



Ministère du travail, des relations sociales, de la famille, de la solidarité et de la ville
Ministère du budget, des comptes publics, de la fonction publique et de la réforme de l'Etat
Ministère de la santé et des sports

Direction générale de la santé
Sous-direction de la politique des pratiques
et des produits de santé
Bureau du médicament
Personne chargée du dossier : Patrick Cayer-Barrio
Téléphone : 01 40 56 53 13
Fax : 01 40 56 47 92
Mél : patrick.cayer-barrio@santergouv.fr

Direction de la sécurité sociale
Sous-direction du financement du système soins
Bureau des produits de santé
Personne chargée du dossier : Frédéric Simantov
Téléphone : 01 40 56 71 49
Fax : 01 40 56 73 95
Mél : frederic.simantov@santergouv.fr

Direction de l'hospitalisation et de l'organisation
des soins
Sous-direction de la qualité et du fonctionnement des
établissements de santé
Bureau qualité et sécurité des soins en
établissements de santé
Personne chargée du dossier : Majid Talla
Téléphone : 01 40 56 52 74
Fax : 01 40 56 48 30
Mél : majid.talla@santergouv.fr

Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé
Direction de l'évaluation des médicaments
et des produits biologiques
Personne chargée du dossier : Anne Castot
Téléphone : 01 55 87 35 23
Fax : 01 55 87 30 12
Mél : anne.castot@santergouv.fr

Le ministre du budget, des comptes publics, de
la fonction publique et de la réforme de l'Etat
La ministre de la santé et des sports

à

Mesdames et messieurs les préfets de régions
Directions régionales des affaires sanitaires et
sociales

Mesdames et messieurs les préfets de
départements
Directions départementales des affaires
sanitaires et sociales

Mesdames et messieurs les directeurs des
agences régionales de l'hospitalisation

Mesdames et messieurs les directeurs des
établissements de santé

CIRCULAIRE N°DGS/PP2/DHOS/DSS/AFSSAPS/2009/313 du 12 octobre 2009 relative aux
modalités de prescription et de dispensation de la spécialité THALIDOMIDE CELGENE
Date d'application : 19 octobre 2009

Classement thématique : Santé publique

Catégorie : directives adressées par le ministre aux services chargés de leur application, sous réserve, le cas échéant, de l'examen particulier des situations individuelles
Résumé : conditions de prescription et de dispensation de la spécialité THALIDOMIDE CELGENE
Mots-clés : Prescription, dispensation, Thalidomide, femmes susceptibles de procréer
Textes de référence : Articles L. 5123-2, L. 5124-6, R. 5121-95 du code de la santé publique
Textes abrogés : néant
Textes modifiés : néant
Annexes : - annexe I : protocole de l'observatoire des prescriptions de Thalidomide ; - annexe II : fiche initiale de recueil.

THALIDOMIDE CELGENE¹ 50 mg, gélule, bénéficie, depuis le 16 avril 2008, d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) communautaire dans le traitement de première ligne, en association avec le melphalan et la prednisone, des patients âgés de plus de 65 ans présentant un myélome multiple non traité ou présentant une contre-indication à la chimiothérapie à haute dose.

Depuis 11 ans, le thalidomide est mis à disposition des patients en France dans le cadre d'autorisations temporaires d'utilisation (ATU) de cohorte et nominatives, délivrées par l'Afssaps, pour permettre le traitement de pathologies graves ou rares. Compte tenu du caractère tératogène du thalidomide et du fait que les pathologies traitées dans le cadre des ATU peuvent affecter des femmes susceptibles de procréer, un dispositif d'encadrement de la prescription et de la délivrance du thalidomide a été mis en place par l'Afssaps dans le cadre du dispositif des ATU.

Un encadrement similaire sera mis en place lors de la commercialisation de THALIDOMIDE CELGENE conformément à son AMM et ce, dès la fixation de la date de fin des ATU.

Il convient par ailleurs de relever que la plupart des utilisations du thalidomide au titre du dispositif des ATU, qui diffèrent de l'indication de l'AMM, seront prises en charge en France, sur la base des dispositions de l'article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale², qui seront mises en œuvre à compter de la date de fin des ATU.

La présente circulaire a pour objet de présenter le dispositif spécifique retenu pour la prescription et la délivrance de THALIDOMIDE CELGENE. Ce cadre d'utilisation mettra en effet à contribution l'ensemble des prescripteurs et des pharmaciens hospitaliers concernés, à compter de la date de fin des ATU.

A- LES CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE (CPD) DE THALIDOMIDE CELGENE

Compte tenu de l'indication validée par l'AMM communautaire et des indications prises en charge au titre de l'article L. 162-17-2-1 précité, des CPD spécifiques ont été retenues, permettant de concilier l'encadrement nécessaire de l'usage de thalidomide au regard du risque tératogène avec la continuité de sa mise à disposition en France pour les patients atteints de pathologies rares ou graves et pour lesquelles aucune autre alternative thérapeutique ne peut être envisagée.

Dans ce contexte, les CPD de THALIDOMIDE CELGENE sont les suivantes :

Liste I.

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie, hématologie, médecine interne, dermatologie, gastro-entérologie, néphrologie ou stomatologie, ou aux médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement :

- pour tous les patients :
 - o la prescription initiale nécessite le recueil de l'accord de soins, la remise d'un carnet patient et de la fiche initiale de recueil complétés;
 - o la première délivrance doit être accompagnée de l'envoi immédiat au laboratoire de la fiche initiale de recueil complétée.

¹ Ex THALIDOMIDE PHARMION 50 mg, gélule

² L'article L. 162-17-2-1 prévoit un dispositif spécifique de prise en charge en dehors du périmètre de biens et services remboursables pour le traitement des maladies rares et des affections de longue durée.

- pour les femmes susceptibles de procréer :
 - o la prescription est limitée à un mois de traitement ; elle est subordonnée à l'obtention d'un résultat négatif de test de grossesse, qui doit être réalisé tous les mois, dans les trois jours précédant la prescription ; la date et le résultat du test de grossesse doivent être mentionnés dans le carnet patient;
 - o la délivrance doit être effectuée au plus tard sept jours après la prescription et après avoir vérifié la date et le résultat du test de grossesse ; la date de délivrance doit être mentionnée dans le carnet patient ;
 - o après la première délivrance, les délivrances suivantes doivent être accompagnées de l'envoi immédiat au laboratoire d'une copie du carnet patient complété en ce qui concerne la date et le résultat du test de grossesse mensuel.

THALIDOMIDE CELGENE sera inscrit sur la liste de rétrocession au titre de son AMM. Cette inscription entrera en vigueur à la date de fin des ATU (voir supra).

B- LE PLAN DE GESTION DES RISQUES (PGR) EUROPEEN ET SA DECLINAISON NATIONALE

Le profil de sécurité d'emploi du thalidomide, et notamment sa tératogénicité, susceptible de provoquer des anomalies graves, potentiellement létales chez l'enfant à naître après exposition pendant la grossesse, a imposé la mise en place d'un PGR européen (cf : www.afssaps.fr) et de mesures supplémentaires spécifiques au plan national.

Dans le prolongement du PGR européen et en accord avec le laboratoire Celgène, l'Afssaps a prévu au niveau national :

- des conditions de prescription et de délivrance spécifiques (cf. point A).
- un dispositif de formation et d'information des professionnels, via la mise à disposition par le laboratoire d'un kit d'information et d'aide à la prescription et à la délivrance destiné aux prescripteurs et aux pharmaciens, incluant :
 - o Un guide d'information sur le traitement par thalidomide et le résumé des caractéristiques du produit (RCP) ;
 - o Trois formulaires d'accord de soins et de contraception adaptés à chaque groupe de patients traités (hommes, femmes susceptibles de procréer, femmes qui ne sont pas susceptibles de procréer) devant être lus et signés avant de débiter le traitement ;
 - o Un carnet patient, délivré par le spécialiste au patient lors de l'initiation du traitement, qui inclut des informations sur la sécurité d'emploi, les mesures de suivi du traitement et la notice patient. Ce carnet patient doit être présenté à chaque consultation et délivrance. Le prescripteur y notera systématiquement les dates et les résultats des tests de grossesse pour les femmes susceptibles de procréer. Le pharmacien ne délivrera le produit qu'au vu du carnet patient dûment complété et après avoir vérifié la date et le résultat du test de grossesse ;
 - o Une fiche de signalement des grossesses.

L'ensemble de ces éléments sera transmis par le laboratoire Celgène aux professionnels habilités à prescrire ou à délivrer THALIDOMIDE CELGENE, et ayant pris en charge au moins un patient en ATU sur les 6 derniers mois précédant la mise à disposition commerciale du médicament. Le laboratoire remettra également ces éléments à tout professionnel autorisé à prescrire ou à délivrer le médicament qui lui en fera la demande.

La diffusion de ces kits aux professionnels fera l'objet d'un enregistrement par le laboratoire et les professionnels ayant reçu ces kits devront en accuser réception. Une liste des professionnels concernés par cette diffusion sera maintenue et actualisée par le laboratoire.

- Un dispositif de suivi de l'utilisation de THALIDOMIDE CELGENE, conforme aux exigences européennes et adapté au plan national, permettant de connaître la part des prescriptions hors-AMM et de vérifier le respect des conditions de prescription et de délivrance mises en place : ce suivi sera organisé via la réalisation d'une étude sur l'ensemble des prescriptions du thalidomide (cf. point B1)

B1- Présentation de l'étude « Observatoire des prescriptions de Thalidomide »

B1-1 – Le dispositif de suivi des patients traités par THALIDOMIDE CELGENE

Ce dispositif s'applique à toute prescription de thalidomide, y compris pour les patients traités en dehors de l'AMM, à l'exclusion des patients traités dans le cadre de recherches biomédicales.

Les conditions de prescription et de délivrance de THALIDOMIDE CELGENE imposent à tous les prescripteurs et à tous les pharmaciens, le recueil et la transmission des données nécessaires au suivi de l'ensemble des patients traités :

- lors de l'initiation du traitement pour tous les patients,
- et à l'occasion de chaque renouvellement de la prescription et de la délivrance pour les femmes susceptibles de procréer.

Ainsi, à la demande de l'Afssaps, le laboratoire Celgène réalisera, à compter de la date de fin des ATU et pour une durée à ce jour illimitée, une étude³ intitulée « Observatoire des prescriptions de Thalidomide » qui vise à documenter :

- les indications des prescriptions de THALIDOMIDE CELGENE, en pratique clinique, afin de déterminer l'évolution des prescriptions « hors AMM » et la nature de celles-ci, conformément aux conditions de mise sur le marché de ce médicament en Europe ;
- le respect du « Plan de Prévention des Grossesses » et des conditions de prescription et de délivrance de THALIDOMIDE CELGENE, y compris chez les patientes traitées en dehors de l'AMM.

Le protocole de cette étude, présenté en annexe I de la présente circulaire, explicite et précise les rôles respectifs des prescripteurs et des pharmaciens hospitaliers dans le suivi des patients traités par THALIDOMIDE CELGENE. Les principales obligations prévues par ce protocole sont déclinées ci-après.

³ La méthodologie de l'enquête prévoit le recueil de données indirectement nominatives concernant les sujets. L'étude est conduite conformément à la loi « Informatique et Libertés » relative au traitement de données nominatives dans le domaine de la santé (loi n° 2004-801 du 6 août 2004 modifiant la loi du 6 janvier 1978).

B1-2 Rôles respectifs des pharmaciens et des prescripteurs hospitaliers dans le suivi des patients traités par thalidomide

Le dispositif de suivi se décline en deux niveaux :

B1-2-1- A l'initiation du traitement (prescription initiale) :

• Le prescripteur

A compter de la date de fin des ATU fixée par l'Afssaps, il appartient à tout prescripteur de renseigner pour chaque patient recevant une première prescription de THALIDOMIDE CELGENE, y compris pour les patients traités antérieurement par ce produit dans le cadre des ATU :

- Une fiche initiale de recueil⁴ (voir annexe II) remise par le prescripteur au patient avec l'ordonnance et les outils de minimisation des risques (carnet patient, accord de soins) .
- Pour les femmes susceptibles de procréer, le médecin doit également documenter le carnet patient lors de cette première prescription avec les résultats du dernier test de grossesse réalisé.

• Le pharmacien hospitalier :

La dispensation du médicament par le pharmacien hospitalier est effectuée au vu de l'ordonnance et de la fiche initiale de recueil.

Lors de la dispensation, le pharmacien s'assure de la conformité de la prescription aux CPD et complète la fiche initiale de recueil, dans le cadre réservé à la pharmacie.

Pour les patientes susceptibles de procréer, le pharmacien complète la page du carnet de la patiente relative au calendrier des tests de grossesse, en ajoutant la première lettre du nom et du prénom de la patiente ainsi que sa date de naissance.

La fiche initiale de recueil dûment renseignée par le prescripteur et le pharmacien ainsi que, pour les patientes susceptibles de procréer, une copie du carnet de la patiente sont transmises par le pharmacien à la société prestataire à laquelle le laboratoire Celgène a confié la conduite de l'étude.

B1-2-2 Lors du renouvellement du traitement : (exclusivement pour les patientes susceptibles de procréer),

• Le prescripteur :

Pour les femmes susceptibles de procréer, lors de chaque renouvellement de la prescription, le prescripteur doit renseigner le carnet patient, avec les résultats du dernier test de grossesse réalisé.

• Le pharmacien hospitalier

Pour ces patientes, lors de chaque renouvellement de la délivrance, le pharmacien hospitalier transmet à la société prestataire précitée une copie de la page du carnet patient de la patiente correspondant au calendrier des tests de grossesse (préalablement renseigné par le prescripteur) et comprenant la première lettre du nom et du prénom de la patiente ainsi que sa date de naissance.

⁴ Un kit de prescription comprenant la fiche initiale de recueil, est adressé aux pharmaciens et aux médecins autorisés à prescrire le médicament et ayant traité au moins un patient en ATU sur les 6 derniers mois précédant la mise à disposition commerciale du médicament. Les nouveaux prescripteurs seront identifiés au moment d'une demande de kit de prescription.

B-1-3 – Exploitation des données transmises

En cas de données manquantes ou de non transmission des informations relatives aux patientes susceptibles de procréer, les médecins et les pharmaciens hospitaliers concernés seront sollicités par la société prestataire pour compléter ces informations.

Une synthèse des données recueillies dans le cadre de ce dispositif sera adressée tous les trois mois par le laboratoire Celgène à l'Afssaps.

Un retour d'information régulier sur le déroulement de cette étude à l'attention des professionnels de santé concernés sera assuré par l'Afssaps.

L'analyse des informations issues de ce suivi permettra de s'assurer du respect des CPD de THALIDOMIDE CELGENE notamment vis-à-vis du plan de prévention des grossesses. Si l'exploitation des données met en évidence des insuffisances dans la mise en œuvre de ce suivi, celles-ci seront signalées à l'Afssaps qui prendra, le cas échéant, les mesures correctrices adaptées permettant de garantir la sécurité d'utilisation du produit. Ces mesures pourront notamment consister en des actions de communication et de sensibilisation en direction des prescripteurs et des pharmaciens hospitaliers.

*

*

*

THALIDOMIDE CELGENE sera inscrit sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités pour permettre aux établissements de santé de l'acheter. L'arrêté d'inscription de Thalidomide sur cette liste conditionnera sa prise en charge au respect par les professionnels de santé du protocole de l'étude « Observatoire des prescriptions de Thalidomide », mis en place par le laboratoire Celgène à la demande de l'Afssaps.

Comme indiqué plus haut, THALIDOMIDE CELGENE sera inscrit sur la liste dite de « rétrocession » au titre de son AMM. Pour permettre sa prise en charge dans ce cadre, THALIDOMIDE CELGENE fera également l'objet d'un arrêté de prise en charge par l'assurance maladie au titre de la rétrocession dans l'indication de son AMM. Une décision du Comité économique des produits de santé (CEPS) fixera son prix de cession.

Enfin, la prise en charge par l'assurance maladie de la spécialité en dehors des indications de son AMM sera autorisée par un arrêté pris au titre de l'article L. 162-17-2-1 du code de la santé publique sur la base de l'avis de la HAS du 31 mars 2009.

L'ensemble de ces textes fera l'objet d'une publication simultanée au Journal officiel de la République Française le 19 octobre 2009, date de fin des ATU de THALIDOMIDE CELGENE.

La ministre de la santé et des sports
Pour la ministre et par délégation :

Le Directeur Général de la Santé,

signé

Pr Didier Houssin

Le Directeur de la Sécurité Sociale

signé

Dominique Libault

La Directrice de l'Hospitalisation
et de l'Organisation des Soins

signé

Annie Podeur

Le ministre du budget, des comptes publics, de
la fonction publique et de la réforme de l'Etat

Pour le ministre et par délégation :

le Directeur de la Sécurité Sociale

signé

Dominique Libault

Le directeur général de l'Agence Française
de Sécurité Sanitaire des Produits de santé

signé

Jean Marimbert



OBSERVATOIRE DES PRESCRIPTIONS DE THALIDOMIDE

PROTOCOLE

Organisation de l'étude :

ICTA
11 rue du Bocage
21 121 Fontaine les Dijon
Tél : 03 80 53 40 09

Promoteur de l'étude :

Celgene
96, Bd Haussmann
75008 Paris
Tél : 01 53 42 43 00
Version finale : 27 août 2009



SOMMAIRE

Méthodologie de l'enquête : résumé.....	3
1 Abréviations.....	7
2 Introduction	8
2.1 Epidémiologie et prise en charge dans le cadre de l'AMM	8
2.2 Problématique de l'étude	9
3 Objectif de l'étude.....	11
4 Méthodologie	12
4.1 Plan expérimental	12
4.2 Durée de l'étude et dates	12
5 Sélection des centres et des sujets	13
5.1 Sélection des centres.....	13
5.2 Sélection des sujets.....	14
6 Déroulement de l'étude	15
6.1 Recueil des données	15
6.2 Monitoring.....	15
6.3 Données recueillies.....	15
6.4 Contrôle qualité	16
7 Analyse statistique.....	17
7.1 Généralités.....	17
7.2 Saisie des données	17
7.3 Analyse descriptive	17
8 Considérations éthiques et légales	19
8.1 Cadre réglementaire de l'étude.....	19
8.2 Information des sujets.....	19
8.3 Protection des données personnelles	19
8.4 Soumission des documents de l'étude, des éventuels amendements et du contrat d'étude	19
8.5 Amendement(s) à la méthodologie de l'enquête et approbation de(des) l'amendement(s)	20
8.6 Archivage.....	20
9 Documentation et utilisation des résultats de l'étude	21
9.1 Documentation des résultats de l'étude.....	21
9.2 Utilisation des résultats de l'étude.....	21
10 ANNEXE 1 : Information des patients	22
11 Bibliographie.....	23

METHODOLOGIE DE L'ENQUETE : RESUME

Titre de l'étude

Observatoire des Prescriptions de THALIDOMIDE.

Numéro et date de version

Version finale : 27 août 2009.

Promoteur

Celgene.

Rationnel

Le myélome multiple ou maladie de Kahler est une hémopathie maligne chronique caractérisée par la prolifération clonale, dans la moelle osseuse, de plasmocytes tumoraux. Cette prolifération est associée à la sécrétion par le clone plasmocytaire d'une immunoglobuline monoclonale. Cette immunoglobuline (Ig) est de type IgG dans environ 55 % des cas, de type IgA dans 25 % des cas, dans 15 % des cas à chaîne légère uniquement, les 5 % restants étant constitués de variants rares ne sécrétant ou n'excrétant pas d'Ig. Cette prolifération plasmocytaire est à l'origine, dans la plupart des cas, de destructions osseuses pouvant toucher l'ensemble du squelette. Il représente 1 % des affections malignes et 10 % de l'ensemble des cancers hématologiques. Hill et Doyon ont estimé l'incidence du myélome multiple à 1 500 cas en France en 2000 chez les hommes et 1 400 cas chez les femmes. En rapportant ces chiffres à la population française, on peut estimer l'incidence annuelle du myélome à 5,2 pour 100 000 sujets chez les hommes et à 4,6 pour 100 000 sujets chez les femmes.

Le Laboratoire Celgene a développé le THALIDOMIDE, un immuno-modulateur indiqué en association avec le melphalan et la prednisone pour le traitement de première ligne des patients âgés de plus de 65 ans présentant un myélome multiple non traité ou présentant une contre-indication à la chimiothérapie à haute dose.

Depuis 11 ans, le THALIDOMIDE a été mis à disposition en France dans le cadre d'Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) de cohorte et nominatives délivrées par l'Afssaps. Dans le cadre de l'ATU de cohorte l'utilisation de THALIDOMIDE était strictement limitée aux indications suivantes en l'absence d'alternative thérapeutique :

- Réactions lépreuses de type II au cours de la maladie de Hansen dont l'érythème noueux lépreux,
- Aphtes sévères notamment celles observées au cours des infections par le VIH.
- Infiltration lymphocytaire de la peau (maladie de Jessner-Kanoff),
- Lupus érythémateux cutané ayant résisté aux traitements classiques,
- Réactions chroniques du greffon contre l'hôte.
- Myélome réfractaire et/ou en rechute après au moins une ligne thérapeutique ayant comporté des alkylants lorsque aucune alternative thérapeutique n'existe.

- Myélome non traité, en association avec le melphalan et la prednisone, chez les patients de plus de 65 ans ou présentant une contre indication à la chimiothérapie à haute dose, indication validée par l'AMM Européenne.

Par ailleurs, l'utilisation de ce médicament dans d'autres indications thérapeutiques a été autorisée par l'Afssaps dans le cadre d'ATU nominatives.

A la demande de l'AFSSAPS, le laboratoire Celgene réalise une étude visant à documenter :

- les indications des prescriptions de THALIDOMIDE en pratique clinique, conformément aux conditions d'autorisation de mise sur le marché du THALIDOMIDE en Europe, afin de déterminer le pourcentage des prescriptions hors AMM et la nature de celles-ci,
- le respect du Plan de Prévention des Grossesses de THALIDOMIDE et des conditions de prescription et délivrance y compris chez les patientes traitées en dehors de l'AMM.

Objectifs

Les objectifs principaux de l'étude sont de :

- Décrire les indications des prescriptions de THALIDOMIDE et d'estimer la fréquence des prescriptions dans l'AMM et hors AMM
- Documenter le respect du Plan de Prévention des Grossesses de THALIDOMIDE et des conditions de prescription et de délivrance du médicament y compris chez les patientes traitées en dehors de l'AMM.

Schéma général de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective exhaustive qui sera menée dans tous les établissements hospitaliers prescrivant ou dispensant THALIDOMIDE. La participation à l'Observatoire est rendue obligatoire pour tout médecin prescripteur et toute pharmacie dispensant le médicament par les conditions de prescription et de délivrance définies par l'Afssaps.

Pour chaque patient recevant un traitement par THALIDOMIDE après arrêt des ATU (tout nouveau patient ou tout patient ayant bénéficié d'une ATU préalablement), une fiche initiale de recueil sera renseignée par le médecin prescripteur, transmise au patient avec l'ordonnance et les outils de minimisation (carnet patient, accord de soins) et le patient se chargera de la transmission à la pharmacie hospitalière. Cette fiche comportera des données permettant d'identifier directement le prescripteur, la pharmacie dispensatrice, l'indication thérapeutique, la catégorie du patient au regard du PPG, et indirectement le patient.

Pour les femmes susceptibles de procréer, le respect du PPG sera documenté tous les mois par une photocopie des informations sur la réalisation des tests de grossesse figurant dans le carnet patient (calendrier des tests de grossesses), transmise par le pharmacien au laboratoire au fur et à mesure des dispensations.

Population d'étude

Les patients

Critères d'inclusion : Tous les patients pour lesquels THALIDOMIDE CELGENETTM aura été délivré depuis la fin des ATU.

Critères de non-inclusion : Les patients recevant THALIDOMIDE dans le cadre d'une recherche biomédicale telle que définie aux articles L 1121-1 et suivants du Code de la Santé Publique seront exclus de cette étude.

Les centres participant à l'enquête

Tous les hôpitaux sont sélectionnés sur la base de la prescription et de la délivrance de THALIDOMIDE.

Nombre de patients

Tous les patients ayant eu une dispensation de THALIDOMIDE CELGENETTM.

Données recueillies

Les données collectées seront les suivantes :

A l'initiation du traitement

A compléter par le médecin prescripteur pour tous les patients recevant une première prescription de THALIDOMIDE (y compris pour les patients qui étaient traités auparavant dans le cadre des l'ATU) :

- Nom et spécialité du prescripteur
- Signature du prescripteur et tampon du service hospitalier
- Indication thérapeutique du médicament
- Posologie
- Traitement initié dans le cadre des ATU
- Date de première prescription dans sa forme commerciale (c'est-à-dire depuis la fin des ATU)
- Initiales du patient (1^{ère} du Nom et 1^{ère} du Prénom)
- Date de naissance
- Sexe et Catégorie du patient au regard du PGR
- Méthode de contraception pour les femmes susceptibles de procréer.

A compléter et transmettre par fax à ICTA par le pharmacien pour tous les patients lors de la première délivrance :

- Date de première délivrance de THALIDOMIDE depuis la fin des ATU
- Vérification de la signature de l'accord de soin
- Date et résultat du dernier test de grossesse si patiente susceptible de procréer
- Signature du pharmacien et tampon du service hospitalier.

Lors de chaque délivrance, tous les mois, **uniquement pour les femmes susceptibles de procréer** :

- Copie du calendrier des tests de grossesse du carnet patient à adresser au centre logistique par le pharmacien. Ce calendrier comprend :
 - Initiales de la patiente (1^{ère} nom et 1^{ère} prénom)
 - Date de naissance
 - Date du dernier test négatif de grossesse
 - Signature du prescripteur
 - Date de délivrance
 - Tampon du service hospitalier

Gestion et analyse des données

Bilans descriptifs mensuels et trimestriels. Ce calendrier pourra être revu en fonction de l'expérience acquise après la commercialisation.

Calendrier

Il n'est pas prévu de limiter la durée de l'étude. Cette durée pourrait être reconsidérée par les autorités de santé en fonction des résultats. L'étude débutera en 2009 en fonction de l'obtention des autorisations réglementaires nécessaires.

Bibliographie

1. Facon T. Myélome multiple des os. Rev Prat 2002;52:63-70
2. Durie B. Concise Review of the Disease and Treatment Options. International Myeloma Foundation. International Myeloma Foundation, 2006.
3. Zaidi AA, Vesole DH. A Cancer Journal for Clinicians. Multiple Myeloma: An Old Disease with New Hope for the Future. CA Cancer J Clin 2001;51:273-85.
4. Rajkumar SV, Gertz MA, Kyle RA, Greipp PR, for the Mayo Clinic Myeloma, Amyloid and Dysproteinemia Group. Current Therapy for Multiple Myeloma. Mayo Clin Proc 2002;77:813-22.
5. Rajkuma SV, Kyle RA. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. Mayo Clin Proc 2005;80(10):1371-1382
6. Sirohi B, Powles R. Multiple Myeloma. Lancet 2004;363:875-87.
7. Anon. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of multiple myeloma. Annals of Oncology 2005;16(Supplement 1):i45-i47.
8. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. Mayo Clin Proc 2003;78:21-33.
9. Hill C, Doyon F. Fréquence des cancers en France. Bull Cancer 2003;90(3):207-13.
10. Résumé des Caractéristiques du Produit THALIDOMIDE CELGENE™.
11. **PGR THALIDOMIDE CELGENE™.**
12. **Etude IFM 99-06.**

Démarches réglementaires

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

La méthodologie de l'enquête prévoit le recueil de données indirectement nominatives concernant les sujets. L'étude sera conduite conformément à la loi « Informatique et Libertés » relative au traitement de données nominatives dans le domaine de la santé (loi n°2004-801 du 06 août 2004 modifiant la loi du 06 janvier 1978).

1 ABREVIATIONS

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CCTIRS : Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en Matière de Recherche dans le Domaine de la Santé

EMA : European Medicines Agency (Agence européenne des médicaments)

FDA : Food and Drug Administration

PGR : Plan de Gestion des Risques

PPG : Plan de Prévention des Grossesses

2 INTRODUCTION

2.1 Épidémiologie et prise en charge dans le cadre de l'AMM

Le myélome multiple ou maladie de Kahler est une hémopathie maligne chronique caractérisée par la prolifération clonale, dans la moelle osseuse, de plasmocytes tumoraux. Cette prolifération est associée à la sécrétion par le clone plasmocytaire d'une immunoglobuline monoclonale. Cette immunoglobuline (Ig) est de type IgG dans environ 55 % des cas, de type IgA dans 25 % des cas, dans 15 % des cas à chaîne légère uniquement, les 5 % restants étant constitués de variants rares ne sécrétant ou n'excrétant pas d'Ig ⁽¹⁾. Cette prolifération plasmocytaire est à l'origine, dans la plupart des cas, de destructions osseuses pouvant toucher l'ensemble du squelette. Il représente 1 % des affections malignes et 10 % de l'ensemble des cancers hématologiques ^[2,3,4,5,6,7,8]. Le nombre de nouveaux cas de myélome multiple diagnostiqués chaque année est estimé à environ 21 500, avec environ 16 000 décès annuels dus à la maladie dans l'Union européenne ^[9]. Hill et Doyon ont estimé l'incidence du myélome multiple à 1 500 cas en France en 2000 chez les hommes et 1 400 cas chez les femmes ⁽¹⁰⁾. En rapportant ces chiffres à la population française on peut estimer l'incidence annuelle du myélome à 5,2 pour 100 000 sujets chez les hommes et à 4,6 pour 100 000 sujets chez les femmes.

La survie estimée des patients atteints de myélome multiple est de 36 à 40 mois. Malgré les progrès thérapeutiques, la durée de survie de cette population est demeurée relativement stable. Aux stades précoces, les symptômes du myélome sont limités. À un stade plus avancé de la maladie, 70 % des patients présentent des douleurs osseuses, souvent lombaires ou costales, d'intensité variable. Les autres signes fréquemment présentés incluent l'insuffisance rénale, les infections, les lésions ostéolytiques et des plaintes non spécifiques. Les patients présentent en général une ou plusieurs des manifestations suivantes : présence d'une para protéine monoclonale ou de chaînes légères dans le sérum ou les urines, lésions osseuses et infiltration médullaire par des plasmocytes malins.

Le développement de nouveaux traitements a amélioré la qualité de vie et la durée de rémission chez de nombreux patients atteints de myélome multiple, mais le pronostic de ces patients demeure médiocre. La prise en charge du myélome est confrontée à un défi majeur : en effet, la plupart des patients récidivent après le traitement initial, ou la maladie devient réfractaire aux traitements actuels.

Le traitement traditionnel du myélome multiple consiste en une chimiothérapie systémique pour contrôler la progression de la maladie et des traitements d'appoint pour traiter ses symptômes et ses complications. On distingue les patients selon qu'ils sont ou non éligibles pour une greffe de cellules souches. L'âge constitue souvent une variable importante de cette décision, les patients âgés de plus de 65 ans étant moins susceptibles de recevoir une greffe de cellules souches. La greffe est en général précédée par un traitement d'induction, non toxique pour les cellules souches hématopoïétiques. Les patients éligibles pour la greffe reçoivent souvent un traitement d'induction par melphalan et prednisone. Bien que les patients répondent souvent au traitement, la durée de la réponse diminue progressivement avec le temps et les patients récidivent ou développent une maladie réfractaire. La survie médiane des patients réfractaires au traitement initial est inférieure à un an.

Les traitements des récides incluent les corticoïdes dont la dexaméthasone, plusieurs schémas chimiothérapiques (vincristine, adriamycine, dexaméthasone par exemple), le bortézomib ou des associations de ces agents.

Nouvellement approuvé en Europe, le THALIDOMIDE est également utilisé. En outre, les patients reçoivent des traitements d'appoint comme les biphosphonates pour traiter les complications de la maladie. En dépit des nombreux traitements disponibles à chaque stade de la maladie, la réponse des patients au traitement est faible et variable. Parmi les patients nouvellement diagnostiqués, 50 à 55 % répondent au traitement par melphalan + prednisone, 45 % répondent à l'administration intermittente de dexaméthasone, 55 à 60 % à la VAD (vincristine, adriamycine, dexaméthasone), 35 % à la THALIDOMIDE et 65 à 70 % à la THALIDOMIDE + dexaméthasone. Chez les patients en récide, les pourcentages de réponse sont les suivants : administration intermittente de dexaméthasone : 25 à 35 % ; VAD : 25 à 50 % ; THALIDOMIDE : 25 à 45 % ; THALIDOMIDE + dexaméthasone : 50 % ; bortézomib : 38 %.

2.2 Problématique de l'étude

Le Laboratoire a développé le THALIDOMIDE un immuno-modulateur indiqué en association avec le melphalan et la prednisone pour le traitement de première ligne des patients âgés de plus de 65 ans présentant un myélome multiple non traité ou présentant une contre-indication à la chimiothérapie à haute dose.

L'efficacité et la sécurité d'emploi de THALIDOMIDE ont été évaluées au cours d'une étude de phase III, IFM 99-06, multicentrique randomisée, comparant 3 groupes parallèles : Thalidomide-Melphalan- Prednisone, Melphalan- Prednisone et l'autogreffe à conditionnement atténué MEL 100 avec une randomisation selon un ratio 3,2,2. chez des patients présentant un myélome multiple de stade I haut risque, II ou III (échelle de Durie et Salmon) en première ligne de traitement, âgés de 65 à 75 ans ou de moins de 65 ans mais inéligibles pour une greffe. Ils doivent avoir un PS<3 et ne doivent pas présenter d'insuffisance rénale avec une créatinine sérique > 50 mg/l^(11,12). L'analyse du suivi de cette étude a porté sur un total de 447. A 37 mois de suivi, la médiane de survie globale est de 51.6 mois pour MPT, 33.2 mois pour MP et 38.3 mois pour MEL 100. Dans le groupe MPT, la réduction du risque de décès a été de 44% par rapport au MP (RR=0.56, IC à 97.5% 0.37 à 0.84, p=0.0012) et de 42% par rapport au MEL100 (RR=0.58, IC 97.5% 0.37 à 0.89, p=0.0048). L'actualisation des données de suivi réalisée à 51.5 mois soit environ 15 mois supplémentaires retrouve la supériorité du MPT par rapport au MP en terme de médiane de survie globale qui est retrouvée avec un gain absolu de 18.4 mois (survie médiane MPT : 51.6 mois, MP : 33.2 mois, RR=0.59, IC 97.5% 0.42 à 0.84, p<0.001).

L'Agence européenne des médicaments (EMA) et la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis ont accordé au produit le statut de médicament orphelin.

Depuis 1997, le THALIDOMIDE a été mis à disposition en France dans le cadre d'Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) de cohorte et nominatives délivrées par l'Afssaps. Dans le cadre de l'ATU de cohorte l'utilisation de THALIDOMIDE était strictement limitée aux indications suivantes en l'absence d'alternative thérapeutique :

- Réactions lépreuses de type II au cours de la maladie de Hansen dont l'érythème noueux lépreux.
- Aphtones sévères notamment celles observées au cours des infections par le VIH.

- Infiltration lymphocytaire de la peau (maladie de Jessner-Kanoff).
- Lupus érythémateux cutané ayant résisté aux traitements classiques.
- Réactions chroniques du greffon contre l'hôte.
- Myélome réfractaire et/ou en rechute après au moins une ligne thérapeutique ayant comporté des alkylants lorsque aucune alternative thérapeutique n'existe.
- Myélome non traité, en association avec le melphalan et la prednisone, chez les patients de plus de 65 ans ou présentant une contre indication à la chimiothérapie à haute dose, indication validée par l'AMM Européenne.

Par ailleurs, l'utilisation de ce médicament dans d'autres indications thérapeutiques a été autorisée par l'Afssaps dans le cadre d'ATU nominatives.

A la demande de l'AFSSAPS, le laboratoire Celgene réalise une étude visant à documenter :

- les indications des prescriptions de THALIDOMIDE en pratique clinique, conformément aux conditions d'autorisation de mise sur le marché du THALIDOMIDE en Europe, afin de déterminer le pourcentage des prescriptions hors AMM et la nature de celles-ci
- le respect du Plan de Prévention des Grossesses de THALIDOMIDE et des conditions de prescription et délivrance y compris chez les patientes traitées en dehors de l'AMM.

En effet, compte tenu du caractère tératogène du THALIDOMIDE chez l'Homme, un plan de prévention des grossesses a été mis en place dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché de THALIDOMIDE et de son PGR européen et a été intégré en France aux conditions de prescriptions et de délivrance. Ce plan s'applique quelle que soit l'indication.

La prescription de THALIDOMIDE en particulier hors AMM, peut concerner des patientes jeunes susceptibles de procréer. Ces prescriptions sont donc considérées comme particulièrement à risque et un suivi renforcé s'impose à ce titre.

Les femmes susceptibles de procréer traitées par THALIDOMIDE doivent effectuer un test sérologique de grossesse tous les mois dans les trois jours précédant la prescription mensuelle de THALIDOMIDE. Le prescripteur doit reporter systématiquement la date et les résultats des tests de grossesse dans le carnet de suivi de la patiente. La délivrance du THALIDOMIDE devra avoir lieu au plus tard 7 jours après la prescription et au vu du carnet de suivi complété.

De plus, les conditions de prescription et de délivrance du médicament rendent obligatoire pour les prescripteurs de compléter une fiche initiale de recueil lors de la toute première prescription après la fin des ATU (c'est à dire pour tout nouveau patient ou tout patient ayant préalablement bénéficié d'une ATU) et pour les pharmaciens hospitaliers la transmission immédiate au centre logistique de chaque fiche initiale de recueil complétée par lui lors de la première délivrance du médicament après la fin des ATU.

Les conditions de prescription et de délivrance du médicament rendent obligatoire, pour les femmes susceptibles de procréer, lors de chaque dispensation mensuelle ultérieure, la transmission par le pharmacien d'une photocopie du calendrier des tests de grossesse figurant dans le carnet patient.

L'analyse des informations issues de cette étude permettra de s'assurer du respect des conditions de prescription et de délivrance de THALIDOMIDE notamment vis-à-vis du plan de prévention des grossesses, dans le but de définir, le cas échéant, les actions correctrices adaptées qui seront à mener pour garantir la sécurité d'utilisation du produit.

3 OBJECTIFS DE L'ETUDE

Les **objectifs principaux** de l'étude sont de :

- Décrire les indications des prescriptions de THALIDOMIDE et d'estimer la fréquence des prescriptions dans l'AMM et hors AMM
- Documenter le respect du Plan de Prévention des Grossesses de THALIDOMIDE et des conditions de prescription et de délivrance du médicament y compris chez les patientes traitées en dehors de l'AMM

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

4 METHODOLOGIE

4.1 Plan expérimental

Il s'agit d'une étude prospective exhaustive qui sera menée dans tous les établissements hospitaliers prescrivant ou dispensant THALIDOMIDE. La participation à l'Observatoire est rendue obligatoire pour tout médecin prescripteur et toute pharmacie dispensant le médicament par les conditions de prescription et de délivrance définies par l'Afssaps.

Pour chaque patient recevant le traitement par THALIDOMIDE après arrêt des ATU (c'est à dire pour tout nouveau patient ou tout patient ayant préalablement bénéficié d'une ATU), une fiche initiale de recueil sera renseignée par le médecin prescripteur, transmise au patient avec l'ordonnance et les outils de minimisation (carnet patient, accord de soins). Le patient se chargera de la transmission à la pharmacie hospitalière. Cette fiche initiale de recueil comportera des données permettant d'identifier directement le prescripteur, la pharmacie dispensatrice, l'indication thérapeutique, la catégorie du patient au regard du PPG, et indirectement le patient.

Pour les femmes susceptibles de procréer, le respect du PPG sera documenté tous les mois par une photocopie des informations sur la réalisation des tests de grossesse figurant dans le carnet patient (calendrier des tests de grossesses), transmise par le pharmacien au centre logistique au fur et à mesure des dispensations.

4.2 Durée de l'étude et dates

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

5 SELECTION DES CENTRES ET DES SUJETS

5.1 Sélection des centres

Tous les hôpitaux sont sélectionnés sur la base d'une délivrance de THALIDOMIDE. En fonction de l'expérience issue de l'ATU depuis 1997, on estime à plus de 3300 le nombre de prescripteurs et à plus de 700 le nombre de PUI susceptibles de participer à cette étude.

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

L'Afssaps, la DGS et la DHOS prévoient une communication auprès des prescripteurs et des pharmaciens au moyen d'une circulaire commune.

CELGENE prévoit un ensemble de mesures visant à promouvoir cette étude :

- La fiche initiale de recueil est jointe aux outils pédagogiques du Plan de Gestion des Risques de THALIDOMIDE pour lesquels chaque prescripteur et chaque pharmacie hospitalière devra accuser réception par fax auprès du centre logistique (ICTA) de l'Observatoire.
- Un courrier d'information et les outils seront adressés aux pharmacies et aux médecins autorisés à prescrire le médicament et ayant traité au moins un patient en ATU sur les 6 derniers mois précédant la mise à disposition commerciale du médicament. Ce courrier insistera sur le problème de santé publique que pose la mise sur le marché de THALIDOMIDE et donc tout l'intérêt du respect des conditions de prescription et de délivrance par les professionnels de santé.
- Les modalités de recueil d'informations seront explicitées dans les outils pédagogiques du Plan des Gestion des Risques de THALIDOMIDE.
- Tout au long de l'étude, une synthèse des données recueillies sera proposée à l'Afssaps tous les 3 mois par le laboratoire CELGENE pour information vers les pharmaciens et les prescripteurs enregistrés afin de s'assurer du bon usage de THALIDOMIDE.
- Toute « nouvelle » pharmacie hospitalière, identifiée au moment d'une commande de THALIDOMIDE, recevra l'information et la documentation nécessaire sur l'étude en même temps que les outils pédagogiques du Plan de Gestion des Risques de THALIDOMIDE dont elle devra accuser réception.
- Les nouveaux prescripteurs seront identifiés au moment d'une demande de kit de prescription auprès du laboratoire ou du centre logistique. Ils recevront l'information et la documentation nécessaire sur l'étude en même temps que les outils pédagogiques du Plan de Gestion des Risques de THALIDOMIDE dont ils devront accuser réception.

5.2 Sélection des sujets

5.2.1 Méthode de sélection des sujets

Chaque prescripteur de THALIDOMIDE et chaque pharmacie délivrant THALIDOMIDE devront inclure tous les patients répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion, soit :

- tout patient à qui il sera prescrit et dispensé THALIDOMIDE pour la première fois après la fin des ATU (c'est à dire pour tout nouveau patient mais aussi pour tout patient ayant préalablement bénéficié d'une ATU)
- toute femme susceptible de procréer lors de chaque délivrance mensuelle ultérieure. Ces patientes seront identifiées sur la base des données recueillies sur la fiche initiale de recueil et feront l'objet d'un suivi lors de chaque dispensation mensuelle ultérieure.

5.2.2 Nombre de sujets

Le calcul du nombre de sujets n'est pas nécessaire car il s'agit d'une étude descriptive où la participation de l'ensemble des établissements hospitaliers est demandée et dont le recrutement est exhaustif.

5.2.3 Critères d'inclusion

Tous les patients pour lesquels THALIDOMIDE CELGENE™ est prescrit et dispensé après la fin des ATU seront éligibles pour participer.

5.2.4 Critères de non-inclusion

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

6 DEROULEMENT DE L'ETUDE

6.1 Recueil des données

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

- Pour tout nouveau patient ou tout patient ayant préalablement bénéficié d'une ATU, le formulaire d'initiation de traitement sera immédiatement renvoyé au centre logistique (ICTA) lors de la 1^{ère} délivrance depuis la fin des ATU
- Pour toute femme susceptible de procréer, le formulaire d'initiation de traitement sera immédiatement renvoyé au centre logistique (ICTA) lors de la 1^{ère} délivrance, puis une copie du calendrier complété des tests de grossesse sera immédiatement adressée au centre logistique (ICTA) lors de chaque dispensation mensuelle ultérieure.

6.2 Monitoring

Un monitoring à distance du recueil d'informations sera réalisé par ICTA, avec relance des centres en cas de non retour de données.

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

En cas de données manquantes concernant l'indication thérapeutique pour tout patient, la date et le résultat du test de grossesse pour les femmes susceptibles de procréer, une relance auprès des pharmacies et des prescripteurs sera effectuée dès réception de la fiche initiale de recueil.

Une identification des patientes susceptibles de procréer sera faite et en cas de non réception mensuelle des copies du calendrier par ces patientes, une relance mensuelle sera effectuée et documentée (motif de non renvoi : décès, déménagement, arrêt de traitement, effets indésirables).

Un bilan concernant le nombre et la qualité des fiches sera fait mensuellement par ICTA afin de prendre rapidement les mesures nécessaires : prise de contact avec le pharmacien afin d'identifier les problèmes de faisabilité qui se posent, renforcement ponctuel du message d'information sur l'intérêt de cette étude lors des visites des Attachés Scientifiques Hospitaliers du laboratoire CELGENE.

6.3 Données recueillies

Un nombre restreint d'informations à compléter dans la fiche initiale de recueil a été retenu de façon à limiter le temps passé par les médecins et les pharmaciens. Les données collectées seront les suivantes :

A l'initiation du traitement

A compléter par le médecin prescripteur pour tous les patients recevant une

première prescription de THALIDOMIDE (y compris pour les patients qui étaient traités auparavant dans le cadre des l'ATU) :

- Nom et spécialité du prescripteur,
- Indication thérapeutique du médicament,
- Posologie,
- Traitement initié dans le cadre des ATU,
- Date de première prescription dans sa forme commerciale (c'est-à-dire depuis la fin des ATU),
- Initiales du patient (1^{ère} du Nom et 1^{ère} du Prénom),
- Date de naissance,
- Sexe et Catégorie du patient au regard du PGR,
- Méthode de contraception pour les femmes susceptibles de procréer,
- Signature du prescripteur et tampon du service hospitalier.

A compléter et transmettre par fax à ICTA par le pharmacien pour tous les patients lors de la première délivrance :

- Date de première délivrance de THALIDOMIDE depuis la fin des ATU,
- Vérification de la signature de l'accord de soin,
- Date et résultat du dernier test de grossesse si patiente susceptible de procréer,
- Signature et tampon du service hospitalier.

Lors de chaque délivrance, tous les mois, uniquement pour les femmes susceptibles de procréer :

- Copie du calendrier des tests de grossesse du carnet patient à adresser au laboratoire par le pharmacien. Ce calendrier comprend :
 - Initiales de la patiente (1^{ère} du Nom et 1^{ère} du Prénom),
 - Date de naissance,
 - Date du dernier test négatif de grossesse,
 - Signature du prescripteur,
 - Date de délivrance et tampon du service hospitalier.

6.4 Contrôle qualité

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

La liste des centres ayant rempli et renvoyé des fiches sera mensuellement comparée à la liste des centres ayant commandé du THALIDOMIDE.

Un tableau de bord des retours de fiches sera tenu par pharmacie et par mois ainsi qu'un suivi des femmes susceptibles de procréer.

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

Ces informations seront fournies dans les rapports périodiques de l'Observatoire THALIDOMIDE.

7 ANALYSE STATISTIQUE

7.1 Généralités

Les résultats feront l'objet de rapports techniques périodiques mensuels transmis à l'Afssaps et au CRPV en charge du suivi national de THALIDOMIDE. L'Afssaps se réserve le droit de communiquer et de mettre à disposition les rapports d'étude à ses partenaires notamment à l'Agence Européenne, la HAS et la DGS dans le cadre de sa mission de santé publique. La périodicité de ces rapports sera revue en fonction des résultats de l'Observatoire. Des rapports cumulés trimestriels feront l'objet de synthèses qui pourront être transmises aux pharmaciens et aux prescripteurs des centres après validation de l'Afssaps.

7.2 Saisie des données

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

7.3 Analyse descriptive

Les données seront analysées sous 2 formes :

Bilans mensuels :

- Nombre de kits envoyés et nombre d'AR de kits d'informations reçus :
 - nombre de pharmacies enregistrées,
 - nombre de prescripteurs enregistrés.
- Nombre de pharmacies ayant commandé dans le mois.

Réceptions des fiches initiales de recueil :

- Tous nouveaux patients :
 - nombre de fiches initiales de recueil reçues,
 - nombre de pharmacies ayant adressé des fiches,
 - nombre et spécialité des prescripteurs détectés avec les fiches,
 - nature des indications thérapeutiques et nombre de patients par indication et pourcentages dans l'AMM et hors AMM.
- Nouvelles patientes susceptibles de procréer :
 - nombre de femmes susceptibles de procréer détectées avec les fiches initiales de recueil,
 - nature des indications thérapeutiques et nombre de patientes susceptibles de procréer par indication,
 - analyse du suivi des tests de grossesse au regard des délais et résultats négatifs prévus dans le plan de gestion des grossesses.

Bilans trimestriels cumulés :

Reprenant les mêmes informations ainsi que :

- analyse de la population : âges, catégories et indications
- analyse du retour des fiches en fonction des spécialités, des indications...
- nombre de relances effectuées pour récupérer les accusés de réception des kits auprès de nouvelles pharmacies voulant commander
- nombre de relances effectuées pour récupérer les indications
- nombre de relances pour récupérer les dates et résultats des tests de grossesse et les copies du calendrier du carnet pour les femmes susceptibles de procréer
- analyse des motifs de non renvoi des tests de grossesse et de la copie du calendrier des tests de grossesse pour les femmes susceptibles de procréer

8 CONSIDERATIONS ETHIQUES ET LEGALES

8.1 Cadre réglementaire de l'étude

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

La méthodologie de l'enquête prévoit le recueil de données indirectement nominatives concernant les sujets.

L'étude sera conduite conformément à la loi « Informatique et Libertés » relative au traitement de données nominatives dans le domaine de la santé (loi n°2004-801 du 06 août 2004 modifiant la loi du 06 janvier 1978).

8.2 Information des sujets

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

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

8.3 Protection des données personnelles

Concernant le sujet

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

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

Avant le début de l'étude, la méthodologie de l'enquête, le formulaire d'information, et tous les autres documents utiles seront soumis aux autorités compétentes, conformément à la Loi Française, et notamment, l'avis du CCTIRS (Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en Matière de Recherche dans le Domaine de la Santé), ainsi que l'autorisation de la CNIL (Commission

Nationale de l'Informatique et des Libertés) devront avoir été obtenus avant l'initiation de l'étude.

Avant l'inclusion du premier sujet dans l'étude, toutes les obligations éthiques et réglementaires devront être respectées.

8.5 Amendement(s) à la méthodologie de l'enquête et approbation de(des) l'amendement(s)

Ni les professionnels de santé, ni le promoteur ne modifieront la méthodologie de l'enquête sans obtenir l'accord écrit de l'autre partie. Après le début de l'étude, les amendements ne devront être faits que dans des cas exceptionnels. Les modifications deviendront alors partie intégrante de la méthodologie de l'enquête.

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

8.6 Archivage

Les documents de l'étude doivent être archivés par le pharmacien observateur jusqu'à ce que la destruction de ces documents soit autorisée par le Laboratoire Celgene.

9 DOCUMENTATION ET UTILISATION DES RESULTATS DE L'ETUDE

9.1 Documentation des résultats de l'étude

Le promoteur fournira les documents nécessaires à chaque prescripteur et chaque pharmacie dispensant du THALIDOMIDE pour permettre l'enregistrement de tous les patients.

Toutes les données recueillies dans le cadre de la méthodologie de l'enquête devront être transcrites par les prescripteurs et les pharmaciens. Les modalités de remplissage et de corrections de ces fiches seront expliquées aux professionnels de santé.

9.2 Utilisation des résultats de l'étude

L'analyse des informations issues de cette étude permettra de s'assurer du respect des conditions de prescription et de délivrance de THALIDOMIDE notamment vis-à-vis du plan de prévention des grossesses, dans le but de définir, le cas échéant, les actions correctrices adaptées qui seront à mener pour assurer la sécurité d'utilisation du produit.

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

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

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

10 ANNEXE 1 : INFORMATION DES PATIENTS

Lettre d'information

Madame, Monsieur,

A la demande de l'Afssaps (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) en charge du contrôle du bon usage des médicaments, cet hôpital participe à un Observatoire destiné à évaluer l'utilisation du THALIDOMIDE CELGENE™ médicament qui vous a été prescrit par votre médecin. Cet Observatoire est obligatoire en raison des conditions de prescriptions et de délivrance de ce médicament.

Le laboratoire Celgene qui commercialise le médicament coordonne cet Observatoire dont les objectifs sont :

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

Cet Observatoire doit permettre de surveiller et au besoin d'agir afin d'assurer la sécurité d'usage de Thalidomide en France.

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

ASPECTS LEGAUX

Ce projet a fait l'objet d'un accord de la part de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés.

Toute information personnelle vous concernant obtenue au cours de cette étude sera traitée de manière confidentielle ; les données enregistrées au cours de l'étude vous concernant seront seulement identifiées par votre date de naissance et vos initiales.

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

Conformément à la Loi Informatique et Libertés du 6 Janvier 1978 modifiée par la Loi du 06 Août 2004 et complétée par son décret d'application, votre droit d'accès s'exerce à tout moment auprès du pharmacien du centre qui vous a délivré le produit ou du médecin qui vous a prescrit ce médicament. Vous pourrez exercer votre droit de rectification auprès de ceux-ci.

11 BIBLIOGRAPHIE

- 1 Facon T. Myélome multiple des os. Rev Prat 2002;52:63-70
- 2 Durie B. Concise Review of the Disease and Treatment Options. International Myeloma Foundation. International Myeloma Foundation, 2006.
- 3 Zaidi AA, Vesole DH. A Cancer Journal for Clinicians. Multiple Myeloma: An Old Disease with New Hope for the Future. CA Cancer J Clin 2001; 51:273-85.
- 4 Rajkumar SV, Gertz MA, Kyle RA, Greipp PR, for the Mayo Clinic Myeloma, Amyloid and Dysproteinemia Group. Current Therapy for Multiple Myeloma. Mayo Clin Proc 2002;77:813-22.
- 5 Rajkuma SV, Kyle RA. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. Mayo Clin Proc 2005;80(10):1371-1382
- 6 Sirohi B, Powles R. Multiple Myeloma. Lancet 2004;363:875-87.
- 7 Anon. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of multiple myeloma. Annals of Oncology 2005;16 (Supplement 1):i45-i47.
- 8 Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. Mayo Clin Proc 2003;78:21-33.
- 9 Hill C, Doyon F. Fréquence des cancers en France. Bull Cancer 2003; 90(3):207-13
- 10 Résumé des Caractéristiques Produit du THALIDOMIDE CELGENE™.
- 11 PGR THALIDOMIDE THALIDOMIDE CELGENE™.
- 12 Etude IFM 99-06.



Observatoire des prescriptions Thalidomide

FICHE INITIALE DE RECUEIL

Ce formulaire est à compléter par le prescripteur puis par le pharmacien pour tous les patients recevant une première prescription de THALIDOMIDE (y compris ceux précédemment traités par Thalidomide dans le cadre des ATU) et à adresser au laboratoire par le pharmacien au moment de la dispensation de Thalidomide

A COMPLETER PAR LE PRESCRIPTEUR

NOM du PRESCRIPTEUR : _____

SPECIALITE DU PRESCRIPTEUR :

- | | | | |
|---|---|---------------------------------------|---|
| ☐ Oncologie | ☐ Hématologie | ☐ Dermatologie | ☐ Gastro-entérologie |
| ☐ Médecine interne | ☐ Compétence en cancérologie | ☐ Néphrologie | ☐ Stomatologie |
| ☐ Autre, spécifier : _____ | | | |

PATIENT

Initiales du patient : Nom : [] Prénom : []

Date de naissance [] [] [] [] [] []
Mois Année

Sexe et catégorie:

- ☐ 1. Homme
- ☐ 2. Femme non susceptible de procréer
- ☐ 3. Femme susceptible de procréer
- Contraception efficace¹ : ☐ Oui ☐ Non ☐ Abstinence
- Si oui, Préciser la contraception : _____

INDICATION THERAPEUTIQUE :

- ☐ Myélome multiple 1ère ligne du sujet âgé de plus de 65 ans ou présentant une contre-indication à la chimiothérapie à haute dose (AMM du 16/04/2008)
- ☐ Myélome multiple réfractaire et/ou en rechute ☐ Lymphome du manteau
- ☐ Anémie dans la splénomégalie myéloïde ☐ Anémie dans la myélodysplasie
- ☐ Amylose AL ☐ Maladie de Crohn
- ☐ Histiocytose des cellules de Langerhans ☐ Apathose sévère
- ☐ Lichen érosif buccal ☐ Lupus érythémateux cutané résistant
- ☐ Erythème polymorphe ☐ Réactions lépreuses du type II au cours de la maladie de Hansen
- ☐ Prurigo nodulaire de Hyde ☐ Mélanome de la peau
- ☐ Sarcoïdose cutanée ☐ Mucinoïse cutanée (scléromyxœdème)
- ☐ Polyarthrite juvénile avec début systémique (Still)
- ☐ Infiltration lymphocytaire de la peau ☐ Autre, spécifier : _____

POSOLOGIE (A PRECISER) :

Traitement initié dans le cadre des ATU : ☐ oui ☐ non

Date de la première prescription de Thalidomide Celgene depuis la fin des ATU [] [] [] [] [] []

Signature du prescripteur et tampon du service hospitalier :

A COMPLETER PAR LE PHARMACIEN

Signature de l'accord de soin et de contraception dans le carnet patient : ☐ Oui ☐ Non

Si la patiente est une femme susceptible de procréer :

- Date du dernier test de grossesse plasmatique : [] [] [] [] [] []
- Résultat du dernier test de grossesse plasmatique : Négatif : ☐ Positif : ☐

En cas de positivité, thalidomide ne doit pas être délivré. Toute grossesse doit être déclarée au centre régional de pharmacovigilance dont vous dépendez.

→ Joindre la copie du calendrier de suivi des tests de grossesse contenu dans le carnet de la patiente.

Date de la première dispensation de Thalidomide Celgene depuis la fin des ATU [] [] [] [] [] []

Signature du pharmacien et tampon de la pharmacie hospitalière :

¹ Se référer aux exemples de méthodes de contraception adaptées pendant le traitement par thalidomide figurant dans la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du Résumé des Caractéristiques du Produit.