|  |
| --- |
| Modèle de Protocole d’Utilisation Thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP)  Accès compassionnel – doxecitine et doxribtimine |

La proposition de PUT-SP soumise par le laboratoire doit être rédigée en français selon ce modèle. L’ensemble des éléments proposés sont susceptibles d’être modifiés par l’Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) le cas échéant. Le PUT-SP final sera publié sur le site internet de l’ANSM au sein du référentiel des accès dérogatoires

|  |  |
| --- | --- |
| **La demande** | |
| Spécialité | Renseigner le nom de spécialité si déjà déterminé |
| DCI | Doxecitine (deoxycytidine [dC]) et doxribtimine (deoxythymidine [dT]) |
| Critères d’octroi | - Patients pédiatriques et adultes ayant un diagnostic génétique de TK2d sur la base d'un ou de plusieurs variants confirmés du gène TK2 et  - âge d'apparition des symptômes de TK2d inférieur ou égal à 12 ans.*.* |
| Périodicité des rapports de synthèse | Annuelle |
| **Renseignements administratifs** | |
| Contact laboratoire titulaire ou CRO | Laboratoire titulaire :  UCB Pharma France SA  420 rue Estienne d'Orves, 92705 Colombes, France  Courriel : UCBFR.Exploitant@ucb.com  Téléphone : +33 (0)1 4729 4435 +33 (0)1 4729 4435  CRO : Clinsearch |
| Contact à l’ANSM | Contact-LABO-AAC@ansm.sante.fr |
| CRPV en charge du suivi du médicament en AAC, le cas échéant | CRPV de Caen |
| Contact du délégué à la protection des données (DPO) du laboratoire | Délégué à la protection des données : Donovan Sheppard, e-mail : dataprivacy@ucb.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/reference/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

[Informations à destination des prescripteurs et des pharmacies à usage intérieur 5](#_Toc98859298)

[Le médicament 7](#_Toc98859299)

[Calendrier des visites 10](#_Toc98859300)

[Modalités pratiques de traitement et de suivi des patients 13](#_Toc98859301)

[Annexes 14](#_Toc98859302)

[Annexe 1. Fiches de suivi médical et de collecte de données 14](#_Toc98859303)

[Annexe 2. Rôle des différents acteurs 47](#_Toc98859304)

[Annexe 3. Documents d’information à destination des patients avant toute prescription d’un médicament en autorisation d’accès compassionnel : Nom du médicament 51](#_Toc98859305)

[Annexe 4. Modalités de recueil des effets indésirables suspectés d’être liés au traitement et de situations particulières 73](#_Toc98859306)

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



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](#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](#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[[1]](#footnote-2).

# Le médicament

Cette section doit être pré-remplie par le laboratoire. L’ensemble des éléments proposés est toutefois susceptible d’être modifié par l’ANSM le cas échéant.

Cette section résume les principales caractéristiques du médicament disponibles et ses conditions d’utilisation. Si le médicament dispose d’une AMM à l’étranger, il est impératif de se référer au RCP en vigueur pour l’utilisation du médicament notamment concernant les contre-indications, mises en garde et précautions d’emploi. En l’absence d’une telle AMM, se référer à la note d’information prescripteur (NIP)

Spécialité(s) concernée(s)

Doxecitine et doxribtimine

Poudre pour solution orale

Sachet de 4g [2g doxecitine + 2g doxribtimine].

Caractéristiques du médicament

Doxecitine et doxribtimine a été développé pour le traitement des patients pédiatriques et adultes présentant un déficit en thymidine kinase 2 (TK2d) et dont l'âge d'apparition des symptômes est inférieur ou égal à 12 ans.

L'objectif du traitement par doxecitine et doxribtimine chez les patients TK2d est de restaurer le nombre de copies de l'ADN mitochondrial et sa fonction par l'incorporation de nucléosides, en utilisant l'activité résiduelle de l'enzyme TK2 et la voie de phosphorylation cytosolique (thymidine kinase 1 et deoxycytidine kinase). Ce mécanisme d'action d'incorporation de l'ADN mitochondrial a été démontré dans une étude préclinique (MT1621-19-014) suite à l'incorporation d'isotopes lourds marqués de doxecitine et doxribtimine. Tous deux, le doxribtimine et doxecitine, sont administrés pour maintenir un pool équilibré de désoxynucléotides pour un métabolisme, une régulation, une synthèse et une réplication fiables de l'ADN.

Le programme de développement clinique comprend :

- Doxecitine et doxribtimine a été caractérisé dans des études de pharmacologie clinique chez des volontaires sains adultes afin d'évaluer la pharmacocinétique, la sécurité, la tolérabilité et l'effet de l’alimentation après l'administration de doses uniques croissantes de doxecitine et doxribtimine (MT-1621-103 et MT-1621-105), ainsi que dans une étude de phase 1 visant à évaluer l'impact de l'insuffisance rénale sur l'administration d'une dose unique de doxecitine et doxribtimine (MT-1621-106).

- Deux études rétrospectives (MT-1621-101 et MT-1621-107) ont été réalisées, portant respectivement sur 38 et 18 patients traités.

- 101-UPD (101 untreated patient database) est une cohorte historique de 103 patients non traités utilisée pour comparer l’étude MT-1621-101, dont les données de 69 patients ont été extraites pour fournir une comparaison indirecte de l'histoire naturelle de la maladie.

- Une étude prospective en ouvert, TK0102 (anciennement connue sous le nom de MT-1621-102), comprenant 47 patients (47 patients ont été inclus et 46 patients sont encore dans l’étude) est toujours en cours, mais le recrutement est terminé. Il n'y a pas de centre investigateur en France.

- TK0114 (Programme d’accès dérogatoires sponsorisé par l’entreprise / programme d’accès compassionnel) est un projet de collecte de données conçu pour recueillir des données auprès des patients dans les programmes d’accès précoces qui contribueront aux demandes de mise sur le marché prévues.

Une demande d'autorisation de mise sur le marché sera soumise à l'Agence européenne des médicaments dans le cadre de la procédure centralisée.

Critères d’octroi

Dans le cadre de l’accès compassionnel protocolisé, doxecitine et doxribtimine est indiqué pour les patients pédiatriques et adultes présentant un déficit en thymidine kinase 2 (TK2d) et dont l'âge d'apparition des symptômes est inférieur ou égal à 12 ans.

Critères d’octroi

- Patients pédiatriques et adultes ayant un diagnostic génétique de TK2d sur la base d'un ou de plusieurs variants confirmés du gène TK2 et

- Age d'apparition des symptômes de TK2d inférieur ou égal à 12 ans.

Posologie

La dose initiale recommandée de doxecitine et doxribtimine est de 260mg/kg/jour (130mg/kg/jour de doxecitine et 130mg/kg/jour de doxribtimine) administrée en trois doses égales (trois fois par jour), titrée jusqu'à une dose d'entretien de 800mg/kg/jour (400mg/kg/jour de doxecitine et 400mg/kg/jour de doxribtimine) en trois doses par jour, avec une dose intermédiaire de 520mg/kg/jour (260mg/kg/jour de doxecitine et 260mg/kg/jour de doxribtimine) en trois doses par jour. Chaque étape de titration dure 2 semaines.

En cas de problèmes de tolérance, la dose doit être réduite au niveau précédemment toléré. Si le patient ne peut tolérer la dose de 260mg/kg/jour (130mg/kg/jour de doxecitine et 130mg/kg/jour de doxribtimine), le traitement doit être interrompu.

La dose quotidienne de doxecitine et doxribtimine doit être reconstituée dans l’eau et est administrée en 3 doses égales par voie orale ou reconstituée avec de l’eau pour administration par sonde d’alimentation entérale environ toutes les 6 (±2) heures. Doxecitine et doxribtimine doit être administré avec de la nourriture.

Doxecitine et doxribtimine constitue un traitement à long terme.

Le patient peut continuer à recevoir le traitement doxecitine et doxribtimine dans le cadre du programme d’accès compassionnel tant que le rapport bénéfice/risque reste positif selon l'avis du médecin traitant. La participation au programme d’accès compassionnel prendra fin dans les circonstances suivantes : disponibilité de la forme commerciale de doxecitine et doxribtimine, grossesse de la patiente ou problème majeur d’approvisionnement du produit.

Les patients peuvent se retirer à tout moment pour n'importe quelle raison.

Conditions de prescription et de délivrance

En complément des conditions de prescription et de délivrance, se rapporter à [l’annexe 2](#Annexe_2) pour plus d’informations sur les mentions obligatoires à porter sur l’ordonnance.

Doxecitine et doxribtimine est réservé à une prescription hospitalière par des spécialistes en neurologie ou neuropédiatrie. La première dose est administrée à l'hôpital. Le médicament nécessite une surveillance particulière pendant le traitement. Toute demande d'accès compassionnel au traitement doit être validée par une réunion de concertation pluridisciplinaire dans un centre de référence ou de compétence du réseau FILNEMUS (y compris les réseaux Carammel ou Calisson).

# Calendrier des visites

Ce calendrier type est à adapter au médicament en AAC. Le laboratoire doit en particulier proposer un calendrier des visites de suivi (insérer des colonnes au besoin).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Demande d’autorisation auprès de l’ANSM a | Première  administration a  (Fiche d’initiation) | Suivi du traitement et/ou arrêt  (1er mois, puis tous les 3 mois pendant 1 an, puis tous les 6 mois) et/ou arrêt du traitement  (Fiches de suivi) |
| Remise de la note d’information destinée au patient par le médecin prescripteur | X |  |  |
| Collecte de données sur les caractéristiques des patients | | | |
| Déclaration de conformité aux critères d’octroi du référentiel AAC | X | X |  |
| Bilan biologique (NFS, Urée et électrolytes, bilan fonction rénale et bilan fonction hépatique (incluant GGT, CK), GDF-15) | X | X | X |
| Antécédents médicaux b | X | X |  |
| Antécédents familiaux de TK2d et confirmation du test génétique c | X | X |  |
| Test de grossesse (le cas échéant)d | X | X | X |
| Examen physique, y compris le poids, la taille et l'état vital |  | X | X |
| Etat de l’alimentation |  | X | X |
| État respiratoire et ventilatoire f |  | X | X |
| Collecte de données sur les conditions d’utilisation | | | |
| Délivrance de doxecitine et doxribtimine, y compris la date de début, la dose, la fréquence, la date d'arrêt, l'interruption du traitement, le cas échéant. |  | X | X |
| Traitements concomitants | X | X | X |
| Interruption du traitement |  |  | X |
| Collecte de données d’efficacité | | | |
| Données de survie, le cas échéant |  |  | X |
| Checklist des étapes du développement moteur |  | X | X |
| Impression globale du clinicien - Sévérité (CGI-S) e |  | X | X |
| Impression globale du clinicien - Changement (CGI-C) e |  | X | X |
| Impression globale de l’aidant - Sévérité (CaGI-S) e |  | X | X |
| Impression globale de l’aidant - Changement (CaGI-C) e |  | X | X |
| Collecte de données de tolérance/situations particulières | | | |
| Suivi des effets indésirables/situations particulières (voir "Formulaire de notification des effets indésirables" et "Formulaire de notification des situations particulières") |  | X | X |
| CK=créatine kinase; NFS : numération formule sanguine; VEMS1 = volume expiratoire forcé en une seconde; CVF=capacité vitale forcée; GGT=gamma-glutamyl transférase; PIMS/PEMS=Pression inspiratoire/expiratoire maximale; SNIPs= pression inspiratoire sniff nasale; TK2= thymidine kinase 2; CV= capacité vitale ; GDF-15 = growth differentiation factor 15  a. Toutes les évaluations d'éligibilité à la baseline doivent avoir été effectuées au cours des 30 derniers jours (à l'exception de la confirmation des tests génétiques). Au jour 1, seules les évaluations réalisées plus de 30 jours avant la visite doivent être répétées.  b. Les antécédents médicamenteux des 6 derniers mois doivent être recueillis.  c. Aucune fenêtre temporelle ne s'applique à la confirmation des tests génétiques.  d. Femmes en âge de procréer uniquement. À effectuer à chaque visite et au besoin (c'est-à-dire en cas d'absence de cycle menstruel ou de suspicion de grossesse).  e. Facultatif  f. Spirométrie (VEMS et CVF), boucle débit-volume, volumes pulmonaires, facteur de transfert, VC en position debout et couchée, MIPS/MEPS ou SNIP lorsque les résultats sont disponibles. | | | |

# Modalités pratiques de traitement et de suivi des patients



# Annexes

1. Fiches de suivi médical et de collecte de données

Pour faciliter la collecte et l’interprétation des données, il est recommandé de limiter les champs de texte libre et de favoriser le remplissage des fiches sous forme de choix multiples ou de menu déroulant.

Il est également préconisé de privilégier le recours aux plateformes électroniques pour faciliter la saisie de données, s’assurer de leur traçabilité et éviter les données manquantes. Dans la mesure du possible, en cas d’utilisation d’une plateforme électronique, les fiches proposées devront refléter l’interface informatique visible par les prescripteurs et pharmaciens.

* [Fiche d’initiation de traitement](#Demande_accès)
* [Fiches de suivi de traitement](#Suivi_traitement_2)
* [Fiche d’arrêt définitif de traitement](#Arret_traitement)
* [Fiche de déclaration d’effet indésirable](#EI)
* [Fiche de signalement de situations particulières](#Situations_particulières)

Compte tenu du très faible nombre de patients concernés par ces accès compassionnels, aucune plateforme de collecte de données n'a été développée. Cependant, afin de garantir la sécurité des données échangées entre la PUI et ClinSearch, les formulaires ne pourront pas être échangés par courrier électronique. Ils seront envoyés après l'obtention d'un lien sécurisé à usage unique.

Pour faciliter ce processus, la PUI enverra une demande de connexion sécurisée par email à aac.ucb@clinsearch.net, ou par téléphone au 01.47.35.17.17 (du lundi au vendredi, de 9h00 à 18h00).

|  |
| --- |
| 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.

Il n’y a pas d’essai clinique en cours en France.

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 : NA

## Maladie

Diagnostic et état du patient

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  |  | | --- | --- | --- | | Âge du patient au moment de l'apparition des symptômes du déficit en thymidine kinase 2 | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | | Antécédents médicaux du patient avant et après l'apparition de la maladie | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | | Informations sur les antécédents familiaux | Nombre de membres de la famille diagnostiqués avec un TK2d | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | Lien de parenté (sœur/frère, cousin...) | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | Symptômes du patient  (sélectionner le(s) items correspondant(s)) | Myopathie progressive (préciser :  sévère,  modérée,  légère),  Myopathie progressive des membres proximaux,  Faiblesse des muscles fléchisseurs du cou,  Signes de Gowers,  Diplégie faciale, faiblesse des muscles faciaux  Ophtalmoparésie  Ptosis  Dysphagie  Faiblesse bulbaire  Autres symptômes (préciser - par exemple, atteinte du système nerveux central, perte d'audition, déclin cognitif, difficultés d'élocution ...) : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | |  |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | | Confirmation du diagnostic | Oui | Non | Date de l’examen | Commentaires | | Biopsie musculaire |  |  | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | Test génétique confirmant la mutation du gène TK2 |  |  | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | *(variant pathogène, type de test …)*  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |  |  |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | --- | | Evaluation de la fonction respiratoire | Date de l’évaluation: DD/MM/YYYY | | | | NA | | **Test** | **Position assise** | | **Position supine** | | FEV1 (L/min) | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | NA | | CVF (L/min) | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | PIM (cmH2O) | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | NA | | PEM (cmH2O) | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | | SNIP (cmH2O) | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | | DPE (L/min) | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | NA | | PCF (L/min) | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | | Autres informations sur la respiration | Utilisation d'une assistance respiratoire  (préciser :  BiPAP,  CPAP,  ventilateur,  autres  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_)  Date de début : MM/YYYY  Heures par jour : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | | | NA | | Antécédents d'infections respiratoires | | | | NA |   *FEV1 =* *volume expiratoire forcé durant la première seconde, CVF =* *Capacité vitale forcée, PIM/PEM =* *Pression inspiratoire/expiratoire maximale, SNIP= pression inspiratoire sniff nasale, DPE = débit de pointe expiratoire, PCF = Peak Cough Flow (en anglais).*   |  |  |  | | --- | --- | --- | | Informations sur l'alimentation | Pas de dysphagie  Dysphagie sans aspiration  Dysphagie avec aspirations  durée du repas | \_ | \_ | \_ | minutes | NA | | Utilisation d'un support d'alimentation  (préciser le type de support d'alimentation \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_:)  Date de début : MM/YYYY  Pourcentage de l'apport journalier \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | NA |  |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | | **Évaluation de la fonction motrice** | | | | | | **Checklist des jalons du développement moteur**  *Si un nouvel ÉVÉNEMENT (réalisation, perte, reconquête) S'EST PRÉSENTÉ*  *o Si la date de (MMMYYYY) est connue, veuillez compléter la case correspondante par "OUI MMMYYYY".*  *oSi la date n'est pas connue, veuillez compléter par "OUI, <âge> (veuillez indiquer les unités [par exemple, mois, années] pour l'âge)".*  *oSi la date ou l'âge n'est pas connu, MAIS qu'il est confirmé que l'événement (obtention, perte, récupération) s'est produit, veuillez compléter par "OUI, date inconnue".*  *-SI UN NOUVEL ÉVÉNEMENT (réalisation, perte, reconquête) N'EST PAS SURVENU*  *Veuillez compléter la case applicable par "NON".* | | | | NA  *Si NA, veuillez compléter au moins 2 autres "échelles facultatives" ci-dessous* | |  | **Description sommaire des critères de performance** | **Réalisation initiale du jalon** | **Perte d'un jalon précédemment franchi** | **Regain d'un jalon précédemment perdu** | | **Contrôle de la tête** | Le patient tient la tête droite et stable pendant au moins 15 secondes sans soutien. | **\_\_\_\_** | **\_\_\_\_** | **\_\_\_\_** | | **Rouler du décubitus dorsal au décubitus latéral** | Le patient se tourne de dos vers les côtés droit et gauche. | **\_\_\_\_** | **\_\_\_\_** | **\_\_\_\_** | | **Assis** | Le patient s'assoit droit avec la tête droite pendant ≥10 secondes. Le patient n'utilise pas ses bras ou ses mains pour équilibrer son corps ou soutenir sa position. | **\_\_\_\_** | **\_\_\_\_** | **\_\_\_\_** | | Le patient est assis avec un léger soutien pendant 30 secondes. | **\_\_\_\_** | **\_\_\_\_** | **\_\_\_\_** | | **Passage à la position debout** | Le patient se lève du sol en position debout de manière autonome, avec ou sans l'aide d'une chaise ou d'un autre objet pratique. | **\_\_\_\_** | **\_\_\_\_** | **\_\_\_\_** | | **Debout a** | **Debout seul :** Le patient se tient debout sur ses deux pieds (pas sur les orteils). Les jambes supportent 100 % du poids du corps du patient. Il n'y a pas de contact avec une personne ou un objet. Le patient se tient debout seul pendant ≥10 secondes | **\_\_\_\_** | **\_\_\_\_** | **\_\_\_\_** | | **Debout avec assistance :** Se tient debout sur ses deux pieds, en s’accrochant à un objet stable (par exemple, un meuble) avec une ou deux mains sans s’y appuyer. Le corps ne touche pas l’objet stable, et les jambes supportent la majeure partie du poids du corps. Le patient se tient debout ainsi pendant ≥10 secondes | **\_\_\_\_** | **\_\_\_\_** | **\_\_\_\_** | | **La marche** | **Marcher seul** : Le patient fait au moins 5 pas de manière autonome en position debout. Une jambe se déplace vers l'avant tandis que l'autre supporte la majeure partie du poids du corps. Il n'y a pas de contact avec une personne ou un objet | **\_\_\_\_** | **\_\_\_\_** | **\_\_\_\_** | | **Marche avec assistance :** Le patient est en position verticale. Il fait des pas latéraux ou vers l'avant en se tenant à un objet stable (par exemple, un meuble) avec une ou deux mains. Une jambe avance tandis que l'autre soutient une partie du poids du corps. Le patient fait au moins 5 pas de cette manière. | **\_\_\_\_** | **\_\_\_\_** | **\_\_\_\_** | | **Monter les escaliers** | Le patient monte 4 marches standard **sans** s'appuyer sur un mur ou une rampe. | **\_\_\_\_** | **\_\_\_\_** | **\_\_\_\_** | | Le patient monte 4 marches standard en s'aidant du mur ou de la main courante. | **\_\_\_\_** | **\_\_\_\_** | **\_\_\_\_** | | **Sauter** | Le patient saute vers l'avant d'au moins 30 cm, les deux pieds simultanément. | **\_\_\_\_** | **\_\_\_\_** | **\_\_\_\_** | | **Sauter à cloche-pied** | Le patient saute sur un pied sur une distance d'au moins 1,5 m | **\_\_\_\_** | **\_\_\_\_** | **\_\_\_\_** | | **Courir** | Le patient court sur 10 mètres | **\_\_\_\_** | **\_\_\_\_** | **\_\_\_\_** | | a Un professionnel de la santé compétent doit évaluer le tonus musculaire au repos (position couchée) et en position assise (les enfants peuvent être assis sur les genoux d'un parent ou d'un tuteur) des patients pour lesquels la position debout n'est pas appropriée ou n'est pas adaptée à leur développement. | | | | | |  | | | | |  |  |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | --- | | "Échelles facultatives" : autres échelles utilisées par le médecin en pratique clinique | | | | | | | Echelles | **Score** | **Commentaires** | | **NA** | | | RULM | | \_ | \_ | \_ | / 37 |  | |  | | | HFMES | | \_ | \_ | \_ |/ 66 |  | |  | | | CHOP-INTEND | | \_ | \_ | \_ |/ 64 |  | |  | | | MFM | | \_ | \_ | \_ |/32 |  | |  | | | Test de marche de six minutes | | \_ | \_ | \_ | m |  | |  | | | Test de marche de 10 mètres | | \_ | \_ | \_ | m/s |  | |  | | |  |  |  | |  | | | *Impression globale du clinicien - Sévérité (CGI-S)*  Veuillez choisir la réponse ci-dessous qui décrit le mieux la sévérité globale du TK2d du participant à l'étude :  0. aucun  1. léger  2. modéré  3. sévère  4. très sévère  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | | ***Impression globale de l'aidant - Sévérité (CaGI-S)***  Veuillez choisir la réponse ci-dessous qui décrit le mieux la gravité du TK2d chez la personne dont vous vous occupez, au cours de la semaine écoulée :  0. aucun  1. léger  2. modéré  3. sévère  4. très sévère  Pourquoi avez-vous choisi ce classement ?  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | |

Traitements antérieurs

|  |
| --- |
| Il n'existe aucun traitement approuvé en France pour le TK2d. Aucun traitement préalable n'est requis pour être éligible à cet AAC protocolisé. |

Comorbidités

NA

## Biologie (optionnel)

Les test biologiques à réaliser sont :

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Créatinine (mg/ L ou μmol/L)  **\_\_\_\_** | | Lactatémie (g/dL)  **\_\_\_\_** | Urée (g/L ou mmol/ L)  **\_\_\_\_** | Bicarbonates (mEq/L)  **\_\_\_\_** | | |
| Sodium (mmol/L)  **\_\_\_\_** | | Potassium (mmol/L)  **\_\_\_\_** | Bilirubine totale (mg/dL)  **\_\_\_\_** | Bilirubine directe (mg/dL)  **\_\_\_\_** | | |
| Albuminémie (g/dL)  **\_\_\_\_** | PAL (ALP) U/L  **\_\_\_\_** | | ASAT (SGOT) U/L  **\_\_\_\_** | ALAT (SGPT) U/L  **\_\_\_\_** | | |
| GGT (U/L)  **\_\_\_\_** | CPK (U/L)  **\_\_\_\_** | | Protéinurie (mg/24h)  **\_\_\_\_** | Microalbuminurie (mg/24h)  **\_\_\_\_** | Hémoglobine (g/dL)  **\_\_\_\_** | |
| Neutrophiles (G/L) **\_\_\_\_** | Lymphocytes (G/L) **\_\_\_\_** | | Monocytes (G/L) **\_\_\_\_** | Eosinophiles (G/L)  **\_\_\_\_** | | Basophiles(G/L)  **\_\_\_\_** |
| Les patients présentant des transaminases élevées (ALAT et/ou ASAT > 3 × LSN) sans augmentation de la bilirubine doivent faire l'objet d'un examen plus approfondi afin d'exclure d'autres causes de lésions hépatiques et peuvent être inclus avec l'accord de l'UCB, être soumis à de nouveaux test.  **Dosage du GDF-15 :**  Si le médecin traitant souhaite effectuer un dosage du biomarqueur GDF-15, veuillez contacter :  Laboratoire de Biochimie (Pr Jean-Philippe Bastard) : 01.49.81.28.53  Pr Jean-Philippe Bastard : [jean-philippe.bastard@aphp.fr](mailto:jean-philippe.bastard@aphp.fr); Dr Soraya Fellahi : [soraya.fellahi@aphp.fr](mailto:soraya.fellahi@aphp.fr)   |  |  |  | | --- | --- | --- | | GDF-15 (pg/mL) | Date du résultat | NA | | \_\_\_\_ | **\_\_\_\_** |  |   **Test sanguin de grossesse :**  Positif  Négatif  Non applicable  Si vous cochez "positif", veuillez compléter le formulaire de suivi de grossesse et l'envoyer à UCB Pharma SA par e-mail : [pharmacovigilance-fr@ucb.com](mailto:pharmacovigilance-fr@ucb.com) | | | | | | |

## Traitement par doxecitine et doxribtimine

Posologie et durée envisagée

La dose initiale de doxecitine et doxribtimine est de 260 mg/kg/jour (130 mg/kg/jour de doxecitine et 130 mg/kg/jour de doxribtimine ), en trois doses égales par jour.

Si la tolérance est acceptable après 2 semaines (jour 15), la dose peut être augmentée à 520mg/kg/jour (260mg/kg/jour de doxecitine et 260mg/kg/jour de doxribtimine).

Si la tolérance reste acceptable après 2 semaines supplémentaires (jour 29), la dose peut être augmentée jusqu'à la dose d'entretien de 800mg/kg/jour (400mg/kg/jour de doxecitine et 400mg/kg/jour de doxribtimine). La dose totale administrée sera choisie en fonction du poids du patient.

La voie d'administration est orale ; chez les patients incapables d'avaler, doxecitine et doxribtimine peut être administré par une sonde d'alimentation entérique.

Un contrôle biologique est à prévoir avant chaque augmentation du traitement. Il est à noter qu’il faudra donc réaliser un bilan biologique à J15 bien que la première visite de suivi soit prévue 1 mois après l’instauration (J29).

Traitements concomitants et/ou soins de support (optionnel)

Coenzyme Q10

L-Carnitine

Autre (préciser) : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

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

Critères d’éligibilité

Le patient doit répondre à tous les critères d'inclusion suivants :

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Oui | Non |
| 1. Diagnostic génétique de TK2d sur la base d'un ou de plusieurs variants confirmés du gène TK2 |  |  |
| 2. Patients pédiatriques et adultes dont l'âge d'apparition des symptômes de TK2d est inférieur ou égal à 12 ans. |  |  |
| 3. Le patient s'engage à respecter les obligations relatives à la contraception, à la grossesse et à l’allaitement, le cas échéant. |  |  |

Critères d’exclusion

Le patient ne doit répondre à aucun des critères d'exclusion suivants:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Oui | Non |
| 1. Antécédents de maladie hépatique ou résultats des tests de la fonction hépatique (alanine aminotransférase [ALAT], aspartate aminotransaminase [ASAT] ou bilirubine totale) ≥ 3 × LSN (limite supérieure de la normale) au départ ou bilirubine > 1,5 × LSN. Une bilirubine isolée > 1,5 × LSN est acceptable si la bilirubine est fractionnée et que la bilirubine directe est < 35 %. |  |  |
| 1. Les patients présentant des transaminases élevées (ALAT et/ou ASAT > 3 × LSN) sans augmentation de la bilirubine doivent être évalués plus en détail pour exclure d’autres causes de lésions hépatiques. Ils peuvent être inclus avec l’approbation d’UCB ou être soumis à de nouveaux tests. |  |  |
| 1. Insuffisance rénale nécessitant une dialyse |  |  |
| 1. Le patient présente une condition ou une circonstance médicale, mentale ou autre qui peut, selon l'avis du médecin traitant, poser un risque excessif pour la sécurité du patient ou compromettre sa capacité à se conformer aux exigences du protocole ou avoir un impact négatif sur celles-ci. |  |  |
| 1. Arrêt d'un traitement nucléosidique antérieur pour le TK2d en raison d'un ou de plusieurs effets indésirables. |  |  |
| 1. Hypersensibilité connue à l'un des excipients de doxecitine et doxribtimine (dioxyde de silicium et stéarate de magnésium). |  |  |
| 1. Incapacité à tolérer l'administration par voie orale ou par sonde d'alimentation entérale de doxecitine et doxribtimine |  |  |

**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](#Annexe_4) 3**) et certifie que le patient a été informé de la collecte de ses données personnelles :**  Oui  Non

|  |  |
| --- | --- |
| **Médecin prescripteur**  Nom/Prénom : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Spécialité : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  No  RPPS : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Hôpital :  CHU  CHG  CLCC  centre privé  Numéro FINESS : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Tel: Numéro de téléphone.  E-mail: xxx@domaine.com  Date : \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_  Cachet et signature du médecin : | **Pharmacien**  Nom/Prénom : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  No  RPPS : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Hôpital :  CHU  CHG  CLCC  centre privé  Numéro FINESS : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Tel: Numéro de téléphone.  E-mail: xxx@domaine.com  Date : \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_  Cachet et signature du pharmacien : |

**Veuillez envoyer ce formulaire, complété du numéro d’AAC et accompagné de l'accord délivré par l'ANSM à ClinSearch au moyen d'un lien sécurisé à usage unique obtenu sur demande auprès de ClinSearch (** [aac.ucb@clinsearch.net](mailto:aac.ucb@clinsearch.net) ).

Vos données personnelles sont traitées par UCB Pharma SA (420 rue Estienne d'Orves - 92705 Colombes cedex) dans le cadre de la gestion l’autorisation d’accès compassionnel pour doxecitine et doxribtimine. Vous pouvez accéder à vos données, en demander la rectification ou en limiter le traitement, en contactant le DPO d'UCB Pharma SA : [dataprivacy@ucb.com](mailto:dataprivacy@ucb.com) ou 420 rue Estienne d'Orves - 92705 Colombes cedex. Vous ne pouvez pas vous opposer au traitement de vos données ni en demander l'effacement ou la portabilité. Pour obtenir des informations complètes sur le traitement de vos données, veuillez consulter le site Internet d'UCB Pharma SA.

.

|  |
| --- |
| **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 no à compléter

M1 ;  M3 ;  M6 ;  M9 ;  M12 ;  M18 ;  M24)

## 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

No d’AAC de l’ANSM: Cliquez ici pour entrer du texte

## Conditions d’utilisation

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

Posologie et durée prescrite

La dose initiale de doxecitine et doxribtimine est de 260 mg/kg/jour (130 mg/kg/jour de doxecitine et 130 mg/kg/jour de doxribtimine), en trois doses égales par jour.

Si la tolérance est acceptable après 2 semaines (jour 15), la dose peut être augmentée à 520mg/kg/jour (260mg/kg/jour de doxecitine et 260mg/kg/jour de doxribtimine).

Si la tolérance reste acceptable après 2 semaines supplémentaires (jour 29), la dose peut être augmentée jusqu'à la dose d'entretien de 800mg/kg/jour (400mg/kg/jour de doxecitine et 400mg/kg/jour de doxribtimine). La dose totale administrée sera choisie en fonction du poids du patient.

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

Si oui, veuillez préciser.

Posologie prescrite : Cliquez ici pour saisir le texte

Voie et méthode d'administration : Cliquez ici pour saisir le texte

.

**Biologie**

Les test biologiques à réaliser sont :

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Créatinine (mg/ L ou μmol/L)  **\_\_\_\_** | | Lactatémie (g/dL)  **\_\_\_\_** | Urée (g/L ou mmol/ L)  **\_\_\_\_** | Bicarbonates (mEq/L)  **\_\_\_\_** | | |
| Sodium (mmol/L)  **\_\_\_\_** | | Potassium (mmol/L)  **\_\_\_\_** | Bilirubine totale (mg/dL)  **\_\_\_\_** | Bilirubine directe (mg/dL)  **\_\_\_\_** | | |
| Albuminémie (g/dL)  **\_\_\_\_** | PAL (ALP) U/L  **\_\_\_\_** | | ASAT (SGOT) U/L  **\_\_\_\_** | ALAT (SGPT) U/L  **\_\_\_\_** | | |
| GGT (U/L)  **\_\_\_\_** | CPK (U/L)  **\_\_\_\_** | | Protéinurie (mg/24h)  **\_\_\_\_** | Microalbuminurie (mg/24h)  **\_\_\_\_** | Hémoglobine (g/dL)  **\_\_\_\_** | |
| Neutrophiles (G/L) **\_\_\_\_** | Lymphocytes (G/L) **\_\_\_\_** | | Monocytes (G/L) **\_\_\_\_** | Eosinophiles (G/L)  **\_\_\_\_** | | Basophiles(G/L)  **\_\_\_\_** |
| Les patients présentant des transaminases élevées (ALAT et/ou ASAT > 3 × LSN) sans augmentation de la bilirubine doivent faire l'objet d'un examen plus approfondi afin d'exclure d'autres causes de lésions hépatiques et peuvent être inclus avec l'accord de l'UCB, être soumis à de nouveaux test.  **Dosage du GDF-15 :**  Si le médecin traitant souhaite effectuer un dosage du biomarqueur GDF-15, veuillez contacter :  Laboratoire de Biochimie (Pr Jean-Philippe Bastard) : 01.49.81.28.53  Pr Jean-Philippe Bastard : [jean-philippe.bastard@aphp.fr](mailto:jean-philippe.bastard@aphp.fr); Dr Soraya Fellahi : [soraya.fellahi@aphp.fr](mailto:soraya.fellahi@aphp.fr)   |  |  |  | | --- | --- | --- | | GDF-15 (pg/mL) | Date du résultat | NA | | \_\_\_\_ | **\_\_\_\_** |  |   **Test sanguin de grossesse :**  Positif  Négatif  Non applicable  Si vous cochez "positif", veuillez compléter le formulaire de suivi de grossesse et l'envoyer à UCB Pharma SA par e-mail : [pharmacovigilance-fr@ucb.com](mailto:pharmacovigilance-fr@ucb.com) | | | | | | |

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, veuillez préciser

Coenzyme Q10

L-Carnitine

Autre (préciser) : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

|  |
| --- |
|  |

Interruption/arrêt temporaire de traitement  **Oui  Non**

Si oui, préciser les raisons :.

|  |
| --- |
| Si vous avez temporairement arrêté de prendre doxecitine et doxribtimine depuis le début du traitement, veuillez préciser l'intervalle d'interruption : de \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ à \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_  En cas d'arrêt définitif du traitement, veuillez remplir le formulaire d'arrêt définitif du traitement.  Si l'arrêt du traitement est dû à un événement indésirable, veuillez remplir le formulaire d'événement indésirable.  Dans les deux cas, les formulaires doivent être envoyés à UCB Pharma SA par courrier électronique ( pharmacovigilance-fr@ucb.com ).  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 doxecitine et doxribtimine

Variable d’efficacité 1 (à préciser)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Évaluation des jalons du développement moteur** | | Changement d'un jalon du développement moteur depuis la dernière visite :  ☐ oui (veuillez compléter la liste ci-dessous)  ☐ non (aucune information supplémentaire n'est requise pour cette section)  ☐ inconnu (aucune information supplémentaire n'est requise dans cette section) | | | NA  Si NA, veuillez compléter au moins 2 autres "échelles facultatives" ci-dessous |
| **Checklist des jalons du développement moteur**  *Si un nouvel ÉVÉNEMENT (réalisation, perte, reconquête) S'EST PRÉSENTÉ :*  *-Si la date (MMMYYYY) est connue, veuillez compléter la case correspondante par "OUI MMMYYYY".*  *-Si la date n'est pas connue, veuillez compléter par "OUI, <âge> (veuillez indiquer les unités [par exemple, mois, années] pour l'âge)".*  *-Si la date ou l'âge n'est pas connu, MAIS qu'il est confirmé que l'événement (obtention, perte, récupération) s'est produit, veuillez compléter par "OUI, date inconnue".*  *SI UN NOUVEL ÉVÉNEMENT (réalisation, perte, reconquête) N'EST PAS SURVENU :*  *Veuillez compléter la case applicable par "NON".* | | | | | |
| **Jalon** | **Description sommaire des critères de performance** | | **Réalisation initiale du jalon** | **Perte d'un jalon précédemment franchi** | **Regain d'un jalon précédemment perdu** |
| **Contrôle de la tête** | Le patient tient la tête droite et stable pendant au moins 15 secondes sans soutien. | | **\_\_\_\_** | **\_\_\_\_** | **\_\_\_\_** |
| **Rouler du décubitus dorsal au décubitus latéral** | Le patient se tourne de dos vers les côtés droit et gauche. | | **\_\_\_\_** | **\_\_\_\_** | **\_\_\_\_** |
| **Assis** | Le patient s'assoit droit avec la tête droite pendant ≥10 secondes. Le patient n'utilise pas ses bras ou ses mains pour équilibrer son corps ou soutenir sa position. | | **\_\_\_\_** | **\_\_\_\_** | **\_\_\_\_** |
| Le patient est assis avec un léger soutien pendant 30 secondes. | | **\_\_\_\_** | **\_\_\_\_** | **\_\_\_\_** |
| **Passage à la position debout** | Le patient se lève du sol en position debout de manière autonome, avec ou sans l'aide d'une chaise ou d'un autre objet pratique. | | **\_\_\_\_** | **\_\_\_\_** | **\_\_\_\_** |
| **Debout a** | **Debout seul :** Le patient se tient debout sur ses deux pieds (pas sur les orteils). Les jambes supportent 100 % du poids du corps du patient. Il n'y a pas de contact avec une personne ou un objet. Le patient se tient debout seul pendant ≥10 secondes | | **\_\_\_\_** | **\_\_\_\_** | **\_\_\_\_** |
| **Debout avec assistance :** Se tient debout sur ses deux pieds, en s’accrochant à un objet stable (par exemple, un meuble) avec une ou deux mains sans s’y appuyer. Le corps ne touche pas l’objet stable, et les jambes supportent la majeure partie du poids du corps. Le patient se tient debout ainsi pendant ≥10 secondes | | **\_\_\_\_** | **\_\_\_\_** | **\_\_\_\_** |
| **Marche** | **Marcher seul** : Le patient fait au moins 5 pas de manière autonome en position debout. Une jambe se déplace vers l'avant tandis que l'autre supporte la majeure partie du poids du corps. Il n'y a pas de contact avec une personne ou un objet | | **\_\_\_\_** | **\_\_\_\_** | **\_\_\_\_** |
| **Marche avec assistance :** Le patient est en position verticale. Il fait des pas latéraux ou vers l'avant en se tenant à un objet stable (par exemple, un meuble) avec une ou deux mains. Une jambe avance tandis que l'autre soutient une partie du poids du corps. Le patient fait au moins 5 pas de cette manière. | | **\_\_\_\_** | **\_\_\_\_** | **\_\_\_\_** |
| **Monter les escaliers** | Le patient monte 4 marches standard **sans** s'appuyer sur un mur ou une rampe. | | **\_\_\_\_** | **\_\_\_\_** | **\_\_\_\_** |
| Le patient monte 4 marches standard en s'aidant du mur ou de la main courante. | | **\_\_\_\_** | **\_\_\_\_** | **\_\_\_\_** |
| **Sauter** | Le patient saute en avant d'au moins 30 cm les deux pieds simultanément | | **\_\_\_\_** | **\_\_\_\_** | **\_\_\_\_** |
| **Sauter à cloche-pied** | Le patient saute sur un pied sur une distance d'au moins 1,5 m | | **\_\_\_\_** | **\_\_\_\_** | **\_\_\_\_** |
| **Courir** | Le patient court sur 10 mètres | | **\_\_\_\_** | **\_\_\_\_** | **\_\_\_\_** |
| a Un professionnel de santé compétent doit évaluer le tonus musculaire au repos (position couchée) et en position assise (les enfants peuvent être assis sur les genoux d'un parent ou d'un tuteur) des patients pour lesquels la position debout n'est pas appropriée ou n'est pas adaptée à leur développement. | | | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Évaluation par le patient ou le soignant des jalons du développement moteur**  *Compléter en fonction de la situation clinique du patient* | | | NA |
|  | **Description** | **Impact du changement de jalon\* (faible/moyen/élevé)** | **Classement des 3 jalons les plus impactants** |
| **Contrôle de la tête** | Le patient tient la tête droite et stable pendant au moins 15 secondes sans soutien. | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |
| **Rouler du décubitus dorsal au décubitus latéral** | Le patient se tourne de dos vers les côtés droit et gauche. | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |
| **Assis** | Le patient s'assoit droit avec la tête droite pendant ≥10 secondes. Le patient n'utilise pas ses bras ou ses mains pour équilibrer son corps ou soutenir sa position. | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |
| Le patient est assis avec un léger soutien pendant 30 secondes. | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |
| **Passage à la position debout** | Le patient se lève du sol en position debout de manière autonome, avec ou sans l'aide d'une chaise ou d'un autre objet pratique. | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |
| **Debout a** | **Debout seul :** Le patient se tient debout sur ses deux pieds (pas sur les orteils). Les jambes supportent 100 % du poids du corps du patient. Il n'y a pas de contact avec une personne ou un objet. Le patient se tient debout seul pendant ≥10 secondes | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |
| **Debout avec assistance :** Se tient debout sur ses deux pieds, en s’accrochant à un objet stable (par exemple, un meuble) avec une ou deux mains sans s’y appuyer. Le corps ne touche pas l’objet stable, et les jambes supportent la majeure partie du poids du corps. Le patient se tient debout ainsi pendant ≥10 secondes | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |
| **Marche** | **Marcher seul** : Le patient fait au moins 5 pas de manière autonome en position debout. Une jambe se déplace vers l'avant tandis que l'autre supporte la majeure partie du poids du corps. Il n'y a pas de contact avec une personne ou un objet | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |
| **Marche avec assistance :** Le patient est en position verticale. Il fait des pas latéraux ou vers l'avant en se tenant à un objet stable (par exemple, un meuble) avec une ou deux mains. Une jambe avance tandis que l'autre soutient une partie du poids du corps. Le patient fait au moins 5 pas de cette manière. | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |
| **Monter les escaliers** | Le patient monte 4 marches standard **sans** s'appuyer sur un mur ou une rampe. | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |
| Le patient monte 4 marches standard en s'aidant du mur ou de la main courante. | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |
| **Sauter** | Le patient saute en avant d'au moins 30 cm les deux pieds simultanément | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |
| **Sauter à cloche-pied** | Le patient saute sur un pied sur une distance d'au moins 1,5 m | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |
| **Courir** | Le patient court ou jogge sur 10 mètres | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |

a Un professionnel de santé compétent doit évaluer le tonus musculaire au repos (position couchée) et en position assise (les enfants peuvent être assis sur les genoux d'un parent ou d'un tuteur) des patients pour lesquels la position debout n'est pas appropriée ou n'est pas adaptée à leur développement.

\*Seules les étapes qui ont été franchies depuis la visite précédente doivent être évaluées.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *Impression globale du clinicien– Sévérité (CGI-S)* Veuillez choisir la réponse ci-dessous qui décrit le mieux la sévérité globale du TK2d du participant à l'étude :  0. aucun  1. léger  2. modéré  3. sévère  4. très sévère  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | *Impression globale de l'aidant - sévérité (CaGI-S)*  Veuillez choisir la réponse ci-dessous qui décrit le mieux la gravité du TK2d chez la personne dont vous vous occupez, au cours de la semaine écoulée :  0. aucun  1. léger  2. modéré  3. sévère  4. très sévère  Pourquoi avez-vous choisi ce classement ? \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | |
| *Impression globale du clinicien – Changement (CGI-C)*  Veuillez choisir la réponse ci-dessous qui décrit le mieux le changement global du TK2d depuis que le participant à l'étude a commencé à prendre le médicament de l'étude : | \_ | \_ | \_ |  -2 Beaucoup mieux  -1 : Un peu mieux  0 : Pas de changement  +1 : Un peu moins bien  +2 : Bien pire  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | ***Impression globale de l'aidant -Changement (CaGI-C)***  Veuillez choisir la réponse ci-dessous qui décrit le mieux le changement global de la sévérité de la TK2d chez la personne dont vous vous occupez, depuis le début du traitement :| \_ | \_ | \_ |  -2 Beaucoup mieux  -1 : Un peu mieux  0 : Pas de changement  +1 : Un peu moins bien  +2 : Bien pire  Pourquoi avez-vous choisi ce classement ? \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| "Échelles facultatives" : autres échelles utilisées par le médecin en pratique clinique | | | |
| Echelles | **Score** | **Commentaires** | **NA** |
| RULM | | \_ | \_ | \_ | / 37 |  |  |
| HFMES | | \_ | \_ | \_ |/ 66 |  |  |
| CHOP-INTEND | | \_ | \_ | \_ |/ 64 |  |  |
| MFM | | \_ | \_ | \_ |/32 |  |  |
| Test de marche de six minutes (TM6) | | \_ | \_ | \_ | m |  |  |
| Test de marche de 10 mètres | | \_ | \_ | \_ | m/s |  |  |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Evaluation de la fonction respiratoire | Date de l’évaluation: DD/MM/YYYY | | | | NA |
| **Test** | **Position assise** | | **Position supine** |
| FEV1 (L/min) | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | NA |
| CVF (L/min) | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |
| PIM (cmH2O) | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | NA |
| PEM (cmH2O) | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | |
| SNIP (cmH2O) | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | |
| DPE (L/min) | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | NA |
| PCF (L/min) | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | |
| Autres informations sur la respiration | Utilisation d'une assistance respiratoire  (préciser :  BiPAP,  CPAP,  ventilateur,  autres  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_)  Date de début : MM/YYYY  Heures par jour : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | | | NA |
| Modification de l'assistance respiratoire depuis la dernière visite (début, arrêt, modification en heures) :  Oui.  Non.  inconnu  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | | | NA |
| Infections respiratoires depuis la dernière visite | | | | NA |
| Antécédents d'infections respiratoires | | | | NA |

*FEV1 =* *volume expiratoire forcé durant la première seconde, CVF =* *Capacité vitale forcée, PIM/PEM =* *Pression inspiratoire/expiratoire maximale, SNIP= pression inspiratoire sniff nasale, DPE = débit de pointe expiratoire, PCF = Peak Cough Flow (en anglais).*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Informations sur l'alimentation | Pas de dysphagie  Dysphagie sans aspiration  Dysphagie avec aspirations  durée du repas | \_ | \_ | \_ | minutes | NA |
| utilisation d'un support d'alimentation  (préciser le type de support d'alimentation \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_:)  Date de début : MM/YYYY  Pourcentage de l'apport journalier \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | NA |
| Changement dans le support à l'alimentation depuis la dernière visite (début, arrêt, changement dans le pourcentage de l'apport journalier) :  Oui.  Non.  inconnu  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ |

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.

|  |  |
| --- | --- |
| **Médecin prescripteur**  Nom/Prénom : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Spécialité : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  No  RPPS : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Hôpital :  CHU  CHG  CLCC  centre privé  No FINESS : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Tél : Numéro de téléphone.  E-mail : xxx@domaine.com  Date : \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_  Cachet et signature du médecin : | **Pharmacien**  Nom/Prénom \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_:  No  RPPS : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Hôpital :  CHU  CHG  CLCC  centre privé  No FINESS : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Tél : Numéro de téléphone.  E-mail : xxx@domaine.com  Date : \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_  Cachet et signature du pharmacien : |

**Veuillez envoyer ce formulaire complété du numéro d’AAC à ClinSearch au moyen d'un lien sécurisé à usage unique obtenu sur demande auprès de ClinSearch (** [aac.ucb@clinsearch.net](mailto:aac.ucb@clinsearch.net) ).

Vos données personnelles sont traitées par UCB Pharma SA (420 rue Estienne d'Orves - 92705 Colombes cedex) dans le cadre de la gestion l’autorisation d’accès compassionnel pour doxecitine et doxribtimine. Vous pouvez accéder à vos données, en demander la rectification ou en limiter le traitement, en contactant le DPO d'UCB Pharma SA : [dataprivacy@ucb.com](mailto:dataprivacy@ucb.com) ou 420 rue Estienne d'Orves - 92705 Colombes cedex. Vous ne pouvez pas vous opposer au traitement de vos données ni en demander l'effacement ou la portabilité. Pour obtenir des informations complètes sur le traitement de vos données, veuillez consulter le site Internet d'UCB Pharma SA.

|  |
| --- |
| **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) : | \_ | \_ |  
No 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**  Nom/Prénom : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Spécialité : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ No RPPS : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Hôpital :   CHU  CHG  CLCC  centre privé  No FINESS : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Tél : Numéro de téléphone. E-mail: [xxx@domaine.com](mailto:xxx@domaine.com)  Date : \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_  Cachet et signature du médecin : | **Pharmacien**  Nom/Prénom : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ No RPPS : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Hôpital : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  CHU  CHG  CLCC  centre privé  No FINESS : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Tél : Numéro de téléphone. E-mail: [xxx@domaine.com](mailto:xxx@domaine.com)  Date : \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_  Cachet et signature du pharmacien : |

**Veuillez envoyer ce formulaire complété du numéro d’AAC à ClinSearch au moyen d'un lien sécurisé à usage unique obtenu sur demande auprès de ClinSearch (** [aac.ucb@clinsearch.net](mailto:aac.ucb@clinsearch.net) ).

Vos données personnelles sont traitées par UCB Pharma SA (420 rue Estienne d'Orves - 92705 Colombes cedex) dans le cadre de la gestion l’autorisation d’accès compassionnel pour doxecitine et doxribtimine. Vous pouvez accéder à vos données, en demander la rectification ou en limiter le traitement, en contactant le DPO d'UCB Pharma SA : [dataprivacy@ucb.com](mailto:dataprivacy@ucb.com) ou 420 rue Estienne d'Orves - 92705 Colombes cedex. Vous ne pouvez pas vous opposer au traitement de vos données ni en demander l'effacement ou la portabilité. Pour obtenir des informations complètes sur le traitement de vos données, veuillez consulter le site Internet d'UCB Pharma SA.

|  |
| --- |
| Fiche de déclaration des effets indésirables |

Fiche à transmettre au laboratoire

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *Une image contenant logo, Police, symbole, texte  Description générée automatiquement* | **FICHE DE RECUEIL D’EFFET INDESIRABLE** | Référence : sop-af-010761  Version : 5.0  Associé à : sop-016047  Page **34** of **2** |

UCB PHARMA S.A - Service Pharmacovigilance - Défense Ouest - 420 rue d’Estienne d’Orves–

92705 Colombes Cedex (France) - Tel : 01.47.29.45.55. (UCBCaresTM) Fax : 01.47.29.45.91. pharmacovigilance-fr@ucb.com

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Produit UCB : doxecitine et doxribtimine** | | | | | | | | N° de dossier UCB : | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Initiales du patient :  Prénom Nom  └─┘ └─┘ | | Date de naissance ou Age ou Groupe d’âge :  (jj/mm/aa)  ………………….. | | | | | | Sexe :  Homme 🞎  Femme 🞎 | | | | | | | Si femme  Grossesse :  Oui 🞎  Non 🞎 | | | | | | | | Taille  (cm)  ……… | | | | | Poids  (kg)  ……… | | | Si applicable :  Etude ………  N° Site ………  N° patient ……… | | | | |
| ***Effet(s) indésirable(s)***  *(un par ligne et par ordre d’importance)*  ***Merci d’indiquer le diagnostic si connu*** | | | | | | | | | | | | | | | ***Critère de***  ***gravité a***  *Sélectionner une des 7 possibilités listées* | | | | | | ***Date de début***  *(jj/mm/aa)* | | | | | | | | | ***Date de fin***  ***ou durée***  *(jj/mm/aa)*  *(préciser si en cours)* | | | ***Relation avec le produit UCB***  *Relié* ***ou*** *Non Relié* | | ***Evolution b*** |
|  | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | |  | | | | | | | | |  | | |  | |  |
|  | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | |  | | | | | | | | |  | | |  | |  |
|  | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | |  | | | | | | | | |  | | |  | |  |
|  | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | |  | | | | | | | | |  | | |  | |  |
|  | | | | | | | | | | | | | | |  | | | | | |  | | | | | | | | |  | | |  | |  |
| ***a Critère de gravité*** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **1.** Non grave **2.** Décès **3.** Mise en jeu du pronostic vital **4.** Hospitalisation ou prolongation d’hospitalisation du ………… au ……………. 🞎 en cours  **5.** Handicap ou incapacité importante et/ou durable **6.** Anomalie/malformation congénitale **7.** Effet jugé grave mais ne répondant pas aux critères précédents | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ***b Evolution*** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **1.** Résolu sans séquelle **2.** En cours de résolution **3.** Non résolu **4.** Résolu avec séquelles (préciser en p. 2) **5.** Fatal **6.** Inconnu | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| **En cas de décès :**  Date (jj/mm/aa) : ………………….. Autopsie : 🞎 Oui 🞎 Non Cause retenue : ………………………………………............................... | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ***Produit(s) suspecté(s) par ordre de suspicion*** *(au-delà de 3, compléter le champ description en p. 2)* | | | | ***N° de lot(s)/***  ***date(s) d’expiration*** *(obligatoire pour les produits biologiques)* | | | ***Dose / prise*** | | | | ***Unité*** | ***Nb de***  ***doses reçues***  *(pour les produits biologiques)* | | | | | | | ***Fréquence*** | ***Voie*** | | ***Dates de traitement***  *(jj/mm/aa)* | | | | | | | | | | | | ***Indication(s) thérapeutique(s)*** | |
| ***Début*** | | | | | | | ***Fin***  *(préciser si en cours)* | | | | |
| 1. | | | |  | | |  | | | |  |  | | | | | | |  |  | |  | | | | | | |  | | | | |  | |
| 2. | | | |  | | |  | | | |  |  | | | | | | |  |  | |  | | | | | | |  | | | | |  | |
| 3. | | | |  | | |  | | | |  |  | | | | | | |  |  | |  | | | | | | |  | | | | |  | |
| ***Action prise vis-à-vis du produit UCB suspecté*** | | | | | | | | ***Le(s) effet(s) ont-ils régressé après arrêt/diminution de la dose du produit UCB ?*** | | | | | | | | ***Le(s) effet(s) ont-ils réapparu après réintroduction du produit UCB ?*** | | | | | | | | | ***Le patient a-t-il déjà été exposé au produit UCB suspecté ?*** | | | | | | | | | ***Si oui, l’a-t-il bien toléré ?*** | |
| 🞎 **Aucune**  🞎 **Non applicable**  🞎 **Définitivement arrêté**  🞎 **Momentanément interrompu**  - Si oui, date d’interruption : ……………………  - Date de reprise : ……………………………….  - Dosage : ………………………………………..  🞎 **Dose réduite**  - Si oui, date de réduction de dose : ………….  - Nouveau dosage : …………………………….  🞎 **Dose augmentée**  - Si oui, date d’augmentation de dose : ……….  - Nouveau dosage : …………………………….. | | | | | | | | 🞎 Oui  🞎 Non  🞎 Inconnu  🞎 Non applicable | | | | | | | | 🞎 Oui  🞎 Non  🞎 Inconnu  🞎 Non applicable | | | | | | | | | 🞎 Oui  🞎 Non  🞎 Inconnu | | | | | | | | | 🞎 Oui  🞎 Non  🞎 Inconnu  🞎 Non applicable | |
| ***Est-ce que ce rapport concerne*** *:*  **N.B.: Si un élément est coché, le détailler dans le champ description en p. 2.** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 🞎 utilisation hors AMM 🞎 surdosage 🞎 mésusage 🞎 abus 🞎 erreur médicamenteuse 🞎 exposition professionnelle 🞎 interaction médicamenteuse 🞎 exposition lors de la grossesse et/ou lors de l’allaitement 🞎 exposition paternelle (altération des spermatozoïdes)  🞎 suspicion d’inefficacité thérapeutique (partielle ou totale) 🞎 effet thérapeutique inattendu  🞎 suspicion de transmission d’un agent infectieux via un produit UCB  🞎 suspicion d’effet indésirable associé à une suspicion de médicament falsifié  🞎 suspicion d’effet indésirable associé à une suspicion de défaut de qualité (combiné à une réclamation) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ***Autre(s) traitement(s)***  ***en cours***  *(au-delà de 4, compléter le champ description ci-dessous)* | | | | | ***Dose / Prise*** | ***Unité*** | | | ***Nb de doses reçues***  *(pour les produits biologiques)* | | | | | ***Fréquence*** | | | ***Voie*** | | | **Dates de traitement**  (jj/mm/aa) | | | | | | | | | | | | ***Indication(s) thérapeutique(s)*** | | | |
| ***Début*** | | | | | | ***Fin***  *(préciser si en*  *cours)* | | | | | |
|  | | | | |  |  | | |  | | | | |  | | |  | | |  | | | | | |  | | | | | |  | | | |
|  | | | | |  |  | | |  | | | | |  | | |  | | |  | | | | | |  | | | | | |  | | | |
|  | | | | |  |  | | |  | | | | |  | | |  | | |  | | | | | |  | | | | | |  | | | |
|  | | | | |  |  | | |  | | | | |  | | |  | | |  | | | | | |  | | | | | |  | | | |
| ***ANTECEDENTS PERTINENTS*** *(survenus avant l’apparition de l’effet)* . | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 🞎 Alcool : ………………………………………….. 🞎 Tabac : ………………………………………………. 🞎 Usage de stupéfiants : …………………………………..  🞎 Contraception orale : ………………………….. 🞎 Trouble métabolique : ……………………………… 🞎 Régime alimentaire : …………………………………….  🞎 Radiothérapie : ………………………………… 🞎 Implants : ……………………………………………. 🞎 Pacemaker : ……………………………………………...  🞎 Allergies : ………………………………………. 🞎 Antécédent de grossesse : ………………………... 🞎 Anomalie congénitale/génétique : ………………………  🞎 Procédure : …………………………………….. 🞎 Traitements antérieurs (spécifier) : …………………………………………………………………………………….  🞎 Biothérapie(s) précédemment prescrite? ………………………………………  Spécifier (nom du médicament/dosage) : …………………………………… Date de début : …………….. Date de fin : ……………..  🞎 **Aucun facteur de risque** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ***AUTRES ANTECEDENTS PERTINENTS*** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ***DESCRIPTION DE(S) L’EFFET(S) (y inclure les actions/traitements correcteurs instaurés) ET COMMENTAIRES*** *Joindre une copie anonymisée de tout compte-rendu éventuel d’hospitalisation, de consultation, tout résultat d’examen complémentaire ou tout commentaire qui pourrait être utile à l’évaluation du cas.* | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ***RESULTATS D’EXAMENS*** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| # | *Date* | | *Nom du test* | | | | | | | *Normale basse* | | | *Normale haute* | | | | | *Résultat* | | | | | | *Unité* | | | *Commentaire* | | | | | | | | |
| 1. |  | |  | | | | | | |  | | |  | | | | |  | | | | | |  | | |  | | | | | | | | |
| 2. |  | |  | | | | | | |  | | |  | | | | |  | | | | | |  | | |  | | | | | | | | |
| 3. |  | |  | | | | | | |  | | |  | | | | |  | | | | | |  | | |  | | | | | | | | |
| ***Autres résultats d’examens complémentaires*** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ce cas a-t-il été déclaré à un Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) ? 🞎 Non 🞎 Oui, lequel ? ………………………. Date : ………………………. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| *Nom du notificateur : Date : Cachet :*    *Profession : Adresse :*  *Téléphone : Signature :*  *E-mail :* | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| N° de dossier UCB : | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

« Les informations recueillies sont nécessaires à l'exercice de la pharmacovigilance, dont l’objet est l'amélioration continue des connaissances et la sécurité d'emploi des produits de santé. Ces informations peuvent être partagées avec d’autres entités UCB, des sociétés partenaires impliquées dans la pharmacovigilance et des autorités réglementaires de par le monde. Ces données font l'objet d’un traitement informatique et à ce titre, conformément au règlement général sur la protection des données et à la loi n°78-17 « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée, vous, ainsi que vos patients, bénéficiez d'un droit d'accès, de rectification et à la limitation de traitement des données qui vous concernent, en écrivant au : Délégué à la Protection des Données d'UCB Pharma SA - Défense Ouest - 420 rue d'Estienne d'Orves - 92705 Colombes Cedex ou à [dataprivacyfrance@ucb.com](mailto:dataprivacyfrance@ucb.com). Dans la mesure où le traitement est fondé sur une obligation légale, les personnes concernées par la collecte des données ne bébéficient ni du droit à l’opposition, ni du droit à l’effacement des données, ni du droit à la portabilité des données. Veuillez informer votre patient à ce sujet. »

**Formulaire à remplir par le prescripteur et à envoyer au département de pharmacovigilance d'UCB Pharma SA à l'adresse électronique suivante : pharmacovigilance-fr@ucb.com dans les 24 heures suivant la connaissance de l'effet indésirable.**

|  |
| --- |
| Fiche de signalement de situations particulières |

Fiche à transmettre au laboratoire

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Une image contenant symbole, logo, Police, Graphique  Description générée automatiquement** |  | **Formulaire relatif à l’issue de grossesse**  **destiné aux Professionnels de Santé**  Numéro dans la base de données :  Numéro local :  Numéro(s) associé(s) : | | | | | | | **sop-af-010762**  **Version 7.0**  Associé au formulaire global : sop-af-004175  Version 11.0  Document de référence : sop-009247 | | |
|  |  | | | | | | | | | | |
| ***Informations relatives au notificateur :*** | | | | | | | | | | | |
| Nom du notificateur : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Fonction : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Profession : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Signature du notificateur : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Téléphone : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Fax : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  E-mail : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  *Si vous êtes l’****investigateur d’une étude clinique****, veuillez renseigner les informations suivantes* :  Numéro de l’étude : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Numéro du centre : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Numéro de la patiente : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | | | | | | | | | | |
| Avez-vous signalé ce cas à nos Autorités Réglementaires ?  Oui  Non Nom de l’organisme : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | | | | | | | | | | |
|  | **Section A : A compléter pour toute grossesse** | | | | | | | | | | |
| **A1.** Initiales de la patiente (*Prénom / Nom*)………../………….  **A2.** Date de naissance de la patiente (**JJ / mmm / AA)**, âge ou tranche d’âge ……………………………  *(Tranches d’âge - adolescente : 12 à 17 ans, adulte : 18 à 64 ans, personne âgée : > 64 ans)* | | | | | | | | | | | |
| **A3**. Votre patiente prend-elle ou prenait-elle un/des médicament(s) UCB lorsqu’elle a débuté sa grossesse ?  OU A-t-elle commencé à prendre des médicaments UCB pendant sa grossesse ?  *Si* ***vous avez répondu oui à l’une de ces questions****, indiquez les médicaments concernés*  *à la question****A12***  **A4**. Le partenaire de sexe masculin de votre patiente prend-il ou prenait-il des médicaments UCB lorsqu’elle a débuté sa grossesse ?  OU A-t-il commencé à prendre des médicaments UCB pendant la grossesse de sa partenaire ?  Si **oui**, précisez quel(s) médicament(s) : ……………………………………………….. | | | | | | Oui  Oui  Oui  Oui | | Non  Non  Non  Non | | | Inconnu  Inconnu  Inconnu  Inconnu |
| **A5.** Votre patiente est-elle toujours enceinte ? | | | | | | Oui | | Non | | | Inconnu |
| *Si* ***oui ou inconnu****, remplissez les sections A et D le cas échéant****.*** *Si* ***non****, remplissez les sections A et B, ainsi que C et D le cas échéant.* | | | | | | | | | | | |
| **A6.** Cette grossesse était-elle due à un échec de contraception ? | | | | | | Oui | | Non | | | Inconnu |
| **Si oui**, quel(s) type(s) de contraception votre patiente utilisait-elle ? | | | | | | | | | | | |
| Orale, veuillez préciser : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | | | | | | | | | | |
| Préservatif | Spermicide | | Dispositif intra-utérin ou stérilet | | Patch | | Anneau | | | Implant | |
| Autre, veuillez préciser : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | | | | | | | | | | |
| **Si vous avez répondu oui à la question A6**, veuillez préciser le problème à l’origine de l’échec de contraception :  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | | | | | | | | | | |
| **Si vous avez répondu oui à la question A6**, une interaction médicamenteuse avec un produit UCB est-elle suspectée ?  Oui  Non  Inconnu | | | | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | | | | |
| **A7.** Premier jour des dernières règles : **JJ / mmm / AA**  Inconnu | | | | | | | | | | | |
| **A8.** Date prévue d’accouchement | | | | **JJ / mmm / AA** | | | | | | | |
| **A9.** Âge à la date prévue d’accouchement : \_\_\_\_ ans | | | | | | | | | | | |
| **A10.** Nombre de fœtus portés : \_\_\_\_\_ fœtus *(Remarque : 1 = 1 fœtus ; 2 = jumeaux ; 3 = triplés, etc.)* | | | | | | | | | | | |
| **A11.** Indiquez les antécédents médicaux de votre patiente *(indiquez tout antécédent médical supplémentaire de votre patiente au verso de ce formulaire) :*   |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | | **Pathologies** | **Date de survenue**  *(JJ/mmm/AA)*  *OU référence temporelle*  *(*ex : âge à la date de survenue, pendant le 3e trimestre, à partir de la XXXe semaine de grossesse, etc.) | **Date de fin**  *(JJ/mmm/AA)*  **OU en cours**  **ou durée** | **Informations complémentaires** | |  | **JJ/mmm/AA**  ---------------------- | **JJ/mmm/AA**  **OU**  En cours  --------------------- |  | |  | **JJ/mmm/AA**  ---------------------- | **JJ/mmm/AA**  **OU**  En cours  --------------------- |  | |  | **JJ/mmm/AA**  ---------------------- | **JJ/mmm/AA**  **OU**  En cours  --------------------- |  | |  | **JJ/mmm/AA**  ---------------------- | **JJ/mmm/AA**  **OU**  En cours  --------------------- |  |   **A12.** Indiquez les traitements antérieurs de votre patiente *(indiquez tout traitement antérieur supplémentaire de votre patiente au verso de ce formulaire) :*   |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | | **Traitements antérieurs** | **Date de survenue**  *(JJ/mmm/AA)*  *OU référence temporelle*  *(*ex : âge à la date de survenue, pendant le 3e trimestre, à partir de la XXXe semaine de grossesse, etc.) | **Date de fin**  *(JJ/mmm/AA)*  **OU en cours** | **Informations complémentaires/indication/dose** | |  | **JJ/mmm/AA**  ---------------------- | **JJ/mmm/AA**  **OU**  En cours  --------------------- |  | |  | **JJ/mmm/AA**  ---------------------- | **JJ/mmm/AA**  **OU**  En cours  --------------------- |  | |  | **JJ/mmm/AA**  ---------------------- | **JJ/mmm/AA**  **OU**  En cours  --------------------- |  | | | | | | | | | | | | |

|  |  |
| --- | --- |
|  | **A13.** Indiquez les traitements pris par votre patiente pendant sa grossesse *(indiquez tout traitement supplémentaire pris par votre patiente pendant sa grossesse au verso de ce formulaire) :* |
|  | |  |  |  |  |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | | **Nom du produit**  **(*y compris les produits UCB*)** | **Trimestre** | **Dose par prise / unité** | **Fréquence** | **Formulation** | **Date de début** *(JJ/mmm/AA)* | **Date de fin** *(JJ/mmm/AA)*  **OU en cours** | **Indication** | **Numéro**  **de lot** | |  | **1er**  **2e**  **3e** |  |  |  | **JJ/mmm/AA** | **JJ/mmm/AA**  **OU**  En cours |  |  | |  | **1er**  **2e**  **3e** |  |  |  | **JJ/mmm/AA** | **JJ/mmm/AA**  **OU**  En cours |  |  | |  | **1er**  **2e**  **3e** |  |  |  | **JJ/mmm/AA** | **JJ/mmm/AA**  **OU**  En cours |  |  | |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **A14.** Mesures de poids et de taille les plus récentes : date **JJ/mmm/AA** | | | Poids : | | **.** | | kg | Taille : | **.** | cm |
| **A15.** Mesures de poids et de taille avant la grossesse : date **JJ/mmm/AA** | | | Poids : | | **.** | | kg | Taille : | **.** | cm |
|  | | |  | |  | |  |  |  |  |
| **A16.** Des examens prénataux ont-ils été effectués ?  Oui  Non  Inconnu | | | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | | | |
|  | **Si oui, précisez les examens réalisés :** | **Date de l’examen** *(JJ/mmm/AA)* | | **Anomalies observées ?** | | **Si oui, précisez les anomalies observées** | | | | |
|  |  | **JJ/mmm/AA** | | Oui  Non | |  | | | | |
|  |  | **JJ/mmm/AA** | | Oui  Non | |  | | | | |
|  |  | **JJ/mmm/AA** | | Oui  Non | |  | | | | |
|  |  | **JJ/mmm/AA** | | Oui  Non | |  | | | | |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | | | | | | | | |
| **A17**. S’agit-il de la première grossesse de votre patiente ?  Oui  Non  Inconnu | | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | | |
| ***Si******non****, répondez aux questions complémentaires ci-dessous :*   1. Gestation : 2. Parité : | | | | | | | | | |
| 1. Lors de précédentes grossesses, les événements suivants se sont-ils produits ? | | | | | | | | | |
|  | | |  | | | |  |  |  |
|  | | | Avortement spontané ou fausse couche ? | | | | Oui | Non | Inconnu |
|  | | |  | | | |  |  |  |
|  | | | Interruption volontaire de grossesse ? | | | | Oui | Non | Inconnu |
|  | | |  | | | |  |  |  |
|  | | | Interruption médicale de grossesse ? | | | | Oui | Non | Inconnu |
|  | | |  | | | |  |  |  |
|  | | | Grossesse extra-utérine ou môlaire ? | | | | Oui | Non | Inconnu |
|  | | |  | | | |  |  |  |
|  | | | Mortinatalité/Mort à la naissance ? | | | | Oui | Non | Inconnu |
|  | | |  | | | |  |  |  |
|  | | | Naissance prématurée ? | | | | Oui | Non | Inconnu |
|  | | |  | | | |  |  |  |
|  | | | Diabète gestationnel ? | | | | Oui | Non | Inconnu |
|  | | |  | | | |  |  |  |
|  | | | Prééclampsie ? | | | | Oui | Non | Inconnu |
|  | | | | | | | | | |
|  | | Hypertension lors de la grossesse ?  ………………………………………………………………………………. | | | | Oui | | Non | Inconnu |
|  | | | | | | | | | |
| **A18.** Antécédents familiaux d’anomalies congénitales : | | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | | |
|  | **Antécédents d’anomalies congénitales liés** | | | | **Si oui, précisez les anomalies congénitales et le lien de parenté avec la patiente *(ex : tante, cousine, etc.)* le cas échéant** | | | | |
|  | À la patiente  *(lors d’une* ***précédente*** *grossesse)* | | | Oui  Non  Inconnu |  | | | | |
|  | Du côté maternel de la famille | | | Oui  Non  Inconnu |  | | | | |
|  | Du côté paternel de la famille | | | Oui  Non  Inconnu |  | | | | |
|  | Au père *(lors* ***d’autres*** *grossesses)* | | | Oui  Non  Inconnu |  | | | | |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Section B : Remplissez cette section à l’issue de la grossesse | | | | | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | | | | | |
| **B1.** Date de fin de grossesse : **JJ / mmm / AA** | | | | | | | | | | | | |
| **B2.** Âge gestationnel à l’issue de la grossesse : | | | | |  |  | semaines | |  |  | jours | |
|  | | | | | | | | | | | | |
| **B3.** Issue de la grossesse : | | | | | | | | | | | | |
|  | | | | | | | | | | | | |
|  | **Issue** | **Lien avec le produit UCB** | **Type de travail** | | | | | **Type d’accouchement** | | | | |
|  | Naissance vivante/Nouveau-né *(remplissez également la section C)* |  | Déclenché  Spontané | | | | | Vaginal  Césarienne demandée par la mère  Césarienne médicalement programmée  nécessaire  Césarienne en urgence  Césarienne non spécifiée  Inconnu | | | | |
|  | Mortinatalité/Mort-né | Lié  Non lié  Inconnu | Déclenché  Spontané | | | | | Vaginal  Césarienne demandée par la mère  Césarienne médicalement programmée  nécessaire  Césarienne en urgence  Césarienne non spécifiée  Inconnu | | | | |
|  | Avortement spontané ou fausse couche | Lié  Non lié  Inconnu |  | | | | |  | | | | |
|  | Interruption volontaire de grossesse/avortement | Lié  Non lié  Inconnu |  | | | | |  | | | | |
|  | Interruption de grossesse pour raison médicale, précisez :  Grossesse extra-  utérine  Grossesse môlaire  Autre, veuillez  préciser : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | Lié  Non lié  Inconnu |  | | | | |  | | | | |
|  | Si l’issue de grossesse a été un avortement spontané, une fausse couche, une interruption volontaire, un avortement programmé ou une interruption pour raison médicale, veuillez fournir les informations ci-dessous : | | | | | | | | | | | |
|  | Des anomalies fœtales ont-elles été observées ? | Oui  Non  Inconnu | | Si oui, veuillez indiquer les éléments découverts : | | | | | | | | Lié  Non lié  Inconnu |
|  | Un test pathologique ou génétique a-t-il été effectué ? | Oui  Non  Inconnu | | Si oui, veuillez indiquer les éléments découverts : | | | | | | | | Lié  Non lié  Inconnu |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **B4.** Pendant la grossesse, la patiente a-t-elle reçu les diagnostics suivants ? | | | | |
|  | **Maladie/problème** | **Diagnostiqué(e)** | **Date de survenue**  *OU référence temporelle*  *(*ex : âge à la date de survenue, pendant le 3e trimestre, à partir de la XXXe semaine de grossesse, etc.) | **Date de fin ou en cours** | **Lien avec le produit UCB** |
|  | Dépression | Oui  Non  Inconnu | **JJ / mmm / AA**  --------------------- | **JJ / mmm / AA**  En cours | Lié  Non lié  Inconnu |
|  | Hyperémèse gravidique modérée à sévère | Oui  Non  Inconnu | **JJ / mmm / AA**  --------------------- | **JJ / mmm / AA**  En cours | Lié  Non lié  Inconnu |
|  | Diabète gestationnel | Oui  Non  Inconnu | **JJ / mmm / AA**  --------------------- | **JJ / mmm / AA**  En cours | Lié  Non lié  Inconnu |
|  | Hypo/hyperthyroïdie  Veuillez préciser : | Oui  Non  Inconnu | **JJ / mmm / AA**  --------------------- | **JJ / mmm / AA**  En cours | Lié  Non lié  Inconnu |
|  | Prééclampsie | Oui  Non  Inconnu | **JJ / mmm / AA**  --------------------- | **JJ / mmm / AA**  En cours | Lié  Non lié  Inconnu |
|  | Éclampsie | Oui  Non  Inconnu | **JJ / mmm / AA**  --------------------- | **JJ / mmm / AA**  En cours | Lié  Non lié  Inconnu |
|  | Insuffisance cervicale | Oui  Non  Inconnu | **JJ / mmm / AA**  --------------------- | **JJ / mmm / AA**  En cours | Lié  Non lié  Inconnu |
|  | Travail prématuré | Oui  Non  Inconnu | **JJ / mmm / AA**  --------------------- | **JJ / mmm / AA**  En cours | Lié  Non lié  Inconnu |
|  | Rupture prématurée des membranes | Oui  Non  Inconnu | **JJ / mmm / AA**  --------------------- | **JJ / mmm / AA**  En cours | Lié  Non lié  Inconnu |
|  | Anomalie placentaire *(ex : placenta accréta,*  *placenta prævia)*  Veuillez préciser : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | Oui  Non  Inconnu | **JJ / mmm / AA**  --------------------- | **JJ / mmm / AA**  En cours | Lié  Non lié  Inconnu |
|  | Liquide amniotique anormal *(ex : hydramnios, oligohydramnios)*  Veuillez préciser : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | Oui  Non  Inconnu | **JJ / mmm / AA**  --------------------- | **JJ / mmm / AA**  En cours | Lié  Non lié  Inconnu |
|  | Autre (veuillez préciser) : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | Oui  Non  Inconnu | **JJ / mmm / AA**  --------------------- | **JJ / mmm / AA**  En cours | Lié  Non lié  Inconnu |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | --- | | **B5.** Pendant la grossesse, le fœtus a-t-il présenté les problèmes suivants ? | | | | | | |  |  | | | | | |  | **Maladie/problème** | **Diagnostiqué(e)** | **Date de survenue**  *OU référence temporelle*  *(*ex : âge au moment de la survenue) | **Date de fin *ou* en cours** | **Lien avec le produit UCB** | |  | Petit pour l’âge gestationnel | Oui  Non  Inconnu | **JJ / mmm / AA**  --------------------- | **JJ / mmm / AA**  En cours | Lié  Non lié  Inconnu | |  | Retard de croissance intra-utérin | Oui  Non  Inconnu | **JJ / mmm / AA**    --------------------- | **JJ / mmm / AA**  En cours | Lié  Non lié  Inconnu | |  | Souffrance fœtale | Oui  Non  Inconnu | **JJ / mmm / AA**    --------------------- | **JJ / mmm / AA**  En cours | Lié  Non lié  Inconnu | |  | Autre (veuillez préciser) : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | Oui  Non  Inconnu | **JJ / mmm / AA**  --------------------- | **JJ / mmm / AA**  En cours | Lié  Non lié  Inconnu | | | | | | | | |
|  | | | | | | | |
|  | | | | | | | |
| **Section C : Remplissez cette section si la patiente a accouchée d’un ou plusieurs nouveau(x) né(s)** | | | | | | | |
| *(Remarque : en cas de naissance multiple, inscrivez les informations relatives à chaque nourrisson supplémentaire dans les marges)* | | | | | | | |
|  |  | |  | | | | |
| **C1.** Poids du nourrisson à la naissance : **.** | g | |  | | | | |
|  |  | |  | | | | |
| **C2.** Taille du nourrisson à la naissance : **.** | cm | |  | | | | |
|  |  | |  | | | | |
| **C3.** Sexe du nourrisson :  Masculin  Féminin | | | | | | | |
|  | | | | | | | |
| **C4**. Indice d’APGAR à 1 min…………………. 5 min…………………..10 min………..…………. | | | | | | | |
| **C5.** La mère a-t-elle allaité le nourrisson depuis la naissance ?  Oui  Non  Si **oui**, veuillez fournir plus d’informations dans le formulaire relatif à l’allaitement destiné au professionnel de santé | | | | | | | |
|  | | | | | | | |
| **C6.** Le nourrisson a-t-il reçu l’un des diagnostics suivants ? | | | | | | | |
| 1. **Retard de croissance (staturo-pondéral)**  Oui  Non  Inconnu | | | | | | | |
| Si oui, veuillez en préciser la cause connue ou présumée :  ………………………………………………………………………………………………………………………………………  Âge au moment du diagnostic : ……… jours …………… semaines ………… mois  Informations complémentaires : …………………………………………………………………………….…………………………… | | | | | | | |
| Lien avec le produit UCB : | | Lié | Non lié | Inconnu | | | |
| 1. Retard du développement  Oui  Non  Inconnu   Si oui, veuillez préciser le diagnostic, le type de retard et la cause connue ou présumée :  ………………………………………………………………………………………………………………………………………  Âge au moment du diagnostic : ……… jours …………… semaines ………… mois.  Informations complémentaires : ……………………………………………………………………………. | | | | | | | |
| Lien avec le produit UCB : | | Lié | Non lié | Inconnu | | | |
| 1. Anomalie congénitale  Oui  Non  Inconnu   Si oui, veuillez préciser : ……………………………………………………………………………………………………  Diagnostic : ……………………………………………………………………………………….  Âge au moment du diagnostic : ……… jours …………… semaines ………… mois  Informations complémentaires : ……………………………………………………………………………. | | | | | | | |
| Lien avec le produit UCB : | | Lié | Non lié | | Inconnu | | |
|  | | | | | | | |
| **C7.** Le nourrisson a-t-il été admis dans une unité de soins intensifs ou une unité néonatale de soins spéciaux depuis sa naissance ? | | | Oui | Non | | | Inconnu |
|  | | |  |  | |  | |
| **Si** **oui**, veuillezpréciser**:**  Motif de l’admission : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | | | | | | | |
|  | | |  |  | | | |
| Lien avec le produit UCB : | | Lié | Non lié | Inconnu | | | |

|  |
| --- |
|  |
| **Section D : Destinée uniquement aux patientes atteintes d’épilepsie** |
|  |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **D1**. La patiente a-t-elle présenté une dégradation du contrôle de ses crises au cours de sa grossesse ? | | Oui | Non | Inconnu |
|  | |  |  |  |
| **D2. Si oui**, la patiente prenait-elle bien son traitement antiépileptique comme prescrit ? | | Oui | Non | Inconnu |
| **D3**. La patiente a-t-elle présenté des crises d’épilepsie généralisées au cours de sa grossesse ?    **Si oui**, combien et quand (1er, 2e, 3e trimestre) ? | | Oui | Non | Inconnu |
| **D4.** Aucours de quel trimestre la patiente a-t-elle observé une dégradation du contrôle de ses crises ? | 1er | 2e | 3e Inconnu | |
|  |  |  |  | |
| **D5.** Les concentrations médicamenteuses sériques des antiépileptiques ont-elles été analysées ? | | Oui | Non | Inconnu |
|  | |  |  |  |
| **Si oui**, veuillez préciser : Concentrations médicamenteuses (indiquez les unités) : | | | | |

Veuillez noter que conformément aux procédures UCB, des informations sur les bébés nés après une exposition à un produit UCB pendant la grossesse sont recueillies jusqu’à un an après l’accouchement.

Vous recevrez donc un questionnaire de suivi dans un an environ.

Vos données personnelles sont traitées conformément aux réglementations applicables en matière de confidentialité des données. Pour plus d’informations, consultez la politique de confidentialité relative à la pharmacovigilance d’UCB à l’adresse [https://www.ucb.com/Pharmacovigilance-privacy-policy](https://eur02.safelinks.protection.outlook.com/?url=https%3A%2F%2Fwww.ucb.com%2FPharmacovigilance-privacy-policy&data=04%7C01%7CMaeva.SOREZ%40ucb.com%7C8d242a6f949c43fd3d2d08d9c3ce4ec2%7C237582ad3eab4d44868806ca9f2e613b%7C0%7C0%7C637756113113119572%7CUnknown%7CTWFpbGZsb3d8eyJWIjoiMC4wLjAwMDAiLCJQIjoiV2luMzIiLCJBTiI6Ik1haWwiLCJXVCI6Mn0%3D%7C3000&sdata=1Nx9tLaoEV6CSqOy5kCDW7QTZPoPP3do0tGiDfLMHQI%3D&reserved=0)

**Formulaire à remplir par le prescripteur et à envoyer au département de pharmacovigilance d'UCB Pharma SA à l'adresse électronique suivante : pharmacovigilance-fr@ucb.com dans les 24 heures suivant la connaissance de l'effet indésirable.**

1. Rôle des différents acteurs

## Rôle des professionnels de santé

### 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](#Annexe_4) 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](#Annexe_5) 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.

### 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](#Annexe_5) 4.

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

## 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)](#Annexe_4) ;
* informe les professionnels de santé de tout effet indésirable ou le déclare lui-même sur le portail de signalement :<https://signalement.social-sante.gouv.fr.>

## 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 1ere 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

## 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.

## Rôle du CRPV en charge du suivi du médicament en AAC (*à supprimer si pas de CRPV)*

Le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) désigné en 1ère 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.

1. Documents d’information à destination des patients avant toute prescription d’un médicament en autorisation d’accès compassionnel : doxecitine et doxribtimine

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_traitement_données).

|  |
| --- |
| **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 doxecitine et doxribtimine 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’examens 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.

Doxecitine et doxribtimine sera fourni sous forme de poudre blanche, à reconstituer dans de l'eau pour une administration par voie orale ou par l'intermédiaire d'une sonde d'alimentation entérale.

Doxecitine et doxribtimine est conditionné dans un sachet unique contenant 4,0 g (2,0 g de doxecitine et 2,0 g de doxribtimine) dans un mélange 1:1. La dose est déterminée par le médecin traitant en fonction du poids du patient.

Doxecitine et doxribtimine doit être conservé à température ambiante (15°C-25°C). Les solutions de dosage reconstituées doivent être conservées à l'écart des matières incompatibles telles que les agents oxydants. Les solutions de dosage reconstituées peuvent être conservées jusqu'à 24 heures à température ambiante ou au réfrigérateur (2° à 8°C) et doivent être administrées conformément aux instructions de dosage, trois fois par jour. Après 24 heures, les solutions de dosage reconstituées restantes doivent être jetées.

Ne prenez pas doxecitine et doxribtimine si vous êtes allergique au doxecitine, et doxribtimine ou à l’un des autres ingrédients de ce médicament.

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre d’autres médicaments.

Doxecitine et doxribtimine doit uniquement être mélangé avec de l’eau. Ne préparez pas directement la poudre avec de la nourriture ou d’autres liquides.

Si vous êtes une femme susceptible de devenir enceinte, vous :

* + - devrez effectuer un test de grossesse avant de commencer le traitement,
    - devez utiliser une contraception efficace, et
    - devez signaler toute grossesse rapidement.

Si vous êtes un homme sexuellement actif, vous devez assurer une contraception efficace pour vos partenaires afin d’éviter les risques potentiels pour le fœtus.

Si vous devenez enceinte pendant la période de traitement, une communication rapide avec votre médecin est nécessaire. Il existe des préoccupations concernant les risques fœtaux inconnus et les effets à long terme. L’allaitement n’est pas recommandé pendant le traitement.

Doxecitine et doxribtimine n’est pas susceptible d’affecter votre capacité à conduire et à utiliser des machines.

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets secondaires, bien que tout le monde ne les ressente pas.

Très courants (peuvent affecter plus d’1 personne sur 10) :

• diarrhée

• vomissements

• douleur abdominale

• douleur abdominale haute

• augmentation des taux d’enzymes hépatiques dans le sang

Si vous ressentez des effets secondaires, veuillez les signaler à votre médecin.

Ce médicament contient une substance appelée α-OH-TMD, formée lors du processus de fabrication de la molécule doxribtimine (un des principes actifs du médicament). D’après des études réalisées chez l’animal, cette substance est mutagène, c’est-à-dire qu’elle peut provoquer des changements cellulaires. Toutefois, le risque de survenue de cancer est inconnu. En effet, lorsque le médicament a été testé chez les animaux à des doses supérieures à celles de votre traitement, et que l’α-OH-TMD était présent, aucun cas de cancer n’a été rapporté chez les animaux. Une des raisons possibles de l’absence d’effets indésirables chez les animaux est que l’α-OH-TMD n’était pas pris seul, mais avec doxecitine et doxribtimine. Pour cette raison, l’α-OH-TMD est moins susceptible de provoquer des effets indésirables chez l’homme. De même, à ce jour, aucun cas de cancer n’a été signalé chez les personnes prenant ce médicament. Ce risque est donc extrêmement faible.

**Pour plus d’informations, veuillez consulter votre médecin ou contacter UCB Cares France**.

**Fournitures nécessaires pour mélanger la dose de doxecitine et doxribtimine en poudre pour solution orale :**

-Eau

-Doxecitine et doxribtimine 4 g FDC sachets nécessaires à la préparation d'une solution pour 3 doses

-Bouteille d'eau à large ouverture

-Gobelet ou cylindre pour mesurer l'eau

-Seringue orale

-Ciseaux (recommandé)

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| Étape 1 : Trouvez une surface de travail propre et plane. |  |
| Étape 2 : Placez la bouteille d'eau à large ouverture, la cuillère, la seringue (si nécessaire) et un bécher ou un cylindre vide sur votre surface de travail propre et plane (voir figure A). | **Figure A** |
| Étape 3 : Mesurez le volume prescrit d'eau à l'aide du bécher ou de l'éprouvette, conformément aux instructions de votre médecin. Vérifiez que la quantité de liquide correspond à celle indiquée par votre médecin (voir figure B). | **Figure B** |
| Étape 4 : Versez un volume mesuré d'eau dans la bouteille d'eau (voir figure C). | **Figure C** |
| Étape 5 : Ouvrez le(s) paquet(s) de doxecitine et doxribtimine en poudre en pliant et en déchirant ou en coupant le long de la ligne pointillée sur la partie supérieure du(des) paquet(s). Vous pouvez également utiliser des ciseaux pour ouvrir la partie supérieure du/des sachet(s). N'ouvrez le(s) paquet(s) que lorsque vous êtes prêt à l'utiliser.  Videz la totalité du contenu du ou des sachets de doxecitine et doxribtimine dans le flacon contenant de l'eau (figure D). | **Figure D** |
| Étape 6 : Fixez le couvercle de la bouteille d'eau. Agiter le mélange jusqu'à ce que toute la poudre soit dissoute (voir figure E). Il peut rester des particules après le mélange avec l'eau.  Si vous utilisez une seringue pour l'alimentation par voie orale ou entérale, passez aux étapes 8 à 10.  Si vous utilisez un bécher, suivez l'étape 7. | **Figure E** |
| Étape 7 : Si vous utilisez un bécher pour boire le mélange de doxecitine et doxribtimine, versez le mélange du flacon d'eau dans le bécher pour qu'il corresponde au volume prescrit par votre médecin. Vérifiez que la quantité de médicament dans le bécher correspond à la quantité de mélange prescrite par votre médecin. |  |
| Étape 8 : Si vous utilisez un bécher, buvez avec précaution le mélange mesuré dans le bécher (figure F).  Passez à l'étape 11.  Si vous utilisez une seringue pour mesurer et prendre le mélange de doxecitine et doxribtimine, versez le mélange du flacon d'eau dans le bécher pour qu'il corresponde au volume prescrit par votre médecin. Vérifiez que la quantité de médicament dans le bécher correspond à la quantité de mélange prescrite par votre médecin (figure H).  Placez l'embout de la seringue dans le liquide contenu dans le bécher. Tirez sur le piston pour aspirer la quantité de mélange prescrite par votre médecin (voir figure G). | **Figure F**    **Figure G** |
| Étape 9 : Sortez la seringue du bécher. Tournez soigneusement la seringue de façon à ce que l'embout pointe vers le haut. Vérifiez que la quantité de médicament dans la seringue orale correspond à la quantité de mélange prescrite par votre médecin (voir figure H). | **Figure H** |
| Étape 10 :  ORAL  Placez l'embout de la seringue dans la bouche. Dirigez l'embout de la seringue vers l'une ou l'autre des joues (voir figure I). Appuyez lentement sur le piston, une petite quantité à la fois, jusqu'à ce que tout le mélange contenu dans la seringue soit administré.  Cette étape peut être répétée plusieurs fois jusqu'à ce que la totalité du volume prescrit soit prise. Veillez à remuer le mélange à chaque fois avant de l'introduire dans la seringue.    Figure I | **Sonde d'alimentation entérale**  Pour l'administration par sonde d'alimentation entérale :  - Doxecitine et doxribtimine ne doit pas être mélangé à une formule entérale (solution d'alimentation).  -Si le patient est porteur d'une sonde de jéjunostomie, veuillez contacter votre site d'étude pour obtenir des instructions supplémentaires sur le dosage.  Rincer la tubulure avec de l'eau (5-10 ml pour les enfants et 15-30 ml pour les adultes).  Placez l'extrémité de la seringue dans l'orifice de la sonde d'alimentation entérale. Appuyez lentement sur le piston, une petite quantité à la fois, jusqu'à ce que la totalité du mélange contenu dans la seringue soit administrée (figure J).  Cette étape peut être répétée plusieurs fois jusqu'à ce que la totalité du volume prescrit soit prélevée.  Veillez à remuer le mélange à chaque fois avant de l'introduire dans la seringue.    **Figure J**  Après avoir terminé l'administration du médicament, rincez la tubulure avec de l'eau (5-10 ml pour les enfants et 15-30 ml pour les adultes). |
| Étape 11 :  Verser tout le mélange restant du bécher dans la bouteille d'eau pour une utilisation ultérieure (figure K). | **Figure K** |
| Étape 12 :  À la fin de la journée, jetez toute solution de dosage restante. Ne conservez pas la solution de dosage pour un usage ultérieur.  Retirez le piston du corps de la seringue. Lavez la seringue à l'eau chaude et séchez-la à l'air libre. Lorsque la seringue est sèche, remettez le piston dans le corps de la seringue. Conservez la seringue pour la prochaine utilisation. Lavez la bouteille d'eau, le cylindre et le bécher à l'eau chaude et séchez-les à l'air libre. Conservez tout le matériel pour la prochaine utilisation. | |

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 : <https://signalement.social-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 ».](#Note_traitement_données)

Pour en savoir plus

* Protocole d’utilisation thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP) de votre médicament, [Liste des spécialités en accès dérogatoire - MT-1621 - ANSM](https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/mt-1621)
* 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.

*Associations de patients :*

*- A.M.M.I – Lutter contre les maladies mitochondriales*

*- AFM Téléthon*

Ce document a été élaboré par l’Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, en collaboration avec le laboratoire [UCB Pharma] et les membres d’associations de patients

**Note d’information destinée au prescripteur**

1. **Denomination du medicament**

Doxecitine et doxribtimine, Poudre pour solution orale

1. **Composition qualitative et quantitative**

Sachet de 4g [2g doxecitine + 2g doxribtimine].

Excipients : silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium

1. **Forme pharmaceutique**

Poudre pour solution orale

1. **Donnees cliniques**
   1. **Indication thérapeutique**

Doxecitine et doxribtimine a été développé pour le traitement des patients pédiatriques et adultes présentant un déficit en thymidine kinase 2 (TK2d) et dont l'âge d'apparition des symptômes est inférieur ou égal à 12 ans.

Dans le cadre de cet AAC, toute demande d'accès compassionnel au traitement doit être validée par une réunion de concertation pluridisciplinaire dans un centre de référence ou de compétence du réseau FILNEMUS (y compris les réseaux Carammel ou Calisson).

* 1. **Posologie et mode d’administration**

Le produit pharmaceutique se présente sous la forme d'un mélange 1:1 de doxecitine (2 g) et de doxribtimine (2 g) dans un seul sachet laminé de 4 g. La concentration de la solution de dosage après reconstitution est de 50 mg/mL (nominal) de chaque molécule pharmaceutique active. Le produit pharmaceutique est reconstitué dans de l'eau avant d'être administré. Doxecitine et doxribtimine est administré par voie orale ou par sonde entérale.

Le produit pharmaceutique doit être pris avec de la nourriture. De plus amples détails sur la reconstitution du produit pharmaceutique et le dosage en fonction du poids sont inclus dans les instructions de dosage du médicament fournies aux sites cliniques et brièvement décrites ci-dessous.

La dose initiale recommandée est de 260mg/kg/jour (130mg/kg/jour de doxecitine et 130mg/kg/jour de doxribtimine), augmentée jusqu'à une dose d'entretien de 800mg/kg/jour (400mg/kg/jour de doxecitine et 400mg/kg/jour de doxribtimine) avec une dose intermédiaire de 520mg/kg/jour (260mg/kg/jour de doxecitine et 260mg/kg/jour de doxribtimine).

Toutes les doses sont administrées 3 fois par jour avec de la nourriture à environ 6 heures ±2 heures d'intervalle. Un minimum de 2 semaines est recommandé avant de passer à la dose suivante. Au cours de l’instauration de la dose, celle-ci peut être augmentée ou diminuée en fonction de la tolérance des participants à l'étude.

Les doses sont préparées en mesurant la quantité requise de solvant (eau) avec le nombre prescrit de sachets de médicament dans le flacon mélangeur. Le système est utilisé pour mélanger un volume de solution pour une journée entière, qui est pris en 3 doses égales au cours de la journée. Toute solution restante est jetée, le flacon est lavé à la fin de la journée et une nouvelle solution est préparée chaque jour.

**Stabilité, stockage et manipulation**

Doxecitine et doxribtimine doit être conservé à température ambiante. Les solutions de dosage reconstituées doivent être conservées à l'écart des matières incompatibles telles que les agents oxydants. Les solutions reconstituées peuvent être utilisées pendant 24 heures et peuvent être conservées au réfrigérateur ou à température ambiante.

La solution de dosage doit être prise conformément aux instructions de dosage.

Après 24 heures, les solutions de dosage reconstituées restantes doivent être jetées.

**Populations particulières**

Il existe des données limitées sur la pharmacocinétique, la sécurité et l'efficacité de doxecitine et doxribtimine chez les participants à l'étude âgés de 65 ans et plus.

Il n'y a pas d'expérience de l'utilisation de doxecitine et doxribtimine chez les patients atteints de TK2d qui présentent une altération de la fonction rénale. Les expositions systémiques au dC et au dT après l'administration d'une dose unique de doxecitine et doxribtimine sont significativement augmentées chez les volontaires adultes présentant une insuffisance rénale modérée (eGFR ≥30 et ≤59mL/min/1,73m2 selon MDRD [Modification of diet in renal disease en anglais]) ou sévère (eGFR ≥15 et ≤29mL/min/1,73m2 selon MDRD) par rapport à des participants à l'étude témoins sains appariés présentant une fonction rénale normale (MT-1621-106). Les patients atteints de TK2d dont la fonction rénale est altérée n'ont pas été spécifiquement exclus des études cliniques portant sur les nucléos(t)ides constitutifs de doxecitine et doxribtimine. Les patients atteints d'insuffisance rénale auxquels on administre doxecitine et doxribtimine doivent faire l'objet d'une surveillance particulière. Les risques potentiels associés à un traitement à long terme par doxecitine et doxribtimine chez les patients souffrant d'insuffisance rénale restent inconnus.

L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de doxecitine et doxribtimine n'est pas connu. Il n'y a pas d'expérience de l'utilisation de doxecitine et doxribtimine chez les patients atteints de TK2d qui ont une fonction hépatique altérée. Les patients présentant des transaminases élevées et/ou une insuffisance hépatique passée ou présente doivent être évalués avec soin avant l'instauration du traitement.

* 1. **Contre-indications**

Aucune.

* 1. **Précautions particulières et précautions d'emploi**

Les précautions particulières associées au traitement par doxecitine et doxribtimine sont décrites ci-dessous. Se référer au(x) protocole(s) des études cliniques pour les recommandations spécifiques aux études.

**Elévation des transaminases :**

Bien que les élévations dans les tests de la fonction hépatique puissent être liées au TK2d, d'autres causes possibles de lésions hépatiques doivent être évaluées avant le traitement par doxecitine et doxribtimine. En particulier, le rapport bénéfice/risque doit être pris en compte chez les patients présentant une altération de la fonction d'excrétion de la bilirubine ou de synthèse des protéines, en raison du risque potentiel accru de lésions hépatiques induites par le médicament.

Dans l'étude MT-1621-101, 2 participants ont interrompu le traitement en raison d'anomalies des tests de la fonction hépatique.

Les transaminases doivent être étroitement surveillées pendant l'initiation du traitement par doxecitine et doxribtimine et périodiquement par la suite. Conformément aux recommandations générales concernant la surveillance des lésions hépatiques d'origine médicamenteuse, doxecitine et doxribtimine doit être interrompu si l'un des critères suivants est rempli (FDA Drug-Induced Liver Injury Guidance) :

- ALAT ou ASAT >8×LSN (Limite Supérieure Normale)

- ALAT ou ASAT >5× LSN pendant plus de 2 semaines

- ALAT ou ASAT >3× LSN et (bilirubine totale sérique >2×LSN ou temps de prothrombine plasmatique ou son INR (International Normalized Ratio) >1,5)

- ALAT ou ASAT >3×LSN avec apparition de fatigue, nausées, vomissements, douleur ou sensibilité du quadrant supérieur droit, fièvre, éruption cutanée et/ou éosinophilie (>5%).

Les participants à l'étude qui répondent à ces critères d'arrêt doivent être évalués de manière appropriée, et si une causalité alternative au traitement par doxecitine et doxribtimine est identifiée, une nouvelle administration de doxecitine et de doxribtimine doit être envisagée.

**Diarrhées** :

La diarrhée a été signalée comme un effet indésirable lié au traitement fréquent et semble être liée à la dose. La majorité des cas de diarrhée était de sévérité légère à modérée, est survenue principalement au début du traitement et était généralement autolimitée ou s’est améliorée avec une réduction de la dose et une durée de traitement plus longue à une dose plus faible avant de revenir à la dose d'entretien. Un traitement symptomatique à l'aide d'agents antidiarrhéiques (anti motilité) pourrait être envisagé, en évaluant les avantages et les risques pour chaque patient (par exemple, dans la population pédiatrique).

* 1. **Interactions médicamenteuses**

Les interactions médicamenteuses de doxecitine et doxribtimine n'ont pas été formellement étudiées chez l'homme.

D'après les tests in vitro, le risque d'interactions médicamenteuses est faible. Les études in vitro indiquent que doxecitine et doxribtimine n'induit pas et n'inhibe pas les isoenzymes CYP et qu'il n’est pas métabolisé par les principales isoenzymes CYP à des concentrations plasmatiques cliniquement pertinentes. Un mélange 1:1 en concentration de doxecitine et doxribtimine n'était pas un substrat pour BCRP, OAT1, OAT3 ou OCT2 in vitro, mais était un substrat de la P-gp. La pharmacocinétique de la doxecitine et doxribtimine peut être affectée en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs ou d'inducteurs de la P-gp.

* 1. **Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement**

L'effet des nucléos(t)ides de pyrimidine sur la grossesse et l’allaitement n'a pas été évalué chez l'Homme. Les nucléosides pyrimidiques endogènes sont transportés à travers le placenta par les transporteurs de nucléosides placentaires afin de répondre aux besoins du fœtus en nucléosides (Knipp et al, 1999). Les données animales chez le rat et le lapin n'indiquent pas d'événements liés au développement lorsque le poids corporel de la mère est maintenu.

La décision concernant l'utilisation potentielle de doxecitine et doxribtimine lors de la planification et pendant la grossesse doit être prise sur une base individuelle, en tenant compte de l'impact de la maladie sur la femme et sa grossesse, ainsi que de l'incertitude concernant l'effet potentiel de doxecitine et doxribtimine sur le fœtus.

Bien que l'on ne sache pas si doxecitine et doxribtimine exogène est excrété dans le lait humain, les nucléosides et nucléotides pyrimidiques sont présents naturellement dans le lait humain. On peut donc s'attendre à ce qu'un bébé soit exposé à doxecitine et doxribtimine pendant l'allaitement.

Une décision doit être prise quant à l'interruption de l'allaitement ou du traitement par doxecitine et doxribtimine en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant, ainsi que de tout effet indésirable potentiel, et du bénéfice du traitement pour la femme en fonction de son état sous-jacent.

* 1. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Doxecitine et doxribtimine n’est pas susceptible d’affecter la capacité à conduire et à utiliser des machines.

* 1. **Effets indésirables**
     1. **Aperçu des effets indésirables signalés avec doxecitine et doxribtimine chez l'homme**

Un effet indésirable est une réaction nocive et non intentionnelle à un médicament expérimental, lié à toute dose administrée, qui entraîne un événement indésirable. Cela suggère une possibilité raisonnable de relation de cause à effet entre l'événement et le médicament expérimental, tel que déterminé par UCB.

Les effets indésirables identifiés à la suite d'un examen médical des preuves disponibles, y compris la plausibilité biologique et les données de sécurité recueillies dans le cadre du programme de développement de doxecitine et doxribtimine au cutoff clinique du 19 octobre 2023 des études MT- 1621-101 et TK0102, sont présentés dans le tableau 4-1. Les données cliniques reçues pour TK0102 entre le 19 octobre 2023 et le 9 janvier 2024 n'ont pas d'incidence sur la liste des effets indésirables présentée ci-dessous.

**Tableau 4-1 : Effets indésirables signalés pour doxecitine et doxribtimine dans les études cliniques MT-1621-101 et TK0102**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Incidence  Catégorie/Système  Classe d’organe | Terme préféré | Participants à l’étude ayant présenté des effets indésirables a (N=50)  n (%) | Participants à l’étude ayant présenté des effets indésirables fatals (nb) |
| Troubles gastro-intestinaux | | | |
| Très fréquent (≥10%) | Diarrhée | 43 (86) | 0 |
| Vomissements | 14 (28) | 0 |
| Douleur abdominale | 10 (20) | 0 |
| Douleur abdominale supérieure | 5 (10) | 0 |
| Investigations | | | |
| Très fréquent (≥10%) | Augmentation de l’alanine aminotransférase | 14 (28) | 0 |
| Augmentation de l’aspartate aminotransférase | 11 (22) | 0 |

Remarque : Les termes de la Classe d’organe et les Termes préférés sont basés sur la version 24.0 du MedDRA (Dictionnaire médical pour les activités réglementaires).

a. Le nombre et le pourcentage des participants à l’étude sont estimés en fonction de l’ensemble des événements indésirables rapportés correspondant au **Terme préféré,** indépendamment de la relation avec le **Produit médicamenteux expérimental** déterminée par UCB et de l’évaluation de la relation par l’investigateur.

b. Les catégories d’incidence ne s’appliquent pas aux estimations des **effets indésirables mortels**.

* + 1. **Description des effets indésirables sélectionnés**
    - **Augmentation des transaminases**

Des élévations des taux d'ALAT et d'ASAT ont été fréquemment signalées parmi les participants atteints de TK2d traités dans les études cliniques de phase 2 MT-1621-101 et TK0102. La majorité des participants n'a pas eu de changements cliniquement significatifs dans les enzymes hépatiques au cours du temps après le traitement (14 [28%] des participants à l’essai présentaient une augmentation de l'ALAT et 11 [22 %] une augmentation de l'ASAT) (tableau 4-1). Dans les deux études, la plupart des participants n'ont pas eu de modifications de leur bilan d'enzymes hépatiques après traitement par rapport à leur niveau initial. Chez les participants qui ont présenté une élévation des enzymes hépatiques après le traitement, cette élévation a été asymptomatique et sans gravité. La plupart des élévations des transaminases étaient d’intensité légère, généralement ≤3×LSN, transitoire, non associée à une élévation concomitante de la bilirubine totale, et ne limitaient pas la prise du traitement. Il n'y avait pas de tendance dans le délai d'apparition des troubles de la fonction hépatique observés.

Aucune des augmentations observées dans les bilans de la fonction hépatique n'a été associée à des troubles hépatiques cliniquement confirmés. Les patients atteints de TK2d peuvent toutefois présenter des élévations préexistantes des enzymes hépatiques à des degrés variés (Berardo et al, 2022 ; Wang et al, 2018, Section 6), et des effets d’exacerbations d'importance clinique potentiellement liés au traitement, bien qu'ils n'aient pas été observés dans les études cliniques, ne peuvent pas être totalement exclus à ce jour.

Du point de vue du mécanisme d’action, il n'y a pas de lien évident entre doxecitine et doxribtimine et l’élévation des enzymes hépatiques.

* + - **Troubles gastro-intestinaux**

Des troubles gastro-intestinaux tels que les diarrhées, les vomissements et les douleurs abdominales (y compris les douleurs abdominales supérieures) ont été identifiés comme des effets indésirables pour doxecitine et doxribtimine (voir Tableau 4-1). La majorité des cas de diarrhée étaient d'une gravité légère à modérée et étaient généralement autolimités ou améliorés par une réduction de la dose et une durée de traitement plus longue à une dose plus faible avant de revenir à la dose d'entretien.

Les diarrhées ne semblent pas être associées à une perte de poids. La pathogénèse de ces événements est inconnue. La majorité des cas de vomissements dans les études cliniques, ont été d'intensité légère et autolimités ou se sont améliorés avec une réduction de la dose. Les cas de douleurs abdominales (y compris les douleurs abdominales supérieures) ont été classifiés d’intensité légère à sévère. La majorité des événements ont été autolimités.

* **Immunogénicité**

La dC et la dT étant des substances endogènes, doxecitine et doxribtimine n’est pas considéré comme susceptible d'être immunogène.

* **Carcinogenèse , mutagenèse, altération de la fertilité**

Le potentiel cancérigène de doxecitine et doxribtimine n'a pas été testé. Doxecitine et doxribtimine est négatif dans le test de mutagenèse inverse in vitro (Ames) (MT1621-19-017). Doxecitine et doxribtimine a provoqué des augmentations liées à la dose de la proportion de métaphases aberrantes lors du traitement de 24 heures en l'absence de S9, probablement en raison d'un déséquilibre des pools de nucléotides car les cellules stimulées par les mitogènes ont régulé à la hausse les sites de liaison des transporteurs de nucléosides. Il n'y a pas de preuve de formation de micronoyaux in vivo, là où la régulation des concentrations cellulaires est en place. L'étude de toxicité/TK à doses répétées de 26 semaines chez des rats juvéniles n'a pas mis en évidence de formation de tumeurs. En outre, le dC et le dT (les composants de doxecitine et doxribtimine) sont des substances endogènes qui constituent 2 des 4 éléments constitutifs de l'ADN. Les études animales n'ont pas mis en évidence d'altération de la fertilité.

* 1. **Surdosage**

Des doses orales de nucléos(t)ides pyrimidiques >400mg/kg/jour n'ont pas été administrées intentionnellement à des patients atteints de TK2d. Des doses plus élevées peuvent être associées à une aggravation de la diarrhée (voir ci-dessous). Sur la base de l'expérience acquise à ce jour avec des doses plus faibles, ces symptômes devraient être spontanément résolus et réversibles avec une diminution de la dose et/ou l'arrêt du traitement. Une prise en charge symptomatique peut être nécessaire.

Deux cas de surdosage accidentel ont été signalés. Un patient des programmes d’accès dérogatoires a reçu 1200mg/kg/jour pendant 10 jours, ce qui était supérieur à la dose maximale de 800mg/kg/jour. Un participant à l'étude TK0102 a ingéré par erreur des volumes supplémentaires de solution médicamenteuse, ce qui a entraîné un surdosage de 2 % de sa dose de 800mg/kg/jour entre 0 et 15 mois, de 4 % entre 15 et 24 mois et de 2 % entre 24 et 25 mois de l'étude en cours. Il n'y a pas eu d'effets indésirables dus à ces erreurs de dosage autres qu'une aggravation de la diarrhée existante (gravité légère à modérée) chez un participant à l'étude TK0102, qui est un risque non grave connu lié à l'utilisation de doxecitine et doxribtimine (voir section 4).

Un certain nombre d'études ont examiné les effets cliniques de doses parentérales très élevées et maintenues de dC et de dT individuellement, principalement en tant que traitements expérimentaux en oncologie. La majorité de ces études portant sur des perfusions intraveineuses de doses élevées à court et à long terme (jusqu'à 300 jours) de nucléosides ont abouti à des concentrations plasmatiques de l'ordre du mM chez un total de ≥156 patients (Bhalla et al, 1988 ; Schilsky et al, 1986 ; Cowan et al, 1985 ; Leyva et al, 1984 ; Au et al, 1982 ; Blumenreich et al, 1984 ; Kufe et al, 1980 ; Chiuten et al, 1980 ; Woodcock et al, 1980 ; Howell et al, 1980 ; Zaharko et al, 1979 ; Ensminger et Frei, 1978 ; Howell et al, 1978). Les concentrations plasmatiques (Cmax, C0, Cplateau ou valeurs Css) de dT et de dC pendant ces perfusions ont dépassé la Cmax attendue de dT et de dC après l'administration orale de doxecitine et doxribtimine de plus de 133 fois et de 58 fois, respectivement. Dans une étude portant sur 80 g de dT par voie orale chez des patients cancéreux (Zaharko et al, 1979), la Cmax rapportée pour une dose unique était de 30μM, soit environ 25 fois plus élevée que la Cmax prévue à l'état d'équilibre lors d'un régime oral trois fois par jour de 133mg/kg de doxribtimine (400mg/kg/jour).

Dans les études susmentionnées rapportées dans la littérature, les administrations intraveineuses de dT aboutissant à des concentrations plasmatiques en mM ont généralement été associées à des effets indésirables tels que myélosuppression, nausées, vomissements et diarrhée, et à une toxicité pour le système nerveux central comprenant léthargie, insomnie, somnolence et hallucinations visuelles. Des cas d'hépatotoxicité et d'alopécie ont également été signalés à des concentrations plasmatiques de l'ordre du mM. Dans deux des études, des événements cardiaques ont été attribués à des volumes de perfusion élevés. Dans la première étude, qui portait sur une perfusion intraveineuse à forte dose de dT pendant plusieurs jours pour le traitement de tumeurs hématologiques et solides avancées, on a signalé une insuffisance cardiaque congestive et un œdème du pied chez 2 des 12 patients de l'étude dont les données cardiaques de base étaient inconnues, et chez 1 patient dont l'hypokaliémie a été corrigée par la supplémentation. Dans la seconde étude portant sur une perfusion intraveineuse de dT d'une durée maximale de 29 jours pour le traitement de la leucémie et du lymphome, 1 patient sur 6 a présenté une hypomagnésémie et une hypokaliémie "modérément sévères" dont l'issue est inconnue, probablement attribuables à un volume de perfusion élevé (Blumenreich et al., 1984). Compte tenu de l'exposition nettement plus élevée (> 50 fois supérieure à celle observée chez les patients atteints de TK2d recevant doxecitine et doxribtimine) et de l'état pathologique sous-jacent dans ces études oncologiques, la pertinence pour les patients atteints de TK2d recevant doxecitine et doxribtimine par voie orale n'est pas évidente.

**Abus et dépendance médicamenteuse :**

Les nucléos(t)ides pyrimidiques n'ont pas été évalués pour leur potentiel d'abus ou de dépendance. Toutefois, aucun cas d'abus ou de dépendance médicamenteuse n'a été signalé lors de l'utilisation des nucléos(t)ides pyrimidiques.

1. **Données cliniques**

Globalement, les résultats préliminaires d'efficacité montrent un bénéfice en termes de survie par rapport à la cohorte d'histoire naturelle, mais aussi en termes de stabilisation de la progression de la maladie ou, dans certains cas, d'amélioration par le biais d'évaluations cliniques de la fonction motrice, y compris les étapes motrices du développement mais aussi la nécessité d'une assistance respiratoire et/ou d'une assistance pour l’alimentation. Aucun des patients traités dans l'étude MT-1621-101 n'est décédé pendant la période d'évaluation, 5 des 18 patients traités dans l'étude MT-1621-107 sont décédés et, à ce jour, un des 47 patients traités dans l'étude prospective MT-1621-102 est décédé.

Concernant l'étude TK0114, à la date d'arrêt des données du 09 août 2023, des effets indésirables graves (EIG) ont été rapportés chez 5/31 patients (16,1%) et 3 patients ont subi des EIG sévères (grade ≥4) de pneumonie par aspiration, d'arrêt cardiaque et de pneumonie. Un patient a interrompu le traitement de l'étude pour cause de décès après avoir subi un EIG fatal de pneumonie par aspiration. Le médecin a considéré que l'EIG pouvait être lié au traitement de l'étude. Un second EIG fatal a été rapporté et est décrit dans l'étude MT-1621-107. Les autres EIG (pneumonie et arrêt cardiaque) ont été considérés par le médecin comme n'étant pas liés au traitement de l'étude.

1. **Autres informations potentiellement pertinentes d'un point de vue clinique pour l'investigateur**

Les données préliminaires d'efficacité disponibles confirment que le traitement par doxecitine et doxribtimine améliore de manière significative la survie des patients atteints de TK2d. En accord avec ces résultats, de multiples améliorations cliniques ont été observées dans les symptômes clés du TK2d, à savoir les difficultés motrices, respiratoires et d'alimentation. La majorité des participants traités dans le cadre du programme clinique à ce jour ont vu leur état s'améliorer ou sont restés stables, des résultats significatifs dans une maladie caractérisée par une détérioration progressive et pour laquelle il n'existe pas de traitement commercialisé à l'heure actuelle. Certains résultats, tels que le regain des étapes motrices précédemment perdues ou l'acquisition de nouvelles étapes, suggèrent que le traitement peut inverser la progression caractéristique de la maladie du TK2d non traitée.

Les effets médicamenteux des nucléosides pyrimidiques, tels que la diarrhée non sévères et l'élévation des transaminases, peuvent être surveillés et pris en charge par les médecins traitants.

Doxecitine et doxribtimine contient une impureté appelée α-OH-TMD à des niveaux pouvant être environ 10 fois supérieurs à l’exposition quotidienne permise (PDE) établie. Cette substance, formée lors du processus de fabrication de la substance active doxribtimine, est classée comme mutagène de classe 2 avec un potentiel cancérogène inconnu. Les études non cliniques in vivo montrent que l’α-OH-TMD, lorsqu’il est administré avec doxecitine et doxribtimine, n’a pas causé de génotoxicité, de toxicité organique ou de cancer chez les animaux. Les doses testées étaient significativement plus élevées que les doses de maintenance utilisées chez les patients. La probabilité de génotoxicité causée par l’impureté α-OH-TMD,et donc de cancer, est considérée comme extrêmement faible.

**Se référer à la Brochure Investigateur pour plus d’informations**.

|  |
| --- |
| Note d’information à destination des patients sur le traitement des données personnelles |

Uniquement en cas de recueil de données

Ce document est une proposition de note d’information à destination des patients sur le traitement des données personnelles à adapter au médicament.

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 UCB Pharma SA. 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> et à l’adresse suivante : À compléter si votre laboratoire dispose d’un portail de transparence

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](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R0679&from=FR)) telle que prévue aux articles [L. 5121-12-1 et suivants du Code de la santé publique](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041721215/) 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.

À conserver uniquement lorsqu’elles sont strictement nécessaires au regard du produit prescrit et de la pathologie en cause.

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 UCB Pharma SA 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 ClinSearch auquel appartient ClinSearch..

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 UCB Pharma SA 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

À compléter par les laboratoires qui transfèrent des données personnelles 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.

UCB transférera vos données personnelles à ses sociétés affiliées, y compris à celles situées en dehors de l’espace économique européen (« EEE »). Dans ce cas, UCB se fonde sur ses règles d’entreprise contraignantes (binding corporate rules), qui sont disponibles via le lien suivant : https://www.ucb.com/UCB\_BCRs.pdf.

Le transfert de vos données personnelles à des prestataires de services tiers (comme indiqué ci-dessus) dans des pays situés en dehors de l'EEE qui ne garantissent pas un niveau adéquat de protection (des données) s'effectue sur la base de clauses contractuelles types qui ont été signées entre UCB et le prestataire de services tiers concerné. Vous pouvez obtenir une copie de la mesure de protection pertinente mise en place par UCB ou demander à UCB de vous rediriger vers l'endroit où elle a été mise à disposition.

En l'absence des garanties appropriées susmentionnées, UCB peut - dans la mesure permise par et conformément aux lois applicables en matière de protection des données (y compris le RGPD) - s'appuyer sur une dérogation applicable à la situation spécifique en question (par exemple, le consentement explicite des personnes concernées, la nécessité de l'exécution d'un accord, la nécessité de l'établissement, de l'exercice ou de la défense de revendications légales).

Vous avez le droit de demander une copie de ces garanties au laboratoire pharmaceutique UCB Pharma SA.

Combien de temps sont conservées vos données ?

Vos données personnelles sont conservées pendant une durée de deux ans pour une utilisation active. Les données seront ensuite archivées durant toute la durée de l’autorisation de mise sur le marché de la spécialité pharmaceutique concernée et jusque dix ans après l’expiration de cette autorisation. 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@ucb.com](mailto:dataprivacy@ucb.com%20)  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.

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 : <https://signalement.social-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.

1. Conformément au II de l’article R. 5121-74-5 du Code de la Santé Publique [↑](#footnote-ref-2)