

Annexe relative à l'article 127a

**Conditions ou restrictions en vue d'une utilisation sûre et efficace du médicament à appliquer
par les Etats membres**

Conditions ou restrictions en vue d'une utilisation sûre et efficace du médicament à appliquer par les Etats membres

Les États Membres doivent s'assurer que toutes les conditions ou restrictions en vue d'une utilisation sûre et efficace du médicament, décrites ci-dessous, soient mises en oeuvre :

1. Les États Membres doivent définir, avec le titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché (AMM), un système de distribution contrôlé en accord avec les réglementations et systèmes de soins de santé nationaux, qu'ils devront mettre place au niveau national afin d'assurer que :
 - Avant la mise sur le marché du médicament, tous les médecins susceptibles de prescrire Thalidomide Celgene et tous les pharmaciens susceptibles de délivrer Thalidomide Celgene reçoivent une « lettre d'information destinée aux professionnels de santé » dont le contenu est décrit ci-dessous.
 - Avant la prescription (ou la délivrance, si approprié, et en accord avec les autorités nationales compétentes), tous les professionnels de santé pouvant prescrire (et délivrer) Thalidomide Celgene reçoivent un dossier d'information destiné aux professionnels de santé contenant les éléments suivants :
 - Guide pour les professionnels de santé
 - Brochure pour les patients
 - Carte d'information destinée aux patients
 - Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), notice et étiquetage
2. Les États Membres mettront en place les mesures nécessaires pour assurer que :
 - La durée maximale du traitement pour une prescription soit la suivante :
 - 4 semaines pour les femmes susceptibles de procréer
 - 12 semaines pour les hommes et les femmes non susceptibles de procréer
 - Les prescriptions doivent être délivrées dans les 7 jours à partir de la date de la prescription
3. Les États Membres doivent s'assurer que le titulaire de l'AMM mette bien en œuvre le Programme de Prévention des Grossesses (PPG) sur son territoire. Les détails de la mise en application du PPG doivent être définis avec le titulaire de l'AMM et mis en place avant la mise sur le marché du médicament.
4. Les États Membres doivent définir la mise en œuvre locale du système de carte patient.
5. Les États Membres doivent s'assurer que le titulaire de l'AMM fournit le matériel d'information aux associations nationales de patients pour révision ou, dans le cas où ce type d'organisation n'existerait pas ou ne pourrait pas être sollicité, à un groupe pertinent de patients. Les patients impliqués doivent être, de préférence, naïfs de tout traitement par thalidomide. Les résultats des tests d'utilisateurs devront être fournis à l'autorité nationale compétente et le matériel final doit être validé au niveau national.
6. L'État Membre doit assurer, en accord avec le titulaire de l'AMM et avant la mise sur le marché du médicament :
 - Des stratégies les plus appropriées pour contrôler l'utilisation hors AMM dans le territoire national
 - De la collecte au niveau national des données détaillées afin de comprendre les données démographiques de la population cible, l'indication et le nombre de femmes susceptibles de procréer afin de surveiller de près son utilisation hors AMM dans le territoire national
 - La mise en place au niveau national de mesures d'évaluation de l'efficacité du PPG et la conformité par rapport au PPG.

7. Les États Membres doivent s'assurer de l'inclusion des éléments clés suivants dans le matériel approprié :

Lettre d'information aux professionnels de santé

La « lettre d'information aux professionnels de santé » se compose de deux parties :

- Un texte principal commun, approuvé par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP)
- Les exigences nationales spécifiques définies avec les autorités nationales compétentes, relatives :
 - au système de distribution du produit
 - aux procédures visant à assurer que toutes les mesures appropriées ont été prises avant de procéder à la délivrance du thalidomide

Dossier éducatif destiné aux professionnels de santé

Le dossier éducatif destiné aux professionnels de santé doit contenir les éléments suivants :

- Livret de professionnel de santé
 - Histoire du thalidomide, brève information sur Thalidomide Celgene et sur son indication autorisée
 - Posologie
 - Durée maximale du traitement prescrit
 - 4 semaines pour les femmes susceptibles de procréer
 - 12 semaines pour les hommes et les femmes non susceptibles de procréer
 - Tératogénicité et nécessité de prévenir l'exposition du fœtus pendant la grossesse
 - Obligations des professionnels de santé qui ont l'intention de prescrire ou de délivrer Thalidomide Celgene, y compris:
 - Nécessité de fournir des conseils approfondis
 - Les patients doivent être en mesure de respecter les exigences en matière de sécurité d'utilisation du thalidomide
 - Nécessité de fournir aux patients le matériel d'information approprié
 - Signaler tout cas de grossesse ou événement indésirable à Celgene et à l'autorité de santé locale en utilisant les formulaires fournis dans le « Dossier d'information destiné aux professionnels de santé » (selon l'application à un État Membre)
 - Données de sécurité applicables à tous les patients
 - Description et prise en charge de la maladie cardiaque ischémique (y compris l'infarctus du myocarde)
 - Retour des gélules non utilisées au pharmacien en fin de traitement
 - Ne pas donner de sang pendant le traitement (y compris pendant les interruptions d'administration) et pendant au moins 7 jours après l'arrêt du thalidomide
 - Algorithme pour la mise en oeuvre du Plan de prévention de la grossesse
 - Cet algorithme doit faciliter la classification des patients et la détermination des mesures nécessaires de prévention et de test de grossesse
 - Informations sur le programme de prévention des grossesses
 - Définition d'une femme susceptible de procréer et mesures à adopter par le prescripteur en cas d'incertitude
 - Informations définissant une contraception efficace
 - Conseil de sécurité pour les femmes susceptibles de procréer
 - Nécessité d'éviter l'exposition fœtale
 - Définition de l'exigence de prévention de la grossesse et nécessité de méthodes contraceptives appropriées

- Que si elle a besoin de changer ou d'arrêter d'utiliser sa méthode de contraception, elle doit informer :
 - le médecin lui ayant prescrit sa méthode de contraception qu'elle prend du thalidomide
 - le médecin lui ayant prescrit le thalidomide qu'elle a arrêté ou changé sa méthode de contraception
- Modalités des tests de grossesse
 - Conseil sur les tests appropriés
 - Régime des tests de grossesse (avant le début du traitement, tous les mois pendant le traitement et après l'arrêt du traitement)
- Nécessité d'arrêter immédiatement le thalidomide en cas de suspicion de grossesse
- Nécessité d'informer immédiatement le médecin traitant en cas de suspicion de grossesse
- Conseil de sécurité pour les hommes
 - Nécessité d'éviter l'exposition fœtale
 - Le thalidomide étant présent dans le sperme, nécessité d'utiliser des préservatifs si la partenaire sexuelle est enceinte ou est une femme susceptible de procréer n'utilisant pas de méthode de contraception efficace
 - Si la partenaire découvre qu'elle est enceinte, il doit en informer immédiatement son médecin traitant et toujours utiliser un préservatif durant les rapports sexuels
 - Ne pas donner son sperme durant le traitement (y compris pendant les interruptions d'administration) et pendant au moins 7 jours après l'arrêt du thalidomide
- Exigences en cas de grossesse
 - Instruction d'arrêter immédiatement le thalidomide en cas de grossesse s'il s'agit d'une patiente
 - Nécessité d'orienter la patiente vers un médecin spécialisé ou expérimenté en tératologie pour évaluation et conseil
 - Compléter le formulaire de déclaration de grossesse fourni dans le « Dossier d'information destiné aux professionnels de santé »
 - Coordonnées locales permettant de signaler une suspicion de grossesse
- Formulaires de déclaration initiale et suivi de grossesse
- Suivi des recommandations du RCP après la mise sur le marché (selon l'application dans l'État Membre)
- Formulaires de rapport des effets indésirables
- Formulaires d'accords de soins et/ou outil équivalent
 - Trois types d'accords de soins doivent être disponibles : et/ou outil équivalent
 - Pour les femmes susceptibles de procréer
 - Pour les femmes qui ne sont pas susceptibles de procréer
 - Pour les hommes
 - Tous les formulaires d'accords de soins et/ou outil équivalent doivent contenir les éléments suivants :
 - Mise en garde de tératogénicité
 - Réception de conseils appropriés par les patients avant l'initiation du traitement
 - Date à laquelle les conseils ont été prodigués

- Déclaration de compréhension du patient en ce qui concerne le risque qu'implique le thalidomide et les mesures du PPG
 - Informations sur le patient, signature et date
 - Nom du médecin prescripteur, signature et date
 - Objectif de ce document tel que précisé dans le PPG (programme de prévention des grossesses) : « L'objectif du formulaire d'accords de soins consiste à protéger les patients et tout fœtus éventuel en s'assurant que les patients sont correctement informés sur et comprennent le risque de tératogénicité et les autres réactions indésirables associées au traitement par thalidomide. Il ne s'agit pas d'un contrat et ne libère personne de ses responsabilités en ce qui concerne l'utilisation sûre du produit et la prévention de l'exposition fœtale ».
- Les formulaires d'accords de soins et/ou outil équivalent pour les femmes en âge de procréer doivent aussi inclure :
- La confirmation que le médecin a discuté de ce qui suit :
 - La nécessité d'éviter l'exposition foetale
 - Que si elle est enceinte ou si elle envisage de le devenir, elle ne doit pas prendre le thalidomide
 - La nécessité d'utiliser une méthode de contraception efficace, sans interruption, au moins 4 semaines avant de commencer le traitement, pendant toute la durée du traitement et 4 semaines après la fin du traitement
 - Que si elle doit changer ou arrêter d'utiliser sa méthode de contraception, elle doit informer :
 - le médecin lui ayant prescrit sa contraception qu'elle prend du thalidomide
 - le médecin lui ayant prescrit le thalidomide qu'elle a arrêté ou changé sa méthode de contraception
 - La nécessité d'effectuer des tests de grossesse, soit avant le traitement, puis au moins toutes les 4 semaines durant le traitement et après le traitement
 - La nécessité d'arrêter le thalidomide immédiatement lors d'une suspicion de grossesse
 - La nécessité de contacter son médecin immédiatement lors d'une suspicion de grossesse
 - Qu'elle ne doit pas partager le traitement avec une autre personne quelconque
 - Qu'elle ne doit pas donner du sang durant le traitement (y compris pendant les interruptions d'administration) et pendant au moins 7 jours après l'arrêt du thalidomide
 - Qu'elle doit remettre les gélules au pharmacien à la fin du traitement
- Les formulaires d'accords de soins et/ou outil équivalent pour les femmes non susceptible de procréer doivent aussi inclure :
- La confirmation que le médecin a discuté de ce qui suit :
 - Qu'elle ne doit pas partager le traitement avec une autre personne quelconque
 - Qu'elle ne doit pas donner du sang durant le traitement (y compris pendant les interruptions d'administration) et pendant au moins 7 jours après l'arrêt du thalidomide
 - Qu'elle doit remettre les gélules au pharmacien à la fin du traitement
- Les formulaires d'accords de soins et/ou outil équivalent pour les patients de sexe masculin doivent aussi inclure :
- La confirmation que le médecin a discuté de ce qui suit :

- La nécessité d'éviter l'exposition foetale
 - Que le thalidomide est présent dans le sperme et la nécessité d'utiliser des préservatifs si la partenaire sexuelle est enceinte ou si elle est une femme susceptible de procréer et qu'elle n'utilise pas de méthode de contraception efficace
 - Que si sa partenaire découvre qu'elle est enceinte, il doit informer son médecin traitant immédiatement et toujours utiliser un préservatif
 - Qu'il ne doit pas donner du sang ou du sperme durant le traitement (y compris pendant les interruptions d'administration) et pendant au moins 7 jours après l'arrêt du thalidomide
 - Qu'il ne doit pas partager le traitement avec une autre personne quelconque
 - Qu'il doit remettre les gélules au pharmacien à la fin du traitement
- Cartes patients et/ou outils équivalents :
 - vérifier que les conseils pertinents ont été prodigués
 - documentation relative au potentiel de procréation
 - vérifier la case (ou analogue) que le médecin coche pour confirmer que la patiente utilise une méthode de contraception efficace (dans le cas d'une femme susceptible de procréer)
 - vérification du test de grossesse négatif initial avant l'instauration du traitement (dans le cas d'une femme susceptible de procréer)
 - dates et résultats des tests de grossesse
- Brochures éducatives à l'attention des patients:
 - Ces brochures éducatives à l'attention du patient doivent être de 3 types :
 - Brochure pour les femmes susceptibles de procréer
 - Brochure pour les femmes non susceptibles de procréer
 - Brochure pour les patients de sexe masculin
 - Toutes les brochures éducatives à l'attention du patient doivent contenir les informations suivantes :
 - Le fait que le thalidomide est tératogène
 - Le fait que le thalidomide = peut provoquer une maladie cardiaque ischémique (y compris un infarctus du myocarde)
 - Description de la carte patient et son utilisation dans l'État Membre individuel
 - Instructions sur la manipulation de thalidomide destinées aux patients, aux aidants et membres de la famille
 - Dispositions nationales ou autres dispositions spécifiques applicables pour les prescriptions de délivrance du thalidomide
 - Le fait que le thalidomide ne peut pas être donné à une autre personne
 - Le fait que le patient ne doit pas donner son sang durant le traitement et pendant au moins 7 jours (y compris pendant les interruptions d'administration) après l'arrêt du thalidomide
 - Le fait que le patient doit informer son médecin de tout événement indésirable
 - Que les gélules non utilisées doivent être remises au pharmacien à la fin du traitement
 - Les informations suivantes doivent également être contenues dans les différentes brochures éducatives :
 - Brochure pour les femmes susceptibles de procréer

- Nécessité d'éviter l'exposition fœtale
 - La nécessité d'utiliser une méthode de contraception efficace
 - Que si elle doit changer ou arrêter d'utiliser sa méthode de contraception, elle doit informer :
 - le médecin lui ayant prescrit sa contraception qu'elle prend du thalidomide
 - le médecin lui ayant prescrit le thalidomide qu'elle a arrêté ou changé sa méthode de contraception
 - La nécessité d'effectuer des tests de grossesse, à savoir avant le traitement, au moins toutes les 4 semaines durant le traitement et au moins 4 semaines après le traitement
 - Nécessité d'arrêter immédiatement le thalidomide en cas de suspicion de grossesse
 - Nécessité de contacter immédiatement son médecin en cas de suspicion de grossesse
- Patients masculins
- Nécessité d'éviter l'exposition fœtale
 - Le thalidomide étant présent dans le sperme, nécessité d'utiliser des préservatifs si la partenaire sexuelle est enceinte ou est une femme susceptible de procréer ne prenant pas de contraception efficace
 - Si la partenaire découvre une grossesse, il doit en informer immédiatement son médecin traitant et toujours utiliser un préservatif durant les rapports sexuels
 - Ne pas donner son sperme durant le traitement (y compris pendant les interruptions d'administration) et pendant au moins 7 jours après l'arrêt du thalidomide.