

---

# Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP)

Accès compassionnel – Joenja (léniolisib)

---

La demande	
Spécialité	Joenja
DCI	Léniolisib
Critères d'octroi	Traitement du syndrome de la phosphoinositide 3-kinase delta activée (APDS) chez les patients âgés de 4 ans et plus
Périodicité des rapports de synthèse	6 mois
Renseignements administratifs	
Contact laboratoire titulaire ou CRO	<b>Titulaire:</b> Pharming Technologies B.V. <b>CRO:</b> WEP CLINICAL Clinical, aac-leniolisib@WEP Clinical.com
Contact à l'ANSM	<a href="mailto:aac@ansm.sante.fr">aac@ansm.sante.fr</a>
CRPV en charge du suivi du médicament en AAC, le cas échéant	CRPV de Montpellier
Contact du délégué à la protection des données (DPO) du laboratoire	Julian Phipps: 44 208 004 4941 dataprivacy@wepclinical.com

Dernière date de mise à jour : à compléter par l'ANSM.

**Retrouvez toutes les informations sur ce médicament en AAC :**

<https://ansm.sante.fr/documents/referance/referentiel-des-autorisations-dacces-compassionnel>

# Glossaire

**AAC : Autorisation d'Accès Compassionnel**

**AMM : Autorisation de Mise sur le Marché**

**ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé**

**ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation**

**E-saturne : application de téléservice de demandes d'AAC**

**RCP : résumé des caractéristiques du produit**

**NIP : note d'information prescripteur**

**PUT-SP : protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients**

# Sommaire

<b>Informations à destination des prescripteurs et des pharmacies à usage intérieur</b>	<b>4</b>
<b>Le médicament</b>	<b>6</b>
<b>Calendrier des visites</b>	<b>8</b>
<b>Modalités pratiques de traitement et de suivi des patients</b>	<b>10</b>
<b>Annexes</b>	<b>11</b>
Annexe 1. Fiches de suivi médical et de collecte de données	11
Annexe 2. Rôle des différents acteurs	26
Annexe 3. Documents d'information à destination des patients avant toute prescription d'un médicament en autorisation d'accès compassionnel : Nom du médicament	30
Annexe 4. Modalités de recueil des effets indésirables suspectés d'être liés au traitement et de situations particulières	55

# Informations à destination des prescripteurs et des pharmacies à usage intérieur

Vous souhaitez prescrire ou dispenser un médicament disponible au titre d'une autorisation d'accès compassionnel.

Cette autorisation vous engage à



Participer à cette démarche, c'est permettre au patient de bénéficier du traitement dans les meilleures conditions et contribuer au développement des connaissances scientifiques

\* Une autorisation d'accès compassionnel est toujours temporaire, délivrée pour une durée d'un an maximum et renouvelable. Elle peut être retirée ou suspendue si les conditions qui ont conduit à son octroi ne sont plus remplies ou pour des motifs de santé publique.

Le dispositif des autorisations d'accès compassionnel (AAC) remplace celui des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives. Pour plus d'informations sur le dispositif d'accès compassionnel, veuillez consulter le site internet de l'ANSM (<https://ansm.sante.fr/vos-demarches/professionel-de-sante/demande-dautorisation-dacces-compassionnel>).

L'autorisation d'accès compassionnel est une procédure permettant l'utilisation, à titre exceptionnel, d'un médicament dans une indication précise en l'absence de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou avant la délivrance d'une telle AMM pour ce médicament, dès lors que toutes les conditions suivantes sont remplies :

- la maladie est grave, rare ou invalidante ;
- il n'existe pas de traitement approprié ;
- l'efficacité et la sécurité de ce médicament, pour l'indication considérée, sont présumées favorables au regard des données cliniques disponibles (résultats des essais thérapeutiques) ;

- la mise en œuvre du traitement ne peut être différée.
- le patient ne peut participer à une recherche impliquant la personne humaine
- et, lorsque le médicament fait l'objet d'une recherche impliquant la personne humaine dans l'indication, le laboratoire s'est engagé à demander une autorisation d'accès précoce (= équivalent des anciennes ATU cohorte) auprès de la HAS et de l'ANSM.

L'AAC est subordonnée au respect d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP), présent document, dont les objectifs sont les suivants :

- Apporter aux prescripteurs et aux patients toute l'information pertinente sur le médicament et son utilisation. À cette fin, vous trouverez dans ce document :
  - une description du médicament ainsi que les conditions d'utilisation et de prescription du médicament,
  - des notes d'information que le prescripteur doit remettre au patient avant toute prescription du médicament (voir [annexe 3](#)) ;
- Organiser la surveillance des patients notamment via le recueil des effets indésirables/situations particulières auprès du laboratoire via la fiche de déclaration en annexe 1
- Recueillir également des données relatives à l'utilisation du médicament en vie réelle afin d'évaluer en continu les critères permettant le maintien du médicament dans le cadre des autorisations d'accès compassionnel. Les prescripteurs et les pharmaciens sont tenus de participer au recueil de ces informations et de les transmettre aux laboratoires via les fiches de suivi médical (cf [annexe 1](#)). Ces informations sont analysées par le laboratoire et transmises à l'ANSM sous la forme d'un rapport périodique de synthèse ; un résumé de ce rapport, validé par l'ANSM en concertation avec le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) désigné en charge du suivi national le cas échéant, qui est ensuite publié sur son site Internet et transmis par le laboratoire aux professionnels de santé concernés. Une convention entre le laboratoire et l'établissement peut définir les modalités de dédommagement de l'établissement pour le temps consacré à la collecte de données<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> Conformément au II de l'article R. 5121-74-5 du Code de la Santé Publique

# Le médicament

## Spécialité(s) concernée(s)

Joenna (léniolisib) comprimés pelliculés de 10 mg, 30 mg et 70 mg.

## Caractéristiques du médicament

Le léniolisib est une petite molécule inhibitrice de p110 $\delta$ , à biodisponibilité orale, qui inhibe sélectivement l'enzyme PI3K $\delta$ . Ce mécanisme d'action ~~modificateur de la maladie~~ inhibe la voie de signalisation essentielle responsable d'une augmentation de la production de PIP3, une hyperactivité de la voie PI3K, et des déficiences et une dérégulation consécutive des lymphocytes B et T, lesquelles donnent lieu aux principaux phénotypes cliniques du syndrome de la phosphoinositide 3-kinase delta activée (APDS).

Le léniolisib présente une sélectivité et réduit l'hyperactivité de la voie de l'AKT phosphorylée (pAKT) dans les lymphocytes B et T atteints d'APDS, *ex vivo*.

L'efficacité clinique et la tolérance du léniolisib dans le traitement des patients atteints d'APDS âgés de 12 ans et plus ont été évaluées dans le cadre d'un essai randomisé de phase 2/3 en triple aveugle versus placebo et d'une étude de suivi (toujours en cours) pour surveiller la sécurité et la tolérance à long-terme. Une étude de phase 3 en ouvert est en cours afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité du léniolisib dans la population pédiatrique souffrant d'APDS (enfants âgés entre 4 et 11 ans).

## Critères d'octroi

Traitement du syndrome de la phosphoinositide 3-kinase delta activée (APDS) chez les patients âgés de 4 ans et plus

## Posologie

La dose recommandée varie entre 20 et 70 mg deux fois par jour à environ 12 heures d'intervalle, soit un total de 40 à 140 mg par jour.

La dose à prescrire dépend du poids du patient selon les intervalles suivants :

- De 13 à < 19 kg : 20 mg de léniolisib, deux fois par jour
- De 19 à < 27 kg : 30 mg de léniolisib, deux fois par jour
- De 27 à < 38 kg : 40 mg de léniolisib, deux fois par jour
- De 38 à < 45 kg : 50 mg de léniolisib, deux fois par jour
- $\geq$  45 kg : 70 mg de léniolisib, deux fois par jour

## Mode d'administration

Voie orale.

Le comprimé pelliculé peut être pris avec ou sans aliments

### *Dose oubliée*

Si une dose a été oubliée pendant plus de 6 heures, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée mais reprendre la prise à l'heure suivante prévue.

## Conditions de prescription et de délivrance

En complément des conditions de prescription et de délivrance, se reporter à [l'annexe 2](#) pour plus d'informations sur les mentions obligatoires à porter sur l'ordonnance.

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge d'immunodéficiences primaires.

Prescription hospitalière

Prescription réservée aux hématologues, médecins compétents en maladies du sang, et médecins compétents en médecine interne

La prescription doit être validée lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire nationale.

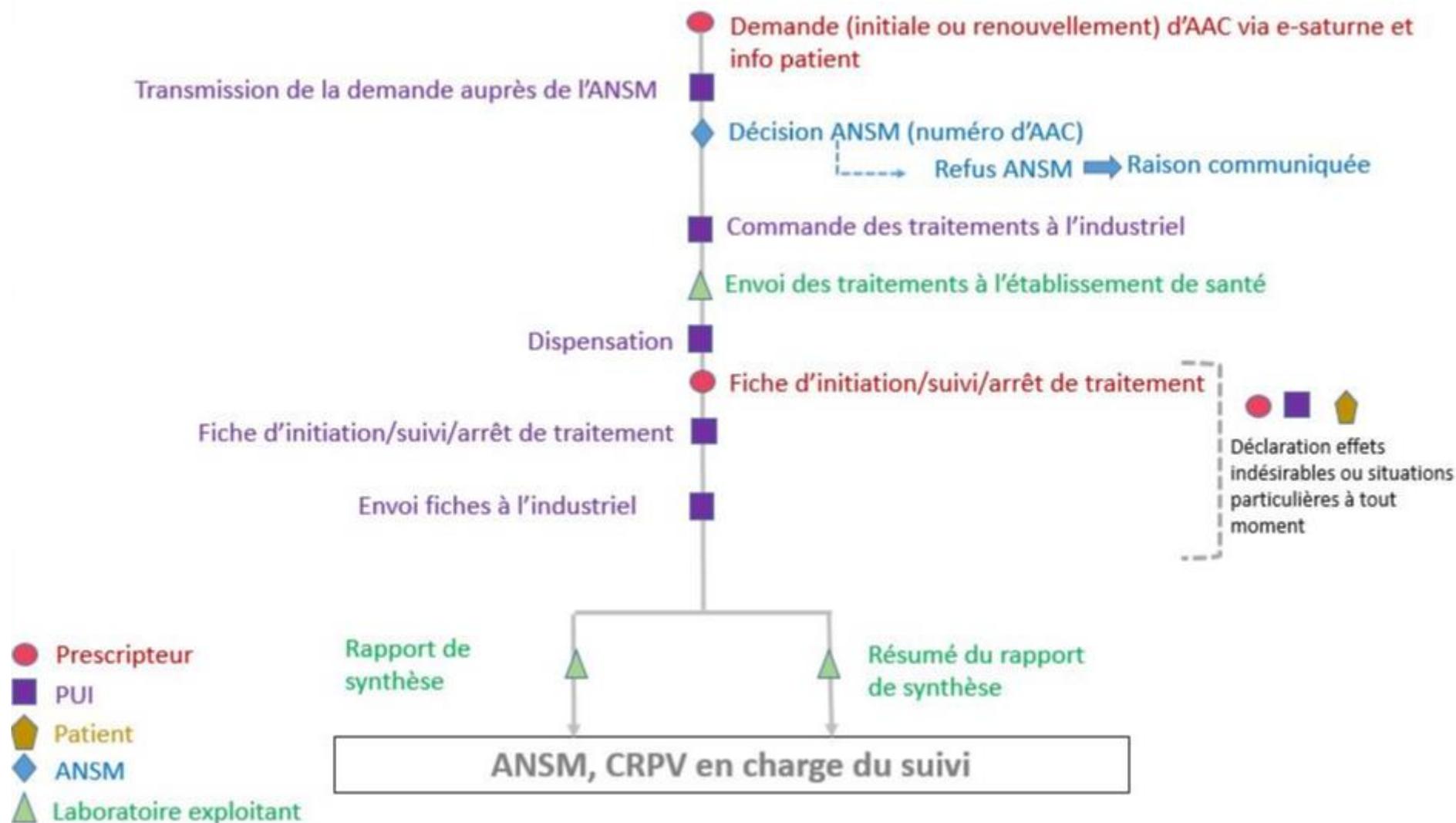
Prescription pour un mois renouvelable 2 fois. Au total 3 mois de traitement correspondant à l'intervalle entre 2 visites.

# Calendrier des visites

	Demande d'autorisation auprès de l'ANSM	Première administration (Fiche d'initiation)	Vérification Des effets indésirables majeurs (contact téléphonique)		Suivi du traitement et/ou arrêt (Fiches de suivi)			
			M1	M2	V1 / M3	V2 / M6	V3 / M9	V4 / M12
Remise de la note d'information destinée au patient par le médecin prescripteur	X							
<b>Collecte de données sur les caractéristiques des patients</b>								
Déclaration de conformité aux critères d'octroi du référentiel AAC	X	X			X	X	X	X
Bilan biologique (le cas échéant)	X	X						
Antécédents de traitement et histoire de la maladie	X	X						
Test de grossesse (si applicable)	X	X						
<b>Collecte de données sur les conditions d'utilisation</b>								
Posologie et traitements associés	X	X			X	X	X	X
Interruption de traitement					X	X	X	X

		<b>Collecte de données d'efficacité</b>							
Critère d'efficacité : <i>Evaluation de la lymphadénopathie via IRM ou TDM</i>							X		X
		<b>Collecte de données de tolérance/situations particulières</b>							
Suivi des effets indésirables/situation particulières <i>[incluant notamment la variations des paramètres biologiques, les infections, les traitements concomitants (nombre de cures antibiotiques, et d'antiviraux, et les immunoglobulines de remplacement) et le nombre hospitalisations]</i>		X	X	X	X	X	X	X	X

# Modalités pratiques de traitement et de suivi des patients



# Annexes

## Annexe 1. Fiches de suivi médical et de collecte de données

- [Fiche d'initiation de traitement](#)
- [Fiches de suivi de traitement](#)
- [Fiche d'arrêt définitif de traitement](#)
- [Fiche de déclaration d'effet indésirable](#)
- [Fiche de signalement de situations particulières](#)

REDCap Cloud, une plateforme internet EDC, sera utilisée pour collecter les données liées à cet accès compassionnel.

# Fiche d'initiation de traitement

À remplir par le prescripteur/pharmacien

Fiche à transmettre avec l'AAC au laboratoire

Date de la demande : Cliquez ici pour entrer une date.

## Identification du patient

Nom du patient (3 premières lettres) : Cliquez ici pour entrer du texte. Prénom (2 premières lettres) : Cliquez ici pour entrer du texte.

Date de naissance\* : \_\_/\_\_/\_\_ (MM/AAAA) Poids (kg) : |\_|\_|\_| Taille (cm) : |\_|\_|\_|

\*Dans un contexte pédiatrique, mentionner la date de naissance complète (JJ/MM/AAAA), le poids (décimale) et la taille exacts si pertinents.

Sexe : M  F

\*Dans un contexte pédiatrique, mentionner la date de naissance complète (JJ/MM/AAAA), le poids (décimale) et la taille exacts si pertinents.

L'autorisation d'accès compassionnel ne remplace pas l'essai clinique, le prescripteur doit vérifier que le patient n'est pas éligible à un essai clinique dont les inclusions sont ouvertes en France.

Ajouter lien(s) vers un site d'information sur les essais cliniques en cours exemple : EU clinical trials register.

Dans le cas d'impossibilité d'inclure le patient dans un essai clinique en cours dans la situation qui fait l'objet de la demande d'autorisation d'accès compassionnel, précisez les motifs de non-éligibilité à l'essai clinique : \_\_\_\_\_

## Maladie

### Diagnostic et état du patient

<b>Diagnostic de l'APDS établi</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Si oui : Date du diagnostic initial : --/---- (MM/AAAA) Type de mutation : <input type="checkbox"/> PI3CD <input type="checkbox"/> PI3R1 <input type="checkbox"/> Autre : ....
<b>Evaluation de la lymphadénopathie par IRM ou TDM</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Si oui précisez: <input type="checkbox"/> IRM <input type="checkbox"/> CT scan <input type="checkbox"/> Evaluation non faite, précisez la raison : ....	Date du dernier IRM ou CT scan: --/--/---- (JJ/MM/AAAA) <b>Conclusion du compte rendu de l'imagerie :</b> Localisation / diamètre des principaux nodules : ... / ... ... / ... ... / ... Autre commentaire : ...

<b>Hépatomégalie (examen clinique)</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Si oui: Date du dernier examen clinique : --/--/----- (JJ/MM/AAAA) Diamètre : ... Autre commentaire : ...
<b>Splénomégalie (examen clinique)</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Si oui: Date du dernier examen clinique : --/--/----- (JJ/MM/AAAA) Diamètre : ... Autre commentaires : ...
<b>Lymphadénopathies périphériques (examen clinique)</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Si oui: Date du dernier examen clinique : --/--/----- (JJ/MM/AAAA) Localisation / Diamètre de la lymphadénopathie : ... / ... ... / ... Autre commentaire : ...
<b>Atteinte pulmonaire</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Si oui, précisez: Résultats de l'exploration fonctionnelle respiratoire : ...

**Eligibilité au programme d'accès compassionnel (traitement avec le léniolisib) approuvé lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire nationale :**

Oui  Non

**Traitements antérieurs**

Traitements antérieurs (au cours des 12 derniers mois)	DCI	Date de début (JJ/MM/AAAA)	Date d'arrêt (JJ/MM/AAAA)	Posologie uniquement pour les Ig
Immunoglobulines (Ig) IV <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		--/--/----- <input type="checkbox"/> Inconnue	--/--/----- <input type="checkbox"/> Inconnue	Dose : ... Fréquence : ...
Immunoglobulines (Ig) SC <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		--/--/----- <input type="checkbox"/> Inconnue	--/--/----- <input type="checkbox"/> Inconnue	Dose : ... Fréquence : ...
Immunosuppresseurs <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Sirolimus <input type="checkbox"/> Autres, précisez: .....	--/--/----- <input type="checkbox"/> Inconnue	--/--/----- <input type="checkbox"/> Inconnue	-
antibioprophylaxie <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		--/--/----- <input type="checkbox"/> Inconnue	--/--/----- <input type="checkbox"/> Inconnue	

## Comorbidités

<b>Nombre d'infections au cours des 12 derniers mois</b>	.... Infections	Spécifiez le type d'infections : Si un traitement par antibiotiques a été instauré, spécifiez le nombre d'antibiotiques pris au cours des 12 derniers mois : ...
<b>Tumeur</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Si oui, spécifiez le type de tumeur : <input type="checkbox"/> Lymphome: <input type="checkbox"/> Autre, spécifiez : ....
<b>Complications nécessitant une hospitalisation au cours des 12 derniers mois</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Si oui, précisez le type de complications : <input type="checkbox"/> Pulmonaire : spécifiez : ... <input type="checkbox"/> Gastro-intestinale : spécifiez : ... <input type="checkbox"/> Autre, spécifiez : ...
<b>Hospitalisations non programmées pour cause d'infections au cours des 12 derniers mois</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	Si oui, spécifiez le nombre d'hospitalisations non programmées pour cause d'infections : ...

## Biologie (*optionnel*)

Tests	Valeurs (unités)	Valeurs normales (unités)	Date du dernier examen (JJ/MM/AAAA)
<b>Lymphocytes B totaux</b>	....		--/--/----
<b>Lymphocytes B transitionnels</b>	....		--/--/----
<b>Lymphocytes B naïfs</b>	....		--/--/----
<b>Lymphocytes B mémoires</b>			--/--/----
<b>Lymphocytes T naïfs</b>	....		--/--/----
<b>Lymphocytes T mémoires</b>	....		--/--/----

## Traitement par Joenja (léniolisib)

### Posologie et durée envisagée

La dose recommandée varie entre 20 et 70 mg deux fois par jour, administrée par voie orale, à environ 12 heures d'intervalle, soit un total de 40 à 140 mg par jour.

La dose à prescrire dépend du poids du patient selon les intervalles suivants :

- De 13 à < 19 kg : 20 mg de léniolisib, deux fois par jour
- De 19 à < 27 kg : 30 mg de léniolisib, deux fois par jour
- De 27 à < 38 kg : 40 mg de léniolisib, deux fois par jour
- De 38 à < 45 kg : 50 mg de léniolisib, deux fois par jour
- ≥ 45 kg : 70 mg de léniolisib, deux fois par jour

Dose prescrite selon le poids du patient : ... mg de léniolisib, deux fois par jour

### Traitements concomitants et/ou soins de support (*optionnel*)

Traitements concomitants et/ou soins de support		DCI	Depuis le (JJ/MM/AAAA)
<b>Immunoglobulines</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non  Si oui, spécifiez : <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> SC Dose : ... Fréquence : ...	...	--/--/-----
<b>Antalgiques et/ou traitements anti-inflammatoires</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	...	--/--/-----
<b>Antibiotiques</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	...	--/--/-----
<b>Antifongiques</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	...	--/--/-----
<b>Antiviraux</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	...	--/--/-----
<b>Autres</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	...	--/--/-----

Concernant l'utilisation du médicament notamment les mises en garde spéciales, précautions d'emploi et contre-indications, veuillez-vous référer à la note d'information du prescripteur, le cas échéant au RCP (étranger) du médicament [insérer lien vers la NIP ou le RCP](#).

## Engagement du prescripteur

### Critères d'octroi

1. Age ≥ 4 ans
2. Poids ≥ 13 kg
3. Eligibilité au programme d'accès compassionnel établie lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire nationale des Déficit Immunitaires Primitifs (DIP)

4. Patient ayant la capacité d'ingérer le traitement
5. Patient ne recevant aucun autre produit expérimental dans le cadre d'un essai clinique
6. Aucune allergie connue au léniolisib ou à un traitement de classe thérapeutique similaire. Aucune allergie connue à l'un des excipients du traitement : Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.
7. Les hommes et les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception hautement efficaces pendant le traitement et jusqu'à une semaine après la fin du traitement
8. Non recommandé chez les femmes enceintes ou allaitantes

**Rappel : le prescripteur doit attester via e-saturne que la demande d'AAC est conforme aux critères d'octroi d'une AAC pour ce médicament, tels que mentionnés dans le référentiel en vigueur à la date de la présente demande (insérer le lien).**

Si non conforme, justification de la demande : Justification de la demande

**J'ai remis les documents d'information au patient (disponible en [annexe 3](#)) et certifie que le patient a été informé de la collecte de ses données personnelles :  Oui  Non**

Médecin prescripteur	Pharmacien
Nom/Prénom : _____	Nom/Prénom : _____
Spécialité : _____	N° RPPS : _____
N° RPPS : _____	
Hôpital : <input type="checkbox"/> CHU <input type="checkbox"/> CHG <input type="checkbox"/> CLCC <input type="checkbox"/> centre privé	Hôpital : <input type="checkbox"/> CHU <input type="checkbox"/> CHG <input type="checkbox"/> CLCC <input type="checkbox"/> centre privé
Numéro FINESS : _____	Numéro FINESS : _____
Tel: Numéro de téléphone.	Tel: Numéro de téléphone.
E-mail: xxx@domaine.com	E-mail: xxx@domaine.com
Date : __/__/____	Date : __/__/____
Cachet et signature du médecin :	Cachet et signature du pharmacien :

En tant que professionnel de santé impliqué dans le programme léniolisib, vos données personnelles font l'objet d'un traitement par WEP CLINICAL Clinical, qui agit en tant que responsable de traitement au sens de la réglementation relative aux données personnelles.

Vous pouvez à tout moment accéder à vos données ou demander leur rectification. Vous pouvez également demander la limitation du traitement.

En revanche, vous ne pourrez pas vous opposer au traitement de vos données, demander leur effacement ou leur portabilité.

# Fiche de suivi de traitement

(Visites après la première administration)

À remplir par le prescripteur/pharmacien

Fiche à transmettre au laboratoire

Date de la visite : \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Visite de suivi n° à compléter

V1/M3    V2/M6    V3/M9    V4/M12

## Identification du patient

Nom du patient (3 premières lettres) : Cliquez ici pour entrer du texte Prénom (2 premières lettres) : Cliquez ici pour entrer du texte

N° d'AAC de l'ANSM: Cliquez ici pour entrer du texte

## Conditions d'utilisation

Date de la première administration : \_\_/\_\_/\_\_\_\_

## Posologie et durée prescrite

Posologie initialement prescrite : .... mg de léniolisib, deux fois par jour.

Y a-t'il eu des modifications depuis l'initiation du traitement ?  Non  Oui

Si oui, préciser.

Poids actuel du patient : .... kg

Nouvelle posologie : .... mg de léniolisib, deux fois par jour

## Traitements concomitants et/ou soins de support

À ne compléter que si différent de la fiche de demande de traitement .

Y a-t'il eu des modifications depuis l'initiation du traitement ?  Non  Oui

Si oui, préciser.

Traitements concomitants et/ou soins de support		DCI	Depuis le (JJ/MM/AAAA)
<b>Immunoglobulines</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non  Si oui, spécifiez : <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> SC Dose : ... Fréquence : ...	...	--/--/-----

<b>Antalgiques et/ou traitements anti-inflammatoires</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	...	--/--/-----
<b>Antibiotiques</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	...	--/--/-----
<b>Antifongiques</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	...	--/--/-----
<b>Antiviraux</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	...	--/--/-----
<b>Autres</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	...	--/--/-----

### Interruption/arrêt temporaire de traitement

Oui  Non

Si oui, préciser les raisons.

<b>Interruption/arrêt temporaire du traitement depuis la dernière visite*</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Si oui, - Date d'interruption du traitement	--/_/_/-----
- Date de reprise du traitement	--/_/_/-----
<b>Raison Interruption/arrêt temporaire du traitement ou de modification de la posologie*</b>	<input type="checkbox"/> Effets indésirables <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nature et grade de l'effet indésirable: ...</li> <li>• Possiblement lié à l'éniolisib: <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non </li> </ul> <input type="checkbox"/> Non-adhérence au traitement <input type="checkbox"/> Autre, spécifiez : ...
<b>Arrêt définitif du traitement*</b>	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Si oui, complétez la fiche d'arrêt définitif de traitement
<b>*A signaler en complétant la fiche de déclaration d'effets indésirables LE-AC en annexe I</b>	

Si un arrêt définitif du traitement a eu lieu, faire un renvoi vers la fiche d'arrêt de traitement

Si l'arrêt est dû à un effet indésirable, faire un renvoi à la fiche de déclaration des effets indésirables.

## Évaluation de l'effet du traitement par Joenja (l'éniolisib)

### Variable d'efficacité 1 (à préciser)

#### Évaluation de la lymphadénopathie via IRM ou TDM (Visites de suivi 2 et 4)

IRM  TDM  Évaluation non faite, précisez la raison : ....

Poids du patient : ...

Taille du patient : ...

	Localisation	Taille	Commentaire
<b>Nodule 1</b>	...	...	...
<b>Nodule 2</b>	...	...	...
...	...	...	...

### Effet(s) indésirable(s)/Situation(s) particulière(s)

Y a-t'il eu apparition d'effet(s) indésirable(s) ou une situation particulière à déclarer depuis la dernière visite ?  Oui  Non

**Si oui**, procéder à leur déclaration auprès du laboratoire via la fiche de déclaration en annexe 1

Apparition d'une contre-indication au traitement prescrit  Oui  Non

Si oui, préciser et compléter la fiche d'arrêt définitif.

Vérification du suivi de la contraception, le cas échéant.

<b>Médecin prescripteur</b> Nom/Prénom : _____ Spécialité : _____ N° RPPS : _____ Hôpital : <input type="checkbox"/> CHU <input type="checkbox"/> CHG <input type="checkbox"/> CLCC <input type="checkbox"/> centre privé N° FINESS : _____ Tél : Numéro de téléphone. E-mail : xxx@domaine.com  Date : __/__/_____ Cachet et signature du médecin :	<b>Pharmacien</b> Nom/Prénom _____ : N° RPPS : _____  Hôpital : <input type="checkbox"/> CHU <input type="checkbox"/> CHG <input type="checkbox"/> CLCC <input type="checkbox"/> centre privé N° FINESS : _____ Tél : Numéro de téléphone. E-mail : xxx@domaine.com  Date : __/__/_____ Cachet et signature du pharmacien :
---	--

# Fiche d'arrêt définitif de traitement

À remplir par le prescripteur/pharmacien

Fiche à transmettre au laboratoire

Date de l'arrêt définitif de traitement : \_\_/\_\_/\_\_\_\_

## Identification du patient

Nom du patient (3 premières lettres) : | \_ | \_ | \_ | Prénom (2 premières lettres) : | \_ | \_ |

N° dernière AAC de l'ANSM: Cliquez ici pour entrer du texte

Posologie à l'arrêt du traitement : \_\_\_\_\_

## Raisons de l'arrêt du traitement

Fin de traitement tel que prévu par le schéma thérapeutique (mention à supprimer si durée non définie)

Survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement

Procéder à sa déclaration auprès du laboratoire via la fiche de déclaration en annexe

Survenue d'une contre-indication

| Préciser :

Progression de la maladie

Effet thérapeutique non satisfaisant

| Si considéré comme un manque d'efficacité, procéder à sa déclaration auprès du laboratoire via la fiche de déclaration en annexe 1

Décès

→ Date du décès : \_\_/\_\_/\_\_\_\_

→ Raison du décès :  Décès lié à un effet indésirable

| Procéder à sa déclaration auprès du laboratoire via la fiche de déclaration en annexe 1

Décès lié à la progression de la maladie

Autre raison : \_\_\_\_\_

Souhait du patient d'interrompre le traitement

Patient perdu de vue, préciser la date de dernier contact : \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Ne remplit plus les critères d'octroi, préciser : \_\_\_\_\_

Autre, préciser : \_\_\_\_\_

Médecin prescripteur	Pharmacien
Nom/Prénom : _____	Nom/Prénom : _____
Spécialité : _____	N° RPPS : _____
N° RPPS : _____	Hôpital : _____
Hôpital : <input type="checkbox"/> CHU <input type="checkbox"/> CHG <input type="checkbox"/> CLCC <input type="checkbox"/> centre privé	Hôpital : _____ <input type="checkbox"/> CHU <input type="checkbox"/> CHG <input type="checkbox"/> CLCC <input type="checkbox"/> centre privé

N° FINESS : _____	N° FINESS : _____
Tél : Numéro de téléphone.	Tél : Numéro de téléphone.
E-mail: <a href="mailto:xxx@domaine.com">xxx@domaine.com</a>	E-mail: <a href="mailto:xxx@domaine.com">xxx@domaine.com</a>
Date : ____/____/____	Date : ____/____/____
Cachet et signature du médecin :	Cachet et signature du pharmacien :



<sup>C</sup> EIG : 1= entraîne la mort ; 2= met la vie en danger ; 3= provoque ou prolonge une hospitalisation ; 4= invalidité ou une incapacité ; 5= anomalie ou une malformation congénitale ; 6= événement médical important qui peut mettre en danger le patient ou peut nécessiter une intervention médicale ou chirurgicale visant à prévenir l'un des autres effets mentionnés précédemment.

<sup>D</sup> Lien de causalité : 1= non lié au médicament ; 2= lié au médicament

<sup>E</sup> Sévérité : 1= minime/ grade 1 ; 2= modéré / grade 2 ; 3= sévère/ grade 3 ; 4= met en jeu le pronostic vital / grade 4 ; 5= décès / grade 5.

<sup>F</sup> Résultat : 1= guérison ; 2= guérison avec séquelles (spécifier dans la section 13) ; 3= en cours ; 4= décédé ; 5= inconnu.

13. Hospitalisation :  
 Date d'admission : \_\_\_\_\_ dd/mmm/yyyy  
 Date de sortie : \_\_\_\_\_ dd/mmm/yyyy

14. Décès :  
 Date de décès : \_\_\_\_\_ dd/mmm/yyyy  
 Autopsie réalisée ?  Oui, \_\_\_\_\_ dd/mmm/yyyy  Non  Planifiée \_\_\_\_\_ dd/mmm/yyyy

Fournir le rapport d'autopsie si applicable.

Cause de décès : \_\_\_\_\_

15. Description de l'effet indésirable (EI) ou de la situation particulière (SP) :

16. Description de l'historique médical :

17. Examens/données de laboratoire liés à (aux) EI(s) reporté(s) : (Ajouter des lignes si nécessaire)

Date (dd/mmm/yyyy)	Examen	Valeur	Unité	Valeurs normales (si applicable)	

Commentaires sur les examens/données de laboratoires obtenus :

### III. Renseignements sur le produit

18. Produit : a. Nom : \_\_\_\_\_ b. Fabricant : \_\_\_\_\_ c. N° de lot : \_\_\_\_\_  
d. Date d'expiration : \_\_\_\_\_  
dd/mmm/yyyy

19. Forme galénique et dosage : \_\_\_\_\_  
20. Première administration : \_\_\_\_\_  
dd/mmm/yyyy  
21. Dernière administration (avant la survenue de l'évènement) : (date et heure)  
\_\_\_\_\_  
dd/mmm/yyyy Heure : (format 24h)

22. Voie d'administration : \_\_\_\_\_  
23. Dernière dose reçue (Flacons/unité) : \_\_\_\_\_  
24. Fréquence : \_\_\_\_\_

25. Mesure prise :  Aucune  Dosage réduit \_\_\_\_\_  Arrêt définitif \_\_\_\_\_  
dd/mmm/yy du traitement dd/mmm/yyyy  
 Dosage augmenté yy (retrait du programme d'accès compassionnel)  
 Nouveau Dosage : \_\_\_\_\_  
 Interruption temporaire \_\_\_\_\_ Reprise du produit : \_\_\_\_\_  
dd/mmm/yyyy dd/mmm/yyyy

26. Le(s) EI(G)(s) a-t-il(ont) cessé suite l'arrêt du produit ?

Oui  Non  Inconnu  N/A

28. Retrait du programme d'accès compassionnel (arrêt du traitement) ?  
 Oui  
 Non  
Date du retrait du programme d'accès compassionnel : \_\_\_\_\_  
dd/mmm/yyyy  
Cause du retrait du programme d'accès compassionnel : \_\_\_\_\_

29. Mesure(s) correctrice(s) (mentionner les médicaments et/ou tout autre thérapie utilisée pour traiter le(s) EI(G)(s) :

30. Traitement(s) concomitant(s) ayant un rapport avec les événements signalés (*exclure les traitements utilisés pour traiter le(s) EI(s)*) :

DCI	Posologie (quotidienne)	Voie	Date de début du traitement	Date d'arrêt du traitement	Indication

Commentaires sur les traitements concomitants (mesures de support prises avec les traitements concomitants, information sur le protocole d'interruption de traitement / reprise de traitement etc.) :

#### IV. Renseignements sur le déclarant

31. Médecin prescripteur/Rapporteur

Nom :	Titre : _____	Prénom : _____	Nom : _____
Adresse :	_____		
	_____		
Code postal : _____	Pays : _____		
Téléphone :	Fax :		
Date de signature :	Signature : _____	_____	

Merci pour votre coopération afin de garantir que le profil de sécurité du produit reste pertinent et actualisé.

**Prière d'envoyer le formulaire rempli au département de Pharmacovigilance de Pharming par fax/e-mail. Veuillez consulter l'en-tête du formulaire pour les coordonnées**

# Annexe 2. Rôle des différents acteurs

## 1. Rôle des professionnels de santé

### 1.1. Le prescripteur

L'autorisation d'accès compassionnel implique le strict respect des mentions définies figurant dans le protocole, notamment les critères d'octroi, les conditions de prescription et de délivrance, ainsi que l'information et le cas échéant le suivi prospectif des patients traités tels que prévus par le PUT-SP.

Avant tout traitement, le prescripteur :

- prend connaissance du présent PUT-SP et du RCP ou de la NIP, le cas échéant
- vérifie l'éligibilité de son patient aux critères d'octroi du médicament disposant d'une autorisation d'accès compassionnel ;
- informe, de manière orale et écrite via le document d'information disponible en [annexe 3](#), le patient, son représentant légal, s'il s'agit d'un mineur, la personne chargée de la mesure de protection juridique, s'il s'agit d'un majeur faisant l'objet d'une mesure de protection juridique avec représentation relative à la personne, ou la personne de confiance que le patient a désignée :
  - de l'absence d'alternative thérapeutique, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament ;
  - du caractère dérogatoire de la prise en charge par l'Assurance maladie du médicament prescrit dans le cadre de l'autorisation d'accès compassionnel;
  - des modalités selon lesquelles cette prise en charge peut, le cas échéant, être interrompue,
  - de la collecte de leurs données et de leurs droits relatifs à leurs données personnelles.

Le prescripteur veille à la bonne compréhension de ces informations.

- soumet la demande d'AAC via e-saturne à l'ANSM ; En cas de demande non conforme aux critères ou en l'absence de critères, justifie sa demande.

Après réception de l'autorisation de l'ANSM, le prescripteur :

- informe le médecin traitant du patient
- remplit la fiche d'initiation de traitement, qu'il transmet à la pharmacie à usage intérieur de l'établissement de santé concerné

Le prescripteur indique sur l'ordonnance la mention suivante : « Prescription au titre d'un accès compassionnel en dehors du cadre d'une autorisation de mise sur le marché ».

Le prescripteur est tenu de participer au recueil des données collectées dans le cadre du PUT-SP. Il transmet les données de suivi des patients traités, selon des modalités assurant le respect du secret médical au laboratoire exploitant le médicament.

Suite à l'initiation du traitement, le prescripteur planifie des visites de suivi (voir calendrier de suivi dans le PUT-SP) au cours desquelles il devra également :

- remplir la fiche de suivi correspondante,
- rechercher la survenue d'effets indésirables et situations particulières, procéder à leur déclaration, le cas échéant selon les modalités prévues en [annexe 4](#),
- remplir la fiche d'arrêt de traitement, le cas échéant.

Les fiches de suivi et d'arrêt sont envoyées systématiquement et sans délai à la pharmacie à usage intérieur de l'établissement de santé concerné pour transmission au laboratoire selon les modalités décrites en page 9.

Si le prescripteur souhaite poursuivre le traitement, il soumet, avant la date d'échéance de l'AAC, la demande de renouvellement de l'AAC via e-saturne à l'ANSM.

## 1.2. Le pharmacien

Seules les pharmacies à usage intérieur d'un établissement de santé ou les pharmaciens ayant passé convention avec un établissement de santé peuvent délivrer les médicaments faisant l'objet d'une AAC.

Le pharmacien :

- complète la fiche d'initiation de traitement ainsi que les fiches de suivi préalablement remplies par le prescripteur lors de chaque visite, et les transmet au laboratoire exploitant le médicament
- commande le médicament auprès du laboratoire sur la base de l'AAC ;
- assure la dispensation du médicament sur prescription du médecin
- déclare tout effet indésirable suspecté d'être lié au traitement et situations particulières qui lui seraient rapportés selon les modalités prévues en [annexe 4](#).

Le pharmacien est tenu de participer au recueil des données lorsqu'il est exigé dans le cadre du PUT-SP.

## 2. Rôle du patient

Tout patient :

- prend connaissance des informations délivrées par son médecin et notamment des documents d'information sur son traitement qui lui sont remis ([voir annexe 3](#)) ;
- informe les professionnels de santé de tout effet indésirable ou le déclare lui-même sur le portail de signalement : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr).

## 3. Rôle du laboratoire

L'entreprise qui assure l'exploitation du médicament :

- réceptionne les fiches d'initiation de traitement, de suivi et d'arrêt définitif, et intègre les données dans sa base de suivi
- est responsable du traitement des données au sens du règlement général sur la protection des données (RGPD) ;
- collecte et analyse toutes les informations recueillies dans le cadre du PUT-SP, notamment les données d'efficacité et de pharmacovigilance. Il établit selon la périodicité définie en 1<sup>ère</sup> page, le rapport de synthèse accompagné d'un projet de résumé qu'il transmet à l'ANSM et le cas échéant au CRPV en charge du suivi de l'accès compassionnel et transmet après validation par l'ANSM le résumé de ce rapport, également publié sur le site internet de l'ANSM, aux médecins, aux pharmacies à usage intérieur concernées ainsi qu'à l'ensemble des CRPV et Centres antipoison ;
- sur demande du CRPV, lui soumet les éléments complémentaires requis,

- respecte et applique les obligations réglementaires en matière de pharmacovigilance : il enregistre, documente, et déclare via Eudravigilance tout effet indésirable suspecté d'être dû au médicament selon les conditions prévues à l'article R. 5121-166 du Code de la santé publique et aux GVP Module VI (*Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products*) ;
- contacte l'ANSM sans délai et le cas échéant le CRPV en charge du suivi en cas de signal émergent de sécurité (quels que soient le pays de survenue et le cadre d'utilisation du médicament concerné) ou de fait nouveau susceptible d'avoir un impact sur le rapport bénéfice/risque du médicament et nécessitant le cas échéant d'adresser rapidement une information aux utilisateurs du médicament en AAC (médecins, pharmaciens, patients), conformément aux GVP Module IX (*Emergent Safety Issues*) ;
- organise et finance le recueil des données dans le cadre des AAC, s'assure de l'assurance qualité et de la collecte rigoureuse et exhaustive des données ;
- s'assure du bon usage du médicament dans le cadre des AAC;
- approvisionne en conséquence la PUI et assure le suivi de lots ;
- s'est engagé, en cas de développement en cours dans l'indication en vue d'une demande d'AMM, à demander une autorisation d'accès précoce auprès de la HAS et de l'ANSM

## 4. Rôle de l'ANSM

L'ANSM :

- évalue le médicament notamment les données d'efficacité, de sécurité, de fabrication et de contrôle, pour permettre son utilisation dans le cadre des AAC,
- évalue les demandes d'AAC pour chaque patient,
- valide le présent PUT-SP.

À la suite de la délivrance des AAC, l'ANSM :

- prend connaissance des informations transmises par le laboratoire ainsi que par le CRPV en charge du suivi du médicament en AAC le cas échéant et prend toute mesure utile de manière à assurer la sécurité des patients et le bon usage du médicament ;
- évalue en collaboration avec le CRPV sus cité le cas échéant les rapports périodiques de synthèse fournis par le laboratoire et publie le résumé de ces rapports;
- informe sans délai le laboratoire et le CRPV sus cité le cas échéant en cas de signal émergent de sécurité qui lui aurait été notifié ou déclaré directement qui pourrait remettre en cause les AAC,
- modifie le PUT-SP en fonction de l'évolution des données disponibles, suspend ou retire les AAC si les conditions d'octroi ne sont plus remplies ou pour des motifs de santé publique

L'ANSM diffuse sur son site internet un référentiel des médicaments en accès dérogatoire (<https://ansm.sante.fr/documents/reference/#collapse-1>) et toutes les informations nécessaires pour un bon usage de ces médicaments, les PUT-SP correspondants ainsi que les résumés des rapports de synthèse périodiques.

## 5. Rôle du CRPV en charge du suivi du médicament en AAC

Le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) désigné en 1<sup>ère</sup> page le cas échéant assure le suivi de pharmacovigilance du médicament en AAC au niveau national. Il est destinataire (via le laboratoire) des rapports périodiques de synthèse et des résumés de ces rapports. Il effectue une analyse critique de ces documents afin d'identifier et d'évaluer les éventuels signaux de sécurité soulevés par le rapport de synthèse et valide le contenu du résumé. À cette fin, il peut demander au laboratoire de lui fournir toute information complémentaire nécessaire à l'évaluation.

## Annexe 3. Documents d'information à destination des patients avant toute prescription d'un médicament en autorisation d'accès compassionnel : Joenja (léniolisib)

Cette annexe comprend :

- un document d'information sur le dispositif d'autorisation d'accès compassionnel
- une [note d'information sur le traitement des données personnelles](#).

## Note d'information sur l'autorisation d'accès compassionnel

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

**Votre médecin vous a proposé un traitement par Joenja (léniolisib) dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel (AAC).**

**Ce document a pour objectif de vous informer sur cette prescription et ce à quoi elle vous engage. Il complète les informations de votre médecin et vous aidera à prendre une décision à propos de ce traitement.**

### Qu'est-ce qu'une autorisation d'accès compassionnel ?

Le dispositif d'autorisation d'accès compassionnel (AAC) permet la mise à disposition dérogatoire en France de médicaments ne disposant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de maladies graves, rares ou invalidantes. L'efficacité et la sécurité et du médicament que vous propose votre médecin sont présumées favorables par l'ANSM au vu des données disponibles.

L'objectif est de vous permettre de bénéficier de ce traitement à titre exceptionnel en faisant l'objet d'un suivi particulier au cours duquel vos données personnelles concernant votre santé, le traitement et ses effets sur vous seront collectées. L'AAC s'accompagne d'un recueil obligatoire de données pour s'assurer que le médicament est sûr et efficace en conditions réelles d'utilisation et que les bénéfices du traitement restent présumés supérieurs aux risques potentiellement encourus au cours du temps.

Les données sont recueillies auprès des médecins et des pharmaciens par le laboratoire exploitant le médicament via la mise en place d'un Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP) validé par l'ANSM. Ces données sont transmises périodiquement et de manière anonyme par le laboratoire à l'ANSM afin d'évaluer le médicament le temps de sa mise à disposition en accès compassionnel.

Lorsqu'il vous est prescrit un médicament dans le cadre d'une AAC, vous ne participez pas dans un essai clinique. L'objectif principal est de vous soigner et non de tester le médicament. Vous n'avez donc pas à faire d'examen supplémentaires en plus de ceux prévus dans votre prise en charge habituelle.

L'AAC peut être suspendue ou retirée si les conditions initiales ci-dessus ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

Les médicaments mis à disposition dans ce cadre sont intégralement pris en charge par l'Assurance maladie, sans avance de frais de votre part.

Vous pouvez en parler avec votre médecin. N'hésitez pas à poser toutes vos questions. Il vous donnera des informations sur les bénéfices attendus de ce médicament dans votre situation mais aussi sur les incertitudes ou inconvénients (effets indésirables, contraintes de prise, etc.).

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser la prescription de ce médicament.

## En pratique, comment allez-vous recevoir ce médicament ?

Demandez des précisions à votre médecin ou reportez-vous à la notice du médicament dans sa boîte s'il y en a une.

L'utilisation de ce médicament est encadrée. Si vous prenez ce médicament chez vous, il est important :

- de respecter les conseils qui vous ont été donnés pour le prendre et le conserver (certains médicaments doivent être conservés au réfrigérateur, sont à prendre à distance ou pendant les repas, etc.) ;
- de demander des précisions sur le lieu où vous pourrez vous le procurer. Les médicaments en accès compassionnel ne sont généralement disponibles que dans des hôpitaux. Au besoin, demandez à l'équipe qui vous suit si votre médicament peut être disponible dans un hôpital près de chez vous.

### Composition

Chaque comprimé pelliculé contient 10, 30 ou 70 mg de léniolisib sous forme de phosphate de léniolisib.

### Excipient(s) à effet notoire

Chaque comprimé de 10 mg contient 34.45 mg de lactose monohydraté.

Chaque comprimé de 30 mg contient 103.36 mg de lactose monohydraté.

Chaque comprimé de 70 mg contient 241,16 mg de lactose monohydraté.

### Forme pharmaceutique et conditionnement

Comprimé pelliculé jaune, de forme ovale, biconvexe, à bords biseautés, portant l'inscription « 10 » gravée sur une face et « LNB » sur l'autre face, et mesurant environ 6 mm de long, 6 mm de large et 2.8 mm d'épaisseur.

Comprimé pelliculé jaune, de forme ovale, biconvexe, à bords biseautés, portant l'inscription « 30 » gravée sur une face et « LNB » sur l'autre face, et mesurant environ 9 mm de long, 9 mm de large et 3,7 mm d'épaisseur.

Comprimé pelliculé jaune, de forme ovale, biconvexe, à bords biseautés, portant l'inscription « 70 » gravée sur une face et « LNB » sur l'autre face, et mesurant environ 16 mm de long, 6,3 mm de large et 6,0 mm d'épaisseur.

Chaque conditionnement contient 1 boîte de 60 comprimés.

### Conditions de conservation :

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

## **Précautions d'emploi**

### Dose oubliée

Si une dose a été oubliée pendant plus de 6 heures, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée mais reprendre la prise à l'heure suivante prévue.

Si des vomissements se produisent dans l'heure qui suit la prise de léniolisib, le patient doit prendre un autre comprimé de léniolisib dès que possible. Si des vomissements se produisent plus de 1 heure après la prise de léniolisib, le patient ne doit pas prendre une autre dose.

### Association avec des inhibiteurs du CYP3A4

Un traitement concomitant avec des inhibiteurs modérés et puissants du CYP3A4 a augmenté l'exposition au léniolisib. L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée. Si l'utilisation d'inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 est requise, il est recommandé d'interrompre léniolisib 2 jours avant l'administration de l'inhibiteur du CYP3A4. Léniolisib peut être réinstauré 7 jours après l'arrêt de l'inhibiteur du CYP3A.

### Association avec des médicaments métabolisés par le CYP1A2 dotés d'une marge thérapeutique étroite

Une inhibition du CYP1A2 dépendante du temps a été observée en présence de léniolisib in vitro. La prudence s'impose en cas d'utilisation de léniolisib avec des médicaments principalement métabolisés par le CYP1A2 et dotés d'une marge thérapeutique étroite (MTE). Il est recommandé d'interrompre l'administration de léniolisib pendant au moins 2 jours avant l'instauration d'un traitement avec un substrat du CYP1A2 à MTE. Léniolisib sera réinstauré après 7 jours de sevrage adéquat du substrat du CYP1A2 à MTE.

### Association avec des substrats de la BCRP, de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3

L'effet du léniolisib sur les substrats de la BCRP, de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3 n'a pas encore été cliniquement investigué. Néanmoins, on ne peut exclure une augmentation de l'exposition systémique aux médicaments substrats de ces transporteurs. Une administration concomitante doit être évitée.

### Agents réducteurs de l'acidité gastrique

Pour les patients qui utilisent des antiacides de manière chronique, l'antiacide doit être pris soit 2 heures avant, soit 2 heures après l'administration de léniolisib.

### Femmes et hommes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception hautement efficace pendant la prise de léniolisib et jusqu'à une semaine après la fin du traitement.

### Teneur en lactose

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

### Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## À quoi cela vous engage-t-il ? Quelles seront vos contraintes ?

Comme il existe peu de recul sur l'utilisation du médicament qui vous est proposé, son utilisation est sous surveillance et décrite en détail dans le protocole d'utilisation thérapeutique et suivi des patients (PUT-SP) disponible sur le site internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Votre retour sur ce traitement est essentiel. C'est pourquoi votre avis sur ce médicament et les effets qu'il a sur vous sera recueilli de deux façons : à chaque consultation avec votre médecin et à tout moment entre les visites en cas d'effets indésirables.

### **À chaque consultation**

- ➔ Votre médecin va vous poser des questions sur la façon dont vous vous sentez avec ce traitement et rassembler des données personnelles sur votre santé. Pour plus de détails sur les données personnelles recueillies et vos droits, vous pouvez lire le document intitulé « Accès compassionnel d'un médicament - Traitement des données personnelles » (voir en fin de document la rubrique « Pour en savoir plus »).

### **Chez vous, entre les consultations**

Si vous ne vous sentez pas comme d'habitude ou en cas de symptôme nouveau ou inhabituel : parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

Vous pouvez, en complément, déclarer les effets indésirables, en précisant qu'il s'agit d'un médicament en autorisation d'accès compassionnel, directement via le portail de signalement - site internet : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr)

Il est important que vous déclariez les effets indésirables du médicament, c'est-à-dire les conséquences inattendues ou désagréables du traitement que vous pourriez ressentir (douleurs, nausées, diarrhées, etc.).

## Combien de temps dure une autorisation d'accès compassionnel ?

L'AAC est temporaire, dans l'attente que le médicament puisse le cas échéant disposer d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et être commercialisé. La durée de validité est précisée sur l'autorisation délivrée par l'ANSM et ne peut dépasser un an. Elle peut être renouvelée sur demande du prescripteur qui jugera de la nécessité de prolonger le traitement.

Elle peut être suspendue ou retirée par l'ANSM dans des cas très particuliers, en fonction des nouvelles données, si les conditions d'octroi ne sont plus respectées ou autre motif de santé publique.

## Traitement de vos données personnelles

Le traitement par un médicament prescrit dans le cadre d'une AAC implique le recueil de données personnelles concernant votre santé.

Vous trouverez des informations complémentaires relatives à vos droits dans la rubrique suivante : [« Accès compassionnel d'un médicament – Traitement des données personnelles »](#).

## Pour en savoir plus

- ➔ Notice du médicament que vous allez prendre (renvoi vers site de l'ANSM, lien à venir), (à supprimer si pas de notice)
- ➔ Protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP) de votre médicament, (lien vers le référentiel des accès dérogatoires)
- ➔ Informations générales sur les autorisations d'accès compassionnel des médicaments (<https://ansm.sante.fr/vos-demarches/professionel-de-sante/demande-dautorisation-dacces-compassionnel>)

Des associations de patients impliquées dans votre maladie peuvent vous apporter aide et soutien. Renseignez-vous auprès de l'équipe médicale qui vous suit.

### IRIS

Immuno-déficience-primitive  
Recherche  
Information  
Soutien

247 avenue du Colonel Péchot 54200 TOUL

[info@associationiris.org](mailto:info@associationiris.org)

03 83 64 09 80

## Note d'information destinée au prescripteur

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Joenja 10 mg comprimés pelliculés

Joenja 30 mg comprimés pelliculés

Joenja 70 mg comprimés pelliculés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 10, 30 ou 70 mg de léniolisib sous forme de phosphate de léniolisib.

Excipient(s) à effet notoire

Chaque comprimé de 10 mg contient 34.45 mg de lactose monohydraté.

Chaque comprimé de 30 mg contient 103.36 mg de lactose monohydraté.

Chaque comprimé de 70 mg contient 241,16 mg de lactose monohydraté

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé jaune, de forme ovale, biconvexe, à bords biseautés, portant l'inscription « 10 » gravée sur une face et « LNB » sur l'autre face, et mesurant environ 6 mm de long, 6 mm de large et 2.8 mm d'épaisseur.

Comprimé pelliculé jaune, de forme ovale, biconvexe, à bords biseautés, portant l'inscription « 30 » gravée sur une face et « LNB » sur l'autre face, et mesurant environ 9 mm de long, 9 mm de large et 3,7 mm d'épaisseur.

Comprimé pelliculé jaune, de forme ovale, biconvexe, à bords biseautés, portant l'inscription « 70 » gravée sur une face et « LNB » sur l'autre face, et mesurant environ 16 mm de long, 6,3 mm de large et 6,0 mm d'épaisseur.

### **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

#### **4.1 Indications thérapeutiques**

Joenja est indiqué dans le traitement du syndrome de la phosphoïnositide 3-kinase delta activée (APDS) chez les patients âgés de 4 ans et plus.

#### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge d'immunodéficiences primaires.

#### Posologie

La dose recommandée varie entre 20 et 70 mg deux fois par jour à environ 12 heures d'intervalle, soit un total de 40 à 140 mg par jour.

La dose à prescrire dépend du poids du patient selon les intervalles suivants :

- De 13 à < 19 kg : 20 mg de léniolisib, deux fois par jour
- De 19 à < 27 kg : 30 mg de léniolisib, deux fois par jour
- De 27 à < 38 kg : 40 mg de léniolisib, deux fois par jour
- De 38 à < 45 kg : 50 mg de léniolisib, deux fois par jour
- $\geq 45$  kg : 70 mg de léniolisib, deux fois par jour

#### *Association avec des inhibiteurs du CYP3A4*

Si l'utilisation d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 est requise, il est recommandé d'interrompre léniolisib 2 jours avant l'administration de l'inhibiteur du CYP3A4. Le traitement par léniolisib peut être repris 7 jours après l'arrêt de l'inhibiteur du CYP3A4 (voir rubriques 4.5 et 5.2).

#### *Association avec des médicaments métabolisés par le CYP1A2 dotés d'une marge thérapeutique étroite (MTE)*

Il est recommandé d'interrompre l'administration de léniolisib pendant au moins 2 jours avant l'initiation d'un traitement par un substrat du CYP1A2 à MTE. Le traitement par léniolisib sera repris après 7 jours de sevrage adéquat du substrat du CYP1A2 à MTE (voir rubrique 4.5).

#### *Agents réducteurs de l'acidité gastrique*

Pour les patients qui utilisent des antiacides de manière chronique, l'antiacide doit être pris soit 2 heures avant, soit 2 heures après l'administration de léniolisib (voir rubrique 4.5).

#### *Dose oubliée*

Si une dose a été oubliée pendant plus de 6 heures, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée, mais reprendre la dose à l'heure suivante prévue.

En cas de vomissements survenant dans l'heure qui suit la prise de léniolisib, le patient doit prendre un autre comprimé de léniolisib dès que possible. Si des vomissements se produisent plus de 1 heure après la prise de la dose, le patient ne doit pas prendre une autre dose.

#### Populations particulières

##### *Population pédiatrique*

L'innocuité et l'efficacité de léniolisib chez les enfants de moins de 12 ans ou pesant moins de 45 kg n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

Voie orale.

Joenja peut être pris avec ou sans nourriture. Les comprimés doivent être avalés entiers. Les comprimés ne doivent pas être cassés, écrasés ou mâchés.

### 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

#### Effets indésirables à médiation immunitaire

Chez les patients recevant d'autres inhibiteurs de PI3K-delta pour le traitement de cancers hématologiques ou de tumeurs solides, des effets indésirables à médiation immunitaire graves, voire mortels, ont été signalés, notamment: infections graves, réactions cutanées sévères, pneumonie, diarrhée ou colite sévère et hépatotoxicité. Ces effets indésirables graves n'ont pas été observés lors de l'utilisation de Joenja chez des patients atteints d'APDS. Joenja n'est pas approuvé pour le traitement de cancers hématologiques ou de tumeurs solides.

#### Association avec des inhibiteurs du CYP3A4

Le traitement concomitant par un inhibiteur puissant du CYP3A4 augmente l'exposition au léniolisib. L'administration concomitante d'inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 doit être évitée. Si l'administration d'inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 est nécessaire, il est recommandé d'interrompre Joenja 2 jours avant l'administration de l'inhibiteur du CYP3A4. Joenja peut être repris 7 jours après l'arrêt de l'inhibiteur du CYP3A4 (voir rubrique 4.5).

#### Association avec des médicaments à MTE métabolisés par le CYP1A2

Une inhibition du CYP1A2 dépendante du temps a été observée en présence du léniolisib in vitro. Il convient de faire preuve de prudence si Joenja est utilisé en concomitance avec des médicaments à MTE métabolisés principalement par le CYP1A2. Il est recommandé d'interrompre l'administration de Joenja au moins 2 jours avant d'initier un traitement par un substrat du CYP1A2 à MTE. Reprendre Joenja après 7 jours de sevrage approprié du substrat du CYP1A2 à MTE (voir rubrique 4.5).

#### Association avec des substrats des transporteurs BCRP, OATP1B1 et OATP1B3

Les effets du léniolisib sur les substrats des transporteurs BCRP, OATP1B1 et OATP1B3 n'ont pas fait l'objet d'études cliniques; toutefois, une augmentation de l'exposition systémique aux médicaments qui sont des substrats de ces transporteurs ne peut être exclue. Leur administration concomitante doit être évitée.

#### Agents réduisant l'acidité gastrique

Chez les patients qui prennent des antiacides de manière chronique, l'antiacide doit être pris 2 heures avant ou 2 heures après l'administration de Joenja.

### Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception hautement efficace lors de la prise de Joenja et pendant 1 semaine après la dernière dose (voir rubrique 4.6).

### Personnes âgées

La sécurité et l'efficacité du léniolisib chez les patients âgés de plus de 65 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

### Insuffisance rénale

Le léniolisib n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale.

### Insuffisance hépatique

Le léniolisib n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'utilisation du léniolisib chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère n'est pas recommandée.

### Teneur en lactose

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

### Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c.-à-d. qu'il est essentiellement «sans sodium».

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

### Médicaments affectant la pharmacocinétique du léniolisib

#### *Inhibiteurs du CYP3A4*

Le léniolisib est principalement éliminé par métabolisme oxydatif (principalement hydroxylation et désalkylation) par les isoenzymes du cytochrome P450 (principalement CYP3A4, à 95,4 %). Dans une étude menée chez des adultes en bonne santé, l'administration concomitante de léniolisib et d'itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A, a entraîné un doublement de l'exposition au léniolisib. L'utilisation concomitante de léniolisib et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple cobicistat, danoprévir, dasabuvir, elvitégravir, jus de pamplemousse, indinavir, itraconazole, kétoconazole, lopinavir, ombitasvir, paritaprévir, posaconazole, ritonavir, saquinavir, téli-thromycine, tipranavir,

troléandomycine, voriconazole) doit être évitée. Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec le léniolisib et des inhibiteurs modérés du CYP. On ne sait pas si leur administration concomitante entraîne une augmentation de l'exposition au léniolisib. L'éventuelle augmentation de l'exposition devrait être inférieure à celle observée lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants (voir rubriques 4.2 et 5.2).

#### Inducteurs du CYP3A4

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec le léniolisib et des inducteurs modérés à puissants du CYP3A4. Leur utilisation concomitante pourrait entraîner une réduction de l'exposition au léniolisib et restreindre ainsi son efficacité. Par conséquent, l'utilisation concomitante de léniolisib et d'inducteurs puissants et modérés du CYP3A4 (par exemple avasimibe, carbamazépine, mitotane, phénobarbital, phénytoïne, rifabutine, rifampicine, millepertuis, bosentan, éfavirenz, étravirine, génistéine, modafénil, nafcilline, ritonavir, thioridazine, tipranavir) doit être évitée.

#### Agents réduisant l'acidité gastrique

Le léniolisib manifeste une solubilité dépendante du pH, sa solubilité étant plus faible lorsque le pH est élevé. Éviter l'administration concomitante de léniolisib avec des antiacides d'action locale (voir rubrique 4.2).

#### Influence du léniolisib sur l'exposition à d'autres médicaments

##### Médicaments à MTE métabolisés par le CYP1A2

Une inhibition du CYP1A2 dépendante du temps (irréversible) a été observée en présence de léniolisib in vitro. L'existence d'interactions cliniquement significatives associées à l'inhibition du CYP1A2 lors de l'administration de la dose thérapeutique de léniolisib (70 mg deux fois par jour) ne peut pas être exclue. L'administration concomitante de substrats du CYP1A2 (par exemple alosétron, caféine, duloxétine, mélatonine, rameltéon, tasimeltéon, tizanidine) doit être évitée (voir rubrique 4.2).

##### Substrats des transporteurs BCRP (Breast Cancer Resistance Protein), OATP1B1 et OATP1B3

In vitro, le léniolisib est un inhibiteur des transporteurs d'efflux hépatique OATP1B1, OATP1B3 et BCRP. Les effets du léniolisib en tant qu'inhibiteur des substrats des transporteurs OATP1B1, OATP1B3 et BCRP n'ont pas fait l'objet d'études cliniques. Bien que la probabilité d'une inhibition in vivo soit faible en cas d'administration concomitante de léniolisib, une augmentation de l'exposition systémique aux médicaments qui sont uniquement des substrats de ces transporteurs (par exemple rosuvastatine, pitavastatine, létermovir) ne peut pas être exclue. L'administration concomitante de ces médicaments doit être évitée.

##### Substrats de l'UDP-glucuronosyltransférase (UGT) 1A1

In vitro, le léniolisib est un inhibiteur de l'UGT1A1. Bien qu'aucune interaction cliniquement significative ne soit attendue, l'administration concomitante de léniolisib et d'un substrat de l'UGT1A1 (par exemple, irinotécan) doit être évitée.

##### Transporteurs rénaux

In vitro, le léniolisib est un inhibiteur des transporteurs rénaux MATE1, MATE2K, OCT2 et OAT3. Bien qu'aucune interaction cliniquement significative ne soit attendue, l'administration concomitante de léniolisib et d'un médicament étant principalement un substrat des transporteurs rénaux MATE1, MATE2K et OCT2 (par exemple, metformine) ou OAT3 (par exemple, adéfovir, baricitinib, bumétanide,

céfaclor, ceftizoxime, ciprofloxacine, famotidine, furosémide, méthotrexate, carboxylate d'oseltamivir, benzylpénicilline [pénicilline G], ténofovir) doit être évitée.

### Contraceptifs hormonaux

L'administration concomitante de léniolisib avec un contraceptif oral en dose unique contenant de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel entraîne une augmentation de l'exposition à l'éthinylestradiol d'environ 30 %, sans effet sur l'exposition au lévonorgestrel. Il est peu probable que l'augmentation de l'exposition à l'éthinylestradiol réduise l'efficacité d'un contraceptif oral combiné contenant de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel.

### Vaccins

Aucune étude d'interaction vaccinale n'a été réalisée avec le léniolisib. Il est possible que l'efficacité des vaccinations réalisées pendant le traitement par léniolisib soit réduite.

### Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Femmes en âge de procréer/contraception chez les femmes

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception hautement efficaces lors du traitement par Joenja et pendant 1 semaine après la dernière dose.

### Grossesse

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation du léniolisib chez la femme enceinte. Dans les études chez l'animal, une reprotoxicité a été observée (voir rubrique 5.3). L'utilisation de Joenja n'est pas recommandée pendant la grossesse ainsi que chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de méthode de contraception hautement efficace.

### Allaitement

On ne sait pas si le léniolisib et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacocinétiques et toxicologiques issues des études chez l'animal montrent que le léniolisib est excrété dans le lait (voir rubrique 5.3). Il est impossible d'exclure un risque pour les nouveau-nés et nourrissons allaités. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par Joenja.

### Fertilité

Aucune donnée n'est disponible concernant les effets du léniolisib sur la fertilité humaine. Dans les études chez l'animal, des effets sur les organes génitaux des mâles ont été observés (voir rubrique 5.3).

## 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le léniolisib n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés lors du traitement par léniolisib sont les céphalées (29 %), les vomissements (16 %) et la prise de poids (13 %).

### Tableau récapitulatif des effets indésirables

La sécurité du léniolisib a été évaluée chez 38 patients adolescents et adultes atteints d'APDS qui ont participé à la partie contrôlée contre placebo de l'étude 2201 ainsi qu'à une étude de sécurité en ouvert. Trente-sept de ces 38 patients ont pris du léniolisib 70 mg deux fois par jour pendant au moins 60 semaines, et 81 % ont été exposés au médicament pendant 96 semaines ou plus. La durée médiane du traitement par léniolisib était d'environ 3 ans ; 5 patients ont été exposés au léniolisib pendant plus de 5 ans.

Les effets indésirables observés dans les études cliniques achevées et dans une étude d'extension en ouvert à long terme sont répertoriés dans le tableau 1, par classe de systèmes d'organes et par terme préférentiel. Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

**Tableau 1 Effets indésirables**

<u>Classe de systèmes d'organes</u>	<u>Effet indésirable</u>	<u>Fréquence</u>
Affections du système nerveux	Céphalée	Très fréquent
Affections gastro-intestinales	Dyspepsie	Fréquent
	Vomissement	Très fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Dermatite atopique*	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	Fréquent
Investigations	Poids augmenté	Très fréquent

\*Dermatite atopique: notamment dermatite atopique et eczéma

### Anomalies biologiques

## Neutrophiles diminués

Sept (33 %) des patients traités par léniolisib ont temporairement présenté une numération absolue des neutrophiles (NAN) comprise entre 500 et 1 500 cellules/ $\mu$ l. Aucun patient n'a présenté de NAN < 500 cellules/ $\mu$ l et aucune infection associée à la neutropénie n'a été signalée. Le jour 2, un patient a présenté une diminution de la numération des neutrophiles de grade 3, considérée par l'investigateur comme liée au léniolisib. Aucune intervention n'a été requise, le léniolisib n'a pas été interrompu et l'effet s'est résolu, comme confirmé par les analyses de sang du jour 46 réalisées chez ce patient.

## Population pédiatrique

Chez les enfants, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables devraient être les mêmes que chez les adultes.

## Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance

Site internet: <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

## **4.9 Surdosage**

En cas de surdosage, il convient de surveiller le patient afin de détecter des signes éventuels de toxicité (voir rubrique 4.8). Le traitement d'un surdosage de léniolisib doit comprendre des mesures générales de soutien, y compris la surveillance des signes vitaux et l'observation de l'état clinique du patient.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Autres immunostimulants, code ATC : L03AX22

## Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

Le léniolisib est un inhibiteur sélectif de la phosphoinositide 3-kinase delta (PI3K $\delta$ ). Il agit en bloquant le site de liaison actif de la PI3K $\delta$ . Les variants gain de fonction dans le gène codant la sous-unité catalytique p110 $\delta$  (à l'origine de l'APDS1) ou les variants perte de fonction dans la sous-unité régulatrice p85 $\alpha$  (à l'origine de l'APDS2) sont à l'origine d'une hyperactivation de la signalisation PI3K $\delta$ , qui entraîne une production accrue de phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate et de protéine kinase B phosphorylée (pAkt) en aval. En inhibant la PI3K $\delta$  et, ainsi, en réduisant la production de PIP3, l'hyperactivité de la voie Akt/mTOR (cible de la rapamycine chez les mammifères) en aval se trouve réduite. Ainsi, les déficits et dérèglements dans les populations de lymphocytes B et T qui en résultent se normalisent, ce qui modifie la progression de la maladie.

## Efficacité et innocuité cliniques

L'efficacité de léniolisib a été évaluée lors de l'étude 2201, une étude randomisée, en aveugle, contrôlée versus placebo de 12 semaines menée chez 31 patients présentant un variant pathogène confirmé associé à l'APDS soit dans *PIK3CD*, soit dans *PIK3R1*. Les patients ont été randomisés selon un rapport de 2:1 pour recevoir soit le léniolisib 70 mg, soit le placebo deux fois par jour. Les données démographiques des patients à l'inclusion sont présentées dans le Tableau 2.

**Tableau 2 Données démographiques et caractéristiques de la maladie à l'inclusion (étude 2201)**

Données démographiques et caractéristiques de la maladie	Léniolisib 70 mg (N = 21)	Placebo (N = 10)
<b>Données démographiques</b>		
Âge <sup>1</sup> (années) moyen (ET)	22,2 (10,00)	26,7 (13,43)
<b>Tranches d'âge</b>		
< 18, n (%) (Min., Max.)	8 (38) (12, 17)	4 (40) (15, 17)
≥ 18, n (%) (Min., Max.)	13 (62) (18, 54)	6 (60) (18, 48)
<b>Sexe, n (%)</b>		
Homme	11 (52)	4 (40)
Femme	10 (48)	6 (60)
<b>Origine ethnique, n (%)</b>		
Asiatique	1 (5)	1 (10)
Noir	1 (5)	1 (10)
Caucasien	18 (86)	7 (70)
Autre	1 (5)	1 (10)
<b>Appartenance ethnique, n (%)</b>		
Hispanique ou latino	0	1 (10)
Non hispanique ou latino	14 (67)	7 (70)
Non rapporté	7 (33)	2 (20)
<b>Caractéristiques de la maladie</b>		
APDS 1 (variant <i>PIK3CD</i> ), n (%)	16 (76)	9 (90)
APDS 2 (variant <i>PIK3R1</i> ), n (%)	5 (24)	1 (10)
Administration concomitante de glucocorticoïdes, n (%)	12 (57)	6 (60)

**Tableau 2 Données démographiques et caractéristiques de la maladie à l'inclusion (étude 2201)**

Données démographiques et caractéristiques de la maladie	Léniolisib 70 mg (N = 21)	Placebo (N = 10)
<b>Données démographiques</b>		
Âge <sup>1</sup> (années) moyen (ET)	22,2 (10,00)	26,7 (13,43)
Administration concomitante d'immunoglobulines G (IgG), n (%)	14 (67)	7 (70)
Utilisation antérieure de rapamycine/sirolimus, n(%)	4 (19)	3 (30)

ET - écart-type

<sup>1</sup>Âge du patient du Jour -4 de l'étude jusqu'à l'administration initiale

Les patients présentaient une lymphoprolifération ganglionnaire ou extra-ganglionnaire, mesurée pour des lésions ganglionnaires de référence sélectionnées selon les critères de Cheson à la TDM ou à l'IRM, ainsi que des résultats et manifestations cliniques compatibles avec l'APDS (par exemple, antécédents d'infections récurrentes touchant les oreilles, les sinus et les poumons, dysfonctions organiques). L'utilisation d'inhibiteurs de la voie mTOR et d'inhibiteurs de la PI3Kδ (sélectifs ou non) était interdite pendant les 6 semaines avant l'inclusion (jour -1 et visite précédant la première administration de médicament expérimental) et tout au long de l'étude. En outre, les patients traités par des agents de déplétion des lymphocytes B (par exemple, rituximab), concomitamment ou dans les 6 mois précédant l'inclusion, ont été exclus de l'étude, sauf si la numération sanguine absolue des lymphocytes B était normale. Les agents de déplétion des lymphocytes B étaient interdits tout au long de l'étude.

Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité étaient une amélioration de la lymphoprolifération, déterminée en fonction de la variation par rapport à l'inclusion de la lymphadénopathie, mesurée par la somme des produits des diamètres (SPD) des lésions de référence transformée en log<sub>10</sub>, ainsi que par la normalisation du phénotype immunitaire mesuré par le pourcentage de lymphocytes B naïfs dans l'ensemble des lymphocytes B. Les résultats des principaux critères d'évaluation sont présentés dans le tableau 3.

**Tableau 3 Analyse principale de la variation de l'inclusion à la Semaine 12 (Jour 85), ensemble des analyses pharmacodynamiques**

	Léniolisib (N = 21)	Placebo (N = 10)
<b>Somme des produits des diamètres (SPD) des lésions cibles transformée en log 10 (à l'exception des patient présentant 0 lésion à l'inclusion)<sup>a</sup></b>		
n <sup>b</sup>	18	8
Moyenne initiale (ET)	3,03 (0,42)	3,05 (0,39)
Variation par rapport à l'inclusion, moyenne des moindres carrés (MC) (ET)	-0,27 (0,04)	-0,02 (0,05)
Différence vs. placebo (IC à 95 %)		-0,25 (-0,38 – -0,12)
Valeur p		0,0006

<b>Pourcentage de lymphocytes B naïfs sur le total de lymphocytes B (patients avec &lt; 48 % de lymphocytes B naïfs à l'inclusion)<sup>c</sup></b>		
n <sup>d</sup>	8	5
Moyenne initiale <sup>e</sup> (ET)	27,16 (13,16)	30,51 (7,97)
Variation par rapport à l'inclusion, moyenne des moindres carrés (MC) (ET)	37,39 (5,34)	0,09 (6,66)
Différence vs. placebo (IC à 95 %)		37,30 (24,06 – 50,54)
Valeur p		0,0002

IC = intervalle de confiance ; SD = écart type ; SE = erreur type ; SPD = somme des produits des diamètres ; vs = versus ; Moyenne MC = moyenne des moindres carrés

Remarque : la variation moyenne des MC par rapport à l'inclusion, la différence de la variation moyenne des MC par rapport à l'inclusion entre léniolisib et le placebo et sa valeur p ont été obtenues à partir d'une analyse du modèle de covariance avec le traitement, l'utilisation de glucocorticoïdes et un traitement de substitution des immunoglobulines à l'inclusion, et des mesures initiales comme covariables.

<sup>a</sup>La variation de la taille des lésions cibles a été mesurée à l'aide de la somme des produits des diamètres (SPD) des lésions cibles transformée en log 10 des ganglions lymphatiques les plus grands (maximum 6) identifiés selon les critères de Cheson sur le scanner/IRM.

<sup>b</sup>L'analyse a exclu 2 patients de chaque groupe de traitement en raison d'écarts par rapport au protocole et 1 patient sous léniolisib présentant une disparition totale des lésions cibles identifiées à l'inclusion.

<sup>c</sup>Seuls les patients présentant un pourcentage réduit de lymphocytes B naïfs à l'inclusion (défini comme étant inférieur à 48 %, étant la valeur la plus faible parmi toutes les tranches d'âge de la littérature) ont été inclus dans l'analyse PD.

<sup>d</sup>L'analyse a exclu 2 patients de chaque groupe de traitement en raison d'écarts par rapport au protocole, 5 patients sous léniolisib et 3 patients sous placebo présentant un taux de lymphocytes B naïfs supérieur ou égal à 48 % à l'inclusion, 5 patients sous léniolisib sans mesure au Jour 85 et 1 patient sous léniolisib sans mesure à l'inclusion.

<sup>e</sup>La valeur initiale se définit comme la moyenne arithmétique des valeurs à l'inclusion et au Jour 1 lorsque celles-ci sont toutes deux disponibles ; si la valeur à l'inclusion ou au Jour 1 est manquante, la valeur existante est utilisée.

Les patients qui sont arrivés au terme de la période randomisée et contrôlée de 12 semaines de l'étude 2201 étaient éligibles pour participer à une étude d'extension à long terme. Le jour 252 de la période d'extension, une réduction continue de la lymphoprolifération (réductions moyennes de 65,7 % de la SPD des ganglions lymphatiques par rapport à l'inclusion) et une augmentation de la proportion de lymphocytes B naïfs de 64,7 % par rapport à l'inclusion ont été observées. En outre, la fréquence annuelle des infections a diminué avec l'exposition à long terme au léniolisib (-0,262 infections par année de traitement).

### Population pédiatrique

Voir ci-dessus pour les adolescents âgés de 12 à 17 ans. L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le léniolisib dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique présentant un APDS (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

### Circonstances exceptionnelles

Une autorisation de mise sur le marché «sous circonstances exceptionnelles» a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie, il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes concernant ce médicament.

L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du léniolisib a été étudiée chez des sujets sains et chez des patients adultes et adolescents atteints d'APDS. L'analyse de proportionnalité de la dose de l'exposition systémique au médicament (aire sous la courbe [AUC] et concentration plasmatique maximale [ $C_{max}$ ]) indique que la pharmacocinétique du léniolisib est linéaire par rapport à la dose (administration de 20 à 140 mg deux fois par jour et de doses uniques de 10 à 400 mg/jour) et au temps. Pendant l'administration de doses deux fois par jour à environ 12 heures d'intervalle, le léniolisib s'accumule environ 1,4 fois pour atteindre l'état d'équilibre (plage allant de 1,0 à 2,2), ce qui concorde avec une demi-vie effective ( $t_{1/2}$ ) d'environ 7 heures. On peut s'attendre à ce que les concentrations de médicament à l'état d'équilibre soient atteintes après environ 2-3 jours de traitement par léniolisib. La pharmacocinétique du léniolisib est similaire entre les participants sains et les patients atteints d'APDS.

### Absorption

Dans le cadre d'une étude à doses uniques et multiples croissantes, contrôlée contre placebo et menée chez des sujets sains, le léniolisib a été rapidement absorbé à jeun, avec un délai médian pour atteindre la concentration plasmatique maximale ( $T_{max}$ ) d'environ 1 heure post-dose. Le  $T_{max}$  s'est révélé indépendant de la dose et n'était pas modifié par des doses orales multiples.

### *Effet des aliments*

L'administration concomitante d'une dose unique de 70 mg de léniolisib avec un repas riche en graisses a allongé le taux d'absorption ( $T_{max}$ ) d'environ 3 heures (0,64 h [état à jeun] à 3,51 h [état nourri]) et a réduit la  $C_{max}$  de 41 % en moyenne, mais pas l'étendue de l'absorption (ASC). On s'attend à ce que l'effet des aliments sur l'inhibition de la pAkt soit minime et n'entraîne pas une plus faible inhibition moyenne ou résiduelle (en fin de dose). Par conséquent, les patients peuvent prendre le léniolisib avec ou sans aliments.

### Distribution

Le déclin systémique de la concentration plasmatique de léniolisib au fil du temps est bi-exponentiel, ce qui indique un délai de distribution vers les tissus périphériques. La demi-vie ( $t_{1/2}$ ) d'élimination terminale apparente est d'environ 10 heures (estimation sur la base de l'élimination du médicament à partir de l'état d'équilibre). Le volume de distribution oral médian pendant la phase terminale se situe dans la plage allant de 33 l à 57 l, ce qui indique que le léniolisib présente un volume de distribution modéré à faible. Dans les érythrocytes humains, le rapport sang/plasma *in vitro* est de 0,643.

### Biotransformation

Le léniolisib était métabolisé à 60 % par le foie, avec le CYP3A4 comme enzyme prédominant impliqué (95,4 %) dans le métabolisme oxydatif primaire du léniolisib, et avec une contribution mineure d'autres enzymes (CYP3A5 3,5 %, CYP1A2 0,7 % et CYP2D6 0,4 %). La puissante activité du CYP1A1 recombinant suggère une implication éventuelle de cette enzyme au niveau de la biotransformation du

léniolisib dans les tissus extra-hépatiques. On ne peut exclure comme voies d'excrétion une sécrétion intestinale par la BCRP et le CYP1A1 extra-hépatique.

### Élimination

L'équilibre de masse d'une dose orale de 70 mg de <sup>14</sup>C-léniolisib s'élevait à 92,5 % (écart-type : 2,3 %) 168 heures post-dose (matin du Jour 8).

Le <sup>14</sup>C-léniolisib était principalement excrété via les matières fécales (67,0 %), tandis que l'excrétion via l'urine s'élevait à environ 25,5 %. Environ 70 % de la dose de <sup>14</sup>C-léniolisib étaient récupérés endéans les 48 heures.

### Relations pharmacogénétique/pharmacodynamique

Les propriétés pharmacodynamiques *ex vivo* du léniolisib (proportion de lymphocytes B positifs à la pAkt) ont été évaluées intra-individuellement aux doses 10, 30 et 70 mg deux fois par jour pendant 4 semaines à chaque niveau de dose chez des patients souffrant d'APDS. Dans la plage de doses explorées, des concentrations plasmatiques en léniolisib plus élevées ont généralement été associées à une diminution plus élevée de lymphocytes B positifs à la pAkt et des doses plus fortes ont été associées à une diminution maximale légèrement plus élevée, ainsi qu'une diminution plus soutenue. On estime que le traitement par léniolisib 70 mg deux fois par jour à l'état d'équilibre produit une diminution moyenne dans le temps des lymphocytes B positifs à la pAkt d'environ 80 %.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

### Toxicité en administration répétée

Les effets observés dans les études de toxicologie en administration répétée chez la souris, le rat et le singe affectaient principalement le système hémato-lympho-poïétique en lien avec les propriétés immunomodulatrices du léniolisib ainsi que le tractus gastro-intestinal. Le léniolisib entraînait une déplétion/une baisse d'activité dans les tissus lymphoïdes, ainsi qu'une inhibition de la réponse des anticorps dépendante des lymphocytes T chez le rat. L'immunosuppression a résulté en une augmentation des infections cutanées opportunistes (chez le rat) et de la toxicité gastro-intestinale (à savoir, inflammation et infections chez la souris et le singe) associée à des diarrhées et vomissements sévères (singé uniquement). Dans les études de toxicité chronique menées chez le rat et le singe, à la dose sans effet nocif observé (DSENO), l'exposition plasmatique aussi bien chez les mâles que chez les femelles (ASC<sub>0-24h,u</sub>) était similaire à l'exposition humaine à la dose thérapeutique.

### Génotoxicité et cancérogénicité

Dans les études de génotoxicité, le léniolisib n'a pas montré de potentiel mutagène, clastogène ou aneugène. Aucun signe de potentiel cancérogène (par exemple hyperplasie/néoplasie) n'a été observé dans les études non cliniques portant sur une administration chronique. Aucune étude à long terme sur l'animal n'a été menée pour évaluer le potentiel cancérogène du léniolisib.

### Toxicité pour la reproduction et le développement

Dans une étude de 26 semaines chez le rat, une diminution du poids de la prostate associée à une diminution des sécrétions a été observée au microscope. Dans cette étude ainsi que dans une étude de 10 semaines chez le rat juvénile, une diminution du poids des testicules et de l'épididyme ainsi qu'un nombre inférieur de spermatozoïdes étaient liés à des pertes d'épithélium germinal, des spermatides rondes et une perte de spermatocytes. Ces résultats histologiques ont été observés à des doses de 90 et  $\geq 40$  mg/kg/jour, respectivement (soit 2,5 et 1,5 fois la dose maximale recommandée chez l'homme calculée en fonction de l'ASC). Chez le rat, aucun effet sur la fertilité ou les performances reproductives n'a été observé tant chez les mâles que les femelles à des doses allant jusqu'à 90 mg/kg/jour (soit 2,5 à 4 fois la dose maximale recommandée chez l'homme calculée en fonction de l'ASC).

Les études de développement embryonnaire et fœtal réalisées chez le rat et le lapin ont montré une microphthalmie, une baisse de la taille de l'orbite (rat et lapin) et une anophtalmie (rat uniquement) aux doses les plus élevées (120 et 100 mg/kg/jour, respectivement). Chez le lapin, des aglossies ont également été signalées à partir de 30 mg/kg/jour. Les DSENO pour le développement embryo-fœtal étaient de 30 mg/kg/jour chez le rat et de 10 mg/kg/jour chez le lapin, soit respectivement environ 2,0 et 0,1 fois la dose maximale recommandée chez l'homme calculée en fonction de l'ASC. Par conséquent, à la lumière des données présentées, il est possible de conclure que le léniolisib est tératogène chez le rat et le lapin et qu'il pourrait représenter un risque clinique potentiel.

Dans une étude de la toxicité pour le développement pré- et post-natal, les effets indésirables sur la progéniture non sevrée, qui se sont manifestés sous la forme d'une diminution de la survie des petits et un poids inférieur qui a persisté après le sevrage, ont été observés pour des doses maternelles de 90 mg/kg/jour. Le léniolisib a été détecté dans tous les échantillons des études de lactation. La concentration de léniolisib augmentait de manière dose-dépendante, atteignant une concentration environ 2 à 3 fois supérieure à la concentration plasmatique chez la mère à des doses allant de 10 à 30 mg/kg/jour.

Dans l'étude de 10 semaines chez le rat juvénile, initiée chez des animaux âgés de 7 jours, une augmentation du taux de mortalité a été constatée avant le sevrage à une dose de 90 mg/kg/jour (les niveaux d'ASC mesurés après la première dose équivalaient à 9,5 fois la dose maximale recommandée chez l'homme).

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

Lactose monohydraté

Cellulose microcristalline (E460(i))

Hydroxypropyl méthylcellulose (E464)

Glycolate d'amidon sodique (type A)

Stéarate de magnésium (E572)

Dioxyde de silicium colloïdal (E551)

#### Pelliculage

Hydroxypropyl méthylcellulose (E464)

Dioxyde de titane (E171)

Oxyde de fer jaune (E172)

Oxyde de fer rouge (E172)

Talc (E553b)

Polyéthylène glycol (E1521)

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

30 mois

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacons en polyéthylène haute densité munis d'un bouchon à visser en polypropylène avec scellage par induction en aluminium et sécurité enfant.

Chaque emballage contient 1 flacon de 60 comprimés.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Pharming Technologies B.V.

Darwinweg 24

2333 CR Leiden

Pays-Bas.

## Note d'information à destination des patients sur le traitement des données personnelles

Un médicament dispensé dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel (AAC) vous a été prescrit. Ceci implique un traitement de données personnelles sur votre santé, c'est à dire des informations qui portent sur vous, votre santé, vos habitudes de vie.

Ce document vous informe sur les données personnelles qui sont recueillies et leur traitement, c'est-à-dire l'utilisation qui en sera faite. Le responsable du traitement des données est **Indiquer le nom exact de votre laboratoire**. Il s'agit du laboratoire exploitant le médicament en accès compassionnel.

### À quoi vont servir vos données ?

Pour pouvoir relever d'une AAC un médicament doit remplir plusieurs critères : présenter plus de bénéfices que de risques et le traitement ne peut attendre que le médicament soit autorisé au titre de l'AMM. Vos données personnelles et en particulier les informations sur votre réponse au traitement, permettront d'évaluer en continu si ces critères sont toujours remplis.

### Vos données personnelles pourront-elles être réutilisées par la suite ?

Vos données personnelles, pseudo-anonymisées, pourront également être utilisées ensuite pour faire de la recherche, étude ou de l'évaluation dans le domaine de la santé.

Cette recherche se fera dans les conditions autorisées par le Règlement européen général sur la protection des données (RGPD) et la loi du 6 janvier 1978 modifiée dite loi « informatique et liberté » et après accomplissement des formalités nécessaire auprès de la CNIL. Dans ce cadre, elles pourront être utilisées de manière complémentaire avec d'autres données vous concernant. Cela signifie que vos données personnelles collectées au titre de l'accès compassionnel pourront être croisées avec des données du système national des données de santé (SNDS), qui réunit plusieurs bases de données de santé (telles que les données de l'Assurance maladie et des hôpitaux).

Vous pouvez vous opposer à cette réutilisation à des fins de recherche auprès du médecin qui vous a prescrit ce médicament.

Les informations relatives à une nouvelle recherche à partir de vos données seront disponibles sur le site du *Health Data Hub* qui publie un résumé du protocole de recherche pour tous les projets qui lui sont soumis : <https://www.health-data-hub.fr/projets>

### Sur quelle loi se fonde le traitement des données ?

Ce traitement de données est fondé sur une obligation légale à la charge de l'industriel, responsable du traitement, (article 6.1.c du [RGPD](#)) telle que prévue aux articles [L. 5121-12-1 et suivants du Code de la santé publique](#) relatifs au dispositif d'accès compassionnel.

La collecte de données de santé est justifiée par un intérêt public dans le domaine de la santé (article 9.2.i) du RGPD.

## Quelles sont les données collectées ?

Votre médecin et le pharmacien qui vous a donné le médicament seront amenés à collecter les données personnelles suivantes autant que de besoin aux fins de transmission au laboratoire pharmaceutique :

- votre identification : numéro, les trois premières lettres de votre nom et les deux premières lettres de votre prénom, sexe, poids, taille, âge ou année et mois de naissance ou date de naissance complète si nécessaire dans un contexte pédiatrique ;
- les informations relatives à votre état de santé : notamment l'histoire de votre maladie, vos antécédents personnels ou familiaux, vos autres maladies ou traitements ;
- les informations relatives aux conditions d'utilisation du médicament impliquant notamment : l'identification des professionnels de santé vous prenant en charge (médecins prescripteurs et pharmaciens dispensateurs, etc.), vos autres traitements, les informations relatives aux modalités de prescription et d'utilisation du médicament ;
- l'efficacité du médicament ;
- la nature et la fréquence des effets indésirables du médicament (ce sont les conséquences désagréables du traitement que vous pourriez ressentir : douleur, nausées, diarrhées, etc.) ;
- les motifs des éventuels arrêts de traitement.

Sont également collectées :

- l'origine ethnique ;
- les données génétiques ;
- la vie sexuelle ;
- la consommation de tabac, d'alcool et de drogues.

## Qui est destinataire des données ?

Toutes ces informations confidentielles seront transmises aux personnels habilités de WEP Clinical et ses éventuels sous-traitants (société de recherche sous contrat) sous une forme pseudo-anonymisées. Vous ne serez identifié que par les trois premières lettres de votre nom et les deux premières lettres de votre prénom, ainsi que par votre âge.

Vos données pourront également être transmises au personnel habilité des autres sociétés du groupe WEP Clinical auquel appartient WEP Group..

Ces informations seront traitées uniquement pour les finalités décrites ci-dessus. Un rapport de ces informations appelé rapport de synthèse ainsi qu'un résumé de ce rapport sont transmis par le laboratoire Pharming Technologies B.V à l'ANSM ainsi qu'au centre régional de pharmacovigilance désigné en charge du suivi du médicament le cas échéant.

Le résumé de ces rapports est également susceptible d'être adressé aux médecins qui ont prescrit le médicament, aux pharmaciens qui l'ont délivré ainsi qu'aux centres antipoison.

Cette synthèse, ce rapport et ce résumé ne comprendront aucune information permettant de vous identifier.

## Transferts hors Union européenne

Vos données pourront faire l'objet d'un transfert vers des organismes établis en dehors de l'Union européenne lorsque le transfert est strictement nécessaire à la mise en œuvre du traitement de vos données.

À cette fin, le laboratoire met en place les garanties nécessaires pour assurer la protection de vos droits en matière de protection des données personnelles, quel que soit le pays où vos données personnelles sont transférées.

Mesures pour la protection des données : Tous les utilisateurs qui auront accès aux données devront se connecter à un portail sécurisé qui permet de revoir et analyser les données. Les extractions de données anonymisées seront partagées avec Pharming Technologies B.V. via un transfert sécurisé et crypté qui requiert un code de vérification.

Vous avez le droit de demander une copie de ces garanties au laboratoire pharmaceutique Pharming Technologies B.V. via WEP CLINICAL. WEP CLINICAL ne transférera pas les données personnelles en dehors de l'EEE ou du Royaume-Uni vers un pays qui n'est pas reconnu par la Commission européenne comme ayant un niveau de protection adéquat au sens des lois applicables en matière de protection des données (un « pays tiers ») sans l'autorisation écrite préalable de Pharming Technologies B.V..

## Combien de temps sont conservées vos données ?

Vos données personnelles sont conservées pendant une durée de 2 ans pour une utilisation active. Les données seront ensuite archivées durant 1 an. À l'issue de ces délais, vos données seront supprimées ou anonymisées.

## Les données seront-elles publiées ?

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé publie sur son site internet un résumé du rapport de synthèse des informations recueillies pour l'évaluation du médicament.

Des synthèses des résultats pourront par ailleurs être publiées dans des revues scientifiques.

Aucun de ces documents publiés ne permettra de vous identifier.

## Quels sont vos droits et vos recours possibles ?

Le médecin qui vous a prescrit le médicament est votre premier interlocuteur pour faire valoir vos droits sur vos données personnelles.

Vous pouvez demander à ce médecin :

- à consulter vos données personnelles ;
- à les modifier ;
- à limiter le traitement de certaines données.

Si vous acceptez d'être traité par un médicament dispensé dans le cadre d'AAC, vous ne pouvez pas vous opposer à la transmission des données listées ci-dessus ou demander leur suppression. Le droit à l'effacement et le droit à la portabilité ne sont également pas applicables à ce traitement.

Vous pouvez cependant vous opposer à la réutilisation de vos données pour de la recherche.

Vous pouvez contacter directement votre médecin pour exercer ces droits.

Vous pouvez, par ailleurs, contacter le délégué à la protection des données (DPO) du laboratoire à l'adresse suivante [dataprivacy@WEPClinical.com](mailto:dataprivacy@WEPClinical.com) pour exercer ces droits, ce qui implique la transmission de votre identité au laboratoire.

Vous pouvez également faire une réclamation à la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) notamment sur son site internet [www.cnil.fr](http://www.cnil.fr).

## Annexe 4. Modalités de recueil des effets indésirables suspectés d'être liés au traitement et de situations particulières

### 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.

En outre, les professionnels de santé sont encouragés à déclarer toute situation particulière.

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

### Que déclarer ?

Tous les effets indésirables, graves et non graves, survenant dans des conditions d'utilisation conformes ou non conformes aux termes de l'autorisation, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'usage détourné, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'exposition professionnelle, d'interaction médicamenteuse, d'un défaut de qualité d'un médicament ou de médicaments falsifiés, d'une exposition en cours de grossesse (maternelle ou via le sperme), d'une exposition paternelle (altération potentielle des spermatozoïdes), d'une exposition au cours de l'allaitement.

En outre, il convient également de déclarer toute situation particulière :

- toute erreur médicamenteuse sans effet indésirable, qu'elle soit avérée, potentielle ou latente,
- toute suspicion d'inefficacité thérapeutique (partielle ou totale), en dehors des progressions naturelles de la maladie sous-jacente (en particulier avec les vaccins, les contraceptifs, les traitements de pathologies mettant en jeu le pronostic vital, les résistances inattendues à des traitements médicamenteux ou toute autre situation jugée cliniquement pertinente),
- toute suspicion de transmission d'agents infectieux liée à un médicament ou à un produit,
- toute exposition à un médicament au cours de la grossesse ou de l'allaitement sans survenue d'effet indésirable ;
- toute situation jugée pertinente de déclarer.

### Quand déclarer ?

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

## Comment et à qui déclarer ?

### **Pour les professionnels de santé :**

La déclaration se fait via les fiches de déclarations du PUT-SP auprès du laboratoire.

### **Pour les patients et/ou des associations de patients :**

Le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables / situations particulières auprès du médecin, du pharmacien ou de l'infirmier/ère. Il est également possible de déclarer les effets indésirables/situations particulières directement via le portail de signalement : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr) en précisant que le traitement est donné dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel.

D'autres supports de déclaration peuvent être utilisés, tels qu'un courrier, un courriel, ou un appel téléphonique, adressés directement au CRPV dont la personne ayant présenté l'effet indésirable dépend géographiquement. La liste indiquant l'adresse et les départements couverts par chaque CRPV est disponible sur le site Internet de l'ANSM.