-style-type: none"> - bilans hématologiques (à réaliser au J1 du cycle : puis toutes les semaines pendant le 1er mois, toutes les 2 semaines pendant le 2^e mois et tous les mois à partir du 3^e mois) : NFS et plaquettes, - recherche de l'apparition d'effets indésirables, - dosage mensuel de la créatinine et calcul de la clairance par la formule MDRD, - dosages de TSH et T4, dosages des ALAT, ASAT, phosphatases alcalines, urée et bilirubine totale : à réaliser tous les 3 mois et à l'arrêt du traitement, - Doppler veineux, si suspicion de thrombose, - examen clinique neurologique (à réaliser au minimum tous les 3 mois), et selon l'appréciation du médecin réalisation d'un examen électro-neurophysiologique, - ECG à réaliser tous les 3 mois et à l'arrêt du traitement. - Récupération des gélules non utilisées par le médecin ou le pharmacien. ▪ Pour les femmes susceptibles de procréer <u>CHAQUE MOIS</u> <ul style="list-style-type: none"> - assurance de la poursuite de la méthode efficace de contraception complétée par le port du préservatif par le partenaire sexuel, - vérification de la négativité du test de grossesse sérologique datant de <u>moins de 3 jours</u>, - prescription d'un test de grossesse sérologique pour le mois suivant. ▪ Pour les hommes Rappel de la nécessité de protéger tout rapport sexuel par le port d'un préservatif.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Demande de renouvellement de l'ATU nominative à transmettre au pharmacien qui la transmettra à l'Afssaps* accompagnée des fiches de suivi correspondantes. Les ATU sont mensuelles pour les femmes susceptibles de procréer, trimestrielles pour les autres catégories de patients 		
<p>Délivrance</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour les femmes susceptibles de procréer Délivrance par le pharmacien dans les 7 jours qui suivent la réalisation du test de grossesse sérologique et pour un mois maximum. 	
<p>Fin de traitement</p>	<p>Fiche d'arrêt de traitement</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pour tous les patients <ul style="list-style-type: none"> - récupération des gélules non utilisées par le médecin ou le pharmacien. ▪ Pour les femmes susceptibles de procréer <ul style="list-style-type: none"> - vérification de la négativité du test de grossesse sérologique 1 semaine après l'arrêt du traitement, - maintien de la méthode de contraception efficace, associée au port du préservatif par le partenaire sexuel, pendant 4 semaines encore après l'arrêt du Pomalidomide Celgene, gélules. ▪ Pour les hommes <ul style="list-style-type: none"> - nécessité de rapports sexuels protégés par le port d'un préservatif pendant les 28 jours qui suivent l'arrêt du traitement.

FICHE DE DEMANDE INITIALE DE TRAITEMENT

FICHE D'INITIATION DE TRAITEMENT

FICHES DE SUIVI TRIMESTRIEL DE TRAITEMENT POUR LES HOMMES ET LES FEMMES NON SUSCEPTIBLES DE PROCREER

Réaliser :

- NFS/plaquettes au J1 du cycle puis toutes les semaines pendant le 1^{er} mois, toutes les 2 semaines pendant le 2^{ème} mois puis tous les mois à partir du 3^{ème} mois .
- clairance de la créatinine par la formule MDRD tous les mois

Dans le cadre de la surveillance en cours de traitement, il est recommandé d'effectuer :

- un examen neurologique clinique à réaliser au moins tous les 3 mois, un examen électro-neurophysiologique à réaliser selon l'appréciation du médecin*

Rappel :

Ne pas débuter un nouveau cycle si PN < 1000 /mm³ ou plaquettes < 50000 /mm³, clairance de la créatinine <50mL/min

- TSH, T4, ALAT, ASAT, phosphatases alcalines, urée et bilirubine totale : tous les 3 mois et à l'arrêt du traitement
- ECG tous les 3 mois et à l'arrêt du traitement
- Doppler veineux si suspicion de thrombose**

**FICHE DE SUIVI MENSUEL DE TRAITEMENT POUR LES FEMMES
SUSCEPTIBLES DE PROCREER**

ATU nominative POMALIDOMIDE CELGENE
FICHE DE SUIVI MENSUEL POUR LES FEMMES SUSCEPTIBLES DE PROCREER
Mois 1

2/2

INITIALES PATIENT : |_|_|_| |_|_|_|
 Nom Prénom

RECHERCHE D'EFFETS INDESIRABLES

Depuis la visite précédente, le patient a-t-il présenté un ou plusieurs effet(s) indésirable(s) ou une aggravation de symptôme(s) pré-existant(s) ? oui* non

* Si oui, compléter la fiche de déclaration d'effet indésirable.

La posologie de pomalidomide a-t-elle été adaptée ? oui non

Si oui, A quelle date la posologie a-t-elle été adaptée ? |_|_|_| |_|_|_| |_|_|_|_|_|_|

A quelle dose : |_|_| mg/jour

Le traitement a-t-il été interrompu? oui non

Si oui, combien de temps ? :.....*

	Date d'interruption	Posologie au moment de l'arrêt	Date de reprise	Posologie à la reprise	Raison de l'arrêt *
Arrêt temporaire n°1/...../.....	_ mg/jour/...../.....	_ mg/jour	
Arrêt temporaire n°2/...../.....	_ mg/jour/...../.....	_ mg/jour	

Le traitement a-t-il été arrêté définitivement ? oui** non

****Si oui, merci de compléter la fiche d'arrêt de traitement**

SCHEMA THERAPEUTIQUE POUR LE MOIS SUIVANT

TRAITEMENT	POSOLOGIE PRESCRITE	NOMBRE DE JOURS DE TRAITEMENT
Pomalidomide Celgene, gélules	_ _ mg/jour	_ _ _ jours sur _ _ _ _ jours
Dexaméthasone
Autres traitements de la pathologie associés au pomalidomide (à détailler) :		
Une prophylaxie antithrombotique est-elle prévue? Si oui, détailler :		

Nom du Médecin prescripteur : Hôpital : Service : Tel : Fax : Cachet et signature du Médecin : Date	Nom du Pharmacien : Hôpital : Tel : Fax : Cachet et signature du Pharmacien : Date
---	---

En cas d'arrêt définitif du pomalidomide, cette fiche de suivi mensuel est à joindre à la fiche d'arrêt de traitement

Ce document (pages 1, 2 et 3) est à adresser au pharmacien de l'établissement :

- lors de la demande de renouvellement de l'ATU, le pharmacien adresse à l'Afssaps (Fax : 01.55.87.36.12) le formulaire Cerfa de demande d'ATU nominative accompagné de la fiche de suivi mensuel Mois 1.
- Lors de la commande, le pharmacien adresse à la cellule ATU Celgene (Fax : 0.800.002.219) un bon de commande accompagné de la copie de l'accord de l'ATU nominative délivrée par l'Afssaps et de la fiche de suivi mensuel Mois 1.

ATU nominative POMALIDOMIDE CELGENE
FICHE DE SUIVI MENSUEL POUR LES FEMMES SUSCEPTIBLES DE PROCREER
Mois 3

2/2

INITIALES PATIENT : |_|_|_|_| |_|_|_|
 Nom Prénom

RECHERCHE D'EFFETS INDESIRABLES

Depuis la visite précédente, le patient a-t-il présenté un ou plusieurs effet(s) indésirable(s) ou une aggravation de symptôme(s) pré-existant(s) ? oui* non

* Si oui, compléter la fiche de déclaration d'effet indésirable.

La posologie de pomalidomide a-t-elle été adaptée ? oui non

Si oui, A quelle date la posologie a-t-elle été adaptée ? |_|_|_|_| |_|_|_|_| |_|_|_|_|_|_|_|_|

A quelle dose : |_|_| mg/jour

Le traitement a-t-il été interrompu? oui non

Si oui, combien de temps ? :
*

	Date d'interruption	Posologie au moment de l'arrêt	Date de reprise	Posologie à la reprise	Raison de l'arrêt *
Arrêt temporaire n°1/...../.....	_ mg/jour/...../.....	_ mg/jour	
Arrêt temporaire n°2/...../.....	_ mg/jour/...../.....	_ mg/jour	

Le traitement a-t-il été arrêté définitivement ? oui** non **Si oui, compléter la fiche d'arrêt de traitement

SCHEMA THERAPEUTIQUE POUR LE MOIS SUIVANT

TRAITEMENT	POSOLOGIE PRESCRITE	NOMBRE DE JOURS DE TRAITEMENT
Pomalidomide Celgene, gélules	_ mg/jour	_ _ _ jours sur _ _ _ jours
Dexaméthasone
Autres traitements de la pathologie associés au pomalidomide (à détailler) :		
Une prophylaxie antithrombotique est-elle prévue? Si oui, détailler :		

Nom du Médecin prescripteur : Hôpital : Service : Tel : Fax : Cachet et signature du Médecin : Date	Nom du Pharmacien : Hôpital : Tel : Fax : Cachet et signature du Pharmacien : Date
---	---

En cas d'arrêt définitif du pomalidomide, cette fiche de suivi mensuel est à joindre à la fiche d'arrêt de traitement
 Ce document (pages 1 et 2) est à adresser au pharmacien de l'établissement :

- Lors de la demande de renouvellement de l'ATU, le pharmacien adresse à l'Afssaps (Fax : 01.55.87.36.12) le formulaire Cerfa de demande d'ATU nominative accompagné de la fiche de suivi mensuel Mois 3.
- Lors de la commande, le pharmacien adresse à la cellule ATU Celgene (Fax : 0.800.002.219) un bon de commande accompagné de la copie de l'accord de l'ATU nominative délivrée par l'Afssaps et de la fiche de suivi mensuel Mois 3.

FICHE D'ARRET DE TRAITEMENT

ATU nominative POMALIDOMIDE CELGENE 1/1
FICHE D'ARRET DE TRAITEMENT

A Remplir obligatoirement pour tout arrêt de traitement en plus de la fiche de suivi mensuel

INITIALES PATIENT |_|_|_|_| |_|_|_|_| ATU nominative n° |_|_|_|_|_|_|_|_|
 Nom Prénom

AGE |_|_|_| ans et/ou Renouvellement n° |_|_|_|_|_|_|_|_|

SEXE : F M SI FEMME: susceptible de procréer : oui non

ARRET DEFINITIF DE TRAITEMENT

Date de début de traitement : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Posologie de Pomalidomide Celgene, gélules au moment de l'arrêt : |_| mg /jour

Date d'arrêt de traitement : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Motif de l'arrêt du traitement :

- Effet indésirable* Préciser la nature de l'effet indésirable :
- Décès* Merci de préciser la date et la cause :
- Grossesse**
- Décision du patient /famille
- Progression de la maladie
- Autre Préciser :

* **Compléter la fiche de déclaration d'effet indésirable**

** **Compléter la fiche de signalement de grossesse**

EXAMENS A REALISER A L'ARRET DU TRAITEMENT*

Type d'examen	Date de réalisation	Résultat	Si non réalisé, raison
ECG	.../.../...	<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> non réalisé <input type="checkbox"/> anormal, préciser :	
TSH	.../.../...	<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> non réalisé <input type="checkbox"/> anormal, préciser :	
T4 (si TSH anormale)	.../.../...	<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> non réalisé <input type="checkbox"/> anormal, préciser :	
ALAT	.../.../...	<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> non réalisé <input type="checkbox"/> anormal, préciser :	
ASAT	.../.../...	<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> non réalisé <input type="checkbox"/> anormal, préciser :	
Phosphatases Alcalines	.../.../...	<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> non réalisé <input type="checkbox"/> anormal, préciser :	
Urée	.../.../...	<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> non réalisé <input type="checkbox"/> anormal, préciser :	
Bilirubine totale	.../.../...	<input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> non réalisé <input type="checkbox"/> anormal, préciser :	

* Si non renseignés dans la dernière fiche de suivi mensuel ou trimestriel jointe à cette fiche d'arrêt.

<p>Nom du Médecin prescripteur :</p> <p>Hôpital :</p> <p>Service :</p> <p>Tel : Fax :</p> <p>Cachet et signature du Médecin :</p> <p>Date</p>	<p>Nom du Pharmacien :</p> <p>Hôpital :</p> <p>Tel : Fax :</p> <p>Cachet et signature du Pharmacien :</p> <p>Date</p>
--	--

A adresser au pharmacien de l'établissement qui l'adresse à la cellule ATU-Celgene (Fax : 0.800.009.220)

FICHE DE DECLARATION D'EFFET INDESIRABLE

**ATU nominative POMALIDOMIDE CELGENE
FICHE DE DECLARATION D'EFFETS INDESIRABLES**

1/2

A envoyer par télécopie à Cellule ATU Celgene - Société ICTA (fax : 0.800.009.220)
**IMMÉDIATEMENT POUR TOUT EFFET INDÉSIRABLE GRAVE OU TOUT EFFET INDÉSIRABLE
INATTENDU**

PATIENT ATU nominative n° _____

INITIALES PATIENT _____ **TAILLE** _____ **POIDS** _____ **AGE** _____ ans
Nom Prénom Cm Kg

DATE DE NAISSANCE _____ **DEPARTEMENT DE RESIDENCE** _____

SEXE : F M **SI FEMME**: susceptible de procréer : oui non

S'il s'agit d'un nouveau-né, les médicaments ont été pris :

par le nouveau-né , lors de l'allaitement ,

par la mère durant sa grossesse , trimestre de grossesse (inscrire 1, 2 ou 3)

ANTECEDENTS

.....
.....
.....
.....

PRODUITS

Nom	Voie	Posologie	Date de début	Date de fin	Indication

Si arrêt de pomalidomide, préciser la posologie à l'arrêt (mg/jour) :

Disparition de l'effet indésirable après arrêt : OUI NON

Si oui, préciser le dali de disparition, le traitement correcteur éventuel :

Si réintroduction de pomalidomide, préciser la date :/...../.....

La posologie a-t-elle été modifiée ? : OUI NON Si oui préciser la nouvelle posologie (mg/jour) :

Réapparition de l'effet indésirable ? : OUI NON

Commentaires :

Relation avec le traitement :

.....
.....

**ATU nominative POMALIDOMIDE CELGENE
FICHE DE DECLARATION D'EFFETS INDESIRABLES**

2/2

A envoyer par télécopie à Cellule ATU Celgene - Société ICTA (fax : 0.800.009.220)
**IMMÉDIATEMENT POUR TOUT EFFET INDÉSIRABLE GRAVE OU TOUT EFFET INDÉSIRABLE
INATTENDU.**

EFFET(S) INDESIRABLE(S)

Date de survenue	Durée	Gravité	Evolution	Votre causalité
		Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation <input type="checkbox"/>	Guérison sans séquelle <input type="checkbox"/>	
		Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/>	Décès dû à l'effet <input type="checkbox"/>	
		Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/>	Décès sans rapport avec l'effet <input type="checkbox"/>	
		Décès <input type="checkbox"/>	Sujet non encore rétabli <input type="checkbox"/>	
		Anomalie ou malformation congénitale <input type="checkbox"/>	Guérison avec séquelles <input type="checkbox"/>	
		Médicalement significatif <input type="checkbox"/>	Décès auquel l'effet a pu contribuer <input type="checkbox"/>	
			Inconnue <input type="checkbox"/>	

DESCRIPTION DE L'EFFET INDESIRABLE / COMMENTAIRES

EXAMENS DE LABORATOIRE EN CAS D'ANOMALIE(S) BIOLOGIQUE(S)

Type d'examen	Date de réalisation	Résultat
/...../.....	
/...../.....	
/...../.....	
/...../.....	
/...../.....	
/...../.....	
/...../.....	

Nom et Cachet du Médecin déclarant :

Hôpital :

Service :

Tel :

Fax :

Cachet et signature du Médecin déclarant :

Date

FICHE DE SIGNALEMENT DE GROSSESSE

**ATU nominative POMALIDOMIDE CELGENE
FICHE DE SIGNALEMENT DE GROSSESSE**

1/2

A Remplir en cas de suspicion ou confirmation de grossesse en plus de la fiche d'arrêt de traitement

DATE DE LA VISITE |_|_| |_|_| |_|_| |_|_| |_|_|

PATIENTE TRAITEE

INITIALES DE LA PATIENTE |_|_| |_|_| ATU nominative n° |_|_| |_|_| |_|_|
Nom Prénom

et/ou Renouvellement n° |_|_| |_|_| |_|_|

DATE DE NAISSANCE |_|_| |_|_| |_|_| |_|_| POIDS |_|_| |_|_| Kg

PARTENAIRE FEMININE D'UN PATIENT MASCULIN TRAITE

INITIALES DE LA PARTENAIRE FEMININE |_|_| |_|_| |_|_|

DATE DE NAISSANCE |_|_| |_|_| |_|_| |_|_| POIDS |_|_| |_|_| Kg

INITIALES DU PATIENT MASCULIN TRAITE |_|_| |_|_| ATU nominative n° |_|_| |_|_| |_|_|
Nom Prénom

et/ou Renouvellement n° |_|_| |_|_| |_|_|

DATE DE NAISSANCE PATIENT MASCULIN TRAITE |_|_| |_|_| |_|_| |_|_|

AUTRE TYPE D'EXPOSITION

- *Préciser* :
-

TRAITEMENT PAR POMALIDOMIDE CELGENE, gélules

- N° de lot : Date d'expiration |_|_| |_|_| |_|_| |_|_|
 - Posologie |_| mg/jour Nombre de jours de traitement par période de 28 jours |_|_|
 - Date de début |_|_| |_|_| |_|_| |_|_| Date d'arrêt* |_|_| |_|_| |_|_| |_|_|
- *Remplir la fiche d'arrêt de traitement*

GROSSESSE

- Date des dernières règles |_|_| |_|_| |_|_| |_|_|
- Règles régulières Non Oui
- Durée estimée en semaines d'aménorrhée |_|_|
- Date présumée de l'accouchement |_|_| |_|_| |_|_| |_|_|

CONFIRMATION DE LA GROSSESSE

Tests sérologiques de grossesse	Dates	Résultats

- Modalités de la contraception utilisée (nature, dates) :
-

