

ATU NOMINATIVE

PROCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE ET DE RECUEIL D'INFORMATIONS

Ruxolitinib (INC424) 5 mg, comprimé

Version 2 (Juillet 2011)

| | |
|---|--|
| <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>NOVARTIS PHARMA S.A.S. Cellule ATU</p> <p>2 et 4 rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison</p> <p>Tel. : 01.55.47.68.15 Fax : 01.55.47.65.15</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 (PUT) | 3 |
| 1.3 | Information des patients..... | 4 |
| 2 | MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS..... | 4 |
| 2.1 | Rôle du médecin hospitalier prescripteur..... | 4 |
| 2.1.1 | Formalités pour l'obtention d'une ATU nominative | 4 |
| 2.1.2 | Suivi médical des patients..... | 5 |
| 2.1.3 | Arrêt de traitement | 5 |
| 2.2 | Rôle du pharmacien d'établissement de santé | 6 |
| 2.3 | Rôle de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) | 6 |
| 2.4 | Rôle du laboratoire NOVARTIS PHARMA..... | 6 |
| 3 | PHARMACOVIGILANCE | 7 |
| 3.1 | Rôle des professionnels de santé | 7 |
| 3.1.1 | Qui déclare ? | 7 |
| 3.1.2 | Que déclarer ? | 7 |
| 3.1.3 | Comment déclarer ?..... | 8 |
| 3.1.4 | A qui déclarer ? | 8 |
| 3.1.5 | Quand déclarer ? | 8 |
| 3.2 | Rôle du laboratoire NOVARTIS PHARMA..... | 8 |
| 3.2.1 | Transmission immédiate à l'Afssaps des effets indésirables graves (inattendus et/ou attendus) dont NOVARTIS PHARMA a connaissance | 8 |
| 3.2.2 | Transmission des rapports périodiques de synthèse | 9 |
| 3.3 | Rôle de l'Afssaps | 9 |
| 3.4 | Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national | 9 |
| | ANNEXES..... | 10 |
| | Annexe A : Note d'information thérapeutique destinée au prescripteur | 11 |
| | Annexe B : Note d'information destinée au patient | 16 |
| | Annexe C : Formulaire de demande d'ATU nominative : Cerfa n°10058-02 | 21 |
| | Annexes D : Fiches de suivi médical..... | 23 |

1 INTRODUCTION

1.1 Le médicament

Ruxolitinib (INC424) 5 mg, comprimé est un inhibiteur sélectif des tyrosines kinases de type Janus Kinase 1 et 2 (JAK 1 et 2) dont le développement a porté essentiellement sur le traitement de la myélofibrose soit primitive soit secondaire à une thrombocytémie essentielle ou à une maladie de Vaquez.

Deux études sont actuellement en cours en France :

- **Etude CINC424B2301** : Étude de phase III en ouvert multicentrique, randomisée, évaluant l'efficacité et la tolérance de l'inhibiteur JAK INC424 versus le meilleur traitement disponible chez des patients atteints de polyglobulie de Vaquez résistants ou intolérants à l'hydroxyurée (étude RESPONSE).

- **Etude CINC424A2201** : Étude de phase Ib, en ouvert, de recherche de dose évaluant l'INC424, administré par voie orale à des patients atteints de myélofibrose primitive (MFP), de myélofibrose post-polyglobulie de Vaquez (MF post-PV) ou de myélofibrose post-thrombocytémie essentielle (MF post-TE) et ayant une numération plaquettaire de base $\geq 50 \times 10^9/L$ et $< 100 \times 10^9/L$.

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.

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

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 (PUT)

Ce médicament ne bénéficiant pas d'une AMM en France, son utilisation est soumise à une procédure de surveillance étroite de la part de l'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 NOVARTIS PHARMA S.A.S.

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 destinée aux prescripteurs dans le cadre des ATU nominatives (cf. annexe A) ;
- Les modalités pratiques de prescription et de délivrance du médicament (cf. Chapitre 2) ;
- Les modalités de suivi des patients et de recueil des données (cf. Chapitre 2 et Annexes D) et les dispositions en matière de pharmacovigilance (cf. Chapitre 3) ;
- Le rôle de chaque partenaire (cf. Chapitre 2).

Un exemplaire de ce protocole est remis par la firme à chacun des médecins prescripteurs et pharmaciens d'établissements de santé qui en fait la demande ainsi qu'aux 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 NOVARTIS PHARMA 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 :

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

Un résumé de ce rapport, validé par l'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.

1.3 Information des patients

Préalablement à la mise en route du traitement, chaque patient, son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée, doit être informé sur le médicament et sur les modalités de la procédure de mise à disposition. Une note d'information destinée au patient (Annexe B) lui est remise par le médecin prescripteur avec les explications nécessaires à sa bonne compréhension. Le patient (son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée) devra lire cette note d'information et la montrer à tout médecin consulté.

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

Dans le cadre de l'ATU, Ruxolitinib (INC424) 5 mg, comprimé 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.

2.1 Rôle du médecin hospitalier prescripteur

2.1.1 Formalités pour l'obtention d'une ATU nominative

1/ Tout médecin hospitalier souhaitant prescrire **Ruxolitinib (INC424) 5 mg, comprimé** dans le cadre d'une ATU doit faire une demande préalable de ce PUT auprès du laboratoire NOVARTIS PHARMA.

NOVARTIS PHARMA l'adresse en retour au prescripteur et au pharmacien de l'établissement concerné.

2/ Pour initier la demande d'autorisation nominative, le médecin adresse à son pharmacien d'établissement de santé les éléments suivants, 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 D).

3/ Ces fiches sont adressées à l'Afssaps 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

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

2.1.2 Suivi médical des patients

2.1.2.1 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 :

- 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 **Ruxolitinib (INC424) 5 mg, comprimé**,
- informe, si possible, le médecin traitant du patient.

2.1.2.2 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 D) ;
- Un formulaire Cerfa n°10058-02 de demande d'ATU nominative (cf. Annexe C).

Ces fiches sont adressées à l'Afssaps 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.

2.1.3 Arrêt de traitement

En cas d'arrêt de traitement, celui-ci devra être signalé à NOVARTIS PHARMA à l'aide de la fiche d'arrêt de traitement (cf. Annexes D). Il y sera précisé la raison de l'arrêt.

Ces fiches sont adressées sans délai à :

**NOVARTIS PHARMA S.A.S.
Cellule ATU**

2 et 4 rue Lionel Terray
92500 Rueil-Malmaison

Tel. : 01.55.47.68.15
Fax : 01.55.47.65.15

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

2.2 Rôle du pharmacien d'établissement de santé

Lorsqu'un médecin hospitalier réalise une demande de PUT de **Ruxolitinib (INC424) 5 mg, comprimé**, 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 **Ruxolitinib (INC424) 5 mg, comprimé**.

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

Pour la commande initiale de traitement, le pharmacien d'établissement de santé doit adresser la commande de médicament au laboratoire NOVARTIS PHARMA accompagnée d'une copie de l'ATU et d'une copie de la fiche de demande initiale de traitement (cf. Annexes D).

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 D).

L'expédition de Ruxolitinib (INC424) 5 mg, comprimé par le laboratoire NOVARTIS PHARMA sera conditionnée à la réception de ces documents.

Toutes les commandes devront être adressées à :

NOVARTIS PHARMA S.A.S.

Service Commercial

2 et 4 rue Lionel Terray

92500 Rueil-Malmaison

Fax : 01.55.47.62.00

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

L'Afssaps a mis en place avec NOVARTIS PHARMA 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 **Ruxolitinib (INC424) 5 mg, comprimé**. Cela s'applique pour les demandes initiales mais aussi pour les demandes de renouvellement.

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

2.4 Rôle du laboratoire NOVARTIS PHARMA

NOVARTIS PHARMA 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.

NOVARTIS PHARMA 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 D).
- 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 D).

NOVARTIS PHARMA :

- 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 l'Hôpital Fernand Widal chargé du suivi national de **Ruxolitinib (INC424) 5 mg, comprimé**,
- 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.

3 PHARMACOVIGILANCE

3.1 Rôle des professionnels de santé

3.1.1 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.

3.1.2 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.

3.1.3 Comment déclarer ?

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

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

3.1.4 A qui déclarer ?

Déclarer à:

| |
|---|
| <p>NOVARTIS PHARMA S.A.S. Service de Pharmacovigilance 2 et 4 rue Lionel Terray 92500 Rueil-Malmaison</p> <p>Tel. : 01.55.47.60.09 Fax : 01.55.47.68.00 e-mail : phv.phfrru@novartis.fr</p> |
|---|

3.1.5 Quand déclarer ?

Immédiatement pour les effets indésirables graves ou inattendus.

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

3.2 Rôle du laboratoire NOVARTIS PHARMA

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

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

NOVARTIS PHARMA a l'obligation de transmettre immédiatement :

- 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 l'Hôpital Fernand Widal)
- 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), NOVARTIS PHARMA 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).

3.2.2 Transmission des rapports périodiques de synthèse

NOVARTIS PHARMA établit tous les 3 mois un rapport de synthèse comprenant la description des modalités d'utilisation de **Ruxolitinib (INC424) 5 mg, comprimé** 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 **Ruxolitinib (INC424) 5 mg, comprimé**.

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

3.3 Rôle de l'Afssaps

L'Afssaps prendra connaissance des informations qui lui sont transmises par NOVARTIS PHARMA 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 NOVARTIS PHARMA 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 NOVARTIS PHARMA avant sa diffusion par ce dernier.

3.4 Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national

Le CRPV de l'Hôpital Fernand Widal a été désigné responsable du suivi national des effets indésirables rapportés avec **Ruxolitinib (INC424) 5 mg, comprimé**.

Il est destinataire (via NOVARTIS PHARMA) 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

Annexes D : Fiches de suivi médical :

- D1 : Fiche de demande initiale de traitement
- D2 : Fiche de suivi
- D3 : Fiche d'arrêt de traitement
- D4 : Fiche de déclaration d'effet indésirable et de signalement de grossesse

Annexe A : Note d'information thérapeutique destinée au prescripteur

Annexe A : Note d'information destinée au prescripteur

Ruxolitinib (INC424) 5 mg, comprimé

Ruxolitinib (INC424) 5 mg, comprimé est un inhibiteur sélectif des tyrosines kinases de type Janus Kinase 1 et 2 (JAK 1 et 2) dont le développement a porté essentiellement sur le traitement de la myélofibrose soit primitive soit secondaire à une thrombocytémie essentielle ou à une maladie de Vaquez. Un bilan sanguin comportant une formule numération sanguine, un bilan hépatique et rénal devra être réalisé avant de débiter le traitement.

Deux études sont actuellement en cours en France :

- **Etude CINC424B2301** : Étude de phase III en ouvert multicentrique, randomisée, évaluant l'efficacité et la tolérance de l'inhibiteur JAK INC424 versus le meilleur traitement disponible chez des patients atteints de polyglobulie de Vaquez résistants ou intolérants à l'hydroxyurée (étude RESPONSE).

- **Etude CINC424A2201** : Étude de phase Ib, en ouvert, de recherche de dose évaluant l'INC424, administré par voie orale à des patients atteints de myélofibrose primitive (MFP), de myélofibrose post-polyglobulie de Vaquez (MF post-PV) ou de myélofibrose post-thrombocytémie essentielle (MF post-TE) et ayant une numération plaquettaire de base $\geq 50 \times 10^9/L$ et $< 100 \times 10^9/L$.

1. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 5 mg de ruxolitinib sous forme de phosphate.
Chaque comprimé de 5 mg contient 71,45 mg de lactose monohydraté.

Pour une liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

2. DONNEES CLINIQUES

2.1 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose initiale recommandée de Ruxolitinib est de :

- 15 mg deux fois par jour chez les patients ayant un taux de plaquettes initial compris entre 100 000 et 200 000/ μ l
- 20 mg deux fois par jour chez les patients ayant un taux de plaquettes initial supérieur à 200 000/ μ l.

Les données d'efficacité et de tolérance chez les patients ayant un taux de plaquettes inférieur à 100.000/ μ l et de neutrophiles inférieur à 1000/ μ l sont limitées et de ce fait, il n'est pas recommandé de débiter un traitement par Ruxolitinib dans ce cas.

Le traitement ne pourra être débuté que si le taux de plaquettes est supérieur ou égal à 100.000/ μ l et le taux de neutrophiles est supérieur ou égal à 1000/ μ l.

Augmentation de dose après la 4^{ème} semaine

Lors des essais cliniques, devant une absence de réponse adéquate après 4 semaines de traitement, évaluée en particulier sur une diminution de la taille de la rate inférieure à 40%, la dose pouvait être augmentée par paliers de 5 mg sans dépasser 25 mg deux fois par jour, sous réserve d'une tolérance acceptable du traitement. Cette augmentation de dose ne peut être réévaluée que toutes les quatre semaines.

Mode d'administration

Le Ruxolitinib doit être pris par voie orale au cours ou en dehors des repas. Les comprimés ne doivent être ni mâchés ni écrasés. En cas d'omission d'une dose, le traitement doit être poursuivi en prenant la dose suivante au moment habituel.

2.1.1 Adaptations posologiques

En cas de thrombopénie

| Taux de plaquettes lors de la thrombopénie | Dose au moment de l'apparition de la thrombopénie | | | | |
|---|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | | 25 mg deux fois par jour | 20 mg deux fois par jour | 15 mg deux fois par jour | 10 mg deux fois par jour |
| | <i>Nouvelle dose recommandée</i> | | | | |
| $\geq 125\ 000/\mu\text{l}$ | Pas de réduction de dose nécessaire | | | | |
| $< 125\ 000/\mu\text{l}$ à $100\ 000/\mu\text{l}$ | 20 mg deux fois par jour | 20 mg deux fois par jour | 15 mg deux fois par jour | 10 mg deux fois par jour | 5 mg deux fois par jour |
| $< 100\ 000/\mu\text{l}$ à $75\ 000/\mu\text{l}$ | 10 mg deux fois par jour | 10 mg deux fois par jour | 10 mg deux fois par jour | 10 mg deux fois par jour | 5 mg deux fois par jour |
| $< 75\ 000/\mu\text{l}$ à $50\ 000/\mu\text{l}$ | 5 mg deux fois par jour | 5 mg deux fois par jour | 5 mg deux fois par jour | 5 mg deux fois par jour | 5 mg deux fois par jour |
| $< 50\ 000/\mu\text{l}$ | Interrompre le traitement | | | | |

Redémarrage du traitement après thrombopénie

En cas de thrombopénie $< 50.000/\mu\text{L}$, le traitement doit être arrêté et ne pourra être repris que dès que le taux de plaquettes sera $\geq 50.000/\mu\text{L}$. La dose doit être augmentée par paliers ne dépassant pas 5 mg deux fois par jour. Ne pas reprendre à une dose supérieure à 20 mg deux fois par jour.

En cas de neutropénie

Les patients doivent avoir un taux de neutrophiles $\geq 1000/\mu\text{L}$ pour débiter le traitement.

En cas de neutropénie $< 500/\mu\text{L}$, le traitement doit être arrêté et ne pourra être repris que dès que le taux de neutrophiles sera $\geq 1000/\mu\text{L}$.

POPULATIONS PARTICULIERES

Insuffisant rénal

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère.

L'expérience clinique est limitée chez les patients présentant une insuffisance rénale en hémodialyse. La sécurité d'emploi et l'efficacité n'ont pas été établies dans cette population, de ce fait son usage ne peut donc être recommandé.

Insuffisant hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée, la dose initiale recommandée doit être diminuée de 5 mg par prise par rapport à la dose recommandée pour les patients n'ayant pas d'insuffisance hépatique.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, la dose initiale recommandée doit être diminuée de 10 mg par prise par rapport à la dose recommandée pour les patients n'ayant pas d'insuffisance hépatique.

Pédiatrie

Aucune étude n'a été réalisée en pédiatrie. Son utilisation dans cette population n'est donc pas recommandée.

Sujets âgés

Aucune adaptation de la dose n'est recommandée chez les sujets âgés.

2.2 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

2.3 Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi

Anémie et thrombopénie

L'anémie et la thrombopénie sont des complications fréquentes du traitement par Ruxolitinib. L'hémogramme doit être surveillé pendant toute la durée du traitement, tous les quinze jours pendant les deux premiers mois puis de façon mensuelle. En fonction des résultats une réduction de la dose ou l'interruption du traitement sera réalisée (voir rubrique Posologie et mode d'administration).

Arrêt du traitement

Si le traitement doit être arrêté pour d'autres raisons qu'une thrombopénie ou une neutropénie, une réduction progressive de la dose doit être envisagée du fait du risque de voir se majorer les signes généraux (sueurs nocturnes, fièvre, ...) mais il n'existe aucune recommandation sur cette décroissance. Pour gérer les effets secondaires liés à l'arrêt de traitement, l'utilisation d'autres médicaments peut être envisagée à court terme. Lors des essais cliniques, les corticoïdes ont été proposés à cette intention, ils pouvaient être débutés avant ou en même temps que le début de la décroissance de la dose.

2.4 Interactions médicamenteuses

Le Ruxolitinib est métabolisé essentiellement par le CYP3A4. Une réduction de la dose est recommandée si le Ruxolitinib doit être co-administré avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que kétoconazole, itraconazole, voriconazole, clarithromycine, télichromycine, atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, et saquinavir).

In vitro, le Ruxolitinib n'inhibe pas l'activité des isoenzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4.

2.5 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'a pas été mené d'études adéquates chez la femme enceinte. Cependant, des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction dont le risque potentiel en clinique n'est pas connu. De ce fait, l'utilisation du Ruxolitinib pendant la grossesse est déconseillée.

Allaitement

On ne sait pas si le Ruxolitinib est excrété dans le lait maternel. En l'absence de ces informations et compte-tenu de la possibilité d'effets indésirables chez l'enfant allaité, les femmes traitées par le Ruxolitinib ne doivent pas allaiter.

Fertilité

Les études chez l'animal n'ont pas rapporté d'effet du Ruxolitinib sur la fertilité ou la reproduction des rats mâles et femelles. Dans les études pré et post natales chez le rat, la fertilité des nouveau-nés de première génération, n'a pas été affectée.

2.6 Effets indésirables

Données préliminaires de l'étude de phase III en cours dans la myélofibrose (primitive ou secondaire)

Les effets indésirables graves, potentiellement liés au traitement, ont été principalement la myélosuppression (dont des thrombopénies, des anémies).

Ci-dessous est présentée une synthèse des effets indésirables apparus sous traitement (EIAT) survenus chez plus de 5 % des patients. Les EIAT les plus fréquemment rapportés : anémie (48,1 %) et thrombopénie (45,5 %), sont des événements prévisibles chez des patients présentant une myélofibrose et il est également probable qu'ils soient liés au mécanisme d'action du Ruxolitinib. Une anémie et une thrombopénie ont été rapportées plus fréquemment dans le groupe 25 mg deux fois par jour.

Synthèse des effets indésirables apparus sous traitement rapportés chez au moins 5 % des patients.

Atteintes hématologiques et troubles de la coagulation

- Epistaxis

- Pétéchies
- Anémie
- Thrombopénie

Troubles généraux

- Fatigue
- Sueurs nocturnes
- Fièvre
- Prurit
- Insomnie
- Céphalées
- Prise de poids

Affections gastro-intestinales

- Diarrhée
- Météorisme
- Nausées
- Vomissements
- Douleur abdominale
- Constipation
- Hépatomégalie

Affections cardiaques et vasculaires

- Souffle cardiaque
- Œdème, Œdème périphérique

Affections respiratoires

- Dyspnée
- Infection respiratoire haute
- Pneumonie
- Toux
- Bronchite
- Rhinopharyngite
- Sinusite

Affections musculo-squelettiques

- Dorsalgies
- Arthralgies
- Douleurs des extrémités, des membres
- Spasmes musculaires
- Douleurs osseuses
- Myalgies
- Faiblesse musculaire
- Douleurs musculo-squelettiques

Affections cutanées

- Rash cutané
- Ecchymose
- Contusion

Atteinte infectieuse

- Infection urinaire, pollakiurie
- Zona
- Grippe

Atteinte du système nerveux

- Etourdissements

Atteinte neuro-psychique

- Dépression
- Anxiété

Modification biologique

- Hyperuricémie

L'incidence de la thrombopénie est dose-dépendante. Les patients ayant présenté une thrombopénie de grade 3 et 4 ont intégrés l'étude 251 avec un taux de plaquettes inférieur à 200 000 / μ l.

En général, les anomalies hématologiques sont réversibles mais peuvent nécessiter des adaptations posologiques voire des arrêts de traitements (cf 2.1 adaptations posologiques).

Lorsque le traitement par le Ruxolitinib est interrompu, il est possible que des symptômes tels que sueurs nocturnes, prurit, fièvre et fatigue, etc... ayant disparus sous traitement, réapparaissent. Pour les patients chez qui ces signes généraux pourraient être problématiques, une réduction progressive des doses peut être envisagée (cf 2.1 posologie et mode d'administration).

3 Données pharmaceutiques

Présentation :

Le conditionnement se présente sous forme de flacons de 60 comprimés.

Liste des excipients

Cellulose microcristalline, Stéarate de magnésium, Dioxyde de silice colloïdale, Glycolate d'amidon sodique, Polyvinyl pyrrolidone, Hydroxypropylcellulose, Lactose monohydraté.

Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C .

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Annexe B : Note d'information destinée au patient

Annexe B : Note d'information 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)

Ruxolitinib (INC424) 5 mg, comprimé

Votre médecin vous a proposé un traitement par **Ruxolitinib (INC424) 5 mg, comprimé**.

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.

Ruxolitinib (INC424) 5 mg, comprimé est disponible dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative en vue de sa mise à disposition exceptionnelle 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.

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.

Confidentialité

Votre médecin devra remplir des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur la sécurité d'emploi de Ruxolitinib (INC424) 5 mg, comprimé lors de votre traitement. Toutes ces informations confidentielles seront transmises au laboratoire **NOVARTIS PHARMA** 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 Ruxolitinib (INC424) 5 mg, comprimé avec l'aide du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de l'Hôpital Fernand Widal en charge du suivi national de ce médicament.

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 Ruxolitinib (INC424) 5 mg, comprimé est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez.

Note d'information destinée au patient Ruxolitinib (INC424) 5 mg, comprimé

- **Ce médicament n'ayant pas encore d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), son utilisation est soumise à Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) 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 ou votre pharmacien.*
- *Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques.*
- **Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.**

Dans cette notice :

1. **Qu'est-ce que le Ruxolitinib ?**
2. **Quelles sont les informations à connaître avant de prendre le Ruxolitinib ?**
3. **Comment prendre le Ruxolitinib ?**
4. **Quels sont les effets indésirables éventuels ?**
5. **Comment conserver le Ruxolitinib ?**
6. **Informations supplémentaires**

1. QU'EST-CE QUE LE RUXOLITINIB ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE ?

Ce médicament a été développé pour le traitement de la myélofibrose primitive (splénomégalie myéloïde) ou secondaire à une thrombocytémie essentielle ou à une maladie de Vaquez.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE LE RUXOLITINIB ?

Respecter attentivement les instructions de votre médecin. Elles peuvent être différentes des informations générales présentées dans cette notice.

Ne prenez jamais le Ruxolitinib

Si vous êtes allergique au Ruxolitinib ou à tout autre composant de ces comprimés.

Surveillance pendant le traitement par le Ruxolitinib

Pendant le traitement, vous aurez régulièrement des contrôles sanguins qui permettront de vérifier le nombre de vos cellules sanguines (globules blancs, globules rouges et plaquettes) ainsi que le fonctionnement de certains organes (foie, rein...).

Utilisation d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, parlez-en à votre médecin, car le Ruxolitinib peut interagir avec certains médicaments. Cela inclut les médicaments obtenus avec ou sans ordonnance, les médicaments à base de plantes et les produits naturels.

Il est particulièrement important de prévenir votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants : kétoconazole, itraconazole, voriconazole, clarithromycine, télichromycine, atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir et saquinavir, car ils peuvent interagir avec le Ruxolitinib et il sera peut-être nécessaire que votre médecin modifie la dose de Ruxolitinib.

Pendant votre traitement, vous ne devez jamais commencer à prendre un nouveau médicament sans avoir demandé l'avis du médecin qui a prescrit le Ruxolitinib.

Grossesse et allaitement

L'utilisation du Ruxolitinib pendant la grossesse est déconseillée.

Les femmes traitées par Ruxolitinib ne doivent pas allaiter pendant le traitement.

3. COMMENT PRENDRE LE RUXOLITINIB ?

Ne dépassez pas la posologie recommandée par votre médecin.

La posologie de Ruxolitinib en début de traitement est habituellement de 15 à 20 mg deux fois par jour en fonction du nombre de plaquettes dans votre sang (soit trois à quatre comprimés à 5 mg le matin et trois à quatre comprimés à 5 mg le soir).

En fonction de vos bilans sanguins, cette posologie pourra être adaptée par votre médecin.

Quand devez-vous prendre le Ruxolitinib ?

Le Ruxolitinib doit être pris par voie orale, au cours ou en dehors des repas, deux fois par jour.

Le fait de prendre le Ruxolitinib à la même heure chaque jour vous aidera à ne pas oublier de prendre votre médicament.

Comment prendre le Ruxolitinib ?

Les comprimés doivent être avalés entiers avec un verre d'eau. Ils ne doivent pas être mâchés ou écrasés.

Si vous avez pris plus de Ruxolitinib que vous n'auriez dû

Si vous avez pris trop de Ruxolitinib, appelez un médecin ou le pharmacien qui vous a délivré le médicament.

Si vous oubliez de prendre le Ruxolitinib

Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez la prochaine dose au moment habituel. Ne prenez pas une dose double pour compenser celle que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre le Ruxolitinib

Vous ne devez pas arrêter de prendre le Ruxolitinib ou modifier la posologie sans l'avis de votre médecin. En cas d'arrêt, une réduction progressive de la dose pourra être envisagée afin d'éviter la réapparition de symptômes gênants tels que sueurs nocturnes, fièvre,

Si vous avez des doutes ou des questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, le Ruxolitinib peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables les plus fréquents (>5 %) sont :

- diminution des globules rouges, des plaquettes dans le sang,
- troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements, diarrhées, constipation, ballonnement, augmentation de la taille du foie,
- fatigue, faiblesse, maux de tête,
- œdème (gonflement) généralement des mains et des pieds, prise de poids,
- sueurs nocturnes, fièvre,
- infections : pneumonie, bronchite, rhino-pharyngite, sinusite, infection urinaire, zona, grippe...
- essoufflement,
- toux,
- démangeaisons, éruptions cutanées, bleus, petites taches rouges sur la peau,
- douleurs : dos, extrémités, abdominales, articulaires, musculaires, osseuses...
- faiblesse musculaire, spasmes musculaires,
- insomnie, dépression, anxiété,
- saignement de nez
- mictions fréquentes,
- augmentation de l'acide urique dans le sang

Si vous ressentez un des effets mentionnés ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, **veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.**

5. COMMENT CONSERVER LE RUXOLITINIB ?

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser le Ruxolitinib après la date de péremption mentionnée sur le flacon. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C .

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité et de la lumière.

Ne pas utiliser le Ruxolitinib si vous remarquez que l'emballage est endommagé ou a été ouvert.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Qu'est ce que contient ce médicament

La substance active est le ruxolitinib.

Les excipients sont : Cellulose microcristalline, Stéarate de magnésium, Dioxyde de silice colloïdale, Glycolate d'amidon sodique, Polyvinyl pyrrolidone, Hydroxypropylcellulose, Lactose monohydraté.

Le Ruxolitinib est présenté en flacon de 60 comprimés.

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

Annexe C : Formulaire de demande d'ATU nominative : Cerfa n°10058-02
 Disponible sur le site internet de l'afssaps : WWW.afssaps.fr



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE



**DEMANDE D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION
 NOMINATIVE D'UN MÉDICAMENT**

Code de la Santé Publique Article. L. 5121-12 b) - Articles R. 5121-70, R.5121-73 et R.5121-74

| À remplir par le Pharmacien de l'établissement de santé | |
|--|--|
| Date de la demande _ _ _ _ _ _ _ _ _ J J M M A A A A | Renouvellement d'ATU ? <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui : N° ATU précédente <input type="text"/> |
| DOCUMENT à FAXER à l'unité ATU : FAX. : 01 55 87 36 12 TÉL. : 01 55 87 36 11/36 13 atu@afssaps.sante.fr | Nom du Pharmacien : |
| | Email : |
| | Tél : <input type="text"/> |
| | Fax : <input type="text"/> |
| Signature | Cachet de la Pharmacie d'établissement |

| À remplir par le Médecin prescripteur responsable | | | |
|---|-------------|-------------------------------|--|
| Médicament concerné | | Patient | |
| Nom de la spécialité pharmaceutique ou Dénomination Commune Internationale ou Code (<i>en majuscules</i>) : | | Forme : | Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M |
| Nom de la spécialité pharmaceutique ou Dénomination Commune Internationale ou Code (<i>en majuscules</i>) : | | Nom : (3 prem. lettres) _ _ _ | Âge : <input type="text"/> |
| Dosage : | Posologie : | Durée du traitement : | Prénom : (2 prem. lettres) _ _ |
| | | | Poids : <input type="text"/> |

Justification de la demande (notamment : histoire clinique du patient et traitements antérieurs) :

En cas de demande de renouvellement d'ATU (article R.5121-74 du CSP) :

- données relatives à l'efficacité du traitement instauré :

- données relatives à la tolérance du traitement instauré :

| | |
|--|--------------------------------|
| Je m'engage à informer le patient désigné ci-dessus sur le médicament et la portée exacte de l'autorisation. Je m'engage à fournir à l'Afssaps toute information relative à l'efficacité et à la tolérance du médicament pour ce patient. Date : _ _ _ _ _ _ _ _ _ J J M M A A A A | Nom du médecin prescripteur : |
| | Service : |
| | Tél : <input type="text"/> |
| | Email : <input type="text"/> @ |
| | Signature : |
| | Cachet du Médecin |

► Les pièces jointes éventuelles devront être identifiées uniquement avec les trois premières lettres du nom du patient et les deux premières lettres de son prénom.
 Conformément à l'article 34 et 38 à 43 de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, l'Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé, veillera à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. Par ailleurs, toute personne concernée par cette déclaration dispose d'un droit d'accès lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies la concernant et de corriger d'éventuelles données inexactes, incomplètes ou équivoques.

Annexes D : Fiches de suivi médical

- D 1 : Fiche de demande initiale de traitement
- D 2 : Fiche de suivi de traitement
- D 3 : Fiche de déclaration d'effet indésirable grave ou inattendu
- D 4 : Fiche de signalement de grossesse
- D 5 : Fiche d'arrêt de traitement

ANNEXE D.1

Fiche de demande initiale de traitement

ATU nominative Ruxolitinib (INC424) 5 mg, comprimé

FICHE DE DEMANDE INITIALE DE TRAITEMENT

| | |
|--|---|
| <p>Nom et adresse du médecin prescripteur (cachet) :</p> <p>Date : _____</p> <p style="text-align: right;">Signature</p> | <p>Initiales patient : _ _ _ _ - _ _ _ </p> <p>Date de naissance : _ _ _ _ _ _ _ _ (JJ/MM/AA)</p> <p>Sexe : <input type="checkbox"/> Masculin <input type="checkbox"/> Féminin</p> |
|--|---|

• **Informations sur le patient :**

- **Myélofibrose primitive****
- **Myélofibrose secondaire à une polyglobulie de Vaquez*/****
- **Myélofibrose secondaire à une thrombocytémie essentielle****
- **Autre : préciser.....**

Date de diagnostic : |_|_| |_|_| |_|_|

- ***Patient incluable dans l'essai clinique CINC424B2301** Oui Non
- ****Patient incluable dans l'essai clinique CINC424A2201** Oui Non

Si non pourquoi
 (Concernant les essais cliniques, voir note information prescripteur)

• **Traitements antérieurs de la myélofibrose:**

| | Oui | Non | Date |
|--------------|-----|-----|------|
| Hydroxyurée | | | |
| Thalidomide | | | |
| Pipobroman | | | |
| Splénectomie | | | |
| Autres | | | |

• **Traitements actuellement en cours :**

.....

• **Examen clinique :**

Statut ECOG 0 1 2 3 4 5

- Sueurs nocturnes
- Prurit
- Douleurs abdominales ou inconfort
- Douleur musculaire ou osseuse
- Autres (préciser).....

Splénomégalie Oui Non

Taille de la rate (mesurée sous le rebord costal gauche) : ____ cm

ATU nominative Ruxolitinib (INC424) 5 mg, comprimé

FICHE DE DEMANDE INITIALE DE TRAITEMENT

Initiales patient : |_|_|_|_| - |_|_|_|

• **Examens biologiques :**

| | Date* | Valeur / Unité | Normes laboratoire |
|----------------------|-------|----------------|--------------------|
| Taux de neutrophiles | | | |
| Taux de plaquettes | | | |
| Asat | | | |
| Alat | | | |
| Phosphatase alcaline | | | |
| Gamma GT | | | |
| Autres | | | |

* dernier bilan

Rappel : numération tous les 15 jours pendant les 2 premiers mois, puis 1 fois par mois

| |
|-----------------------------------|
| Traitement par Ruxolitinib |
|-----------------------------------|

Posologie envisagée : _____ mg x 2 / jour

| |
|--|
| Traitement(s) concomitant(s) en cours |
|--|

| Nom | posologie |
|-----|-----------|
| | |
| | |
| | |

Date de saisie : |_|_|_|_|

Merci de bien vouloir adresser la fiche de demande initiale avec le formulaire Cerfa de demande d'ATU nominative au pharmacien de l'établissement qui se chargera de l'envoyer de préférence par fax à :

**Agence Française de Sécurité Sanitaire des
Produits de Santé**

Unité ATU

143-147 boulevard Anatole France
93285 Saint Denis Cedex

Fax : 01.55.87.36.12 Tél. : 01.55.87.36.11

| |
|--|
| Pour la commande initiale de produit, une copie de cette fiche devra être adressée à Novartis Pharma S.A.S. avec la copie de l'autorisation nominative de l'AFSSAPS au fax : 01.55.47.65.15 |
|--|

ANNEXE D.2

Fiche de suivi de traitement

ATU nominative Ruxolitinib (INC424) 5 mg, comprimé

FICHE DE SUIVI DE TRAITEMENT

| | | | |
|--|--|--|------------------------------|
| Nom et adresse du médecin prescripteur (cachet) : | | Initiales patient : _ _ _ _ - _ _ _ | |
| Date : | | Date de naissance : _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ (JJ/MM/AA) | |
| Signature | | Sexe : <input type="checkbox"/> Masculin <input type="checkbox"/> Féminin | |
| | | N°ATU : | |
| | | Visite Mois _ _ | Date _ _ _ _ _ _ _ _ |

INFORMATION SUR LE TRAITEMENT PAR RUXOLITINIB

- Y a-t-il eu une modification de la posologie depuis la dernière visite ? Oui Non
- Si oui, pourquoi.....
- Date de la modification.....
- Posologie actuelle mg x 2/ jour
- Y a-t-il eu apparition d'un effet indésirable⁽¹⁾ ? Oui Non
- Si oui, veuillez lister tout effet indésirable pour lequel vous suspectez une relation avec Ruxolitinib

| Codes pour référence | |
|--------------------------------------|---|
| Intensité | Action(s) entreprise(s) |
| 1. Légère 2. Modérée 3. Sévère | 0. Pas d'action 1. Modification posologique ou interruption temporaire du traitement 2. Interruption définitive du traitement à l'essai à cause de cet effet indésirable 3. Traitement médicamenteux concomitant pris 4. Traitement non médicamenteux instauré 5. Hospitalisation / Prolongation d'hospitalisation |

| Effet indésirable • un seul par case • terminologie médicale précise | Dates | | | Intensité (un code seulement) | Action(s) entreprise(s) (un ou plusieurs codes) | Effet indésirable grave ou inattendu* (si oui cocher et remplir la <u>fiche</u> <u>de déclaration</u>) |
|---|-----------------------------|---|---------------------------|-------------------------------------|--|--|
| | date de début (JJ/MM/AA) | en cours ⁽¹⁾ <input type="checkbox"/> | date de fin (JJ/MM/AA) | | | |
| | _ _ _ _ _ _ _ _ _ | <input type="checkbox"/> | _ _ _ _ _ _ _ _ _ | | | <input type="checkbox"/> |
| | _ _ _ _ _ _ _ _ _ | <input type="checkbox"/> | _ _ _ _ _ _ _ _ _ | | | <input type="checkbox"/> |
| | _ _ _ _ _ _ _ _ _ | <input type="checkbox"/> | _ _ _ _ _ _ _ _ _ | | | <input type="checkbox"/> |
| | _ _ _ _ _ _ _ _ _ | <input type="checkbox"/> | _ _ _ _ _ _ _ _ _ | | | <input type="checkbox"/> |

⁽¹⁾ En cas d'effet indésirable grave ou inattendu, compléter la « Fiche de déclaration d'effet indésirable grave ou inattendu » (voir Annexe D) et la faxer dans les 24 heures au plus tard à la Pharmacovigilance de Novartis Pharma S.A.S.

- Y a-t-il eu un arrêt de traitement ?

Si oui, compléter la « **fiche d'arrêt de traitement** » Annexes D

ATU nominative Ruxolitinib (INC424) 5 mg, comprimé

FICHE DE SUIVI DE TRAITEMENT

Initiales patient : | | | | - | | | |

INFORMATION CLINIQUE

• **Examen clinique :**Statut ECOG 0 1 2 3 4 5 Sueurs nocturnes Prurit Douleurs abdominales ou inconfort Douleur musculaire ou osseuse Autres (préciser).....Splénomégalie oui non

Taille de la rate (mesurée sous le rebord costal gauche) : _____ cm

Diminution de la taille de la rate oui non

Si oui, préciser par rapport à J0 : _____

• **Examens biologiques :**

| | Date* | Valeur / Unité | Norme laboratoire |
|----------------------|-------|----------------|-------------------|
| Taux de neutrophiles | | | |
| Taux de plaquettes | | | |
| Asat | | | |
| Alat | | | |
| Phosphatase alcaline | | | |
| Gamma GT | | | |

*dernier bilan

Rappel : numération tous les 15 jours pendant les 2 premiers mois, puis 1 fois par mois

Poursuite de traitement par Ruxolitinib

Posologie envisagée : _____ mg x 2 / jour

Date de saisie : | | | | | | | |

Merci de bien vouloir adresser la fiche de demande initiale avec le formulaire Cerfa de demande d'ATU nominative au pharmacien de l'établissement qui se chargera de l'envoyer de préférence par fax à :

**Agence Française de Sécurité Sanitaire des
Produits de Santé**

Unité ATU
143-147 boulevard Anatole France
93285 Saint Denis Cedex
Fax : 01.55.87.36.12 Tél. : 01.55.87.36.11

Pour la commande initiale de produit, une copie de cette fiche devra être adressée à Novartis Pharma S.A.S. avec la copie de l'autorisation nominative de l'AFSSAPS au fax : 01.55.47.65.15

ANNEXE D.3

Fiche de déclaration d'effet indésirable grave ou inattendu

ATU nominative Ruxolitinib (INC424) 5 mg, comprimé**SERIOUS OR UNEXPECTED ADVERSE EVENT REPORT**

DO NOT SEND SOURCE DOCUMENTS unless requested to do so
SUMMARISE ALL PERTINENT INFORMATION FROM HEALTH RECORDS ON THIS FORM

Name & address of the prescribing physician :**Patient Initials :** | | | | - | | | |
(NAME 3 first letters- first name 2 first letters)**N°ATU :** | | | | | | | |**SERIOUS OR UNEXPECTED ADVERSE EVENT REPORT**

Page 1 of 2

1. REPORT TYPE: Initial Follow-up**I. PATIENT IDENTIFICATION**2. DATE OF BIRTH
day month year

| | | | | | | |

3. AGE
yrs./mo.

4. SEX

 Male Female

5. HEIGHT

cm

6. WEIGHT

kg

II. ADVERSE EVENT INFORMATION7. ONSET OF FIRST SIGN/SYMPTOM OF SAE : | | | | | | | |
day month year

8. DESCRIPTION OF SERIOUS ADVERSE EVENT(S) IN MEDICAL TERMS (diagnosis, if possible)

9. SERIOUSNESS CRITERIA

 Non serious, unexpected

OR :

CHECK ALL APPROPRIATE TO EVENT

 Patient died day month year
| | | | | | | | Life-threatening Involved or prolonged inpatient hospitalization Results in persistent or significant disability/ incapacity Congenital anomaly/birth defect Other significant medical events**III. NOVARTIS DRUG INFORMATION**

10. NOVARTIS DRUG(S) AT OR BEFORE ONSET OF SAE

11. DOSES AT OR BEFORE ONSET OF SAE
(total daily dose or specify if other)

12. ROUTE OF ADMINISTRATION

13. THERAPY DATES

FROM

day month year

TO

day month year

| | | | | | | |

| | | | | | | |

↓

14. INDICATION

IV. HISTORY

15. PATIENTS PAST MEDICAL HISTORY (e.g. co-existing medical conditions such as disease, allergies, similar experiences)

DATE OF THIS REPORT day month year

| | | | | | | |

NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER

Novartis Pharma S.A.S.
2&4, rue Lionel Terray - BP 308
92506 RUEIL MALMAISON CEDEX**FORMULAIRE A ENVOYER A LA PHARMACOVIGILANCE NOVARTIS : FAX N°01 55 47 68 00**

ATU nominative Ruxolitinib (INC424) 5 mg, comprimé**SERIOUS OR UNEXPECTED ADVERSE EVENT REPORT****DO NOT SEND SOURCE DOCUMENTS** unless requested to do so

SUMMARISE ALL PERTINENT INFORMATION FROM HEALTH RECORDS ON THIS FORM

Name & address of the prescribing physician :**Patient Initials :** | | | | - | | | |
(NAME 3 first letters– first name 2 first letters)**N°ATU :** | | | | | | | |**Page 2 of 2**

16. CONCOMITANT DRUGS RELEVANT TO THE SAE (exclude therapy to treat SAE)

| DRUG NAME(S) | DOSE | UNIT | DATE STARTED | CONT. Yes / No | DATE DISCONTINUED | | | INDICATION |
|--------------|-------|----------|--------------|-------------------|-------------------|-------|------|------------|
| | ROUTE | SCHEDULE | | | day | month | year | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |

17. COMMENTS (If adverse event is considered to be caused by a co medication, please note it here)

18. ACTION TAKEN (mark all as appropriate)

- No Action Taken
 Novartis drug permanently discontinued due to this adverse event
 Corrective medication taken
- Novartis Drug dosage adjusted/ temporarily interrupted *
 Non-drug therapy given **
 Hospitalization/prolonged hospitalization

* If ticked, enter new dosage information in field 8

** If ticked, provide therapeutic measures in field 8

19. TEST / LABORATORY FINDINGS (enter only those findings necessary for SAE diagnosis or course description)

20. COMMENTS ON TEST/LABORATORY FINDINGS (Provide normal ranges if not already provided.) (If the SAE is a laboratory abnormality, enter comments on clinical findings and/or treatment in field 10.)

21. OUTCOME OF THE PATIENT/SAE

- Completely Recovered Date of recovery: day month year
 | | | | | | | | | |
- Recovered with sequelae
 Condition still present and unchanged
- Condition improving
 Condition deteriorated
- Death Autopsy: No Yes

22. ASSESSMENT OF CAUSALITY

Relationship to Novartis drug NOT SUSPECTED SUSPECTED

23. NAME, ADDRESS AND TELEPHONE NUMBER OF REPORTER

Signature:

24. REPORTING DATE BY PHYSICIAN/PERSON REPORTING EVENT

day month year

| | | | | | | |

FORMULAIRE A ENVOYER A LA PHARMACOVIGILANCE NOVARTIS : FAX N°01 55 47 68 00

ANNEXE D.4

Fiche de signalement de grossesse

ATU nominative Ruxolitinib (INC424) 5 mg, comprimé

PREGNANCY REPORT

DO NOT SEND SOURCE DOCUMENTS unless requested to do so

SUMMARISE ALL PERTINENT INFORMATION FROM HEALTH RECORDS ON THIS FORM

Name & address of the prescribing physician :

Patient Initials : | | | | - | | | |
(NAME 3 first letters- first name 2 first letters)

N°ATU : | | | | | | | |

PREGNANCY REPORT

Page 1 of 3

1. REPORT TYPE: Initial Follow-up

I. MATERNAL INFORMATION

2. DATE OF BIRTH
day month year

3. AGE
yrs./mo.

4. HEIGHT
cm

5. WEIGHT
kg

6. Date of Last Menstrual Period : | | | | | | | |
day month year

7. Expected Date of Delivery | | | | | | | |
day month year

8. Pregnancy started while on contraceptives
 Yes No

9. If yes, which method of contraception :

II. HISTORY OF THE MOTHER

10. PATIENTS PAST MEDICAL HISTORY (include information on familial disorders, known risk factors or conditions that may affect the outcome of the pregnancy e.g. alcohol, smoking, other substance consumption, hypertension, eclampsia, diabetes including gestational, infections during pregnancy, environmental or occupational exposure that may pose a risk factor). (use page 3 if needed)

11. PREVIOUS OBSTETRIC HISTORY – provide details on all previous pregnancies below, including abortion or stillbirth (use page 3 if

| | Gestation week | Outcome including any abnormalities |
|---|----------------|-------------------------------------|
| 1 | | |
| 2 | | |
| 3 | | |
| 4 | | |

III. DRUG INFORMATION

12. DRUGS TAKEN BY THE MOTHER : please list the Novartis drug(s) first and all other therapies taken prior to or during pregnancy

| Drug Names | Daily Dose | Route | Treatment Dates | | Indication | (specify week of pregnancy) | |
|------------|------------|-------|-----------------|------|------------|-----------------------------|------|
| | | | Start | Stop | | Start | Stop |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

13. DATE OF THIS REPORT day month year
| | | | | | | |

14. DATE MANUFACTURER NOTIFIED day month year
| | | | | | | |

NAME AND ADDRESS OF MANUFACTURER

Novartis Pharma S.A.S.
2&4, rue Lionel Terray - BP 308
92506 RUEIL MALMAISON CEDEX

FORMULAIRE A ENVOYER A LA PHARMACOVIGILANCE NOVARTIS : FAX N°01 55 47 68 00

ATU nominative Ruxolitinib (INC424) 5 mg, comprimé

PREGNANCY REPORT

DO NOT SEND SOURCE DOCUMENTS unless requested to do so

SUMMARISE ALL PERTINENT INFORMATION FROM HEALTH RECORDS ON THIS FORM

Name & address of the prescribing physician :

Patient Initials : | | | | - | | | |
(NAME 3 first letters – first name 2 first letters)

N°ATU : | | | | | | | |

PREGNANCY REPORT

Page 2 of 3

IV. PREGNANCY INFORMATION

15. PREGNANCY INFORMATION & PRENATAL INFORMATION

- Is this a pregnancy after medically assisted fertilization? No Yes
- Is this a multiple pregnancy? No Yes
- Is this a high risk pregnancy? No Yes

If yes, close monitoring was it done as amniocentesis, ultrasound, a study of foetal blood, maternal serum AFP, amniotic fluid analysis or other monitoring? (use page 3 if needed) No Yes Not known

If Yes, specify test date and results :

16. PREGNANCY OUTCOME

• Delivery

- Normal Forceps/Ventouse Caesarean section

Maternal complications or problems related to birth: _____

• Abortion

- Therapeutic Planned Spontaneous Please, specify reason and any abnormalities (if known) _____
- Unspecified _____

Date of abortion/delivery day month year
at week | | | | | | | |

17. MATERNAL PREGNANCY ASSOCIATED EVENTS

If the mother experiences a serious adverse drug reaction (ADR) during a pregnancy, please complete a SAE form and submit as requested.

V. CHILD INFORMATION

18. Neonate

- Normal Abnormal Stillbirth please specify any abnormalities: _____

For additional information, please use page 3.

| Sex | Apgar Scores | Height | Weight | Head circumference |
|---------------------------------|--------------|--------|--------|--------------------|
| <input type="checkbox"/> Male | 1 min. | cm | kg | cm |
| <input type="checkbox"/> Female | 5 mins. | | | |
| | 10 mins. | | | |

VI. ASSESSMENT OF PREGNANCY OUTCOME AND CAUSALITY

19. SERIOUSNESS CRITERIA

- Non Serious
- Mother died day month year Stillbirth / Neonate died day month year
- Involved or prolonged inpatient hospitalisation Life-threatening
- Results in persistent or significant disability/incapacity
- Other Seriousness Criteria: Congenital anomaly/birth defect Other significant medical events

20. ASSESSMENT OF CAUSALITY : In case of abnormal pregnancy or unexpected pregnancy, please indicate the relationship between pregnancy outcome and Novartis drug : NOT SUSPECTED SUSPECTED

21. NAME, ADDRESS AND TELEPHONE NUMBER OF REPORTER

22. REPORTING DATE BY PHYSICIAN/PERSON REPORTING PREGNANCY day month year

Signature: _____

| | | | | | | |

FORMULAIRE A ENVOYER A LA PHARMACOVIGILANCE NOVARTIS : FAX N°01 55 47 68 00

ATU nominative Ruxolitinib (INC424) 5 mg, comprimé

PREGNANCY REPORT

DO NOT SEND SOURCE DOCUMENTS unless requested to do so

SUMMARISE ALL PERTINENT INFORMATION FROM HEALTH RECORDS ON THIS FORM

Name & address of the prescribing physician :

Patient Initials : | | | | - | | | |
(NAME 3 first letters- first name 2 first letters)

N°ATU : | | | | | | | |

PREGNANCY REPORT

Page 3 of 3

FOR ADDITIONAL INFORMATION:

21. NAME, ADDRESS AND TELEPHONE NUMBER OF REPORTER

Signature:

22. REPORTING DATE BY PHYSICIAN/PERSON REPORTING PREGNANCY

day month year
| | | | | | | |

FORMULAIRE A ENVOYER A LA PHARMACOVIGILANCE NOVARTIS : FAX N°01 55 47 68 00

ANNEXE D.5

Fiche d'arrêt de traitement

ATU nominative Ruxolitinib (INC424) 5 mg, comprimé

FICHE D'ARRET DE TRAITEMENT

| | |
|--|---|
| Nom et adresse du médecin prescripteur (cachet) : | Initiales patient : _ _ _ - _ _ |
| | Date de naissance : _ _ _ _ _ _ _ _ _ (JJ/MM/AA) |
| Date : | N°ATU : |
| Signature | Visite Mois _ _ _ Date _ _ _ _ _ _ _ _ |

| |
|---|
| Informations concernant l'arrêt du traitement par le Ruxolitinib |
|---|

Date de la dernière prise : |_|_|_|_|_|_|_|_| (JJ/MM/AA)

Posologie : _____ mg x 2 /jour

Raison principale de l'arrêt du traitement (une seule réponse possible) :

- Effet thérapeutique non satisfaisant
- Progression
- Souhait du patient d'interrompre le traitement
- Patient perdu de vue - date dernière visite : |_|_|_|_|_|_|_|_| (JJ/MM/AA)
- Effet indésirable ⁽¹⁾
- Décès
préciser la date : __ / __ / _____,
décès suspecté être lié au traitement par Ruxolitinib : Oui⁽¹⁾ Non
- Grossesse⁽²⁾
- Autre raison :
-

⁽¹⁾ Compléter la « **Fiche de déclaration d'effet indésirable grave ou inattendu** » (**Annexe D**) et la faxer dans les 24 heures au plus tard à la Pharmacovigilance de Novartis Pharma S.A.S.

Est considéré comme **un effet indésirable grave**, tout effet :

- 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 manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale
- ou médicalement significatif

Est considéré comme **un effet indésirable inattendu**, tout effet dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux définitions contenues dans la note d'information thérapeutique.

⁽²⁾ Si la patiente a débuté une grossesse, compléter la « **Fiche de signalement de grossesse** » (Annexes D)

| | | |
|--|--|--|
| Merci de bien vouloir adresser cette fiche de fin de traitement à l'Afssaps et à Novartis Pharma S.A.S., de préférence par fax : | Afssaps <i>Unité ATU</i> 143-147 boulevard Anatole France 93285 Saint Denis Cedex Fax : 01.55.87.36.11 Tél. : 01.55.87.36.12 | Novartis Pharma S.A.S. Cellule ATU 2 et 4, rue Lionel Terray 92506 Rueil-Malmaison Tél. : 01.55.47.68.15 Fax : 01.55.47.65.15 |
|--|--|--|