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

|  |  |
| --- | --- |
| **La demande** | |
| Spécialité | DAROMUN |
| DCI | Bifikafusp alfa (L19-IL2 ; 2,17 mg/ml) + Onfekafusp alfa +( L19-TNFα ; 0,40 mg/ml), solution pour injection |
| Critères d’octroi | DAROMUN est indiqué dans le traitement néoadjuvant des patients adultes présentant un mélanome cutané localement avancé et résécable et qui ne relèvent pas d’un traitement adjuvant systémique.  Pour être éligible à l’accès compassionnel, le patient doit remplir l’ensemble des critères suivants :   * Patient adulte (≥ 18 ans) * Diagnostic de mélanome cutané localement avancé (stade IIIB, IIIC ou IIID selon la classification AJCC 8ème édition) et résécable * Patient candidat à un traitement intralésionnel avec au moins une lésion de mélanome cutané, sous-cutané ou ganglionnaire injectable (≥ 10 mm de diamètre le plus long) ou avec plusieurs lésions injectables qui, au total, ont un diamètre le plus long de ≥ 10 mm. * Patient qui ne relève pas d’un traitement adjuvant systémique :   + À la suite d’une récidive ou d’une progression pendant ou après au moins un traitement adjuvant systémique et non éligible à un nouveau traitement adjuvant (par exemple intolérance à l’immunothérapie…) |
| Périodicité des rapports de synthèse | 9 mois |
| **Renseignements administratifs** | |
| Contact laboratoire titulaire ou CRO | [info.france@sunpharma.com](mailto:info.france@sunpharma.com) + 01.41.44.44.50 |
| Contact à l’ANSM | Contact-LABO-AAC@ansm.sante.fr |
| CRPV en charge du suivi du médicament en AAC, le cas échéant | CRPV de Tours |
| Contact du délégué à la protection des données (DPO) du laboratoire | Sofie Zwagemakers - EU.Privacy@sunpharma.com |

Dernière date de mise à jour : 14/03/2025  
**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 3](#_Toc98859298)

[Le médicament 3](#_Toc98859299)

[Calendrier des visites 3](#_Toc98859300)

[Modalités pratiques de traitement et de suivi des patients 3](#_Toc98859301)

[Annexes 3](#_Toc98859302)

[Annexe 1. Fiches de suivi médical et de collecte de données 3](#_Toc98859303)

[Annexe 2. Rôle des différents acteurs 3](#_Toc98859304)

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

[Annexe 4. Modalités de recueil des effets indésirables suspectés d’être liés au traitement et de situations particulières 3](#_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-1).

# Le médicament

Spécialité(s) concernée(s)

DAROMUN : Bifikafusp alfa (L19-IL2 ; 2,17 mg/ml) + Onfekafusp alfa +(L19-TNFα ; 0,40 mg/ml), solution pour injection

Caractéristiques du médicament

DAROMUN est une combinaison du bifikafusp alfa (L19-IL2), une immunocytokine constituée de la forme recombinante de l'interleukine-2 (IL-2), fusionnée à un fragment variable à chaîne unique humaine (scFv) dirigé contre l'extra-domaine B (ED-B) de la fibronectine (L19), et de l’onfekafusp alfa (L19-TNFα), une immunocytokine constituée du facteur de nécrose tumorale alpha humain (TNFα) fusionné au L19. Lors de l'administration de DAROMUN, les fragments L-19 de chaque immunocytokine se lient à l’extra-domaine ED-B de la fibronectine, un marqueur de la néo-angiogenèse qui est abondamment exprimé dans le stroma péri-vasculaire de la plupart des tumeurs solides. À leur tour, les fragments IL-2 et TNFα, respectivement du bifikafusp alfa et de l’onfekafusp alfa, peuvent induire une réponse immunitaire contre les cellules tumorales. L’IL-2 stimule les lymphocytes infiltrant la tumeur et le TNFα est impliqué dans la nécrose tumorale.

L’étude PIVOTAL, étude de phase III, de supériorité, contrôlée versus chirurgie seule, randomisée, en ouvert, multicentrique, et en groupes parallèles, réalisée chez 246 patients atteints de mélanome cutané localement avancé (stades IIIB, IIIC et IIID selon la 8ème édition de la classification AJCC) et résécable a démontré un bénéfice statistiquement et cliniquement significatif d'un traitement néoadjuvant par DAROMUN avec une amélioration de la médiane de la survie sans récidive et une réduction de 41% du risque de récidive ou de décès dans cette population.

Critères d’octroi

DAROMUN est indiqué dans le traitement néoadjuvant des patients adultes présentant un mélanome cutané localement avancé et résécable et qui ne relèvent pas d’un traitement adjuvant systémique.

Pour être éligible à l’accès compassionnel, le patient doit remplir l’ensemble des critères suivants :

Patient adulte (≥ 18 ans)

* Diagnostic de mélanome cutané localement avancé (stade IIIB, IIIC ou IIID selon la classification AJCC 8ème édition) et résécable
* Patient candidat à un traitement intralésionnel avec au moins une lésion de mélanome cutané, sous-cutané ou ganglionnaire injectable (≥ 10 mm de diamètre le plus long) ou avec plusieurs lésions injectables qui, au total, ont un diamètre le plus long de ≥ 10 mm.
* Patient qui ne relève pas d’un traitement adjuvant systémique :
  + À la suite d’une récidive ou d’une progression pendant ou après au moins un traitement adjuvant systémique et non éligible à un nouveau traitement adjuvant (par exemple intolérance à l’immunothérapie…)

**Autres informations**

Le patient est non éligible à l’accès compassionnel s’il remplit l’un des critères ci-dessous :

* Patient non éligible à un essai clinique dont les inclusions sont ouvertes en France
* Mélanome uvéal, mélanome muqueux, mélanome primitif inconnu
* Diagnostic de métastases à distance au cours de la visite d’initiation de traitement
* Patient présentant une maladie auto-immune active si le traitement ne peut pas être interrompu
* Antécédents d'allogreffe d'organe ou de transplantation de cellules souches
* Antécédents connus d'allergie à l'IL2, au TNF ou à d'autres protéines/peptides/anticorps humains ou à tout autre constituant du produit
* Grossesse ou allaitement
* Patient nécessitant ou prenant des corticostéroïdes ou d'autres médicaments immunosuppresseurs à long terme

Posologie

DAROMUN est fourni dans un emballage combiné comprenant deux flacons individuels à usage unique de 1 ml chacun qui contiennent respectivement :

* 2,17 mg (13 Mio UI)/ml de bifikafusp alfa (L19-IL2)
* 0,40 mg/ml d'onfekafusp alfa (L19-TNFα).

Après reconstitution, une solution de 2 ml de DAROMUN contient 2,17 mg de bifikafusp alfa (L19-IL2) et 0,40 mg d'onfekafusp alfa (L19-TNFα), ce qui correspond à la dose maximale recommandée. La dose de L19-TNFα peut être ajustée entre 100 et 400 μg (soit 100 μg, 200 μg, 300 μg ou 400 μg) par administration en fonction de la taille et du nombre de lésions et en fonction de la tolérance du patient au traitement selon l’appréciation du médecin.

Le traitement doit être administré une fois par semaine jusqu’à quatre semaines consécutives.

La totalité du volume doit être répartie dans toutes les lésions injectables. Si de nouvelles lésions régionales apparaissent au cours de ces quatre semaines, elles seront traitées en même temps que les lésions préexistantes.

**Population pédiatrique**

La sécurité et l'efficacité de DAROMUN chez les enfants n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

**Population âgée**

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients ≥ 65 ans.

**Mode d'administration**

DAROMUN doit être administré par injection intra-lésionnelle dans les lésions cutanées, sous-cutanées et/ou ganglionnaires visibles, palpables ou détectables par guidage échographique.

La totalité du contenu des deux flacons doit être mélangée, immédiatement avant l'administration intra-lésionnelle, comme décrit ci-dessous. La totalité du volume doit être répartie dans toutes les lésions injectables.

**Instructions pour la préparation du médicament avant l'administration :**

**Pré-injection**

* Laisser décongeler les deux flacons à température ambiante pendant environ 1 heure ou jusqu'à ce que le produit soit complètement liquide.
* Prélever la quantité souhaitée d'onfekafusp alfa (L19-TNFα) du flacon correspondant dans une seringue en utilisant une technique aseptique. Peu après, prélever la quantité totale de bifikafusp alfa (L19-IL2) du flacon correspondant dans la même seringue en utilisant une technique aseptique. Une seule seringue avec une aiguille de calibre 30 pour les injections superficielles et des aiguilles de calibre 27 pour les injections profondes (sous guidage échographique) est utilisée.
* Après décongélation et préparation comme décrit ci-dessus, le produit mélangé est stable jusqu'à 48 heures à température ambiante ou entre 2 et 8°C et doit être administré dans ce délai.

**Injection**

* Injecter la totalité du volume en intra-lésionnel dans les lésions cutanées, sous-cutanées et/ou ganglionnaires visibles, palpables ou détectables par guidage échographique.
* En utilisant un seul point d'insertion, injecter la solution le long de plusieurs voies aussi loin que la portée radiale de l'aiguille le permet à l'intérieur de la lésion pour obtenir une dispersion uniforme et complète. Plusieurs points d'insertion peuvent être utilisés si la lésion est plus grande que la portée radiale de l'aiguille.
* Disperser la solution uniformément et complètement dans la lésion en tirant l'aiguille vers l'arrière sans sortir de la lésion. Rediriger l'aiguille autant de fois que nécessaire tout en injectant le reste de la dose. Continuer jusqu'à ce que la totalité de la dose soit uniformément et complètement dispersée.
* Lorsque vous retirez l'aiguille, retirez-la lentement de la lésion pour éviter toute fuite ou projection au point d'insertion.
* Répétez ces étapes pour les autres lésions à injecter. Utilisez une nouvelle aiguille chaque fois que l'aiguille est complètement retirée d'une lésion et chaque fois qu'une lésion différente est injectée.
* Une fois l'injection effectuée, les lésions sont recouvertes d'une gaze sèche et d'un pansement adhésif, et le bandage est laissé intact pendant au moins 4 à 5 jours.

Après le traitement, les patients devront faire l'objet d'une surveillance adéquate pendant 30 minutes après l’injection dans le département ou le traitement a été injecté.La prescription de traitements prophylactiques est fortement recommandée

* Paracetamol/acetaminophène 30min avant l’injection pour éviter la fièvre
* Novaminsulfone lors des injections en cas de réaction de type grippal à la 1ere injection
* antiemetic en cas de nausées ou vomissements lors de la 1ere injection
* anesthesie locale en cas de douleur severe, ou antalgique oral en cas de douleur modérée à l’injection

DAROMUN doit être administré sous la surveillance étroite d’un professionnel de santé expérimenté et en milieu hospitalier uniquement

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.

Précautions particulières de conservation : DAROMUN est prescrit, préparé et administré en milieu hospitalier. A conserver au congélateur à - 80° ± 5°C. A conserver dans la boite d’origine à l’abri de la lumière. Médicament à prescription réservée aux spécialistes en oncologie et dermato-oncologie. La commande se fait sur le site [www.clinigendirect.com](http://www.clinigendirect.com) un service client est à disposition des pharmaciens et médecins pour toute demande concernant la commande et la délivrance au +33 (0) 1 5732 3223 .

# 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 | Première  administration  (Fiche d’initiation) | Suivi du traitement (formulaire 2, 3 et 4 à chaque injection)  (Fiches de suivi) | Fin de traitement (formulaire 5) |
| 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 |  |  |  |
| Bilan biologique (le cas échéant) |  | X | X | X |
| Antécédents de traitement et histoire de la maladie | X | X |  |  |
| Test de grossesse (le cas échéant)\* | X | X | X | X |
| Collecte de données sur les conditions d’utilisation | | | |  |
| Posologie et traitements associés | X | X | X | X |
| Interruption de traitement |  |  | X |  |
| Collecte de données d’efficacité (à adapter selon le médicament) | | | |  |
| Données de survie, le cas échéant |  |  |  | X |
| Critère d’efficacité (à préciser) |  |  |  | X |
| Collecte de données de tolérance/situations particulières | | | |  |
| Suivi des effets indésirables/situation particulières (\*\*) |  | X | X | X |
| (\*) Test de grossesse à réaliser pour les les femmes en âge de procréer.  (\*\*) En outre, de larges réactions locorégionales au point d'injection pouvant imiter des infections locorégionales, en cas de suspicion d'infection locorégionale après l'administration de DAROMUN, il peut être nécessaire d'évaluer soigneusement le diagnostic différentiel entre l'inflammation et l'infection "stériles" médiées par l'IL2 et le TNF, les évaluations suggérées sont les suivantes (cf. RCP) :  - mesure de la procalcitonine sérique (marqueur d'infection) par rapport à la PCR/VES (marqueur d'inflammation),  - en cas de fièvre, compléter par des hémocultures,  - en cas de cloques/plaies cutanées/sécrétions séreuses ou purulentes, compléter par un écouvillon cutané | | | | |

# 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)

Les données seront collectées électroniquement à l'aide de la plateforme www.cisiv.com.

Cette plateforme numérique sécurisée sera spécifiquement développée pour la collecte de données dans le cadre de cet accès compassionnel. Elle sera accessible via internet. Des formulaires électroniques (eCRF / EDC) seront mis en place pour collecter les données des différents formulaires. Les données d'identification directe, telles que le nom complet et le numéro de sécurité sociale, ne seront pas collectées. Les données seront stockées et sauvegardées sur un serveur sécurisé.

Les médecins prescripteurs et les pharmaciens hospitaliers devront créer un compte individuel pour accéder aux formulaires de collecte de données à remplir. Ils recevront un mot de passe personnel et un login pour se connecter au système cisiv.com.

Des conseils sur les principales fonctionnalités de la plateforme ainsi que des instructions de navigation et de saisie des données seront fournis aux utilisateurs sur la page d'accueil.

Un numéro de téléphone dédié sera également mis à la disposition des professionnels de la santé s'ils ont des questions techniques ou plus générales sur la procédure d'accès compassionnel.

Pour chaque demande d'accès au traitement validée, un numéro unique sera automatiquement attribué par la plateforme au patient concerné. Ce numéro apparaîtra sur tous les formulaires de collecte de données.

Des contrôles automatiques permettant de vérifier le respect des critères d'éligibilité sur la base des données collectées dans le formulaire de demande d'accès au traitement seront configurés.

Un contrôle centralisé des données sera mis en œuvre pour garantir des niveaux de qualité appropriés dans la collecte des données, notamment en ce qui concerne les critères d'efficacité et le suivi du traitement, ainsi que la qualité de vie des patients en cours de traitement.

|  |
| --- |
| 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) : | \_ | \_ | \_ |

Sexe : M  F

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.

La disponibilité d’un essai clinique en France peut être vérifiée à l’adresse suivante : https://www.clinicaltrialsregister.eu.

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

## Maladie

Diagnostic et état du patient

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  | | --- | --- | | * Mélanome cutané nouvellement diagnostiqué | * : ☐ Oui ☐ Non | | * Date du premier diagnostic de mélanome : \_ | * \_ \_ / \_ \_ / \_ \_ \_ \_ \_ | | * Stade du mélanome au moment de la prescription de DAROMUN (classification AJCC 8ème édition) : | * ☐ IIIB ☐ IIIC ☐ IIID | | * Mutation BRAF : |  | | * Nombre de lésions | * \_ \_ \_ \_ | | * Présence d’au moins une lésion de mélanome cutané, sous-cutané ou ganglionnaire de diamètre ≥ 10 mm | * :  oui  non | | * Somme du diamètre des lésions de mélanome cutané, sous-cutané ou ganglionnaire de taille | * :  < 10 mm  ≥ 10 mm | | * Localisation de la tumeur | ☐ cutanée  ☐ sous cutanée  ☐ ganglion  ☐ tissus mous | | * Détermination du caractère injectable ou non injectable de chaque lésion | * ☐ Oui ☐ Non | | * Pression Artérielle Systolique (après 3 minutes en position assise) | * Mm Hg | | * Pression artérielle diastolique (après 3 minutes en position assise) | * Mm Hg | | * Fréquence cardiaque (pendant 1 minute, après 3 minutes en position assise) | * Bat/min | | * Température corporelle | * degré Celsius | | * Evaluation de la tumeur à l'aide de méthodes de photographie numérique ou d'échographie à la discrétion du médecin | * Plus petit diamètre de la lésion: mm * Plus long diamètre de la lésion: mm * Nouvelle lésion : O/N | |

Traitements antérieurs

|  |
| --- |
| * Chirurgie de résection : ☐ Oui ; ☐ Non   + Si oui, préciser le nombre de chirurgies : \_ \_ \_ * Radiothérapie antérieure :☐ Oui ; ☐ Non * Traitement systémique précédent pour un mélanome :   ☐ Pas de traitement  ☐ Inhibiteur PD-(L)1 Pembrolizumab /nivolumab  ☐ Anti-CTLA4 Ipilimumab/ Tremelimumab  ☐ Inhibiteur de tyrosine kinase (monothérapie ou association) Vemurafenib, dabrafenib, encorafenib  ☐ Chimiothérapie Dacarbazine (DTIC), Temozolomide, Nab-paclitaxel, Paclitaxel, Cisplatin, Carboplatin  Si oui, nom du traitement …………………….. et date de fin du traitement : \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_  Si oui, nom du traitement …………………….. et date de fin du traitement : \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_  Si oui, nom du traitement …………………….. et date de fin du traitement : \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_  Si oui, nom du traitement …………………….. et date de fin du traitement : \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_  Si oui, nom du traitement …………………….. et date de fin du traitement : \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_  Si oui, nom du traitement …………………….. et date de fin du traitement : \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_  Si oui, nom du traitement …………………….. et date de fin du traitement : \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_    Si oui, préciser pour chaque traitement la raison de l’arrêt du traitement :  la réponse/echec au traitement :…………………   * Décision du patient * Disparition de toutes les lésions injectables * Survenue d’un effet indésirable susceptible d’être lié au traitement   Si oui, préciser : ……………………………………………………   * Echec du traitement, progression de la maladie * Autre : …………………………………………….. |

Comorbidités

* Non applicable

## Biologie (optionnel)

Test de grossesse (obligatoire) pour les femmes en âge de procréer

Bilan biologique si prélevé ==> non collecté

|  |  |
| --- | --- |
| Formule sanguine |  |
| Lymphocytes |  |
| neutrophiles |  |
| eosinophiles |  |
| basophiles |  |
| hémoglobine |  |
| hématocrite |  |
| plaquettes |  |
|  |  |
| Albumin  ALAT  ASAT  Bilirubine  Calcium  CK  Chlore  Creatinine  GGT  Glucose  LDH  Magnesium  Phosphore  Potassium  Sodium  Total Bilirubin  Total Protein  Acide urique  Urée | …………………..  …………………  ……………………  ……………………  ……………………  …………………….  …………………..  …………………..  ……………………  …………………..  ………………….  …………………..  …………………..  ………………….  ………………….  …………………  ………………….;  ………………… |
|  |  |
| Test de coagulation | Type de test:  Résultat: |

## Traitement par DAROMUN

Posologie et durée envisagée

DAROMUN est présenté sous la forme de deux flacons individuels à usage unique de 1 ml chacun qui contiennent respectivement 2,17 mg (13 Mio UI)/ml de bifikafusp alfa (L19-IL2) et 0,40 mg/ml d'onfekafusp alfa (L19-TNFα). Après reconstitution, une solution de 2 ml de DAROMUN contient 2,17 mg de bifikafusp alfa (L19-IL2) et 0,40 mg d'onfekafusp alfa (L19-TNFα), soit la dose d'administration maximale recommandée. La dose de L19-TNFα peut être ajustée entre 100 et 400 μg (soit 100 μg, 200 μg, 300 μg ou 400 μg) par administration en fonction de la taille et du nombre de lésions et en fonction de la tolérance du patient au traitement selon l’appréciation du médecin.

DAROMUN doit être administré par injection intra-lésionnelle dans des lésions cutanées, sous-cutanées et/ou ganglionnaires visibles, palpables ou détectables par guidage échographique. La totalité du volume doit être répartie dans toutes les lésions injectables.

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus.

DAROMUN doit être administré une fois par semaine pendant 4 semaines consécutives au maximum (ou jusqu'à ce que toutes les tumeurs injectables aient disparu, ou survenue d’une intolérance au traitement ou selon avis du médecin). Si de nouvelles lésions apparaissent au cours de ces quatre semaines, elles seront traitées en même temps que les lésions préexistantes.

Une visite de suivi doit être planifiée une semaine après la dernière injection. Une résection chirurgicale de toutes les métastases existantes pourra être réalisée dans les quatre semaines suivant la fin du traitement.

|  |  |
| --- | --- |
| Date Administration | Jour/Mois |
| Début d’injection | HH. MM |
| Fin d’injection | HH. MM |
| Dose de L19-TNF | μg |
| Dose de L19-IL2 | Mio IU |
| Total volume préparé (ml) | ml |

Traitements concomitants et/ou soins de support (optionnel)

Préciser les traitements concomitants.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| traitements | indication | Date de début | Date de fin |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

Ne pas administrer de corticoïdes en cas de fièvre, frissons, vomissements.

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

**Critère d’octroi**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Critère | Oui | Non |
| Patient adulte (≥ 18 ans) |  |  |
| Diagnostic de mélanome cutané localement avancé (stade IIIB, IIIC ou IIID selon la classification AJCC 8ème édition) et résécable |  |  |
| Patient candidat à un traitement intralésionnel avec au moins une lésion de mélanome cutané, sous-cutané ou ganglionnaire injectable (≥ 10 mm de diamètre le plus long) ou avec plusieurs lésions injectables qui, au total, ont un diamètre le plus long de ≥ 10 mm. |  |  |
| Patient qui ne relève pas d’un traitement adjuvant systémique :  À la suite d’une récidive ou d’une progression pendant ou après au moins un traitement adjuvant systémique et non éligible à un nouveau traitement adjuvant (par exemple intolérance à l’immunothérapie…) |  |  |
| Patient non éligible à un essai clinique dont les inclusions sont ouvertes en France |  |  |

Le patient est non éligible à l’accès compassionnel s’il remplit l’un des critères ci-dessous :

**Critère de non-octroi**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Critère | Oui | Non |
| Mélanome uvéal, mélanome muqueux, mélanome primitif inconnu |  |  |
| Diagnostic de métastases à distance au cours de la visite d’initiation de traitement |  |  |
| Patient présentant une maladie auto-immune active |  |  |
| Antécédents d'allogreffe d'organe ou de transplantation de cellules souches |  |  |
| Antécédents connus d'allergie à l'IL2, au TNF ou à d'autres protéines/peptides/anticorps humains ou à tout autre constituant du produit |  |  |
| Grossesse ou allaitement |  |  |
| Patient nécessitant ou prenant des corticostéroïdes ou d'autres médicaments immunosuppresseurs à long terme |  |  |

**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 : |

Vous déclarez être informé que les données personnelles fournies par le biais de ce document seront traitées par Sun Pharma en tant que responsable du traitement, qui détient les droits de distribution de DAROMUN en France dans le but de gérer cet engagement et d'assurer la conformité avec le Programme d'accès compassionnel. Vos données personnelles ne seront pas partagées avec des tiers à moins que cela ne soit nécessaire pour se conformer aux obligations légales applicables dans chaque cas. Le traitement de ces données répond à l'intérêt légitime de Sun d'exécuter le Programme d'accès compassionnel. Vos données personnelles seront conservées aussi longtemps que nécessaire pour se conformer à ce programme. Dès que nous n'aurons plus besoin de conserver cette déclaration, elle sera bloquée aussi longtemps que des responsabilités pourraient survenir, puis supprimée. Vos données peuvent être transférées au Royaume-Uni, bien qu'il s'agisse d'un transfert international considéré comme un pays approprié en vertu du règlement général sur la protection des données. Vous avez le droit de : (a) demander l'accès, la rectification, l'effacement ou la limitation du traitement de vos données à caractère personnel ; (b) vous opposer au traitement de vos données à caractère personnel ; (c) demander la portabilité de vos données à caractère personnel ; et (d) déposer une plainte auprès d'une autorité de contrôle en envoyant la demande à EU.Privacy@sunpharma.com. Vous pouvez également contacter le bureau de protection des données de Sun Pharma à l’adresse est [EU.Privacy@sunpharma.com](mailto:EU.Privacy@sunpharma.com).

Les données générées par ce programme seront traitées conformément aux lois, règles et réglementations relatives à la confidentialité des données personnelles ou des informations personnelles sur la santé applicables dans la juridiction où les données sont traitées.

|  |
| --- |
| **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

Une fiche de suivi sera à remplir à chaque injection : fiches 2, 3 et 4 et une fiche de fin de traitement est attendue 1 semaine après la dernière injection fiche 5 )

## Identification du patient

Nom du patient (3 premières lettres) : --- Prénom (2 premières lettres) : ---

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

## Conditions d’utilisation

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

Posologie et durée prescrite

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 précisez la raison : ………………………………

Nouvelle dose L19-IL2 : …………Mio IU

Nouvelle dose L19-TNF : ……… μg.

Total volume injection (ml) :…..

Heure de début d’injection : HH.mm

Heure de fin d’injection : HH.mm

Traitements concomitants et/ou soins de support

Préciser les traitements concomitants. Ne pas administrer de corticoïdes en cas de fièvre, frissons, vomissements.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Nom | Indication | Voie d’administration | Posologie | Date d’initiation (JJ/MM/AAAA) | Date d’arrêt  (JJ/MM/AAAA) |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |

.

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

Si oui, remplir la fiche d’arrêt de traitement.

|  |
| --- |
| Proposer des phrases types résumant les traitements concomitants (y compris les soins de support). |

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

Toute interruption de traitement est définitive.

|  |
| --- |
| * Refus du patient * Disparition de toutes les lésions injectables * Survenue d’un effet indésirable susceptible d’être lié au traitement * Progression de la maladie à distance * Autre : ……………………………………………..   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 DAROMUN

Variable d’efficacité 1 (à préciser)

**EXAMENS A REALISER LORS DES 3 VISITES DE SUIVI** ***(fiches 2, 3 et 4) :***

|  |  |
| --- | --- |
| * Test de grossesse (le cas échéant) |  |
| * Nombre de lésions | * \_ \_ \_ \_ |
| * Présence d’au moins une lésion de mélanome cutané, sous-cutané ou ganglionnaire de diamètre ≥ 10 mm | * :  oui  non |
| * Somme du diamètre des lésions de mélanome cutané, sous-cutané ou ganglionnaire de taille | * :  < 10 mm  ≥ 10 mm |
| * Localisation de la tumeur | ☐ cutanée  ☐ sous cutanée  ☐ ganglion  ☐ tissus mous |
| * Détermination du caractère injectable ou non injectable de chaque lésion | * ☐ Oui ☐ Non |
| * Pression Artérielle Systolique (après 3 minutes en position assise) | * Mm Hg |
| * Pression artérielle diastolique (après 3 minutes en position assise) | * Mm Hg |
| * Fréquence cardiaque (pendant 1 minute, après 3 minutes en position assise) | * Bat/min |
| * Température corporelle | * degré Celsius |
| * Evaluation de la tumeur à l'aide de méthodes de photographie numérique ou d'échographie à la discrétion du médecin | * Diamètre de la plus petite lésion: mm * Diamètre de la plus grande lésion: mm * Nouvelle lésion : O/N |

**EXAMEN A REALISER LORS DE LA DERNIERE VISITE DE SUIVI (fiche 5 - 1 semaine après la 4ème injection)** :

|  |  |
| --- | --- |
| * Test de grossesse (le cas échéant) |  |
| * Nombre de lésions | * \_ \_ \_ \_ |
| * Présence d’au moins une lésion de mélanome cutané, sous-cutané ou ganglionnaire de diamètre ≥ 10 mm | * :  oui  non |
| * Somme du diamètre des lésions de mélanome cutané, sous-cutané ou ganglionnaire de taille | * :  < 10 mm  ≥ 10 mm |
| * Localisation de la tumeur | ☐ cutanée  ☐ sous cutanée  ☐ ganglion  ☐ tissus mous |
| * Pression Artérielle Systolique (après 3 minutes en position assise) | * Mm Hg |
| * Pression artérielle diastolique (après 3 minutes en position assise) | * Mm Hg |
| * Fréquence cardiaque (pendant 1 minute, après 3 minutes en position assise) | * Bat/min |
| * Température corporelle | * degré Celsius |
| * Evaluation de la tumeur à l'aide de méthodes de photographie numérique ou d'échographie à la discrétion du médecin | * Diamètre de la plus petite lésion : mm * Diamètre de la plus grande lésion : mm * Nouvelle lésion : O/N |

Variable d’efficacité :

* Réponse pathologique sur les lésions d’intérêt à évaluer

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 : |

|  |
| --- |
| **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 :

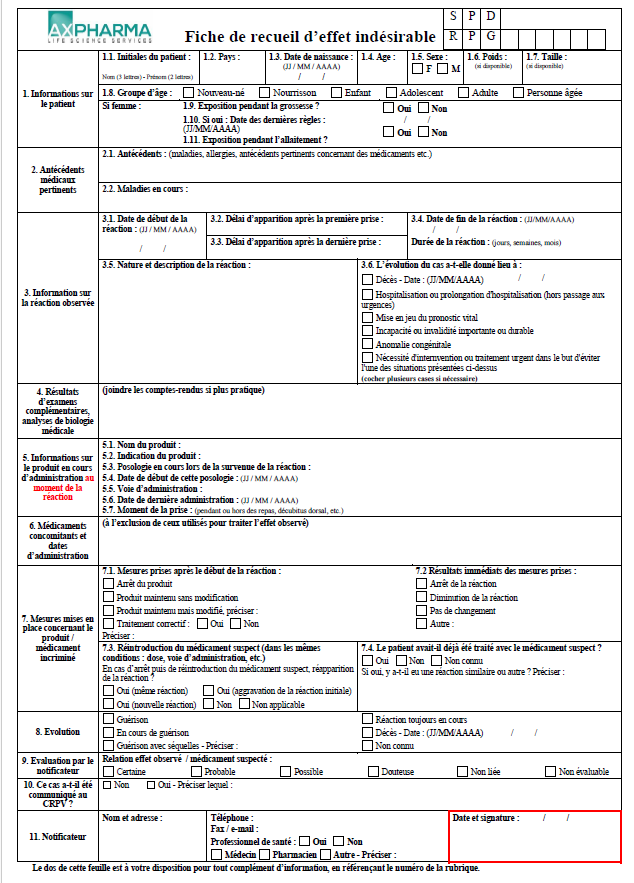
\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

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 : |

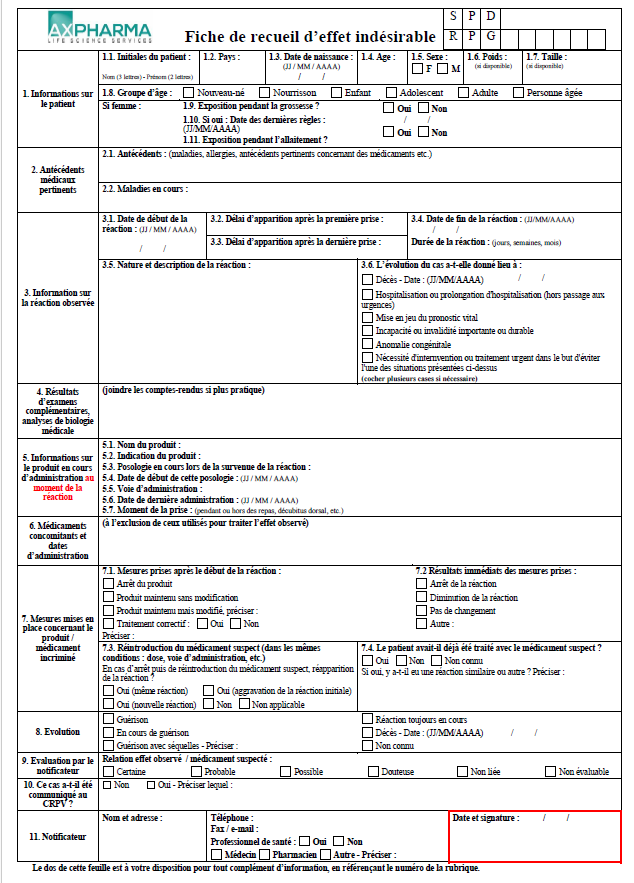
|  |
| --- |
| Fiche de déclaration des effets indésirables |

Fiche à transmettre au laboratoire

` Fiche à transmettre à Sun Pharma : [aff.pharma@sunpharma.com](mailto:aff.pharma@sunpharma.com) 

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

Fiche à transmettre au laboratoire



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 : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-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 : DAROMUN

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 DAROMUN 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.

Qu’est-ce que DAROMUN et dans quel cas est-il utilisé ?

DAROMUN contient les deux substances actives bifikafusp alfa (L19-IL2) et onfekafusp alfa (L19-TNFα), qui sont deux immunocytokines. DAROMUN fonctionne en aidant votre système immunitaire à combattre votre cancer.

DAROMUN est utilisé chez l’adulte pour traiter :

• Un type de cancer appelé mélanome

Les patients reçoivent DAROMUN lorsque leur cancer s’est étendu qu’ils ne peuvent pas recevoir de traitement adjuvant systémique.

Les patients reçoivent DAROMUN pour contribuer à prévenir la récidive du cancer avant d’avoir bénéficié d’une chirurgie destinée à retirer le mélanome (traitement néoadjuvant).

Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir DAROMUN ?

Vous ne devez pas recevoir DAROMUN :

• Si vous êtes allergique à bifikafusp alfa (L19-IL2) et/ou à onfekafusp alfa ((L19-TNFα) ou à l’un des autres composants contenus dans ce médicament. Adressez-vous à votre médecin si vous n’êtes pas sûr.

* En cas de grossesse ou d’allaitement

**En pratique**

Si vous ne vous sentez pas comme d’habitude ou en cas de symptôme nouveau ou inhabituel : parlez-en à votre médecin, 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 accès précoce, directement via le système national de déclaration - site internet : [https://signalement.social-sante.gouv.fr](https://signalement.social-sante.gouv.fr/).

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

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

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

**À chaque consultation**

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

**Chez vous, entre les consultations**

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

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

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

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

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

MELANOME FRANCE (<https://melanomefrance.com/>)

VAINCRE LE MELANOME (<https://vaincrelemelanome.fr/>)

Contact : [contact@vaincrelemelanome.fr](mailto:contact@vaincrelemelanome.fr)

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

**Note d’information destinée au prescripteur**

## **DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Daromun (2,17 mg/ml + 0,40 mg/ml), solution pour injection

## **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Daromun est un produit composé de deux molécules distinctes d'immunocytokine, bifikafusp alfa et onfekafusp alfa, qui sont mélangées immédiatement avant l'injection intralésionnelle. Chaque flacon de bifikafusp alfa contient 1 ml de volume administrable d'immunocytokine à une concentration nominale de 2,17 mg/ml (13 millions d'UI d'équivalents IL2/ml). Chaque flacon d'onfekafusp alfa contient 1 ml de volume administrable d'immunocytokine à une concentration nominale de 0,40 mg/ml. Après reconstitution, une solution de 2 ml de Daromun contient 2,17 mg de bifikafusp alfa et 0,40 mg d'onfekafusp alfa.

Le bifikafusp alfa est une protéine de fusion recombinante composée de deux parties : L19, un fragment d'anticorps monoclonal humain sous forme de fragment variable à chaîne unique (scFv) et IL2, la cytokine humaine Interleukin-2. Le bifikafusp alfa est produit dans des cellules hôtes d'hybridomes de souris (SP2/0-Ag14) par la technologie de l'ADN recombinant.

L'onfekafusp alfa est une protéine de fusion recombinante composée de deux parties : L19, un fragment d'anticorps monoclonal humain au format scFv et TNFα, la cytokine humaine Tumor Necrosis Factor α. L'onfekafusp alfa est produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO-K1) par la technologie de l'ADN recombinant.

La partie anticorps (L19) des deux produits pharmaceutiques se lie avec une grande affinité au domaine EDB alternativement épissé de la fibronectine, qui est un marqueur bien caractérisé de la néoangiogenèse et qui est abondamment exprimé dans le stroma périvasculaire de la plupart des tumeurs solides.

Excipient(s) à effet notoire : Chaque dose de 1 ml de bifikafusp alfa contient environ 1,33 mg de sodium et 27,62 mg de mannitol. Chaque dose de 1 ml d'onfekafusp alfa contient environ 1,89 mg de sodium et 14,75 mg de mannitol. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

**3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Solution injectable.

Bifikafusp alfa 2,17 mg/ml, solution injectable

Préparation liquide, stérile, exempte de particules visibles, apyrogène, pour administration intralésionnelle.

Onfekafusp alfa 0,40 mg/ml, solution injectable

Préparation liquide, stérile, exempte de particules visibles, apyrogène, pour administration intralésionnelle.

**4. DONNEES CLINIQUES**

**4.1. Indications thérapeutiques**

DAROMUN est indiqué dans le traitement néoadjuvant des patients adultes présentant un mélanome cutané localement avancé et complètement résécable.

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

Posologie

DAROMUN est présenté dans un conditionnement contenant deux flacons individuels à usage unique de 1 ml chacun qui contiennent respectivement :

- 2,17 mg (13 Mio UI)/ml de bifikafusp alfa

- 0,40 mg/ml d'onfekafusp alfa

Après reconstitution, une solution de 2 ml de Daromun contient 2,17 mg de bifikafusp alfa et 0,40 mg d'onfekafusp alfa, ce qui correspond à la dose maximale recommandée.

Le traitement doit être administré une fois par semaine pendant quatre semaines consécutives.

La totalité du volume doit être répartie dans toutes les lésions injectables. Si de nouvelles lésions régionales apparaissent au cours de ces quatre semaines, elles seront traitées en même temps que les lésions préexistantes.

*Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Daromun chez les enfants n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

*Population âgée*

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients de 65 ans ou plus.

Mode d’administration

DAROMUN doit être administré par injection intralésionnelle dans les lésions cutanées, sous-cutanées et/ou ganglionnaires visibles, palpables ou détectables par échographie.

La totalité du contenu des deux flacons doit être mélangée, immédiatement avant l'administration intralésionnelle, comme décrit ci-dessous. La totalité du volume doit être répartie dans toutes les lésions injectables.

Instructions pour la préparation du médicament avant l'administration : Pré-injection

- Laisser décongeler les deux flacons à température ambiante pendant environ 1 heure ou jusqu'à ce que le produit soit complètement liquide.

- Prélever la quantité souhaitée d'onfekafusp alfa du flacon correspondant dans une seringue en utilisant une technique aseptique. Peu après, prélever la quantité totale de bifikafusp alfa du flacon correspondant dans la même seringue en utilisant une technique aseptique. Une seule seringue avec une aiguille de calibre 30 pour les injections superficielles et des aiguilles de calibre 27 pour les injections profondes (sous guidage échographique) sont utilisées.

- Après décongélation et préparation comme décrit ci-dessus, le produit mélangé est stable jusqu'à 48 heures à température ambiante ou entre 2 et 8°C et doit être administré dans ce délai.

*Injection*

- Injecter la totalité du volume en intralésionnel dans les lésions cutanées, sous-cutanées et/ou ganglionnaires visibles, palpables ou détectables par guidage échographique.

- En utilisant un seul point d'insertion, injecter la solution le long de plusieurs voies aussi loin que la portée radiale de l'aiguille le permet à l'intérieur de la lésion pour obtenir une dispersion uniforme et complète. Plusieurs points d'insertion peuvent être utilisés si la lésion est plus grande que la portée radiale de l'aiguille.

- Disperser la solution uniformément et complètement dans la lésion en tirant l'aiguille vers l'arrière sans sortir de la lésion. Rediriger l'aiguille autant de fois que nécessaire tout en injectant le reste de la dose. Continuer jusqu'à ce que la totalité de la dose soit uniformément et complètement dispersée.

- Lorsque vous retirez l'aiguille, retirez-la lentement de la lésion pour éviter toute fuite ou projection au point d'insertion.

- Répétez ces étapes pour les autres lésions à injecter. Utilisez une nouvelle aiguille chaque fois que l'aiguille est complètement retirée d'une lésion et chaque fois qu'une lésion différente est injectée.

- Une fois l'injection effectuée, les lésions sont recouvertes d'une gaze sèche et d'un pansement adhésif, et le bandage est laissé intact pendant au moins 4 à 5 jours.

Après le traitement, les patients devront faire l'objet d'une surveillance adéquate.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

**4.3. Contre-indications**

- Patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à la (aux) substance(s) active(s) de DAROMUN ou à l'un des excipients mentionnés dans la section 6.1.

- Grossesse et allaitement (voir section 4.6).

**4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Réactions au point d'injection

Les réactions au point d'injection sont des effets secondaires connus de l'administration intralésionnelle de DAROMUN ; il s'agit d'un trouble caractérisé par une réaction indésirable (généralement immunologique) se développant au point d'injection et généralement liée au mécanisme d'action de DAROMUN. Des AINS (par exemple, de l'ibuprofène) peuvent être administrés pour contrôler les symptômes et, si le médecin traitant le juge nécessaire, une antibiothérapie prophylactique peut être administrée.

Patients exclus des études cliniques

Les patients atteints de mélanome uvéal ou muqueux ont été exclus des essais cliniques.

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

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

Aucune étude d’interaction n’a été réalisée.

Aucune étude d'interaction pharmacocinétique non clinique in vitro ou in vivo n'a été réalisée avec DAROMUN.

Autres formes d'interaction

*Immunosuppression systémique*

L'utilisation de corticostéroïdes systémiques et d'autres immunosuppresseurs au départ, avant de commencer DAROMUN, doit être évitée en raison de leur interférence potentielle avec l'activité pharmacodynamique et l'efficacité. Cependant, les corticostéroïdes systémiques et autres immunosuppresseurs peuvent être utilisés après le début du traitement par DAROMUN pour traiter ou prévenir une hypersensibilité aiguë.

Population pédiatrique

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

**4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de DAROMUN chez la femme enceinte. Des études chez l'animal ont montré une toxicité embryofoetale et une tératogénicité (voir section 5.3). DAROMUN est contre-indiqué pendant la grossesse.

Allaitement

Comme on ne sait pas si DAROMUN peut être sécrété dans le lait maternel, un risque pour les nouveaunés/nourrissons ne peut être exclu. Les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par DAROMUN.

Fertilité

Aucune étude animale n'a été réalisée pour déterminer les effets de DAROMUN sur la fertilité des mâles et des femelles (voir section 5.3).

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

Les effets de DAROMUN sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'ont pas été évalués. Néanmoins, l'état général du patient et les effets indésirables possibles du traitement doivent être pris en compte avant de conduire ou d'utiliser des machines.

**4.8. Effets indésirables**

*Résumé du profil de sécurité*

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement par DAROMUN sont les réactions au site d'injection, la pyrexie, les frissons, les nausées, les céphalées, la fatigue, les vomissements et les syndromes grippaux, tous survenus chez plus de 10 % des patients.

Des effets indésirables graves tels que des réactions au site d'injection, une hypersensibilité au médicament, une pyrexie et une hypotension ont été observés chez plus de 1 % des patients, ainsi qu'une diplopie, une syncope (associées à des nausées, des vomissements, des frissons et une pyrexie), tandis qu'un syndrome grippal, une cellulite, une augmentation de l'amylase, une thromboembolie pulmonaire et une infection locale peuvent survenir dans de rares cas (moins de 1 % des patients).

*Liste tabulée des effets indésirables*

Les effets indésirables ont été déterminés sur la base des essais cliniques de phase II et de phase III menés chez des patients atteints de mélanome et traités par administration intralésionnelle hebdomadaire. Ils sont répertoriés dans le Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 27.0.

Les informations ci-dessous (tableau 1) listent les effets indésirables rapportés, classés selon la fréquence suivante : très fréquent (≥1/10) ; fréquent (≥1/100 à <1/10) ; peu fréquent (≥1/1 000 à <1/100) ; rare (≥1/10 000 à <1/1 000) ; très rare (<1/10 000), non connu (ne peut être estimé sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de fréquence.

**Tableau 1 : Fréquence des effets indésirables rapportés dans les essais cliniques chez les patients atteints de mélanome localement avancé et résécable recevant DAROMUN**

|  |  |
| --- | --- |
| Infections et infestations | *Communs*  cellulite  *Peu courant*  acarodermatite, bactériurie, érysipèle, infection de l'aine, herpès zoster, infection au point d'injection, infection localisée, rhinopharyngite, herpès buccal, abcès sous-cutané, infection des voies urinaires |
| Tumeurs bénignes, malignes et non spécifiées (y compris kystes et polypes) | *Peu courant*  douleur tumorale, néoplasme |
| Troubles du système sanguin et lymphatique | *Communs*  leucocytose, anémie, éosinophilie *Peu courant*  thrombocytopénie, thrombocytose |
| Troubles du système immunitaire | *Communs*  hypersensibilité aux médicaments |
| Troubles endocriniens | *Peu courant*  hypothyroïdie, thyroïdite à médiation immunitaire |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | *Communs*  diminution de l'appétit, hyponatrémie, hypophosphatémie *Peu courant*  hyperuricémie, hypokaliémie, carence en fer |
| Troubles psychiatriques | *Communs*  l'anxiété  *Peu courant*  humeur dépressive, dépression, agitation |
| Troubles du système nerveux | *Très fréquente*  maux de tête  *Communs* |

|  |  |
| --- | --- |
|  | vertiges, migraine, sciatique, syncope, tremblements *Peu courant*  syndrome du canal carpien, dysgueusie, paralysie faciale, hypertonie, méningisme, contractions musculaires involontaires, myoclonie, paresthésie, présyncope, perte sensorielle |
| Troubles oculaires | *Peu courant*  diplopie |
| Troubles de l'oreille et du labyrinthe | *Communs*  vertige  *Peu courant*  gêne dans l'oreille |
| Troubles cardiaques | *Communs*  tachycardie, palpitations *Peu courant*  insuffisance cardiaque, troubles  cardiovasculaires, tachycardie sinusale |
| Troubles vasculaires | *Communs*  hypotension, hypertension, bouffées vasomotrices *Peu courant* embolie, lymphoedème |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | *Communs*  dyspnée, toux  *Peu courant*  dysphonie, épistaxis, congestion nasale, douleur  oropharyngée, embolie pulmonaire |
| Troubles gastro-intestinaux | *Très fréquente*  nausées, vomissements  *Communs*  douleur abdominale supérieure, diarrhée  *Peu courant*  distension abdominale, incontinence anale, colite, constipation, reflux gastro-œsophagien, odynophagie |
| Troubles hépatobiliaires | *Peu courant*  hypertransaminasémie |

|  |  |
| --- | --- |
| Troubles de la peau et du tissu sous-cutané | *Communs*  érythème, sueurs nocturnes, prurit, éruption cutanée, hyperhidrose, cloque, nécrose cutanée  *Peu courant*  kératose actinique, sueur froide, dermatite, dermatite de contact, peau sèche, érythème polymorphe, éruption érythémateuse, éruption maculo-papulaire, réaction de type sarcoïde, ulcère cutané, urticaire. |
| Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif | *Communs*  arthralgie, douleur dans les extrémités, douleur dorsale, myalgie *Peu courant*  douleur à l'aine, polyarthrite |
| Troubles généraux et anomalies au site d’administration | *Très fréquente*  réaction au point d'injection, pyrexie, frissons, fatigue, syndrome grippal  *Communs*  douleur au point d'injection, douleur, asthénie, œdème périphérique, douleur axillaire, œdème, gonflement, induration, inflammation, érythème au point d'injection, œdème localisé, douleur thoracique, inflammation au point d'injection, trouble de la régulation de la température *Peu courant* gêne thoracique, œdème du visage, sensation de froid, nécrose au point d'injection, éruption au point d'injection, gonflement au point d'injection, ulcère au point d'injection, malaise, douleur thoracique non cardiaque, douleur au point de ponction, ulcère. |
| Investigations | *Communs*  augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de la gamma-glutamyltransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la phosphatase alcaline sanguine, augmentation de la créatinine sanguine, augmentation de la température corporelle, augmentation de la lipase, augmentation de l'amylase, augmentation de la protéine c-réactive, augmentation de la transaminase *Peu courant* |
|  | allongement du temps de céphaline activée, augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, augmentation du glucose sanguin, augmentation du potassium sanguin, diminution de la fraction d'éjection, diminution du taux de filtration glomérulaire, augmentation de la fréquence cardiaque, augmentation du rapport international normalisé, ganglion lymphatique palpable,  augmentation du nombre de lymphocytes, diminution du nombre de neutrophiles, diminution du nombre de plaquettes, augmentation du nombre de plaquettes |
| Blessures, empoisonnements et complications procédurales | *Communs*  sérome, déhiscence de la plaie, sécrétion de la plaie  *Peu courant*  contusion, nausée procédurale, lésion cutanée due à l'irradiation, abrasion cutanée |

Description des effets indésirables sélectionnés

*Réaction au point d'injection*

Les réactions au point d'injection sont des effets secondaires connus de l'administration intralésionnelle de DAROMUN (plus de 60 % des patients traités par DAROMUN ont présenté une réaction au point d'injection) ; il s'agit d'un trouble caractérisé par une réaction indésirable (généralement immunologique) se développant au point d'injection et le système de classification est basé sur la présence des facteurs suivants :

* Grade 1 : sensibilité avec ou sans symptômes associés (par exemple, chaleur, érythème, démangeaisons).
* Grade 2 : douleur, lipodystrophie, œdème, phlébite.
* Grade 3 : ulcération ou nécrose, lésions tissulaires graves, intervention chirurgicale indiquée.
* Grade 4 : conséquences menaçant la vie ou intervention urgente indiquée.
* Jusqu'à présent, aucune réaction au point d'injection de gravité supérieure à 3 n'a été enregistrée (11,9 % des patients ont présenté une réaction au point d'injection de gravité 3).

Les études de phase II et de phase III ont porté sur l'administration d'une dose hebdomadaire unique de DAROMUN et la durée du traitement a été de 4 semaines au maximum. Dans ce contexte, les effets indésirables, y compris les réactions au point d'injection, étaient proportionnels au nombre d'administrations.

La nécrose tumorale et le recrutement des médiateurs de l'inflammation au niveau du site tumoral constituent un mécanisme majeur de l'effet anticancéreux de DAROMUN. Ainsi, en cas de présence d'une zone nécrosée, il est important d'évaluer si la nécrose et l'inflammation sont localisées exclusivement dans le tissu tumoral (signe d'efficacité) ou si des tissus sains sont également impliqués.

En outre, de larges réactions locorégionales au point d'injection pouvant imiter des infections locorégionales, en cas de suspicion d'infection locorégionale après l'administration de DAROMUN, il peut être nécessaire d'évaluer soigneusement le diagnostic différentiel entre l'inflammation et l'infection "stériles" médiées par l'IL2 et le TNF. Les évaluations suggérées sont les suivantes :

* mesure de la procalcitonine sérique (marqueur d'infection) par rapport à la PCR/VES (marqueur d'inflammation),
* en cas de fièvre, compléter par des hémocultures,
* en cas de cloques/plaies cutanées/sécrétions séreuses ou purulentes, compléter par un écouvillon cutané

Des AINS (par exemple, de l'ibuprofène) peuvent être administrés pour contrôler les symptômes et, si le médecin traitant le juge nécessaire, une antibiothérapie prophylactique peut être administrée.

*Immunogénicité*

Dans l'étude de phase II, le taux d'incidence global des anticorps anti-protéines de fusion (HAFA) était de 26,3 % (5 sur 19 patients évaluables). Aucun des échantillons positifs n'a pu rivaliser avec l'antisérum de lapin de référence, ce qui indique le potentiel immunogène limité de L19IL2 et de L19TNF après des administrations intratumorales combinées répétées.

Dans l'étude de phase III, un taux d'incidence légèrement plus élevé de HAFA pour L19IL2 et L19TNF a été observé (chez 34,5 % et 5,3 % des patients, respectivement). L'augmentation était la plus forte au 29e jour, mais dans la plupart des cas, la réponse était faible et transitoire, et disparaissait généralement au moment du suivi suivant des patients. Ces résultats confirment le faible potentiel immunogène de la L19IL2 et de la L19TNF après les administrations intratumorales combinées répétées de cette étude.

Dans l'ensemble, les données disponibles indiquent un faible potentiel d'immunogénicité de ces immunocytokines dans le contexte clinique, quelle que soit la voie d'administration utilisée. Cette conclusion est conforme aux attentes, car la séquence d'acides aminés des deux produits est entièrement humaine.

*Événements à médiation immunitaire*

Le nombre de patients ayant présenté des événements à médiation immunitaire au cours des essais cliniques de phase II et de phase III est inférieur à 3 % : un épisode de thyroïdite à médiation immunitaire chez un patient ayant déjà reçu le nivolumab, un épisode de colite grave chez un patient ayant déjà reçu le pembrolizumab et l'ipilimumab, un épisode de dermatite, un épisode d'érythème polymorphe chez un patient ayant déjà eu une éruption maculo-papulaire pendant le traitement par le pembrolizumab et un épisode d'éruption maculo-papulaire ; à l'exception de la colite, tous les autres événements ont été caractérisés par une gravité légère.

**4.9. Surdosage**

Il n'y a pas d'expérience clinique de surdosage avec DAROMUN.

En cas de surdosage, les patients doivent être étroitement surveillés afin de déceler tout signe ou symptôme d'effets indésirables, et un traitement symptomatique approprié doit être mis en place.

Population pédiatrique Sans objet.

**5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

**5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : {Combinaisons d'agents antinéoplasiques}, code ATC : {L01XY04}.

Mécanisme d’action

Le mécanisme d'action antitumorale du produit repose sur les activités spécifiques des deux cytokines, l'IL-2 ou le TNF. L'administration de rIL2 in vivo augmente l'activité des lymphocytes T cytotoxiques et induit également des cellules T auxiliaires spécifiques, des cellules tueuses naturelles et des cellules tueuses activées par les lymphokines (LAK). D'autre part, l'administration de TNF active plusieurs voies qui conduisent finalement à l'extravasation d'érythrocytes et de lymphocytes qui provoquent une nécrose hémorragique de la tumeur. Le TNF cible également le système vasculaire associé à la tumeur en induisant une hyperperméabilité et une destruction rapide de la paroi vasculaire. En outre, le TNF favorise la prolifération des lymphocytes B et T activés, le développement des lymphocytes T cytotoxiques et des cellules sécrétrices d'immunoglobulines, et active les monocytes/macrophages pour qu'ils tuent les cellules tumorales, ainsi que les granulocytes pour qu'ils présentent une activité phagocytaire accrue, une explosion respiratoire et une dégranulation, ainsi qu'une adhérence à l'endothélium.

La partie anticorps (L19) des deux ingrédients pharmaceutiques se lie avec une grande affinité au domaine EDB alternativement épissé de la fibronectine, qui est un marqueur bien caractérisé de la néoangiogenèse et qui est abondamment exprimé dans le stroma périvasculaire de la plupart des tumeurs solides (et des métastases de plusieurs hémopathies malignes), mais pratiquement indétectable dans les organes et tissus humains adultes, à l'exception du placenta et de l'endomètre en phase de prolifération. Les fusions anticorps-cytokines basées sur l'anticorps L19 sont préférentiellement ancrées dans la tumeur, après administration intraveineuse ou injection intralésionnelle. Par conséquent, leurs charges utiles sont détectées dans les lésions tumorales pendant des intervalles de temps beaucoup plus longs que les cytokines non ciblées.

**6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

**6.1. Liste des excipients**

Chaque flacon de bifikafusp alfa contient :

* Mannitol
* Chlorure de sodium
* Phosphate de sodium monobasique dihydraté
* Chlorure de potassium
* Glycérol
* Polysorbate 80
* Eau pour injection

Chaque flacon d'onfekafusp alfa contient :

* Phosphate de sodium monobasique dihydraté
* Phosphate de sodium dibasique dihydraté
* Chlorure de potassium
* Mannitol
* Chlorure de sodium
* Glycérol
* EDTA
* Polysorbate 20
* Eau pour injection

**6.2. Incompatibilités**

En l’absence d’études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d’autres médicaments.

**6.3. Durée de conservation**

5 ans à - 80° ± 5°C

**6.4. Précautions particulières de conservation**

Conserver à l'état congelé (- 80° ± 5°C).

Conserver dans le carton d'origine à l'abri de la lumière.

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

Flacon en verre transparent de 2 ml (type I) fermé par un piston en caoutchouc bromobutyle et un bouchon à opercule (aluminium et plastique).

Chaque boîte contient 2 flacons (1 flacon de bifikafusp alfa et 1 flacon d'onfekafusp alfa).

**6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation**

Si la procédure d'injection d'une lésion spécifique, pour quelque raison que ce soit, présente un risque important pour la santé du patient, le médecin peut éviter l'injection de cette lésion.

Après le traitement, les patients devront faire l'objet d'une surveillance adéquate.

Si cela est indiqué, les injections seront guidées par sonographie pour les métastases profondes des tissus mous afin de garantir l'utilisation intralésionnelle.

Pour les instructions relatives à la préparation du médicament avant son administration, voir la section 4.2.

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

|  |
| --- |
| 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 DAROMUN. 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 Sun Pharma France 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 [à préciser] auquel appartient [à préciser]..

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 Sun Pharma France 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.

Détailler les mesures de protection

Vous avez le droit de demander une copie de ces garanties au laboratoire pharmaceutique Indiquer le nom exact de votre laboratoire.

Combien de temps sont conservées vos données ?

Vos données personnelles sont conservées pendant une durée de *5 ans* pour une utilisation active. Les données seront ensuite archivées durant *10 ans*. 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 EU.Privacy@sunpharma.com pour exercer ces droits, ce qui implique la transmission de votre identité au laboratoire.

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

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

## Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d’un effet indésirable susceptible d’être dû au médicament doit en faire la déclaration. Les autres professionnels de santé peuvent également déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû au médicament, dont ils ont connaissance.

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

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

## Que déclarer ?

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

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

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

## Quand déclarer ?

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

## Comment et à qui déclarer ?

**Pour les professionnels de santé :**

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

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

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

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

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