

**RECOMMANDATION TEMPORAIRE
D'UTILISATION (RTU)**

PROTOCOLE DE SUIVI DES PATIENTS traités par

**XALKORI 200 mg, gélule
XALKORI 250 mg, gélule**

Dans le

**Traitement des patients adultes atteints d'un cancer
bronchique non à petites cellules localement avancé
ou métastatique présentant une mutation de l'exon 14
de c-met, après au moins une ligne de traitement à
base de doublet de platine associé ou non à une
immunothérapie**

Décembre 2019

<p>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)</p> <p>143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex</p> <p>Courriel : rtu@ansm.sante.fr</p>	<p>Laboratoire : PFIZER</p> <p>23-25 Avenue de Docteur Lannelongue 75014 PARIS</p> <p>Cellule RTU XALKORI</p> <p>Téléphone: 0800 821 734 Courriel: rtu.xalkori@pfizer.com</p>
--	---

La Recommandation temporaire d'utilisation (RTU) est une procédure dérogatoire exceptionnelle qui permet de sécuriser une prescription hors AMM d'un médicament non conforme à son autorisation de mise sur le marché (AMM), afin de répondre à un besoin thérapeutique, dès lors que le rapport bénéfice/risque de ce médicament est présumé favorable par l'ANSM (cf annexe VI : Dispositions législatives et réglementaires de la RTU).

1. XALKORI® (Crizotinib)

XALKORI (crizotinib) est un inhibiteur sélectif des récepteurs à activité tyrosine kinase de la kinase ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) et de ses variants oncogéniques (c'est à dire variants de fusion ALK et certaines mutations d'ALK). Le crizotinib est également un inhibiteur du RTK du facteur de croissance des hépatocytes (HGFR, c-Met), du ROS1 (c-ros) et du récepteur d'origine nantais (RON) RTK.

Il est autorisé en Europe depuis le 23 octobre 2012 et est commercialisé en France depuis le 16 janvier 2013 sous forme de deux dosages : XALKORI 200 mg, gélule et XALKORI 250 mg, gélule.

Dans le cadre de son AMM, XALKORI est indiqué en monothérapie :

- *En première ligne de traitement des patients adultes ayant un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif et avancé.*
- *Dans le traitement des patients adultes ayant reçu au moins un traitement antérieur pour un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positif et avancé.*
- *Dans le traitement des patients adultes ayant un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ROS1 (Proto-Oncogene 1, Receptor Tyrosine Kinase)-positif et avancé.*

A ce titre, XALKORI fait l'objet d'un plan de gestion de risque européen (voir site internet de l'ANSM, www.ansm.sante.fr, rubrique Médicaments faisant l'objet d'un Plan de Gestion des Risques) ainsi qu'un suivi national de pharmacovigilance. Ce plan de gestion des risques comprend notamment les mesures additionnelles de minimisation des risques suivantes : diffusion et mise à disposition d'un matériel éducatif à l'ensemble des professionnels de santé susceptibles d'utiliser ou de prescrire XALKORI.

Ce matériel éducatif contient les éléments suivants :

1. Résumé des caractéristiques du produit et notice (également consultables sur le site <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>)
2. Livret d'information destiné aux patients comprenant une Carte d'alerte Patient XALKORI (texte tel qu'approuvé par l'agence européenne du médicament).

2. XALKORI DANS LE TRAITEMENT DE PATIENTS ADULTES ATTEINTS D'UN CANCER BRONCHIQUES NON A PETITES CELLULES LOCALEMENT AVANCE OU METASTATIQUE PRESENTANT UNE MUTATION DE L'EXON 14 DE C-MET

L'ANSM a élaboré, en concertation avec PFIZER, une RTU visant à sécuriser l'utilisation de XALKORI dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique présentant une mutation de l'exon 14 de C-Met. En effet, dans cette indication non couverte par l'AMM actuelle de XALKORI et pour laquelle il existe un besoin thérapeutique, le rapport bénéfice / risque de Xalkori est présumé favorable sur la base des données scientifiques d'efficacité et de tolérance disponibles à ce jour (cf. argumentaire, annexe III).

Indication de la RTU :

Traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique présentant une mutation de l'exon 14 de C-Met, après au moins une ligne de traitement à base de doublet de platine associé ou non à une immunothérapie.

Une recherche du statut c-Met par une technique spécifique et validée est nécessaire pour sélectionner les patients à traiter par XALKORI.

Posologie :

La posologie recommandée est de 250 mg deux fois par jour (500 mg par jour), par voie orale, en continu.

Pour plus d'informations concernant les adaptations posologiques de XALKORI, veuillez-vous référer au RCP.

A l'exception de l'indication, les modalités d'utilisation de XALKORI dans le cadre de cette RTU sont identiques à celles de l'AMM, notamment la posologie, les contre-indications, les mises en garde et précautions d'emploi, la méthode d'administration, et les événements indésirables.

Outre le présent protocole, il est impératif que le médecin prescrivait XALKORI dans le cadre de cette RTU :

- prenne connaissance du résumé des caractéristiques du produit (RCP) annexé à l'AMM,
- respecte les modalités de suivi des patients traités dans l'indication, décrites à l'annexe I,
- s'engage à lire et à remettre au patient avant toute prescription dans le cadre de la RTU la note d'information en annexe IVa et le livret d'information destiné au patient qui contient en particulier la carte patient

Conditions de prescription et de délivrance :

Dans le cadre de cette RTU, XALKORI est soumis à prescription hospitalière, réservée aux spécialistes en oncologie ou en cancérologie.

Par ailleurs, comme tout traitement anticancéreux, la décision et le choix du traitement doivent être posés en réunion de concertation pluridisciplinaire.

ANNEXES

ANNEXE I : Modalités de suivi des patients traités et de recueil des données

ANNEXE II : Fiches de suivi

ANNEXE II.1 Fiche d'initiation du traitement

ANNEXE II.2 Fiche de suivi (tous les 3 mois)

ANNEXE II.3 Fiche d'arrêt du traitement

ANNEXE III : Argumentaire et références bibliographique

ANNEXE IVa : Note d'information à l'attention des patients

ANNEXE IVb : Note d'information destinée aux professionnels de santé intervenant dans le cadre de la RTU XALKORI®

ANNEXE V : Rappel des modalités de déclaration des effets indésirables

ANNEXE VI : Dispositions législatives et réglementaires relatives à la Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU)

ANNEXE I

1. MODALITES PRATIQUES DE SUIVI DES PATIENTS TRAITES DANS LE CADRE DE LA RTU

Le médecin prescripteur doit compléter la fiche d'initiation (cf. annexe II). En effet, la saisie des données des patients est indispensable afin d'améliorer les connaissances relatives au traitement dans l'indication de la RTU et de garantir au mieux la sécurité des patients traités.

Préambule : les patients qui auraient débuté le traitement par XALKORI pour l'indication visée par la RTU avant son entrée en vigueur, doivent impérativement être suivis dans le cadre de la RTU.

Visite d'initiation :

Lors de cette visite, le médecin prescripteur :

- vérifie que le patient répond aux critères de prescription de XALKORI dans le cadre de cette RTU ;
- vérifie l'absence d'une contre-indication au traitement par XALKORI (se référer au RCP) ;
- vérifie les précautions d'emploi et les mises en garde (se référer au RCP) ;
- informe le patient (ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée) de la non-conformité de la prescription de la prescription par rapport à l'AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament, des conditions de prise en charge par l'assurance maladie et s'assure de la bonne compréhension de ces informations ;
- 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 IV) + carte patient
- informe, si possible, le médecin traitant du patient ;
- remplit la fiche d'initiation du traitement (cf. annexe II.1) ;
- porte sur l'ordonnance la mention « Prescription sous RTU » ;
- motive sa prescription dans le dossier médical du patient.

Visite de suivi :

A la suite d'une initiation du traitement, le patient fait l'objet d'un suivi régulier conformément au RCP. Une fiche de suivi est complétée tous les 3 mois.

Au cours de la visite de suivi, le médecin prescripteur :

- applique les modalités de surveillance pendant le traitement conformément au RCP en vigueur ;
- complète la fiche de suivi du traitement (cf. annexe II.2) ;
- complète la fiche d'arrêt de traitement (cf. annexe II.3), le cas échéant.

En cas de survenue d'un effet indésirable ou d'une grossesse, le prescripteur le déclare dès que possible (cf. modalités de déclaration d'effet indésirable en annexe V).

Arrêt du traitement :

En cas d'arrêt de traitement, le prescripteur le déclare en utilisant le formulaire d'arrêt du traitement (voir annexe II.3) et indique la raison de cet arrêt.

En cas d'arrêt de traitement lié à la survenue d'un effet indésirable, une déclaration d'effet indésirable est également faite par le prescripteur (cf. modalités de déclaration d'effet indésirable en annexe V).

2. MODALITES DE RECUEIL ET EXPLOITATION DES DONNEES

Le médecin prescripteur complète les fiches d'initiation et de suivi annuel (cf. Annexe II) qui seront disponible via un portail web dédié : www.rtu-xalkori.com

En cas de difficultés ou d'impossibilité de connexion au portail, les fiches d'initiation, de suivi et de fin de traitement peuvent être complétées exceptionnellement sous format papier (voir Annexe II) et adressées :

- par courriel à l'adresse suivante : rtu.xalkori@pfizer.com

Les données collectées par le prescripteur dans le cadre de cette RTU sont nécessaires pour améliorer les connaissances sur l'efficacité et la sécurité du traitement dans l'indication de la RTU et assurer au mieux la sécurité des patients. La saisie des données par les professionnels de santé est donc fortement recommandée.

Ces données collectées par les prescripteurs dans le cadre de la RTU sont recueillies et analysées par le laboratoire concerné et font l'objet de rapports périodiques transmis à l'ANSM (annuellement, ainsi qu'à la fin de la RTU). Les résumés de ces rapports, validés par l'ANSM, sont diffusés sur son site Internet : www.ansm.sante.fr.

Conformément aux dispositions du Règlement 2016/679/UE du 27 avril 2016 (dit RGPD) et de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 « Informatique et Libertés » modifiée par la loi n°2018-493 du 20 juin 2018 tout patient peut exercer son droit d'accès, d'opposition et de rectification des données qui le concernent auprès de son médecin prescripteur. **Si le patient exerce son droit d'opposition au traitement de ses données personnelles, la prescription ne s'inscrit pas dans le cadre de la RTU mais sous la responsabilité unique du médecin.**

ANNEXE II : Fiches de suivi

ANNEXE II.1 Fiche d'initiation du traitement

ANNEXE II.2 Fiche de suivi (tous les 3 mois)

ANNEXE II.3 Fiche d'arrêt du traitement

ANNEXE II.1 Fiche d'initiation du traitement

Avant l'initiation du traitement

Veillez-vous référer au RCP de XALKORI.

Cas particuliers des patients ayant débuté un traitement par XALKORI avant l'entrée en vigueur de la RTU :

Afin de pouvoir exploiter et analyser les données collectées lors du suivi, veuillez :

- compléter cette fiche avec les informations de votre patient à l'initiation du traitement par XALKORI
- compléter ensuite la fiche de suivi correspondant au suivi actuel de votre patient.

FICHE D'INITIATION DE TRAITEMENT
RTU XALKORI - CBNPC C-Met exon 14 positif

A compléter par Pfizer:

Numéro patient : |__| |__| |__| |__|

Numéro centre : |__| |__| |__| |__|

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

Identification du patient

Nom (2 premières lettres) : |__| |__| Prénom (première lettre) : |__| Sexe : H F

Date de naissance __ / ____ (MM/AAAA)

Statut tabagique : Fumeur Non-fumeur Inconnu

Historique de la maladie

Date du diagnostic initial de CBNPC : __ / __ / ____ (JJ/MM/AAAA)

Statut de performance ECOG: 0 1 2 3 4

Stade au diagnostic : I II III IV

Date de détection de la mutation de l'exon-14 de Met : __ / __ / ____ (JJ/MM/AAAA)

Technique de détection de la mutation de l'exon-14 de Met : PCR NGS ADN NGS ARN Autre

Diagnostic histologique :

- Adénocarcinome Carcinome squameux Carcinome sarcomatoïde
 Carcinome adénoquameux CBNPC, faiblement différencié
 Autre:

Ligne(s) de traitement(s) antérieur(s):

Médicament	Date de début MM/AA	Date de fin MM/AA	Raison de l'arrêt

Avant l'initiation du traitement

1. Vérifier les contre-indications et les mises en garde spéciales dans le Protocole de suivi et le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)
2. Remettre la note d'information au patient
3. Effectuer les examens suivants : transaminases, bilirubine, fonction rénale, NFS, plaquettes, ionogramme sanguin, ECG

Initiation du traitement

XALKORI débuté avant l'entrée du patient dans la RTU: date de la 1ère administration: __/__/____
(JJ/MM/AAAA)

XALKORI débuté dans le cadre de la RTU, le __/__/____ (JJ/MM/AAAA)

Posologie: 250 mg x 2/jour 200 mg x 2/jour Autre, précisez:

Cette fiche devra être complétée directement sur la plateforme de la RTU : www.rtu-xalkori.com

Dans le cadre de la RTU XALKORI, Pfizer, Société par Actions Simplifiée au capital de 38 200 euros, dont le siège social est situé 23-25 avenue du Docteur Lannelongue 75014 Paris, immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés de Paris sous le n°433 623 550, locataire-gérant de Pfizer Holding France, traite vos données, en sa qualité de responsable de traitement, en conformité avec la réglementation applicable à la protection des données personnelles incluant notamment le Règlement général sur la protection des données personnelles du 27 avril 2016 et la loi Informatique et Libertés modifiée par la loi n°2018-493 du 20 juin 2018. Dans ce cadre, Pfizer a désigné un délégué à la protection des données personnelles que vous pouvez contacter à l'adresse suivante : privacy.officer@pfizer.com.

Vous bénéficiez d'un droit d'accès, de rectification, de suppression de vos données, ainsi que d'un droit à la limitation du traitement ou d'un droit d'opposition. Pour exercer ces droits vous pouvez écrire à l'adresse privacy.officer@pfizer.com ou par courrier, au siège social de Pfizer, à l'attention de la cellule RTU XALKORI. Pour en savoir plus sur la manière dont nous traitons vos données, vous pouvez consulter la notice d'information à destination des professionnels de santé accessible sur le site www.rtu-xalkori.com.

Nom du médecin :

Hôpital:

Service:

Tel:

Fax:

Courriel:

Cachet et signature du médecin:

Date:

ANNEXE II.2

Fiche de suivi du traitement

Veillez-vous référer au RCP de XALKORI pour la surveillance des patients pendant le traitement.
La fiche de suivi est à compléter et envoyer tous les 3 mois après l'initiation du traitement.

En cas d'arrêt définitif du traitement, compléter :

- la fiche de suivi de traitement (annexe II.2) correspondante

ET

- la fiche d'arrêt définitif (annexe II.3)

En cas de survenue d'effets indésirables ou d'une grossesse, le prescripteur le déclare dès que possible (cf. modalités de déclaration d'effet indésirable en annexe V) en mentionnant que le patient est traité dans le cadre de la RTU.

FICHE DE SUIVI DU TRAITEMENT
RTU XALKORI - CBNPC C-Met exon 14 positif

Page 1/2

Numéro patient (tel que communiqué par Pfizer) : |__|__||__|__| Numéro centre: |__|__||__|__|

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

Mois 3 Mois 6 Mois 9 Mois 12 Mois 15 Mois 18 Mois 21 Mois 24

Mois ____ (précisez)

Identification du patient

Nom (2 premières lettres) : |__|__| Prénom (première lettre) : |__| Sexe : H F

Date de naissance __ / __ / ____ (MM/AAAA)

Suivi de la pathologie

Evaluation clinique : _____ Date: __ / __ / ____ (JJ/MM/AAAA)

Oui* Non

*Commentaires: _____

Evaluation radiologique tumorale : Oui* Non

*Type d'examen 1 : _____ Date: __ / __ / ____ (JJ/MM/AAAA)

Type d'examen 2 : _____ Date: __ / __ / ____ (JJ/MM/AAAA)

Compte rendu examen radiologique : _____

Résultats (critères RECIST, version 1.1):

RC RP MS Progression* Non évaluable, précisez :

*Progression de la maladie : *Détails :

Autres commentaires :

Visite de suivi

1. Vérifier les contre-indications et les mises en garde spéciales dans le Protocole de suivi et le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)

2. Effectuer les examens suivants : transaminases et bilirubine totale (une fois par semaine au cours des 2 premiers mois de traitement, puis une fois par mois et si cliniquement indiqué), fonction rénale, NFS, plaquettes, ionogramme sanguin, ECG, fréquence cardiaque et tension artérielle, signes et symptômes d'insuffisance cardiaque (dyspnée, œdème, rapide prise de poids due à une rétention d'eau), surveillance des symptômes pulmonaires évocateurs de pneumopathie interstitielle.

Traitement par XALKORI

Y a-t-il eu un arrêt temporaire du traitement par XALKORI® et/ou une modification de la posologie depuis la dernière visite ?

Oui* Non

*Si oui, veuillez compléter le tableau ci-dessous. Si l'arrêt ou la modification de la posologie est dû à l'apparition d'un effet indésirable, veuillez procéder à la déclaration de cet effet (cf. modalités en annexe V)

	Date de l'arrêt ou de la modification de posologie	Posologie au moment de l'arrêt ou de la modification	Date de la reprise	Posologie à la reprise / Nouvelle posologie	Raison de l'arrêt
Arrêt temporaire n° 1/...../.....	_ mg/jour/...../.....	_ mg/jour	
Arrêt temporaire n° 2/...../.....	_ mg/jour/...../.....	_ mg/jour	
Arrêt temporaire n° 3/...../.....	_ mg/jour/...../.....	_ mg/jour	
Arrêt temporaire n° 4/...../.....	_ mg/jour/...../.....	_ mg/jour	

En cas d'arrêt définitif, veuillez compléter l'annexe II.3. Si l'arrêt définitif est dû à l'apparition d'un effet indésirable, veuillez procéder à la déclaration de cet effet (cf modalités en annexe V).

Y- a-t-il eu une apparition d'un effet indésirable depuis la dernière fiche de suivi?

Oui* Non

*Si oui, veuillez procéder à la déclaration de cet effet (cf modalités en annexe V).

Cette fiche devra être complétée directement sur la plateforme de la RTU : www.rtu-xalkori.com

Dans le cadre de la RTU XALKORI, Pfizer, Société par Actions Simplifiée au capital de 38 200 euros, dont le siège social est situé 23-25 avenue du Docteur Lannelongue 75014 Paris, immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés de Paris sous le n°433 623 550, locataire-gérant de Pfizer Holding France, traite vos données, en sa qualité de responsable de traitement, en conformité avec la réglementation applicable à la protection des données personnelles incluant notamment le Règlement général sur la protection des données personnelles du 27 avril 2016 et la loi Informatique et Libertés modifiée par la loi n°2018-493 du 20 juin 2018. Dans ce cadre, Pfizer a désigné un délégué à la protection des données personnelles que vous pouvez contacter à l'adresse suivante : privacy.officer@pfizer.com.

Vous bénéficiez d'un droit d'accès, de rectification, de suppression de vos données, ainsi que d'un droit à la limitation du traitement ou d'un droit d'opposition. Pour exercer ces droits vous pouvez écrire à l'adresse privacy.officer@pfizer.com ou par courrier, au siège social de Pfizer, à l'attention de la cellule RTU XALKORI. Pour en savoir plus sur la manière dont nous traitons vos données, vous pouvez consulter la notice d'information à destination des professionnels de santé accessible sur le site www.rtu-xalkori.com.

Nom du médecin :

Hôpital:

Service:

Tel:

Fax:

Courriel:

Cachet et signature du médecin:

Date:

ANNEXE II.3

Fiche d'arrêt du traitement

FICHE D'ARRET DU TRAITEMENT RTU XALKORI - MET exon 14 -positive NSCLC		Page 1/1
Numéro patient (tel que communiqué par Pfizer) : __ __ __ __ __ __ __ __		Numéro centre:
Date de la visite : __/__/____ (JJ/MM/AAAA)		
Identification du patient		
Nom (2 premières lettres) : __ __ Prénom (première lettre) : __		Sexe : <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> F
Date de naissance __/__/____ (MM/AAAA)		
Dernière prise du traitement par XALKORI le : __/__/____ (DD/MM/YYYY)		
Motif de l'arrêt définitif :		
<input type="checkbox"/> Progression de la maladie		
<input type="checkbox"/> Mécanisme de résistance, précisez :		
<input type="checkbox"/> Autre, précisez :		
<input type="checkbox"/> Effet indésirable lié à XALKORI. Veuillez procéder à la déclaration (cf. modalités en annexe V)		
<input type="checkbox"/> Grossesse. Veuillez procéder à la déclaration (cf. modalités en annexe V)		
<input type="checkbox"/> Décès. Veuillez procéder à la déclaration (cf. modalités en annexe V)		
Date du décès : __/__/____ (JJ/MM/AAAA)		
Susceptible d'être lié à XALKORI <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		
<input type="checkbox"/> Patient perdu de vue ; date: __/__/____ (JJ/MM/AAAA)		
<input type="checkbox"/> Décision du patient / de sa famille, précisez :		
<input type="checkbox"/> Décision du médecin, précisez :		
<input type="checkbox"/> Autre motif, précisez :		

Cette fiche devra être complétée directement sur la plateforme de la RTU : www.rtu-xalkori.com

Dans le cadre de la RTU XALKORI, Pfizer, Société par Actions Simplifiée au capital de 38 200 euros, dont le siège social est situé 23-25 avenue du Docteur Lannelongue 75014 Paris, immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés de Paris sous le n°433 623 550, locataire-gérant de Pfizer Holding France, traite vos données, en sa qualité de responsable de traitement, en conformité avec la réglementation applicable à la protection des données personnelles incluant notamment le Règlement général sur la protection des données personnelles du 27 avril 2016 et la loi Informatique et Libertés modifiée par la loi n°2018-493 du 20 juin 2018. Dans ce cadre, Pfizer a désigné un délégué à la protection des données personnelles que vous pouvez contacter à l'adresse suivante : privacy.officer@pfizer.com.

Vous bénéficiez d'un droit d'accès, de rectification, de suppression de vos données, ainsi que d'un droit à la limitation du traitement ou d'un droit d'opposition. Pour exercer ces droits vous pouvez écrire à l'adresse privacy.officer@pfizer.com ou par courrier, au siège social de Pfizer, à l'attention de la cellule RTU XALKORI. Pour en savoir plus sur la manière dont nous traitons vos données, vous pouvez consulter la notice d'information à destination des professionnels de santé accessible sur le site www.rtu-xalkori.com.

Nom du médecin :

Hôpital:

Service:

Tel:

Fax:

Courriel :

Cachet et signature du médecin:

Date:

ANNEXE III :

Argumentaire pour l'utilisation de XALKORI dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancées présentant une mutation de l'exon 14 de c-met, après au moins une ligne de traitement à base de doublet de platine associé ou non à une immunothérapie

Le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé reste toujours à ce jour une maladie hautement symptomatique et incurable. Le récepteur à activité tyrosine kinase du facteur de transition mésoenchymato-épithéliale (C-MET), est un oncogène connu du CBNPC.

Le CBNPC présentant une mutation de l'exon 14 de C-MET représente un sous-groupe supplémentaire de type de cancers du poumon (environ 3% de la population totale de CBNPC)¹ qui a été associé à un pronostic médiocre² et sans aucun traitement ciblé approuvé à ce jour.

Dans des publications récentes de cas cliniques et de résultats préliminaires d'essais cliniques précoces, des réponses importantes et durables aux inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) de MET, incluant le crizotinib^{1,3,4,5,6,7}, ont été observées chez des patients présentant une mutation de l'exon 14 de C-MET.

Les données d'efficacité de crizotinib pour le traitement des adultes atteints de CBNPC avancé présentant une mutation de l'exon 14 de C-MET (ci-après dénommé CBNPC C-MET exon 14 positif) sont issues de l'étude A8081001, étude de phase 1 ayant pour objectif de documenter l'efficacité antitumorale, le profil de tolérance et le profil pharmacocinétique du crizotinib.

Au total, 69 patients atteints de CBNPC C-MET exon 14 positif à stade avancé ou métastatique ont été inclus. Parmi ces patients, 26 (37,7%) n'avaient reçu aucun traitement systémique antérieur et 43 (62,3%) avaient été prétraités.

Les caractéristiques démographiques de la population globale de l'étude étaient constituées de 72,5 % de caucasiens, 15,9% d'asiatiques, 58% de femmes et l'âge médian est de 72 ans. La majorité des patients avait un antécédent tabagique (76,8%) Lors de l'inclusion dans l'étude 84% des tumeurs étaient considérées comme des adénocarcinomes.

Parmi les 65 patients pour lesquels la réponse était évaluable, le taux de réponse tumorale (ORR) était de 32,3% (IC à 95% : 21,2 ; 45,1), dont 3 réponses complètes confirmées (CR) et 18 réponses partielles confirmées (PR). Vingt-neuf autres patients (44,6%) présentaient une maladie stable (SD) comme meilleure réponse globale ; 12 de ces patients (41,4%) avaient une maladie stable depuis au moins 6 mois.

Le délai médian avant la réponse tumorale était de 7,6 semaines (écart : 3,7 à 16,3), ce qui correspond approximativement au moment de la première évaluation de la tumeur en cours de traitement.

La durée médiane de réponse tumorale (DR) selon la méthode de Kaplan-Meier (KM) était de 9,1 mois (IC 95% : 6,4, 12,7) pour tous les patients répondeurs (12 patients [57%] avaient une DR ≥ 6 mois).

La survie sans progression (PFS) médiane selon la méthode KM était de 7,3 mois (IC 95% : 5,4 ; 9,1). Sur les 69 patients traités, 53,6% avaient présenté des événements de PFS à la date limite pour la collecte des données.

Le délai médian avant progression tumorale (TTP) était de 8,0 mois (IC 95% : 5,6 ; 11,2), avec 43,5% des patients présentant une progression objective à la date limite pour la collecte des données. Le TTP médian du dernier schéma thérapeutique avant la prise de crizotinib était de 9,5 mois (IC à 95%: 6,2, 17,6) pour 43 patients ayant reçu au moins un traitement antérieur pour une maladie avancée / métastatique. Bien que la comparaison intra-patient du TTP entre le crizotinib et le dernier traitement antérieur ne soit pas statistiquement significative, il y avait une réduction d'environ 15% du risque de progression de la maladie avec le crizotinib par rapport au dernier traitement antérieur (HR = 0,850 95% CI : 0,526, 1,371; p = 0,5049).

À la date limite de collecte des données, la durée médiane du suivi de la survie était de 11,5 mois (IC 95%: 7,9 ; 16,7) selon la méthode de KM inversée pour la population de tolérance. Au total, 24 patients (34,8%) étaient décédés la date limite pour la collecte des données et 28 patients (40,6%) faisaient toujours l'objet d'un suivi. En tant que tel, les données de survie globale ne peuvent être considérées comme matures. La survie globale médiane était de 20,5 mois (IC à 95% : 14,3, 21,8). Les probabilités de survie à 6 mois et à 12 mois étaient de 86,5% (IC à 95% : 74,7, 93,1) et de 70,1% (IC à 95%: 54,7, 81,1), respectivement.

Le crizotinib à 250 mg deux fois par jour a été généralement toléré et la toxicité gérée par une interruption du traitement, une réduction de la dose et / ou un traitement médical standard. La durée médiane du traitement était de 7,4 mois (IC 95% : 5,5, 9,1), 29,0% des patients recevant toujours le crizotinib au moment de la date limite pour la collecte des données.

Le profil de sécurité du crizotinib chez les patients atteints de CBNPC positif pour C-MET exon 14 était globalement conforme au profil de sécurité global établi chez les patients atteints de CBNPC avancé ALK positif et ROS1 positif.

Sur la base des données disponibles, le rapport bénéfice / risque du crizotinib est présumé positif dans le traitement des patients atteints de CBNPC avancé dont les tumeurs présentent une mutation de l'exon 14 de C-MET.

Références bibliographiques

1. Frampton GM, Ali SM, Rosenzweig M, et al. Activation of MET via Diverse Exon 14 Splicing Alterations Occurs in Multiple Tumor Types and Confers Clinical Sensitivity to MET Inhibitors. *Cancer Discovery* 2015;5:850-59.
2. Tong JH, Yeung SF, Chan AW, et al. MET amplification and exon 14 splice site mutation define unique molecular subgroups of non-small cell lung carcinoma with poor prognosis. *Clin Cancer Res* 2016;22(12):3048-56.
3. Heist RS, Shim HS, Gingipally S, et al. MET exon 14 skipping in non-small cell lung cancer. *Oncologist*. 2016;21(4):481-6.
4. Jenkins RW, Oxnard GR, Elkin S, et al. Response to crizotinib in a patient with lung adenocarcinoma harboring a MET splice site mutation. *Clin Lung Cancer*. 2015;16(5):e101-e104.
5. Lee C, Usenko D, Frampton GM, et al. MET 14 deletion in sarcomatoid non-small-cell lung cancer detected by next-generation sequencing and successfully treated with a MET inhibitor. *J Thorac Oncol*. 2015;10(12):e113-e114.
6. Mendenhall MA, Goldman JW. MET-mutated NSCLC with major response to crizotinib. *J Thorac Oncol*. 2015;10(5):e33-e34.
7. Waqar SN, Morgensztern D, Sehn J. MET mutation associated with responsiveness to crizotinib. *J Thorac Oncol*. 2015;10(5):e29-31.

ANNEXE IVa
Note d'information à l'attention des patients

A remettre au patient avant toute prescription dans le cadre de la

RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU) XALKORI (crizotinib)

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

Votre médecin vous a proposé un traitement par XALKORI dans le cadre d'une RTU.

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

- des informations générales sur les Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU)
- des informations sur les médicaments (notice destinée au patient)
- une information relative au traitement de vos données à caractère personnel (information destinée au patient)
- les modalités de signalement des effets indésirables par le patient.

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.

1) Informations générales sur les RTU

La RTU est un dispositif dérogatoire qui permet la mise à disposition exceptionnelle en France d'un médicament en dehors du cadre de son autorisation de mise sur le marché (AMM), lorsqu'il existe un besoin thérapeutique et que le rapport entre les bénéfices et les risques du médicament est présumé favorable.

Dans ce cadre, XALKORI est disponible pour le traitement des cancers bronchiques non à petites cellules avancés présentant une mutation de l'exon 14 de C-MET, après au moins une ligne de traitement à base de doublet de platine associé ou non à une immunothérapie.

L'utilisation de ce médicament et la surveillance de tous les patients traités se fait en conformité avec le protocole de suivi validé par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Les données concernant les patients traités dans ce contexte seront collectées et feront l'objet de rapports périodiques à l'ANSM, qui assure une surveillance nationale de l'utilisation du médicament XALKORI en collaboration avec le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) d'ANGERS.

Un résumé de ces rapports sera publié par l'ANSM sur son site internet (www.ansm.sante.fr).

2) Informations sur XALKORI (crizotinib)

Vous trouverez dans chaque boîte de médicament, la notice destinée au patient. Elle est également consultable au sein de la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>.

Il est indispensable que vous la lisiez attentivement. En effet, cette notice contient des informations importantes pour votre traitement et vous devez la montrer ainsi que la présente note d'information à tous les médecins que vous pouvez être amené à consulter.

Votre médecin vous remettra également le livret d'information destiné au patient, lequel contient une carte patient.

XALKORI dispose d'une AMM pour le traitement en monothérapie du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) avec une autre mutation que celle que vous présentez.

Il est important de noter que, contrairement à une utilisation conforme à l'AMM, la sécurité et l'efficacité de XALKORI dans votre situation sont seulement présumées à ce jour mais ne sont pas encore démontrées.

L'objet de cette RTU est de vous permettre de bénéficier de ce traitement en faisant l'objet d'un suivi particulier au cours duquel des données personnelles concernant votre santé, le traitement et ses effets sur vous seront collectés. L'ensemble des données sera analysé. Ce suivi devrait donc aussi permettre de s'assurer que les bénéfices de ce traitement dans ces indications restent présumés supérieurs aux risques potentiellement encourus.

Ce médicament ne doit pas être pris :

- Si vous êtes allergique au crizotinib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6 de la notice.
- Si vous avez des problèmes de foie (pathologie hépatique) sévères.

3) Information relative au traitement de vos données à caractère personnel (information destinée au patient)

Votre médecin devra remplir des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur la sécurité d'emploi de XALKORI lors de votre traitement. Toutes ces informations confidentielles seront transmises à Pfizer, responsable de traitement, 23-25 avenue du Docteur Lannelongue, 75014 Paris, immatriculée au RCS de Paris sous le n° B 433 623 550, locataire gérant de Pfizer Holding France et feront l'objet d'un traitement informatisé.

Pfizer traite vos données en conformité avec le Règlement général sur la protection des données personnelles du 27 avril 2016 et la loi « Informatique et Libertés » modifiée par la loi n°2018-493 du 20 juin 2018. Dans ce cadre, Pfizer a désigné un délégué à la protection des données personnelles que vous pouvez contacter à l'adresse suivante : privacy.officer@pfizer.com

Finalité

Le traitement de vos données à caractère personnel a pour finalité la collecte, l'enregistrement, l'analyse, le suivi, la documentation, la transmission et la conservation des données relatives à l'accès, à l'initiation, au suivi et à l'arrêt des prescriptions de XALKORI dans le cadre de la présente RTU.

Il est justifié par l'intérêt public qui s'attache pour Pfizer à assurer la sécurité des médicaments et sur le respect de ses obligations légales au titre des articles L5121-12-1 et suivants du code de la santé publique.

Quelles sont les données collectées

Votre médecin prescripteur devra compléter des informations vous concernant, relatives à votre état de santé lors de la demande d'accès au traitement, comme l'histoire de la maladie et son diagnostic, la posologie de XALKORI et les traitements associés, les informations relatives au mode de prescription et d'utilisation du médicament ainsi qu'à la conduite thérapeutique du prescripteur, les examens et leurs résultats, l'existence ou non des effets indésirables nécessitant ou non l'arrêt du traitement.

Sur tout courrier vous concernant, vous ne serez identifié que par les deux premières lettres de votre nom et la première lettre de votre prénom, ainsi que par votre mois et année de naissance. Seul votre médecin prescripteur conservera une liste de correspondance permettant de relier ce code à votre identité.

Les destinataires

Ont accès aux données traitées les services suivants de PFIZER

- le pharmacien responsable ou son représentant ainsi que toute personne dûment habilitée et placée sous sa responsabilité, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne ;
- le responsable de la pharmacovigilance ainsi que les collaborateurs placés sous sa responsabilité, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne ;
- les membres du service en charge des affaires médicales, de la recherche et du développement, des affaires réglementaires, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne ;
- les membres du service en charge de la gestion des commandes, de l'approvisionnement et de la distribution des médicaments, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne ;

- les membres du service des audits peuvent, de façon ponctuelle et motivée, avoir accès à ces données pour vérifier le respect des exigences réglementaires et des procédures internes, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne.

Peuvent également être destinataires des données :

- les prestataires de services intervenant dans la mise en œuvre de la RTU, dans le cadre et la limite de leurs fonctions et dans les conditions définies par le contrat les liant au responsable de traitement ;
- les autres sociétés du groupe auquel appartient PFIZER ;
- les organismes publics communautaires, nationaux ou locaux en charge de la surveillance des médicaments sous RTU, dans le cadre de l'exercice de leurs missions telles que définies par les textes, notamment l'ANSM, les centres régionaux de pharmacovigilance et les centres anti-poison.

Les données de la RTU sont susceptibles d'être analysées et faire l'objet de publications scientifiques. Toutefois, ces publications ne comportent en aucun cas des données identifiantes.

L'exercice de vos droits individuels

Vous bénéficiez d'un droit d'accès, de rectification, d'opposition et de suppression des données vous concernant et pouvez les exercer auprès de votre médecin prescripteur. Vous bénéficiez également d'un droit d'opposition pour des raisons tenant à votre situation particulière et d'un droit à la limitation du traitement. Vous pouvez également définir des directives sur le sort de vos données après votre décès. Toutefois, veuillez noter que certains de ces droits, notamment le droit à l'effacement, pourront être limités par certaines obligations légales auxquelles est tenu PFIZER dans le cadre de la gestion de cette recommandation temporaire d'utilisation.

Si vous souhaitez exercer l'un des droits décrits ci-dessus, il convient de vous rapprocher de votre médecin prescripteur. En effet, Pfizer ne dispose pas de votre identité.

Enfin, vous disposez également du droit d'introduire une réclamation auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) en ligne ou par courrier postal au 3 Place de Fontenoy - TSA 80715 - 75334 PARIS CEDEX 07.

Durée de conservation

Nous conserverons vos données dans la limite de deux ans suivant l'approbation par l'ANSM du résumé du dernier rapport de synthèse que doit lui envoyer Pfizer. Ces données seront ensuite archivées en base intermédiaire pendant 10 ans après l'expiration de l'autorisation de mise sur le marché de XALKORI.

Transferts hors de l'Union Européenne

Par dérogation aux règles régissant les transferts, Pfizer peut être amené à transférer vos données à des autorités publiques sanitaires situés hors de l'Union européenne seulement si ce transfert est justifié par un motif important d'intérêt public reconnu par le droit de l'Union.

4) Modalités de signalement des effets indésirables par le patient

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice. Vous avez également la possibilité de signaler directement tout effet indésirable susceptible d'être lié à ce médicament (en précisant que vous êtes pris en charge dans le cadre de la RTU) directement sur le site signalement-sante.gouv.fr. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

Annexe IVb
Note d'information destinée aux professionnels de santé
intervenant dans le cadre de la RTU XALKORI

1) Information relative au traitement des données à caractère personnel

Dans le cadre de la prescription ou de la dispensation de XALKORI, vous êtes amené à recueillir des informations sur les patients dont vous assurez le suivi et en particulier sur la sécurité d'emploi du médicament.

Les données de suivi de vos patients devront être transmises à Pfizer, qui exploite ce médicament via une plateforme électronique de recueil des informations dédiée www.rtu.xalkori.com. A cette occasion, vos données seront collectées et traitées par Pfizer, 23-25 avenue du Docteur Lannelongue, 75014 Paris, immatriculée au RCS de Paris sous le n° B 433623550, locataire gérant de Pfizer Holding France, en qualité de responsable de traitement et feront l'objet d'un traitement informatisé.

Pfizer traite vos données en conformité avec la réglementation applicable à la protection des données personnelles incluant notamment le Règlement général sur la protection des données personnelles du 27 avril 2016 et la loi « Informatique et Libertés » modifiée par la loi n°2018-493 du 20 juin 2018. Dans ce cadre, Pfizer a désigné un délégué à la protection des données personnelles que vous pouvez contacter à l'adresse suivante : privacy.officer@pfizer.com

Finalité

Le traitement de vos données à caractère personnel a pour finalité la collecte, l'enregistrement, l'analyse, le suivi, la documentation, la transmission et la conservation des données relatives à l'accès, à l'initiation, au suivi et à l'arrêt des prescriptions de XALKORI dans le cadre de la présente RTU.

Il est justifié par l'intérêt public qui s'attache pour Pfizer à assurer la sécurité des médicaments et sur le respect de ses obligations légales au titre des articles L5121-12-1 et suivants du code de la santé publique.

Quelles sont les données collectées

Pfizer collectera des données permettant de vous identifier et comprenant : nom, prénom, spécialité, numéro d'inscription au répertoire partagé des professionnels de santé (RPPS), et coordonnées professionnelles.

Pfizer collecte également votre adresse email afin de permettre l'envoi d'un courriel contenant un lien permettant d'activer votre compte professionnel de santé sur la plateforme dédiée et de vérifier que l'adresse saisie est valide.

En outre, Pfizer collecte les données des patients dans la limite du protocole autorisé par l'ANSM. Ces données sont celles transmises par vos soins ainsi que par les différents professionnels de santé impliqués via la plateforme dédiée. Pfizer n'accède en aucun cas à des données directement identifiantes de vos patients. Les patients pour lesquels le XALKORI a été prescrit recevront une information adaptée à leur prise en charge et délivrée par le professionnel de santé. Une copie de cette note d'information aux patients (Annexe IVa) est disponible à l'adresse www.rtu-xalkori.com.

Les destinataires

Les données sont partagées entre les professionnels de santé qui sont impliqués dans la prescription et la délivrance de XALKORI dans le cadre de la présente RTU.

Ont accès aux données traitées les services suivants de PFIZER :

- le pharmacien responsable ou son représentant ainsi que toute personne dûment habilitée et placée sous sa responsabilité, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne ;
- le responsable de la pharmacovigilance ainsi que les collaborateurs placés sous sa responsabilité, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne ;

- les membres des services en charge des affaires médicales, de la recherche et du développement, des affaires réglementaires, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne ;
- les membres du service en charge de la gestion des commandes, de l'approvisionnement et de la distribution des médicaments, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne ;
- les membres du service des audits peuvent, de façon ponctuelle et motivée, avoir accès à ces données pour vérifier le respect des exigences réglementaires et des procédures internes, dans la limite de leurs attributions et pour ce qui les concerne.

Peuvent également être destinataires des données :

- les prestataires de services intervenant dans la mise en œuvre de la RTU, dans le cadre et la limite de leurs fonctions et dans les conditions définies par le contrat les liant au responsable de traitement ;
- les autres sociétés du groupe auquel appartient PFIZER ;
- les organismes publics communautaires, nationaux ou locaux en charge de la surveillance des médicaments sous RTU, dans le cadre de l'exercice de leurs missions telles que définies par les textes, notamment l'ANSM, les centres régionaux de pharmacovigilance et les centres anti-poison.

Les données de la RTU sont susceptibles d'être analysées et faire l'objet de publications scientifiques. Toutefois, ces publications ne comportent en aucun cas des données identifiantes.

L'exercice de vos droits individuels

Vous bénéficiez d'un droit d'accès, de rectification, d'opposition et de suppression des données qui vous concernent et qui font l'objet d'un traitement par Pfizer. Vous bénéficiez également d'un droit d'opposition pour des raisons tenant à votre situation particulière et d'un droit à la limitation du traitement. Toutefois, veuillez noter que certains de ces droits, notamment le droit à l'effacement, pourront être limités par certaines obligations légales auxquelles est tenue PFIZER dans le cadre de la gestion de cette recommandation temporaire d'utilisation.

Vous pourrez exercer vos droits auprès de PFIZER par email à l'adresse suivante : rtu.xalkori@pfizer.com ou par courrier à l'adresse suivante :

PFIZER
CELLULE RTU XALKORI
23-25 Avenue du Docteur Lannelongue
75668 PARIS Cedex 14

Enfin, vous disposez également du droit d'introduire une réclamation auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) en ligne ou par courrier postal au 3 Place de Fontenoy - TSA 80715 - 75334 PARIS CEDEX 07.

Concernant les droits dont bénéficient les patients, ceux-ci devront les exercer par votre intermédiaire dans la mesure où Pfizer ne détient aucune donnée permettant d'identifier le patient.

Durée de conservation

Nous conserverons vos données dans la limite de deux ans suivant l'approbation par l'ANSM du résumé du dernier rapport de synthèse que doit lui envoyer le Laboratoire. Ces données sont ensuite archivées en base intermédiaire pendant 10 ans après l'expiration de l'autorisation de mise sur le marché de XALKORI.

Transferts hors de l'Union Européenne

Par dérogation aux règles régissant les transferts, Pfizer peut être amené à transférer vos données à des autorités publiques sanitaires situés hors de l'Union européenne seulement si ce transfert est justifié par un motif important d'intérêt public reconnu par le droit de l'Union.

ANNEXE V

Rappel sur les modalités de recueil des effets indésirables et de déclaration d'exposition au cours de la grossesse

Qui déclare ?

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

Les autres professionnels de santé peuvent également déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû au médicament dont ils ont connaissance.

Le patient ou son représentant mandaté (personne de confiance qu'il a désignée, associations agréées sollicitées par le patient) peuvent déclarer les effets indésirables qu'il, ou son entourage, suspecte d'être liés à l'utilisation du médicament.

Que déclarer ?

Tous les effets indésirables, y compris en cas de manque d'efficacité, surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, de grossesse, d'allaitement, d'exposition professionnelle et de décès.

Il est en outre vivement recommandé de déclarer au CRPV toute exposition au cours de la grossesse même sans effet indésirable.

Quand déclarer ?

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

Comment déclarer ?

Pour les professionnels de santé :

La déclaration se fait directement sur le site signalement-sante.gouv.fr ou à l'aide du formulaire de déclaration d'effet indésirable disponible sur le site de l'ANSM www.ansm.sante.fr (rubrique Déclarer un effet indésirable). La déclaration doit clairement indiquer que la prescription a été faite dans le cadre de la RTU.

En cas d'effet indésirable ayant entraîné l'arrêt du traitement, veuillez également remplir le formulaire d'arrêt du traitement.

Pour les patients :

La déclaration se fait directement sur le site signalement-sante.gouv.fr ou à l'aide du formulaire de signalement patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament disponible sur le site Internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr (rubrique Déclarer un effet indésirable).

La prescription de XALKORI dans le cadre de la RTU doit être précisée.

A qui déclarer ?

Tout effet indésirable est rapporté au Centre Régional de Pharmacovigilance dont dépend géographiquement le prescripteur ou le patient en utilisant le formulaire d'effet indésirable correspondant.

Les coordonnées des centres régionaux de Pharmacovigilance sont accessibles sur le site Internet de l'ANSM www.ansm.sante.fr (rubrique Déclarer un effet indésirable). Si le signalement a été effectué via le portail internet signalement-sante.gouv.fr, il sera automatiquement pris en compte et ne nécessitera pas d'envoi au CRPV.

En cas d'exposition au cours de la grossesse même sans effet indésirable, contacter le CRPV dont vous dépendez géographiquement pour la déclaration.

ANNEXE VI

Dispositions législatives et réglementaires relatives à la Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU)

Généralités

L'article L.5121-12-1 du code de la santé publique permet à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) d'élaborer une RTU autorisant la prescription d'une spécialité pharmaceutique disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France, dans une indication ou des conditions d'utilisation non conformes à son AMM.

Il s'agit d'une procédure dérogatoire exceptionnelle, d'une durée limitée à 3 ans, renouvelable.

La RTU permet de répondre à un besoin thérapeutique dès lors que le rapport bénéfice/risque du médicament est présumé favorable. Précisément, une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription dans le cadre d'une RTU en l'absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une AMM ou d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées, sous réserve que le prescripteur juge indispensable le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient. Le prescripteur peut en effet recourir au médicament dans le cadre de la RTU pour répondre aux besoins spéciaux de son patient, appréciés à l'issue d'un examen effectif de ce dernier, et en se fondant sur les considérations thérapeutiques qui lui sont propres.

Elle s'accompagne obligatoirement d'un suivi des patients traités dans l'indication considérée.

La RTU peut être modifiée, suspendue ou retirée par l'ANSM si les conditions prévues ci-dessus ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

Engagement des médecins

Les médecins qui décident de prescrire XALKORI dans le cadre de la RTU s'engagent à respecter le protocole de suivi associé à cette RTU et notamment :

- à informer le patient de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices potentiels, en lui remettant la note d'information (cf. Annexe IVa) et la carte patient,
- à informer le patient des conditions de prise en charge du traitement par l'assurance maladie et à mentionner sur l'ordonnance « prescription sous RTU »,
- à collecter et transmettre les données nécessaires au suivi de leurs patients conformément au protocole de suivi.

Protocole de suivi

Le protocole de suivi définit les critères de prescription, de dispensation et d'administration du médicament ainsi que les modalités de surveillance des patients traités (cf. Annexe I).

Il décrit également les modalités de recueil des données issues de ce suivi et les conditions réelles d'utilisation du médicament (cf. Annexe I).

Le protocole de suivi comporte les documents suivants :

- Une fiche d'initiation du traitement, une fiche de suivi et une fiche d'arrêt de traitement dans le cadre de la RTU (cf. Annexe II).
- Un argumentaire sur les données relatives à l'efficacité et à la sécurité de XALKORI dans le cadre de la RTU (cf. Annexe III).
- Une note d'information à destination des patients sur les conditions d'utilisation du médicament dans le cadre de la RTU (cf. Annexe IVa). Le patient peut également consulter la notice annexée à l'AMM, présente dans les boîtes et également consultable sur le site internet suivant : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
- Une note d'information à destination des professionnels de santé (cf. Annexe IVb)
- Un rappel des modalités de déclaration des effets indésirables (cf. Annexe V).

Le protocole de suivi et ses annexes sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr – rubrique activités, RTU). Il est également mis à la disposition des professionnels de santé concernés par le laboratoire.

Exploitation des données :

L'ensemble des données collectées par les prescripteurs dans le cadre de la RTU seront recueillies et analysées par le laboratoire et des rapports de synthèse sont transmis annuellement à l'ANSM, qui assure une surveillance nationale de l'utilisation de XALKORI en collaboration avec le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) d'Angers. Les données seront collectées et envoyées jusqu'à la fin de traitement du dernier patient inclus dans le cadre de la RTU.

Les données collectées par le laboratoire concernent notamment :

- les caractéristiques des patients traités ;
- les modalités effectives d'utilisation du médicament ;
- ainsi que toute information utile à l'évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'emploi du médicament dans l'indication de la RTU en France et à l'étranger pendant cette période, y compris les données de la littérature.

Un résumé de ces rapports est diffusé par l'ANSM sur son site Internet : www.ansm.sante.fr.