

Cadre de prescription compassionnelle (CPC)
Bevacizumab 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

Protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients
(PUT-SP)

le CPC	
Spécialité(s)	AVASTIN 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion et l'ensemble des spécialités biologiques similaires de bevacizumab
DCI	Bevacizumab
Indication du CPC	- Traitement de la maladie de Rendu-Osler dans le cas de formes hépatiques sévères avec un retentissement cardiaque à type d'hyperdébit cardiaque, associé à une dyspnée -Traitement de la maladie de Rendu-Osler dans le cas de formes hémorragiques sévères ORL et/ou digestives liées à la maladie et justifiant des transfusions sanguines et/ou perfusions de fer itératives
Date du CPC	16 juin 2025
Périodicité des rapports de synthèse	Annuel
Renseignements administratifs	
Laboratoires	L'ensemble des laboratoires exploitant AVASTIN et les spécialités biosimilaires à base de bevacizumab : Roche, Pfizer, Celltrion Healthcare, Amgen, Biocon Biologics, Organon, Zentiva
Contact à l'ANSM	cpc@ansm.sante.fr
CRPV en charge du suivi du cadre de prescription compassionnelle, le cas échéant	CRPV de Lyon

Dernière date de mise à jour : Juin 2025

Sommaire

1.	42.
9Note d'information destinée aux professionnels de santé intervenant dans le CPC	11
3.16ANNEXE 1 : Fiches d'initiation et de suivi des patients et de collecte de données	13
ANNEXE 2 : Argumentaire et Références bibliographiques	15
ANNEXE 3 : Note d'information destinée aux patients bénéficiant d'un médicament dans un cadre de prescription compassionnelle	28
ANNEXE 4 : Note d'information sur le traitement des données personnelles	31
ANNEXE 5 : Rappel des modalités de déclaration des effets indésirables	38
ANNEXE 6 : Disposition législatives et réglementaires relatives au CPC	40
ANNEXE 7 : fiche de surveillance des epistaxis dans la maladie de Rendu Osler	42

ABREVIATIONS

AAP : autorisation d'accès précoce

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

BDPM : base de données publique des médicaments

CGR : concentré de globules rouges

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CPC : cadre de prescription compassionnelle

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

DPO : Data Privacy Officer ou Délégué à la protection des données

ESS : Epistaxis Severity Score

Hb : Hémoglobine

NFS : Numération Formule Sanguine

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

RBC : Red blood count

RCP(1) : Résumé des Caractéristiques du Produit

RCP(2) : Réunion de concertation pluridisciplinaire

RGPD : Règlement Général sur la Protection des Données

THH : Téléangiectasie Hémorragique Héréditaire

LE CADRE DE PRESCRIPTION COMPASSIONNELLE

Le cadre de prescription compassionnelle (CPC) est une procédure dérogatoire exceptionnelle prévue à l'article L. 5121-12-1 III du code de la santé publique, qui permet de sécuriser une prescription d'un médicament dans une indication thérapeutique non conforme à son autorisation de mise sur le marché (AMM), afin de répondre à un besoin thérapeutique non couvert, dès lors que le rapport bénéfice/risque de ce médicament dans cette indication est présumé favorable par l'ANSM (cf. annexe 6 : Dispositions législatives et réglementaires relatives au CPC).

1. LE(S) MEDICAMENT(S)

Spécialité(s) concernée(s)

AVASTIN 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion et les spécialités identifiées comme biologiques similaires et inscrites sur la liste de référence des groupes biologiques similaires mentionnée à l'article L.5121-1 15° b) du code de la santé publique

Caractéristiques du médicament

AVASTIN 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, dispose d'une AMM européenne depuis le 12 janvier 2005 et est commercialisé en France depuis le 4 avril 2005. Depuis, plusieurs médicaments biologiques similaires sont également autorisés et commercialisés en France (cf. RCP(1) disponibles sur <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>)

Le bevacizumab est indiqué :

- en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, chez les patients adultes atteints de cancer colorectal métastatique.
- en association au paclitaxel, en traitement de première ligne, chez des patients adultes atteints de cancer du sein métastatique. Pour une information complémentaire concernant le statut du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2), référez-vous à la rubrique 5.1 du RCP(1).
- en association à la capécitabine, en traitement de première ligne, chez des patients adultes atteints de cancer du sein métastatique, pour lesquels un traitement avec d'autres options de chimiothérapie incluant des taxanes ou des anthracyclines, n'est pas considéré comme approprié. Les patients ayant reçu un traitement à base de taxanes et d'anthracyclines en situation adjuvante au cours des 12 derniers mois, doivent être exclus d'un traitement par Avastin en association à la capécitabine. Pour une information complémentaire concernant le statut HER2, référez-vous à la rubrique 5.1 du RCP(1).
- en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, en traitement de première ligne chez les patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.
- en association à l'erlotinib, en traitement de première ligne chez les patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules non épidermoïde, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, et présentant des mutations activatrices de l'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) (voir rubrique 5.1 du RCP(1)).
- en association à l'interféron alfa-2a, en traitement de première ligne, chez les patients adultes atteints de cancer du rein avancé et/ou métastatique.
- en association au carboplatine et au paclitaxel, en traitement de première ligne des stades

avancés (stades FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique) III B, III C et IV) du cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif chez des patientes adultes (voir rubrique 5.1 du RCP(1)).

- en association au carboplatine et à la gemcitabine ou en association au carboplatine et au paclitaxel, chez les patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, en première récurrence, sensible aux sels de platine et qui n'ont pas été préalablement traitées par du bevacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF.
- en association au paclitaxel, au topotécan ou à la doxorubicine liposomale pégylée, chez les patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, en rechute, résistant aux sels de platine, qui n'ont pas reçu plus de deux protocoles antérieurs de chimiothérapie et qui n'ont pas été préalablement traitées par du bevacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF (voir rubrique 5.1 du RCP(1)).
- en association au paclitaxel et au cisplatine, ou bien en association au paclitaxel et au topotécan chez les patientes ne pouvant pas recevoir de traitement à base de sels de platine, chez les patientes adultes atteintes d'un carcinome du col de l'utérus persistant, en rechute ou métastatique (voir rubrique 5.1 du RCP(1)).

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant produit par la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules d'ovaire de Hamster Chinois. Le bevacizumab se lie au VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), facteur clé de la vasculogénèse et de l'angiogénèse, et inhibe de ce fait la liaison du VEGF à ses récepteurs, Flt-1 (VEGFR-1) et KDR (VEGFR-2), à la surface des cellules endothéliales.

■ Indication et conditions d'utilisation dans le CPC

Le présent CPC vise à sécuriser, via la mise en place d'un suivi, l'utilisation du bevacizumab, dans le traitement de la maladie de Rendu-Osler. En effet, dans cette population non couverte par l'AMM et pour laquelle il existe un besoin thérapeutique, l'efficacité et la sécurité du bevacizumab, sont présumées au regard des données disponibles à ce jour (cf. argumentaire en annexe 2).

Les gènes impliqués dans la maladie de Rendu-Osler ont un rôle important dans la balance angiogénique. Une hypothèse physiopathologique de la maladie est qu'il existe un dérèglement de la balance angiogénique associé à sa réactivation. Ainsi les concentrations de TGF-beta et de VEGF circulant sont significativement augmentées. La dérégulation de ces facteurs angiogéniques clés amène à une prolifération anormale des cellules endothéliales. L'utilisation d'anticorps anti-VEGF pourrait donc permettre d'inhiber cette activation de l'angiogénèse et de retourner à un état quiescent.

L'objectif du traitement dans la maladie de Rendu-Osler est symptomatique.

Outre le présent protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi, il est impératif que le médecin prescrivant du bevacizumab dans le CPC prenne connaissance du résumé des caractéristiques du produit (RCP(1)) annexé à l'AMM ([cf https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/](https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/)).

Indications et conditions d'utilisation du CPC :

Traitement de la maladie de Rendu-Osler

-dans le cas de formes hépatiques sévères avec un retentissement cardiaque à type d'hyperdébit cardiaque, associé à une dyspnée,

-dans le cas de formes hémorragiques sévères ORL et/ou digestives liées à la maladie et justifiant des transfusions sanguines et/ou perfusions de fer itératives.

La discussion de l'indication d'un traitement par bevacizumab est proposée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP(2)) nationale pour la maladie de Rendu-Osler organisée par le centre de référence Rendu-Osler de la filière FAVA-Multi. Le dossier pourra être réévalué en RCP(2) nationale pour la maladie de Rendu-Osler à la fin du traitement d'induction avant d'initier le traitement d'entretien.

Critères de prescription dans le traitement de la maladie de Rendu-Osler dans le cas de **formes hépatiques sévères avec un retentissement cardiaque à type hyperdébit cardiaque, associé à une dyspnée** :

- Maladie de Rendu-Osler confirmée par au moins 3 critères de Curaçao¹, dans un centre de compétence ou dans le centre de référence,
- Age des patients > 18 ans,
- Patients ayant un hyperdébit cardiaque : index cardiaque > 3,6 L/min/m² chez la femme et > 3,9 L/min/m² chez l'homme,
- Dyspnée ≥ 2 selon la classification NYHA.

Critères de prescription dans le traitement de Rendu-Osler dans le cas de **formes hémorragiques sévères ORL et/ou digestives liées à la maladie et justifiant des transfusions sanguines et/ou perfusions de fer itératives** :

- Maladie de Rendu-Osler confirmée par au moins 3 critères de Curaçao, dans un centre de compétence ou dans le centre de référence,
- Age des patients > 18 ans,
- Nécessité de transfusion sanguine et/ou de perfusions de fer itératives

Contre-indications (valables pour les deux indications) :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. du RCP(1),
- Hypersensibilité aux produits des cellules ovariennes de hamster Chinois (CHO) ou à d'autres anticorps recombinants humains ou humanisés,
- Grossesse
- Antécédent de thrombose profonde dans les 6 mois précédant le traitement
- Plaies non cicatrisées

¹ 4 critères de Curaçao : épistaxis récidivantes, télangiectasies cutanéomuqueuses, atteinte viscérale, un parent au premier degré atteint de Télangiectasie Hémorragique Héritaire (THH)

Posologie et mode d'administration

Ne pas agiter le flacon.

Le bevacizumab doit être administré sous le contrôle d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de la maladie de Rendu-Osler.

Posologie :

Il est recommandé d'utiliser un traitement d'induction de 6 perfusions de bevacizumab : 5 mg/kg de poids corporel administré en perfusion intraveineuse tous les 14 jours.

À l'issue de ce traitement et après évaluation de l'efficacité en réunion de concertation pluridisciplinaire, un traitement d'entretien est proposé avec une perfusion de 5 mg/kg toutes les 8 semaines. La posologie (dose et fréquence) sera ensuite adaptée en fonction de l'efficacité clinique et des taux résiduels sanguins en bevacizumab.

Mode d'administration :

La dose initiale doit être administrée par une perfusion intraveineuse de 90 minutes. Si la première perfusion est bien tolérée, la deuxième perfusion peut être administrée en 60 minutes. Si la perfusion administrée en 60 minutes est bien tolérée, toutes les perfusions ultérieures pourront être administrées en 30 minutes.

Ne pas administrer par voie I.V. rapide ou en bolus. Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament :

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6 du RCP(1). Les perfusions de bevacizumab ne doivent pas être administrées, ou mélangées, avec des solutions de glucose. Ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments exceptés ceux mentionnés dans la rubrique 6.6 du RCP(1).

Modalités de retraitement :

Si le prescripteur décide de retraiter un patient par bevacizumab, le schéma posologique devra comprendre une nouvelle phase d'induction.

Suivi du traitement :

Le dosage des taux résiduels en bevacizumab est recommandé avant chaque perfusion puis le suivi est adapté pour chaque patient en fonction de la réponse clinique. Le laboratoire de biologie médicale de référence dans le suivi thérapeutique pharmacologique des anticorps monoclonaux du CHRU de Tours (CePiBAC)² centralise les analyses. La posologie en bevacizumab est ensuite réévaluée en réunion de concertation pluridisciplinaire mensuelle par l'équipe médicale prenant en charge le patient, le centre de référence pour la maladie de Rendu-Osler et les praticiens pharmacologues du CHRU de Tours.

Le traitement par bevacizumab doit être interrompu en l'absence d'efficacité ou en cas de survenue d'une toxicité inacceptable.

Mises en Garde/Précautions d'Emploi :

² <https://www.chu-tours.fr/recherche-et-innovation/recherche-professionnels/recherche-clinique-et-translationnelle/organisation/iv-la-plateforme-recherche/centre-pilote-de-suivi-biologique-des-traitements-par-anticorps-cepibac/>

Les mises en garde spéciales et précautions d'emploi sont identiques à celles de l'AMM. Il convient donc que le médecin prescrivait du bevacizumab dans ce CPC prenne connaissance de la section 4.4 du RCP(1) correspondant à l'AMM.

Fertilité, grossesse, allaitement

Femmes en âge d'avoir des enfants

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des mesures efficaces de contraception au cours du traitement et pendant les 6 mois qui suivent son arrêt.

Grossesse

Il n'existe pas de données issues d'essais cliniques concernant l'utilisation du bevacizumab chez les femmes enceintes. Des études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction incluant des malformations (voir rubrique 5.3 du RCP(1)). Il est connu que les IgG franchissent la barrière placentaire et le bevacizumab est susceptible d'inhiber l'angiogenèse fœtale, ce qui pourrait causer de graves anomalies congénitales lors d'une administration pendant la grossesse. Après commercialisation, des cas d'anomalies fœtales ont été observés chez des femmes traitées par bevacizumab seul ou en association à des chimiothérapies connues pour être embryotoxiques. Bevacizumab est contre-indiqué chez la femme enceinte.

Allaitement

On ne sait pas si le bevacizumab est excrété dans le lait humain. Puisque les IgG maternelles passent dans le lait et que le bevacizumab pourrait compromettre la croissance et le développement du nourrisson (voir rubrique 5.3 du RCP(1)), les femmes doivent interrompre l'allaitement pendant le traitement et ne doivent pas allaiter pendant au moins 6 mois après l'administration de la dernière dose de bevacizumab.

Fertilité

Des études de toxicité par administration répétée chez l'animal ont révélé que le bevacizumab pourrait avoir un effet indésirable sur la fertilité des femmes (voir rubrique 5.3 du RCP(1)). Dans un essai de phase III chez des patients atteints d'un cancer colorectal en traitement adjuvant, une sous-étude a montré, chez des femmes non ménopausées, une augmentation de l'incidence de nouveaux cas d'insuffisance ovarienne dans le groupe bevacizumab comparé au groupe contrôle. Après arrêt du traitement par le bevacizumab, la fonction ovarienne s'est rétablie pour la majorité des patientes concernées. Les effets à long-terme d'un traitement par bevacizumab sur la fertilité ne sont à ce jour pas connus.

Effets indésirables

Les effets indésirables attendus sont identiques à ceux de l'AMM. Il convient donc que le médecin prescrivait du bevacizumab dans ce CPC prenne connaissance de la section 4.8 du RCP(1) correspondant à l'AMM.

Conditions de prescription et de délivrance du CPC

En complément des conditions de prescription et de délivrance, se reporter au chapitre « Note d'information destinée aux professionnels de santé intervenant dans le CPC » pour plus d'informations sur les mentions obligatoires à porter sur l'ordonnance.

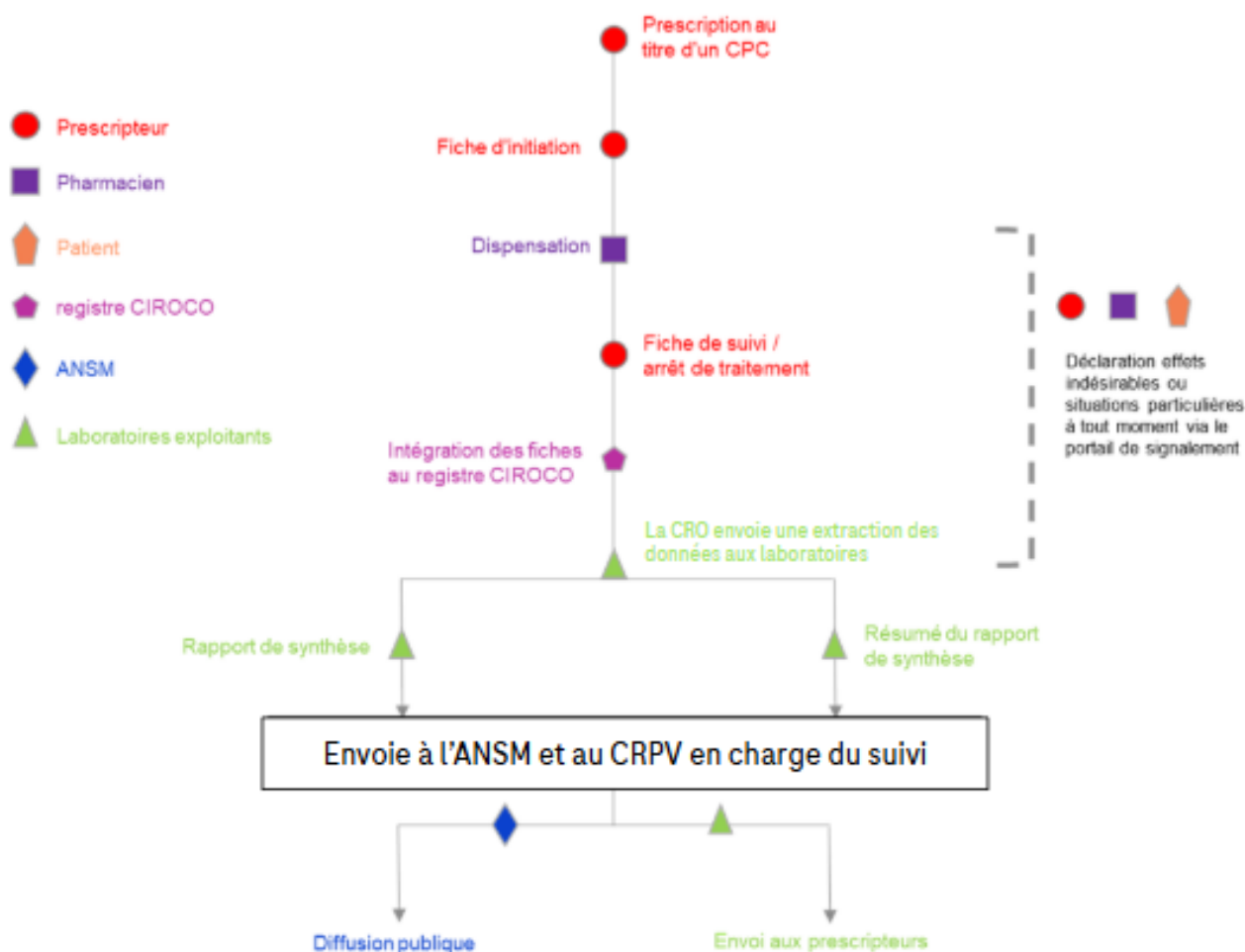
Liste I

Le bevacizumab est réservé à l'usage hospitalier.

La prescription s'effectuera par un médecin du centre de compétence (CCMR) dont dépend le patient ou d'un médecin en charge du patient dans un centre hospitalier de proximité en lien étroit avec le CCMR le plus proche ou le centre de référence (CRMR) de la maladie de Rendu-Osler.

2. MODALITES PRATIQUES DE SUIVI DES PATIENTS TRAITES

Suivi des patients traités avec collecte de données



Afin d'assurer le suivi des patients et de collecter les données lors de chacune des visites prévues par le PUT-SP, une fiche de suivi spécifique à chacune des visites devra être remplie (voir Annexe 1)

En cas d'arrêt de traitement, le prescripteur le signalera dans la fiche de suivi (cf Annexe 1) et renseignera la raison de l'arrêt.

Si l'arrêt est lié à la survenue d'un effet indésirable ou d'une grossesse, une déclaration devra être faite par le prescripteur auprès du CRPV dont il dépend ou via le portail de signalement du Ministère de la Santé (cf. modalités en Annexe 5).

Calendrier de suivi

Examens	Initiation (J0) Ou retraitement	J14	J28	J42	J56	J70	À chaque perfusion de bevacizumab
Avis de la réunion de concertation pluridisciplinaire nationale pour la maladie de Rendu-Osler	X ^c	(si nécessaire)				X	(si nécessaire)
Collecte des données dans le eCRF du registre CIROCO							
Recueil des transfusions : date et nombre de culots	X ^c	X	X	X	X	X	X
Recueil des perfusions de Fer : date et mg de fer	X	X	X	X	X	X	X
Remplissage de la grille d'épistaxis ^a	X ^c	X	X	X	X	X	X
Examen clinique	X ^c	X	X	X	X	X	X
Tension artérielle	X ^c	X	X	X	X	X	X
Protéinurie (Bandelette urinaire)	X ^c	X	X	X	X	X	X
Examens biologiques NFS, Ferritine	X ^c	X	X	X	X	X	X
	Ionogramme, créatinine	X ^c	X	X	X	X	X
Echographie cardiaque ^b	X ^c						X
Transaminases	X ^c	X	X	X	X	X	X
Gamma GT	X ^c	X	X	X	X	X	X

^a **Fiche de surveillance des épistaxis disponible en annexe 1**

^b Echocardiographie avec mesure de l'index cardiaque (voir annexe 1 : Protocole pour la réalisation de l'échodoppler cardiaque). Cet examen est à réaliser uniquement pour les patients atteints d'une **maladie de Rendu-Osler dans le cas de formes hépatiques sévères avec un retentissement cardiaque à type hyperdébit cardiaque, associé à une dyspnée**

^c Avant traitement

Note d'information destinée aux professionnels de santé intervenant dans le CPC

Rôle du prescripteur

Les patients qui auraient débuté le traitement par bevacizumab pour l'indication visée par le CPC avant son entrée en vigueur, doivent également être suivis au titre du CPC.

Le CPC implique le strict respect des mentions définies figurant dans le présent PUT-SP, notamment les critères de prescription, les conditions de prescription et de délivrance, ainsi que l'information et le cas échéant le suivi prospectif des patients traités.

Le prescripteur doit compléter les fiches de suivi (cf. annexe 1). En effet, la saisie des données des patients est indispensable afin d'améliorer les connaissances relatives au traitement dans l'indication du CPC et de garantir au mieux la sécurité des patients traités.

Initiation

Le prescripteur :

- prend connaissance du présent CPC et vérifie les critères de prescription du bevacizumab dans ce cadre,
- vérifie l'absence d'une contre-indication au traitement (se référer aux contre-indications en section 1 "Les médicaments" de ce PUT-SP et aux RCP(1) des AMM des médicaments concernés),
- informe le patient (ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée) de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par ce médicament, et s'assure de la bonne compréhension de ces informations,
- remet au patient (ou à son représentant légal ou à la personne de confiance qu'il a désignée) la note d'information destinée au patient (annexe 3 et annexe 4),
- informe le patient des conditions de prise en charge du traitement par l'assurance maladie
- porte sur l'ordonnance la mention « Prescription au titre d'un accès compassionnel en dehors du cadre d'une autorisation de mise sur le marché »,
- informe, si possible, le médecin traitant du patient,
- remplit la fiche d'initiation de traitement (annexe 1),
- motive sa prescription dans le dossier médical du patient et inscrit la procédure suivie dans le dossier médical.

Suivi

Les patients sont régulièrement suivis à partir de la visite d'initiation et pour toute la durée du traitement. Le suivi est réalisé lors de chaque perfusion de bevacizumab. (cf. calendrier de suivi). Le médecin prescripteur collecte les données de suivi prévues dans les fiches de suivi (annexe 1). Le patient maintient le suivi prévu pour la maladie de Rendu-Osler auprès du centre expert en dehors des perfusions de bevacizumab. Le prescripteur transmet également au patient une fiche de surveillance des épistaxis pour aider ce dernier à suivre l'évolution de ces saignements (Annexe 7).

En cas de survenue d'un effet indésirable, le prescripteur le déclare dès que possible, au Centre régional de Pharmacovigilance dont il dépend géographiquement ou via le portail de signalement du Ministère de la Santé (voir modalités de déclaration des effets indésirables en annexe 5) en mentionnant que le patient est traité au titre du CPC.

En cas d'arrêt de traitement lié à la survenue d'un effet indésirable, une déclaration devra être faite par le prescripteur au CRPV dont il dépend ou via le portail de signalement du Ministère de la Santé.

Rôle du pharmacien

Le pharmacien prend connaissance du CPC et assure la dispensation du médicament sur prescription du médecin.

En cas de survenue d'un effet indésirable, le pharmacien le déclare dès que possible, au Centre régional de Pharmacovigilance dont il dépend géographiquement ou via le portail de signalement du Ministère de la Santé (voir modalités de déclaration des effets indésirables en annexe 5) en mentionnant que le patient est traité au titre du CPC.

Modalités de collecte et exploitation des données

Dans le cadre de la prescription compassionnelle du bevacizumab, le médecin prescripteur recueille des informations sur les patients dont il assure le suivi et en particulier sur la sécurité d'emploi du médicament.

Il doit compléter régulièrement les fiches d'initiation et de suivi (annexe 1) et les renseigner dans le registre CIROCO.

Le registre CIROCO, conçu par le centre de référence (Hospices Civils de Lyon) pour la maladie de Rendu-Osler, est un entrepôt de données accessible à tous les centres de compétence sur le territoire national depuis 2007. Il recense environ 8000 patients. Depuis 2009, les patients recevant du bevacizumab hors AMM sont inclus dans cette base, avec des informations détaillées sur leur suivi thérapeutique.

Les données collectées par le prescripteur dans le contexte du CPC sont recueillies et analysées par le(s) laboratoire(s) concerné(s) et font l'objet de rapports périodiques transmis à l'ANSM de façon annuelle ainsi qu'à la fin du CPC. Les résumés de ces rapports, validés par l'ANSM, sont publiés sur son site Internet : www.ansm.sante.fr

Les laboratoires concernés privilégieront une élaboration conjointe de ces rapports et de leurs résumés.

Traitement des données personnelles

Le traitement par un médicament dans le cadre de prescription compassionnelle avec un protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP) implique le recueil de données personnelles concernant la santé des patients.

Vous trouverez des informations complémentaires relatives au traitement des données personnelles dans l'annexe 4 : « Note d'information sur le traitement des données personnelles ».

3. ANNEXES

ANNEXE 1 : Fiches d'initiation et de suivi des patients et de collecte de données

Fiche de suivi de traitement (initiation, suivi, arrêt)

Bevacizumab

A remplir par le prescripteur

Maladie de Rendu-Osler**MÉDECIN PRESCRIPTEUR :**

Email du médecin prescripteur :

PATIENT ID

Numéro CIROCO:

Nom Prénom, spécialité, N°RPPS, lieu exercice :

Initiales (Nom/Prénom) : ____ / ____ F ☐ M ☐

Naissance (MM/AAAA) : ____ / ____ / ____

Indication : Atteinte hépatique ☐Hémorragies digestives ☐Hémorragies nasales ☐Date 1^{ère} perfusion Bevacizumab : ____ / ____ / 20 ____

Signature :

Date de validation en RCP (si applicable) :

|_|_|_|_| 20|_|_|_|

● **DONNÉES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES LE JOUR DU TRAITEMENT :**

Poids : |_|_|_| kg - Taille : |_|_|_| cm - Hémoglobine : |_|_| g/dL - Ferritine : |_|_| µg/dL

ASAT : |_|_| UI/L - ALAT : |_|_| UI/L - Gamma GT : |_|_| UI/L ☐Test de grossesse : négatif ☐ non applicable ☐

Depuis la visite précédente (ou dans les 6 mois précédents si initiation)

☐ Transfusion de CGR	☐ Perfusion de Fer	☐ Mélémas	☐ Examens cardiologique
• ____ CGR le ____ / ____ / ____ • ____ CGR le ____ / ____ / ____ • ____ CGR le ____ / ____ / ____ • ____ CGR le ____ / ____ / ____	Date : le ____ / ____ / ____ Traitement : ☐ Venofer ou génériques ☐ Ferinject Dose : ____ mg	Date(s) événement(s) : - - -	Echocardiographie : Date examen : ____ / ____ / ____ Index cardiaque : _ _ , _ _ L/min/m ²

Epistaxis ☐ recueil grille(s) et

Fréquence :

☐ Pluriquotidien ☐ Quotidien ☐ Plurihebdomadaire ☐ Hebdomadaire☐ Mensuel ☐ Annuel ☐ Occasionnel ☐ Autre : _____**Evaluation clinique** : ☐ amélioration évidente ☐ amélioration partielle ☐ non réponse ☐ aggravation ☐ non évalué● **ADMINISTRATION DU TRAITEMENT**

DATE DE LA PERFUSION : |_|_|_|_| 20|_|_|_| (date perfusion précédente : ____ / ____ / ____)

☐ Schéma d'induction : Perfusion ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6☐ Schéma d'entretien, préciser fréquence : _____ Perfusion N° : ____Posologie : ☐ 5 mg/kg ☐ Autre : |_|_| mg/kgSpécialité administrée : ☐ Alymsys® ☐ Avastin® ☐ Aybintio® ☐ Mvasi® ☐ Abevmy®☐ Vegzelma® ☐ Zirabev® ☐ Autre : _____● **TOLERANCE DU BEVACIZUMAB ET POURSUITE DU TRAITEMENT**

Le patient a-t-il présenté un effet indésirable ou une grossesse ?

☐ NON ☐ OUI, déclarer l'effet indésirable (cf modalités en Annexe 5)**SI ARRÊT DU TRAITEMENT PAR BEVACIZUMAB:****Raison arrêt** : ☐ Amélioration clinique ☐ Choix du patient ☐ Inefficacité ☐ Décès ☐ Perdu de vue ☐ Grossesse

ANNEXE 2 : Argumentaire et Références bibliographiques

La maladie de Rendu-Osler ou Télangiectasie Hémorragique Héréditaire (THH) concerne un individu sur 5000 à 8000 en France (Source Orphanet). Elle est caractérisée par l'existence d'épistaxis récidivantes, de télangiectasies cutanéomuqueuses et de malformations artérioveineuses (MAV) pulmonaires, hépatiques, neurologiques, digestives.

C'est une maladie rare de transmission autosomique dominante. Il existe différentes formes selon les mutations impliquées. Trois gènes sont associés à la maladie de Rendu-Osler : ENG codant pour l'endogline, ACVRL1 codant pour le récepteur de type 1 ALK1 et MAHD4 codant pour le facteur de transcription Smad4. Chacun de ces 3 gènes code pour des protéines impliquées dans les voies de signalisation de la superfamille du TGF.

Le traitement dépend des manifestations cliniques et repose actuellement sur le dépistage des malformations artério-veineuses viscérales et des mesures symptomatiques. La prise en charge comporte celle de l'anémie, la prévention et le traitement des épistaxis. La prise en charge des MAV est basée sur la radiologie interventionnelle. En cas de maladie hépatique associée à des complications cardiaques, une transplantation hépatique peut être nécessaire dans certains cas sévères.

Rationnel de l'utilisation de bevacizumab dans la Maladie de Rendu-Osler

Les gènes impliqués dans la maladie de Rendu-Osler ont un rôle important dans la balance angiogénique. Une hypothèse physiopathologique de la maladie est qu'il existe un dérèglement de la balance angiogénique associé à sa néoactivation. Ainsi les concentrations de TGF-beta et de VEGF circulant sont significativement augmentées. La dérégulation de ces facteurs angiogéniques clés amène à une prolifération anormale des cellules endothéliales. L'utilisation d'anticorps anti-VEGF pourrait donc permettre d'inhiber cette activation de l'angiogenèse et de retourner à un état quiescent.

De rares données cliniques sur l'utilisation de bevacizumab en intra-veineux dans la maladie de Rendu-Osler viennent appuyer cette hypothèse. En effet, la bibliographie disponible à ce jour comporte 2 études de phase II et III et une trentaine de cas cliniques chez des patients présentant une atteinte hépatique ou des hémorragies nécessitant des transfusions itératives.

L'étude de phase II est une étude prospective ouverte non comparative évaluant l'efficacité et la tolérance d'Avastin administré par voie IV chez 25 patients porteurs d'une maladie de Rendu Osler avec atteinte hépatique et hyperdébit cardiaque. La dose d'Avastin était de 5 mg/kg tous les 14 jours avec un total de 6 injections. Les résultats publiés dans le JAMA¹, ont mis en évidence plusieurs points :

- une amélioration significative de l'index cardiaque, trois mois après le début du traitement. confirmée à six mois
- une diminution de la durée moyenne des épistaxis (de 221 min/mois à 43 min/mois ; p = 0,008).
- une amélioration du score de qualité de vie compte tenu de l'effectif de cette étude, les données sur la tolérance restent restreintes. Aucun patient n'a présenté d'épisode thromboembolique, hémorragique, de perforation gastro-intestinale ou de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible. Sur un total de 89 évènements indésirables (EI), il y a eu 21 EI déclarés comme reliés

au bevacizumab. Un patient a présenté une hypertension artérielle (HTA) de Grade 3 contrôlée sous traitement antihypertenseur et 21 patients ont eu au moins 1 EI possiblement relié au bevacizumab ; tous les EI sont survenus pendant les 90 jours après la première injection ; les EI rapportés étaient : céphalée, nausée et vomissement, asthénie, douleur abdominale, douleur musculaire, diarrhée et rash.

L'étude de phase II/III est une étude prospective, multicentrique, randomisée contre placebo et réalisée en double aveugle évaluant l'efficacité du bevacizumab sur les hémorragies sévères. 24 patients ont été inclus. Les résultats publiés dans le JIM⁴¹, ont mis en évidence plusieurs points :

63.6% des patients du groupe bevacizumab ont été considérés en succès de traitement contre 33,3% dans le groupe placebo.

22 patients ont présenté des événements indésirables (graves et non graves). Le nombre total d'événements indésirables (graves et non graves) est de 102 (59 dans le groupe placebo dont 29 ont été reliés au traitement et 43 dans le groupe traité dont 23 ont été reliés au traitement). Le nombre moyen d'événements déclarés par sujet était de 4,6 (min : 1; max : 11). Parmi ces 102 événements indésirables, 10 événements indésirables graves (3 dans le groupe placebo et 7 dans le groupe traité) ont été rapportés chez 8 patients.

Les événements indésirables graves qui ont été reliés au traitement sont un abcès péri-anal, une récurrence de glomérulonéphrite lupique chez une patiente traitée pour un lupus érythémateux disséminé et une bactériémie à *Staphylococcus epidermidis* et *hominis*.

Résumé des données publiées sur l'utilisation du bevacizumab dans la maladie de Rendu-Osler en administration IV

Authors	Study description	Dosage	Follow-up (months)	Evaluation criteria	results
Propective Studies					
Dupuis-Girod, 2012 NCT00843440	Phase II open label N=25 -Aged 35-68 y (median 59y) -High Cardiac Index (CI) > 3,9 L/min/m ² men and 3,6 L/min/m ² women -Dyspnea (≥ grade 2 NYHA)	5 mg/kg IV/2 weeks 6 injections (2.5 months)	12	- Cardiac index at 3 months (echo cardiography) - Epistaxis (Mean duration) - Hemoglobinemia and blood transfusion - Quality of life (SF36)	• ↓ mean CI (5,01 to 4,2 L/min/m² at 3 months, p < 0,001 • ↓ epistaxis: 221 to 43 min/month at 6 month (p = 0,008). • QoL improvement • Safety: 2 cases of high blood pressure Grade 3
Dupuis-Girod, 2023 (doi: 10.1111/joi.13714) NCT03227263	Phase II/III double blind 4 national centers N=24 -Aged 42-80 y (median 60y)	5 mg/kg IV/2 weeks 6 injections (2.5 months)	6	- Blood transfusion - Iron infusion - Hemoglobinemia - Epistaxis (Mean duration) - Quality of life (SF36) - AE	• ↓ 50% of blood transfusion: 63.6% of patients treated by bevacizumab versus 33.3% of patients treated by placebo. • Serious AE related to bevacizumab treatment are perianal abscess, lupus glomerulonephritis and S. epidermis and hominis bacteremia
Thompson 2014	Prospective, open-label, non-comparative study - N=6 - Aged 46 to 67 y (61 y)	0.125 mg/kg /4 weeks total of six injections	3	- Epistaxis Severity Score (ESS) - Quality of life SNOT-20 and SF-36 - Hemoglobin - AE	↓ ESS (from 7.2 to 3.3) ↓ Epistaxis (moderate to significant) ↑ mental well-being and mental composite score of SF-36 ↑ Hb (from 11 to 11.4 g/dL, not significant) - AE : headache, change in taste sensation, diarrhea and dizziness
Retrospective Studies					
Al-Samkari, 2020 inHIBIT study	12 international centers 238 patients Aged 29-91 y (mean 63y) From 2011 to 2019 Known upper GI AVMs: 62% Known lower GI AVMs: 20% Primary bleeding source: Epistaxis: 42% GI bleeding: 19% Both: 39%	5 mg/kg IV/2 weeks (occasionally of 1, 2.5, 3, or 7.5 mg/kg) Total of 4-6 doses for 93% of patient 11 (range, 1-74) infusions/patient	12 months (range 1-96)	- Hemoglobinemia - Epistaxis Severity Score (ESS) - RBC Transfusion and Iron Infusion	• ↑ Hb (+3.2 g/dL) • ↓ ESS score (3.4/10 points during the first year) • Intermittent maintenance treatment associated with Hb < and ESS > compared to patient following a continuous maintenance but with more drug exposure • ↓ RBC units transfused (-82% during the first 6 months of treatment ; median of 6.0 units versus 0 units in pre-treatment period, P<0.0001) • ↓ Iron infusions (-70% during the first 6 months ; median of 6.0 versus 1.0 Infusions on pre-treatment,

	343.9 patient-years of systemic bevacizumab				P<0.0001) • 1,5 AE/100 patients per year
Vazquez, 2020	20 patients Aged 49.5-71 y (median 63y) From 2013-2019 • CI=4.5 L/min/m² Bevacizumab indication : • Refractory anemia (13 patients) • High Output cardiac failure (4 patients): CI=5.6 L/min/m² • Both (3 patients)	Initial treatment: 5 mg/kg IV / 2 weeks 6 infusions	13.5 (range 1.5 – 66.5)	Hemoglobinemia Transfusion, ESS, AE	• ↑ Hb (+2.8 g/dL in anemia group) at 12 months of treatment • ↓ RBC units transfused at 12 months of treatment (50% reduction +Hb>10g/dL in 64.4% of patients of anemia group at 3 months of treatment, 44.5% at 12 months) • ↓ ESS score at 12 months of treatment • AE: • poor wound healing (4 patients) • worsening of previous hypertension (2 patients) • asthenia/myalgia (4 patients) • an ischemic non-cardioembolic stroke during treatment (1 patient)
Al-Samkari, 2020	25-item international survey 22 American centers 4 international centers of excellence 291 patients Chronic bleeding in HHT except HHT-related high-output cardiac failure	Induction treatment: 5 mg/kg IV / 2 weeks 6 infusions (range 4-8) <u>Continuous maintenance:</u> 5 mg/kg / 4 weeks (range 2-12w) <u>Intermittent treatment:</u> 5 mg/kg / 2 weeks (range 2-8 w) 6 doses (range 1-8)	NA	treatment practices of HHT centers of excellence physician-reported safety and effectiveness	• 68% of centers reported regular maintenance treatment every 4 weeks (ranging from 2 to 12 weeks) • 32% of centers reported intermittent maintenance treatment (with a similar regimen to induction treatment). • 75% of their patient Improved gastrointestinal bleeding and/or epistaxis (reported by 64% of centers) • 50-100% of their patients normalized their haemoglobin levels (reported by 52% of centers) • adverse events in <10% of patients (reported by for two-thirds centers)

Al-Samkari, 2019	25-item international survey 19 American centers 4 international centers of excellence >150 patients HHT-related high-output cardiac failure	<u>Induction treatment:</u> 5 mg/kg IV/2 weeks 4-6 doses (reported by 95% of centers) <u>Intermittent maintenance:</u> 5 or 7.5 mg/kg, every 2-8 weeks 1-6 infusions	NA	treatment practices of HHT centers of excellence physician-reported safety and effectiveness	Continuous maintenance therapy every 4 weeks (range 6-12 weeks) reported by 55% of centers intermittent maintenance therapy (performed on increase in cardiac index/heart failure or recurrence of symptoms) reported by 45% of centers
Iyer 2018	2013-2017 34 patients: 57-72 years (mean 63y) Primary bleeding source: Epistaxis: 15 patients GI bleeding: 4 patients Both: 15 patients	5 mg/kg / 2 weeks For a total of 4 doses then 5 mg/kg /4 weeks for a total of 4 doses or 5 mg/kg /2 weeks for a total of 4 doses or 7.5 mg/kg or 10 mg/kg / 2 weeks for a total of 4 doses	17.6 (range 3-42.5)	hemoglobin, iron, ferritin levels transfusion Quality of life before and after treatment ESS and Epistaxis-QoL AE	• ↓ ESS (during and after the initial treatment) and Epistaxis-QoL (after the initial treatment) • ↑ QoL (during and after the initial treatment) AE: • Infusion-related chills and fever (2 patients) • Hypertension: hypertensive urgency with a temporary decline in renal function after the first dose (4 patients) median time from the end of the initial treatment cycle to the first top-up dosing of IV bevacizumab was 6.4 months
Guilhem, 2017	46 Patients of centers of the French HHT network between 2009-2015 Bevacizumab indication : • Group: high output heart failure due to hepatic AVM: 22 % of patients ○ CI: 5.2 l/min/m² ○ 80% of patient with III or IV NYHA class of dyspnea • Group: severe hemorrhages by epistaxis or GI bleeding: 44% of patients • both: 35% of patient: ○ CI: 5.4 l/min/m² ○ 38% of patient with III or IV NYHA class of dyspnea • 51 patient-years of systemic bevacizumab	Initial treatment: 5 mg/kg IV / 2 weeks 6 infusions (used in 89% of patients)	3.5 (range 0.5 - 75)	• NYHA class of dyspnea, • CI • hemoglobinemia, transfusion • epistaxis duration • A global physicians' judgment of the clinical efficacy 3 months after treatment minimum (improvement, stability, aggravation) • AE	• re-treatment or maintenance used for 54% of patients : more frequent for severe hemorrhages group • 12 patients treated > 1 year • 4 patients treated > 4 years Improvement (physicians' judgment): 74% of patients EI : - Infections – 22% - Arterial hypertension - 11 % - Rheumatologic symptoms – 11 % - Wound-healing complications – 3 patients - Loss of efficacy – 2 patients

Meta-analysis					
Chen H 2023	A total of 7 documents met the requirements, including a total of 359 patients, and the literature quality evaluation was grade B.	Bavacizumab nasal spray 25mg - 100mg or injection 25mg - 100mg Vs Control : 0.9% normal saline		- Epistaxis Severity Score (ESS) - duration of the epistaxis episode - number of epistaxis	• ↓ Epistaxis Severity Score (ESS) in patients with HHT epistaxis compared with the control [WMD = -0.22, 95% CI (-0.38, -0.05), p = 0.01]. • no significant effect on duration of epistaxis [WMD = -15.59, 95%CI (-70.41, 39.23), p = 0.58] and number of epistaxes [WMD = -1.27, 95%CI (-10.23, 7.70), p = 0.78] in patients with HHT epistaxis • AE: no significant difference between the bevacizumab group and control group [OR = 1.36, 95% CI (0.54, 3.44), p = 0.52]
Case reports					
Authors	Study description	Dosage	Follow-up (months)	Results	
Flieger 2006	1 patient 73 y with mesothélioma Gastrointestinal bleedings and high cardiac output	5 mg/kg /2 weeks 6 doses	4	• ↓ blood transfusions • ↑ Hb • Improvement of GI bleedings and CI	
Mitchell 2008	1 patient 47 with • high-output cardiac failure, • diuretic resistant ascites • bilateral pleural effusions • cholestasis • massive HAVM	5 mg/kg/2 weeks 6 injections	9	• reversal of cholestasis • resolution of cardiac failure and ascites • improvement in nutritional status (↑10% dry weight) • stop diuretic medication • normalization of cardiac output • ↓ liver volume	
Bose 2009	1 patient 42 y with • Epistaxis • Hemoptysis • PAVM Iron infusions for 6 months	10 mg/kg/2 weeks 2 injections 5 mg/kg/2 weeks 2 injections	9	• ↑ Ferritine • ↓ iron infusions • < epistaxis (from 3-4 episodes of 30-45 minutes/day to 1-2 episodes of 10 minutes/week) at 3 months of treatment initiation • No change on visible telangiectasias	
Retornaz 2009	1 patient 65 y with Liver transplantation 10 years ago Epistaxis GI bleedings RBC transfusions (8 units/ month)	5 mg/kg/2 weeks 6	12	• ↓ transfusions (no further transfusion for 2 months)	

	iron infusions, estrogens, and tranexamic acid failed			
Oosting 2009	1 patient 55 y severe epistaxis and pancreatic arteriovenous malformations pancreatitis	5 mg/kg IV /2 weeks for 7.5 mg/kg/2 weeks continuous	12	• ↘ epistaxis, • ↘ skin vascular signs • ↘ frequency and severity of pancreatitis • Discontinuation of morphine and tube feeding • The patient resumed work
Amanzada 2010	1 patient 59 y severe bleedings and blood transfusions		24	• blood transfusions • ↘ transfusions
Fodstad 2011	1 patient 62 y severe epistaxis, GI bleedings and blood transfusions	5 mg/kg IV/2 weeks Total of 8 injections	8	• Epistaxis and GI bleedings improvement • Hb (7,3 g/L to 10g/L)
Lazaraki 2011	1 patient 71 y severe epistaxis, GI bleedings and blood transfusions	5 mg/kg IV/2 weeks Total of 12 injections then 1 mg/kg /week, 9 injections	18	• ↗ Hb (6,7 g/dL to 15,2 g/dL) • No epistaxis
Suppressa 2011	1 patient 50 y severe epistaxis, GI bleedings and blood transfusions	1 mg/kg /3 weeks total of 6 injections		• Epistaxis and GI bleedings improvement
Brinkerhoff 2011	1 patient 62y Blood transfusions for epistaxis	5 mg/kg / 2 week, 4 injections 3 cycles	24	• ↘ epistaxis • ↗ Hb (from 5-7 g/dL to 13g/dL)
Cruikshank 2018	1 patient 71 y Blood transfusions for epistaxis, GI bleeding, hémoptysia	5 mg/kg toutes les 2 sem, 6 cycles	8	• Improvement of GI bleeding and epistaxis • Decrease in facial and digestive telangiectasias
Fleagle 2012	1 patient 52 y Blood transfusions for epistaxis, GI bleedings	5 mg/kg /2 weeks 4 injections	8	• Improvement in bleeding • ↗ Hb (from 6.4 g/dL to 13.7g/dL at 4 months)
Föllner 2012	2 patients 82 and 55 y with severe epistaxis, GI bleedings and blood transfusions	5 mg/kg /2weeks (3 injections)	24	• ↘ blood transfusions for 6 weeks • No efficacy for the second patient
Lupu 2013	1 patient 85y • severe epistaxis • GI bleedings • blood transfusions • High cardiac output	3 mg/kg/ 3 weeks: 15 injections, then 3 mg/kg/3 weeks: 1 year	12	• ↗ Hb • Stop blood transfusions • No more epistaxis
Chavan 2013	3 patients 63, 57, 32 y with epistaxis and high cardiac output	5 mg/kg/2 weeks total of 6 injections		• Epistaxis and cardiac index improvement
Vlachou 2013	1 patient 43 y 1 patient 32 y : Blood transfusions for epistaxis and GI	5 mg/kg / 2 weeks 6 injections	12	• Normalisation of cardiac output • Removal from liver transplant lists

	bleedings 1 patient 25 y: High cardiac output	Continuous maintenance every 3 months during 1 year 5 mg/kg / 2 weeks 6 injections then every month during 3 months then every 3 months during one year		
Epperla 2014	1 patient 57y with • GI telangiectasias • hematemesis • melena history • epistaxis • 2-4 units RBC/month, • 1 iron infusion/month • asymptomatic PAVMs (one embolized due to size), estrogen supplementation (ethinyl estradiol) failed	10 mg/kg/2 weeks, 3 doses 10 mg/kg/3 weeks, 3 doses 10 mg/kg/4 weeks, 3 doses 7.5 mg/kg/4 weeks, 3 doses 5 mg/kg/4 weeks, 2 doses 7.5 mg/kg/4 weeks, 1 dose 7.5 mg/kg/3 weeks, 4 doses total of 18 injections	13	• No more melena • No more iron infusions • No more blood transfusions • Hb normalized (8.5 g/dL to > 12.5 g/dL) • ↗ Ferritine • ↘ Epistaxis • ↘ visible oral mucosal telangiectasias
Wee 2014	1 patient 55y with • epistaxis • melena • GI bleedings • 4 units RBC/2 weeks Oral iron et endoscopic APC failed	2 mg/kg/3 weeks, 4 doses low dose for cost reason	9	• ↗ Hb • ↗ Ferritine • ↘ 50% Epistaxis • ↘ transfusion after the course (no more transfusion for 2 months during treatment) • ↘ visible gastric mucosal telangiectasias
Bennesser Alaoui 2015	1 patient 66y with epistaxis, iron infusions, blood transfusions, PAVM, GI telangiectasias	5 mg/kg/2 weeks total of 6 injections	12	• ↘ Epistaxis • ↘ transfusions • Hb normalized (6.5g/dL to 13g/dL)
Maestruggi 2015	1 patient 63 y with epistaxis, HAVM, cholangiopathy, hepatic arteriovenous shunting and intrahepatic bilomas	5 mg/kg/2 weeks total of 6 injections	12	• no improvement of biliary ischemia with bevacizumab • bevacizumab stopped and liver transplanted
Amann 2015	1 patient 66 y with intestinal AVMs, thrombosis of the mesenterial vein, PAVMs embolized, PAH, epistaxis (950 minutes/month), 20 units RBC transfusion / 6 months Endoscopic sclerotherapy, lenalidomide, tamoxifen + estriol cream failed	5 mg/kg/2 weeks total of 6 injections	4	• ↘ 69% Epistaxis • ↘ PAP (from 53 to 42.5 mmHg) and the dropped • ↘ stroke volume index (from 78.6 to 42.2 ml/m²) • ↘ Heart rate (from 77 to 96 bpm) • Blood pressure stable
Kochanowski 2015	1 patient 56 y with GI bleedings treated by argon coagulation Iron infusions 2-3 units LRBC transfusions (2-4 weeks) development of post-transfusion complications	3.1 mg/ kg / 3 weeks total of 6 injections	8	• ↗ Hb (8.6 to 10.6 g/dL) • No more transfusions • ↗ reticulocyte numbers • ↗ complement's component levels • ↗ patelets fibrinogen concentrations

	oral estradiolum hormonal therapy stopped cause of symptoms			
Huemer 2016	1 patient 57 y with Epistaxis RBC transfusions /2 weeks GI telangiectasias,	1 mg/ kg / 2 weeks total of 16 injections Intermittent maintenance after 8.5 months of last injection : 1 mg/ kg / 2 weeks total of 7 injections Intermittent maintenance after 4 months of last injection : 1 mg/ kg / 2 weeks total of 13 injections low dose for cost reason	14	• ↘ ESS score (from 9 to 2) • ↗ Hb (from 7.6 to 13 g/dL) • No more transfusions until 8.5 months from the end of bevacizumab treatment • Nosebleeds and anemia come back after 7 months from the end of treatment • No AE
Sehl 2015	1 patient 74 y 10 units RBC/week symptomatic digestive tract lesions epistaxis episode > 30 min Amicar 500 mg every six hours failed	3.3 mg/kg/ two weeks 6 injections 3.3 mg/kg/ 4 weeks 12 injections	15	• No more transfusions • ↘ Epistaxis (from to >30 minutes to 20 min occasionally) • ↗ Hb (8.5 to 12-13 g/dL)
Ou 2016	1 patient 74 y Daily epistaxis GI bleedings (melena), diffuse telangiectasias pulmonary hypertension from high-output cardiac failure secondary to chronic severe anemia PAVM embolized 6 units RBC/ week 1 Iron infusion/month 7 APC and 2 months tamoxifen therapy failed, tranexamic acid stopped due to AE	5 mg/kg/2 weeks continuously	12	• No more melena • ↘ transfusions (4 units RBC / month to 2 units RBC / month) • ↘ Epistaxis • No AE reported • ↗ Hb (5.7 to 10.3 g/dL)
Muller 2016	1 patient 65 y with GI bleedings treated by APC high-output cardiac failure secondary to HAVM with NYHA class IV and CI 7.6 L/min/m ² the patient was listed for OLT following hepatocellular carcinoma	5 mg/kg/2 weeks total of 6 injections	Not known	• ↘ epistaxis • ↘ CI (from 8.2 L/min/m² to 5.7 L/min/m²) • ↘ hepatic artery diameter • the patient died before receiving liver transplant after an uncontrollable GI bleeding with cardiogenic shock
Bertoli, 2017	1 patient 47 y with daily epistaxis melena	2.5 mg/kg /2 weeks 12 injections	15	• ↘ epistaxis • ↘ melena • ↘ epistaxis

	GI telangiectasias alcoholic cirrhosis RBC transfusions Iron infusions estrogen, vasopressin, thalidomide, aminocaproic acid, and endoscopic laser cautery failed			• ↓ RBC transfusions • ↓ iron infusions • ↑ Hb (from 2.8 to 6.6 g/dL) • No AE reported Died of of sepsis and liver failure due to cirrhosis
Ospina 2017	1 patient 5 y Epistaxis PAVMs embolized due multiple secondary intrapulmonary shunts (oxygen was required)	5 mg/kg/2 weeks 6 injections	6	• ↓ facial telangiectasias • ↓ epistaxis • ↓ pulmonary artery pressure from 44 mmHg to 22 mm Hg • No more new PAVM
Bernardes 2018	1 patient 62 y with Epistaxis Episodes of melena Multiple angiodysplasias 1 unit RBC transfusions/ 2 days APC, and ethinylestradiol plus norethisterone hormonal therapy failed, octreotide stopped due to AE	7.5 mg/kg/3 weeks, 3 doses 5 mg/kg/3 weeks continuously	12	• No more transfusion • 1 episode of melena • Hb normalized (5.5-8.5 to 13-14.5 g/dL)
Oladiran 2018	1 patient 68 y with • epistaxis • GI bleeding • Transfusions • pulmonary vascular congestion and interstitial edema with • mild cardiomegaly • widely patent coronary vessels epsilon-aminocaproic acid failed	15 mg/kg/ 4 weeks 5 injections	1	• Death due to acute left ventricular dysfunction
Flower 2019	1 patient 77 y with High cardiac output (5.6 L/minute/m ²)	5 mg/kg/2 weeks 6 injections	3	• no further orthopnoea or paroxysmal nocturnal dyspnoea • Pedal oedema had not recurred • ↑ Hb (11.5-16 to 16 g/dL) • Normalization of cardiac function
Olsen 2020	2 HHT patients 80, 66 y with high-output cardiac failure secondary to HAVM mild right ventricular systolic dysfunction	5 mg/kg/3 weeks 6 injections Maintenance injection every 3 months	9	• ↓ CI (-1 L/min/m²) • ↓ NYHA-class dyspnea • ↓ diuretic treatment • ↓ gastrointestinal bleedings • No more blood transfusions (for 1 patient) and epistaxis • AE : vulnerable and fussy nails
Albitar 2020	3 patients 74 y, 58 y, and 88 y with		8.7 to 23.4	• Abnormal mobile valvular masses involving the mitral and

	Epistaxis high-output cardiac failure (6.3 L/min/m ²) GI angioectasia (2 of them)	15, 27 and 65 injections		aortic valves after treatment with systemic bevacizumab. exact etiology, clinical importance, and risk of progression are unknown (1 died, no surgery for the others who are asymptomatic)
--	---	--------------------------	--	--

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Dupuis-Girod S, Ginon I, Saurin JC, *et al.* Bevacizumab in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and severe hepatic vascular malformations and high cardiac output. *JAMA*. 2012;307(9):948-55.
2. Thompson AB, Ross DA, Berard P, Figueroa-Bodine J, Livada N, Richer SL. Very low dose bevacizumab for the treatment of epistaxis in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Allergy Rhinol (Providence)*. 2014 Jul;5(2):91-5.
3. Al-Samkari H, Kasthuri RS, *et al.* An international, multicenter study of intravenous bevacizumab for bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia: the InHIBIT-Bleed study. *Haematologica*. 2020 Jul 16.
4. Vázquez C, Gonzalez ML, Ferraris A, Bandi JC, Serra MM. Bevacizumab for treating Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia patients with severe hepatic involvement or refractory anemia. *PLoS One*. 2020 Feb 7;15(2):e0228486.
5. Al-Samkari H, Albitar HA, Olitsky SE, Clancy MS, Iyer VN. An international survey to evaluate systemic bevacizumab for chronic bleeding in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Haemophilia*. 2020 Nov;26(6):1038-1045.
6. Al-Samkari H, Albitar HA, Olitsky SE, Clancy MS, Iyer VN. Systemic bevacizumab for high-output cardiac failure in hereditary hemorrhagic telangiectasia: an international survey of HHT centers. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Nov 14;14(1):256.
7. Iyer VN, Apala DR, Pannu BS, Kotecha A, Brinjikji W, Leise MD, Kamath PS, Misra S, Begna KH, Cartin-Ceba R, DuBrock HM, Krowka MJ, O'Brien EK, Pruthi RK, Schroeder DR, Swanson KL. Intravenous Bevacizumab for Refractory Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia-Related Epistaxis and Gastrointestinal Bleeding. *Mayo Clin Proc*. 2018 Feb;93(2):155-166.
8. Guilhem A, Fargeton AE, Simon AC, Duffau P, Harle JR, Lavigne C, Carette MF, Bletry O, Kaminsky P, Leguy V, Lerolle N, Roux D, Lambert M, Chinnet T, Bonnet D, Dupuis-Girod S, Rivière S. Intra-venous bevacizumab in hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT): A retrospective study of 46 patients. *PLoS One*. 2017 Nov 30;12(11):e0188943.
9. Flieger D, Hainke S, Fischbach W. Dramatic improvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia after treatment with the vascular endothelial growth factor (VEGF) antagonist bevacizumab. *Ann Hematol*. 2006;85:631-2.
10. Mitchell A, Adams LA, MacQuillan G, *et al.* Bevacizumab reverses need for liver transplantation in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Liver Transpl*. 2008;14:210-13.
11. Bose P, Holter JL, Selby GB. Bevacizumab in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med*. 2009;360:2143-4.
12. Retornaz F, Rinaldi Y, Duvoux C. More on bevacizumab in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med*. 2009 Aug 27;361(9):931; author reply 931-2.
13. Oosting S, Nagengast W, de Vries E. More on bevacizumab in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med*. 2009;361:931.
14. Amanzada A, Töppler GJ, Cameron S, *et al.* A case report of a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia treated successively with thalidomide and bevacizumab. *Case Rep Oncol*. 2010;3:463-70.
15. Fodstad P, Dheyauldeen S, Rinde M, Bachmann-Harildstad G. Anti-VEGF with 3-week intervals is effective on anemia in a patient with severe hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Ann Hematol*. 2011;90:611-12.

16. Lazaraki G, Akriviadis E, Pilpilidis I, *et al.* Low dose of bevacizumab is safe and effective in preventing bleeding episodes in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:2204-6.
17. Suppressa P, Liso A, Sabbà C. Low dose intravenous bevacizumab for the treatment of anaemia in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Br J Haematol.* 2011;152(4):365.
18. Brinkerhoff BT, Poetker DM, Choong NW. Long-term therapy with bevacizumab in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med.* 2011;364(7):688-9.
19. Cruikshank RP, Chern BW. Bevacizumab and hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Med J Aust.* 2011;194:324-5.
20. Fleagle JM, Bobba RK, Kardinal CG, *et al.* Iron deficiency anemia related to hereditary hemorrhagic telangiectasia: response to treatment with bevacizumab. *Am J Med Sci.* 2012;343:249-51.
21. Föllner S, Ibe M, Schreiber J. Bevacizumab treatment in hereditary hemorrhagic teleangiectasia. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68:1685-6.
22. Lupu A, Stefanescu C, Treton X, *et al.* Bevacizumab as rescue treatment for severe recurrent gastrointestinal bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47:256-7.
23. Chavan A, Schumann-Binarsch S, Luthe L, *et al.* Systemic therapy with bevacizumab in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT). *Vasa.* 2013;42(2):106-10.
24. Vlachou PA, Colak E, Koculym A, *et al.* Improvement of ischemic cholangiopathy in three patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia following treatment with bevacizumab. *J Hepatol.* 2013;59:816-9.
25. Epperla N, Hocking W. Blessing for the bleeder: bevacizumab in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Clin Med Res.* 2015 Mar;13(1):32-5.
26. Wee JW, Jeon YW, Eun JY, Kim HJ, Bae SB, Lee KT. Hereditary hemorrhagic telangiectasia treated with low dose intravenous bevacizumab. *Blood Res.* 2014 Sep;49(3):192-5.
27. Bennesser Alaoui H, Lehraiki M, Hamaz S, El Attar N, Fakhreddine N, Serraj K. Bevacizumab : un nouveau succès dans la maladie de Rendu-Osler [Bevacizumab: a new success in hereditary hemorrhagic telangiectasia]. *Rev Med Interne.* 2015 Sep;36(9):623-5. French.
28. Maestraggi Q, Bouattour M, Toquet S, Jaussaud R, Kianmanesh R, Durand F, Servettaz A. Bevacizumab to Treat Cholangiopathy in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: Be Cautious: A Case Report. *Medicine (Baltimore).* 2015 Nov;94(46):e1966.
29. Amann A, Steiner N, Gunsilius E. Bevacizumab: an option for refractory epistaxis in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Wien Klin Wochenschr.* 2015 Aug;127(15-16):631-4.
30. Kochanowski J, Sobieszczańska M, Tubek S, Żurek M, Pawełczak J. Successful therapy with bevacizumab in a case of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(3):680-1.
31. Huemer F, Dejaco M, Grabmer C, Melchardt T, Neureiter D, Mayer G, Egle A, Greil R, Weiss L. Intermittent low-dose bevacizumab in hereditary hemorrhagic telangiectasia: A case report. *Wien Klin Wochenschr.* 2017 Feb;129(3-4):141-144.
32. Sehl ME, M Gruber T, McWilliams JP, Marder VJ. Successful management of chronic gastrointestinal hemorrhage using bevacizumab in the setting of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Hematol.* 2015 Jun;90(6):561-3.
33. Ou G, Galorport C, Enns R. Bevacizumab and gastrointestinal bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *World J Gastrointest Surg.* 2016 Dec 27;8(12):792-795.

34. Muller YD, Oppliger R, *et al.* Hereditary haemorrhagic telangiectasia: to transplant or not to transplant - is there a right time for liver transplantation? *Liver Int.* 2016 Dec;36(12):1735-1740.
35. Bertoli LF, Lee PL, Lallone L, Barton JC. Intravenous Bevacizumab Therapy in a Patient with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia, ENG E137K, Alcoholic Cirrhosis, and Portal Hypertension. *Case Rep Gastroenterol.* 2017 May 17;11(2):293-304.
36. Ospina FE, Echeverri A, Posso-Osorio I, Jaimes L, Gutierrez J, Tobón GJ. Bevacizumab as a treatment for hereditary hemorrhagic telangiectasia in children: a case report. *Colomb Med (Cali).* 2017 Jun 30;48(2):88-93.
37. Bernardes C, Santos S, Loureiro R, Borges V, Ramos G. Bevacizumab for Refractory Gastrointestinal Bleeding in Rendu-Osler-Weber Disease. *GE Port J Gastroenterol.* 2018 Mar;25(2):91-95.
38. Oladiran O, Nazir S. Bevacizumab: A Rare Cause of Nonischemic Cardiomyopathy. *Case Rep Cardiol.* 2018 Aug 27;2018:1361326.
39. Flower M, Chern B. A case report of successful treatment of high-output heart failure secondary to hereditary haemorrhagic telangiectasia with bevacizumab. *Oxf Med Case Reports.* 2019 Jun 14;2019(6):omz046.
40. Olsen LB, Kjeldsen AD, Poulsen MK, Kjeldsen J, Fialla AD. High output cardiac failure in 3 patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and hepatic vascular malformations, evaluation of treatment. *Orphanet J Rare Dis.* 2020 Nov 26;15(1):334.
41. Albitar HA, Almodallal Y, Nishimura R, Iyer VN. Mobile Mitral and Aortic Valvular Masses in Patients With Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Receiving Intravenous Bevacizumab. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2020 May 8;4(4):460-463.
42. Dupuis-Girod S, Rivière S, Lavigne C, *et al.* Efficacy and safety of intravenous bevacizumab on severe bleeding associated with hemorrhagic hereditary telangiectasia: A national, randomized multicenter trial. *J Intern Med* 2023, 294; 761-774.
43. Chen, H., Zhang, Z., Chen, X., Wang, C., Chen, M., Liao, H., Zhu, J., Zheng, Z., & Chen, R. (2023). Meta-analysis of efficacy and safety of bevacizumab in the treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia epistaxis. *Frontiers in pharmacology*, 14, 1089847.

ANNEXE 3 : Note d'information destinée aux patients bénéficiant d'un médicament dans un cadre de prescription compassionnelle

A remettre au patient avant toute prescription de bevacizumab

faisant l'objet d'un CADRE DE PRESCRIPTION COMPASSIONNELLE

Dans le cas où le patient serait dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, celle-ci sera remise 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 bevacizumab qui fait l'objet d'un cadre de prescription compassionnelle (CPC).

Cette note a pour but de vous informer afin de vous permettre, en toute connaissance de cause, d'accepter le traitement qui vous est proposé. Elle comprend :

- des informations générales sur les CPC,
- des informations sur le médicament, notamment sur ses effets indésirables,
- les modalités vous permettant de signaler des effets indésirables,
- une information relative au traitement de vos données à caractère personnel incluant les modalités vous permettant d'exercer vos droits sur ces données (cf. annexe 4).

Il est important que vous indiquiez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou si vous avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament délivré sans ordonnance.

Informations générales sur les CPC

Le CPC (procédure dérogatoire exceptionnelle prévue à l'article L. 5121-12-1 III du code de la santé publique) permet de sécuriser la prescription d'un médicament dans une indication thérapeutique non conforme à son autorisation de mise sur le marché (AMM).

Il répond à un besoin thérapeutique non couvert, dès lors que le rapport bénéfice/risque de ce médicament dans cette indication est présumé favorable par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Dans ce cadre, le bevacizumab est disponible pour le traitement de la maladie de Rendu-Osler.

L'utilisation de bevacizumab et la surveillance de tous les patients traités se fait en conformité avec le protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP) validé par l'ANSM. Les données concernant les patients traités dans ce contexte seront collectées et feront l'objet de rapports envoyés à l'ANSM, qui assure une surveillance nationale de l'utilisation de bevacizumab en collaboration avec le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Lyon en charge du suivi national. Un résumé de ces rapports sera périodiquement publié par l'ANSM sur son site internet (www.ansm.sante.fr). Celui-ci ne comporte aucune donnée personnelle.

Informations sur le bevacizumab

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé, qui est un type de protéine normalement fabriqué par le système immunitaire pour aider l'organisme à se défendre contre les infections et les cancers. Le bevacizumab se lie sélectivement à une protéine appelée facteur de croissance endothélial vasculaire humain (VEGF) qui est présente dans le revêtement intérieur des vaisseaux sanguins et lymphatiques. La protéine VEGF induit la croissance des vaisseaux sanguins dans les tumeurs. Ces vaisseaux apportent l'oxygène et les nutriments nécessaires aux tumeurs. Dès que le bevacizumab se lie au VEGF, la croissance des tumeurs est inhibée en bloquant la formation de néo-vaisseaux qui alimentent la tumeur en nutriments et en oxygène.

Dans le cadre de son autorisation de mise sur le marché, le bevacizumab est un médicament utilisé chez des patients adultes pour traiter certains types de cancers, en association à d'autres médicaments anticancéreux. Pour plus d'information, veuillez consulter la notice de l'AMM du bevacizumab destinée au patient consultable sur la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>.

Il est important de noter que, contrairement à une utilisation conforme à son AMM, la sécurité et l'efficacité du bevacizumab dans la situation du CPC, sont seulement présumées à ce jour. Le but de ce CPC est de vous permettre de bénéficier de ce traitement en faisant l'objet d'un suivi particulier au cours duquel des données personnelles seront collectées (annexe 4). Toutes ces données seront analysées. Ce suivi devrait donc aussi permettre de s'assurer que les bénéfices de ce traitement dans ces indications restent présumés supérieurs aux risques potentiellement encourus.

Posologie :

La dose recommandée de bevacizumab dépend de votre poids : la dose est de 5 mg par kg de poids corporel administré en perfusion intraveineuse tous les 14 jours. Votre médecin prescrira un traitement d'induction de 6 perfusions.

À l'issue de ce traitement et après évaluation de l'efficacité, votre médecin prescrira un traitement d'entretien avec une perfusion intraveineuse de 5 mg par kg de poids corporel toutes les 8 semaines, qui sera ensuite adapté en fonction de l'efficacité clinique et des analyses sanguines.

Mode et voie d'administration :

Ne pas agiter le flacon. Le bevacizumab est une solution à diluer pour perfusion. En fonction de la dose qui vous est prescrite, la totalité ou une partie du contenu d'un flacon de bevacizumab sera diluée dans une solution de chlorure de sodium avant utilisation. Un médecin ou une infirmière vous administrera cette solution diluée de bevacizumab par perfusion intraveineuse (un goutte-à-goutte dans vos veines). La durée de la première perfusion sera de 90 minutes. Si la tolérance est bonne, celle de la seconde perfusion pourra être de 60 minutes. Les perfusions suivantes seront administrées en 30 minutes.

Modalités de retraitement :

Votre médecin peut décider de prescrire une nouvelle phase d'induction de 6 perfusions à 14 jours d'intervalle.

Vous aurez des analyses de sang pendant votre traitement afin de permettre à votre médecin de déterminer la dose qui vous convient, comme mentionné dans la rubrique posologie ci-dessus.

Fertilité, grossesse, allaitement

N'utilisez jamais ce médicament si vous êtes enceinte. Le bevacizumab peut être nocif pour l'enfant à naître parce qu'il arrête la formation des nouveaux vaisseaux sanguins. Votre médecin doit vous conseiller une méthode de contraception à suivre au cours du traitement par bevacizumab et pendant au moins 6 mois après l'administration de la dernière dose de celui-ci.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou si vous avez l'intention de le devenir dans un avenir proche, informez immédiatement votre médecin.

Vous ne devez pas allaiter votre enfant au cours du traitement par du bevacizumab et pendant au moins 6 mois après l'administration de la dernière dose de celui-ci en raison de risques d'effets nocifs sur la croissance et le développement de votre nourrisson.

Le bevacizumab peut entraîner une altération de la fertilité. Contactez votre médecin pour plus d'informations.

Contre-indications

Ne prenez jamais le bevacizumab :

- Si vous êtes allergique (hypersensible) au bevacizumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionné dans la rubrique 6 de la notice destinée au patient.
- Si vous êtes allergique (hypersensible) à un produit obtenu à partir de cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) ou à un autre anticorps recombinant humain ou humanisé.
- Si vous êtes enceinte.
- Antécédent de thrombose profonde dans les 6 mois précédant le traitement
- Plaies non cicatrisées

Les mises en garde et précautions d'emploi et les effets indésirables sont identiques à ceux de l'AMM.

En plus de la présente note d'information, le médecin vous remettra la notice destinée au patient, laquelle ne mentionne pas l'indication du présent CPC mais vous informe notamment des contre-indications, mises en garde et effets indésirables. Elle est également consultable sur la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>.

Il est indispensable que vous la lisiez attentivement. En effet, cette notice contient des informations importantes pour votre traitement et vous devrez la montrer, ainsi que la présente note d'information, à tous les médecins que vous serez amené à consulter.

Modalités de signalement des effets indésirables par le patient

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Vous avez également la possibilité de signaler directement tout effet indésirable susceptible d'être lié au médicament via le portail de signalement signalement.social-sante.gouv.fr.

Votre déclaration doit préciser que vous êtes pris en charge dans le contexte d'un CPC. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

Naturellement, la décision d'accepter un traitement par du bevacizumab vous appartient totalement. Vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez.

Traitement de vos données personnelles

Le traitement par un médicament dans un cadre de prescription compassionnelle avec un protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP) implique le recueil de données personnelles concernant votre santé.

Vous trouverez des informations complémentaires relatives à vos droits dans l'annexe 4a. « Note d'information sur le traitement des données personnelles à destination des patients »

ANNEXE 4 : Note d'information sur le traitement des données personnelles

Annexe 4a. Note d'information sur le traitement des données personnelles à destination des patients

Un médicament prescrit au titre d'un cadre de prescription compassionnelle (CPC) vous a été délivré par votre médecin avec un protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP) implique un traitement de données personnelles relatives à votre santé. Ces données personnelles sont 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 dans ce cadre précis.

Les co-responsables du traitement des données sont les laboratoires Roche SAS, Pfizer, Celltrion Healthcare, Amgen, Biocon, Organon France, et Zentiva, ainsi que les Hospices Civils de Lyon. Il s'agit des laboratoires exploitant le médicament qui vous a été prescrit au titre du cadre de prescription compassionnelle, et des Hopitaux civils de Lyon, hôpital organisant la collecte des données. Les coordonnées de chacun des co-responsables de traitement sont indiquées en fin de notice.

Pour toute question ou demande concernant le traitement de vos données, vous pouvez contacter le délégué à la protection des données des Hospices Civils de Lyon :

- par courrier : Hospices Civils de Lyon - Délégué à la Protection des Données - Direction des affaires Juridiques - 3 quai des Célestins - BP 2251 69229 Lyon cedex 02 ;
- ou par email : dpo@chu-lyon.fr.

À quoi vont servir vos données ?

Pour pouvoir relever d'un CPC, un médicament doit remplir plusieurs critères, notamment présenter plus de bénéfices que de risques. Vos données personnelles et en particulier les informations sur votre réponse et votre tolérance au traitement, permettront d'évaluer en continu si ces critères sont toujours remplis.

Des données de santé vous concernant sont collectées, enregistrées sur support informatique, transmises et analysées par les entités listées dans la présente note d'information afin de :

- permettre l'initiation, le suivi et l'arrêt de la prescription de votre traitement par bevacizumab dans le cadre de prescription compassionnelle ;
- produire un rapport scientifique permettant d'évaluer et de décrire l'efficacité de votre traitement ; et garantir au mieux votre sécurité ainsi que celle de l'ensemble des patients traités.

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

Ces données pseudonymisées, pourront également être utilisées ensuite pour faire de la recherche, étude ou de l'évaluation dans le domaine de la santé, en particulier sur la maladie de Rendu Osler et dans le domaine des maladies rares.

Les utilisations de ces données pseudonymisées pour la recherche en santé pourront être organisées par les Hospices Civils de Lyon et pourront être transmises ailleurs dans le monde et réutilisées par des partenaires publics ou privés lors de recherches ultérieures exclusivement à des fins scientifiques. Vous retrouverez les informations

relatives à la base de données CIROCO et aux recherches qu'elle permet de mener dans la note d'information dédiée qui vous est délivrée séparément.

Sur quelle loi se fonde le traitement des données ?

Ce traitement de données est fondé sur :

- une obligation légale à la charge de chaque laboratoire, responsable conjoint du traitement (article 6.1.c du [RGPD](#)), telle que prévue à l'[article L. 5121-12-1 du code de la santé publique](#) relatif au dispositif d'accès compassionnel aux médicaments ;
- l'intérêt légitime des HCL (article 6.1 f. du RGPD)

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

Quelles sont les données collectées ?

Votre médecin qui vous a prescrit le médicament sera amené à collecter les données personnelles suivantes autant que de besoin aux fins de transmission aux laboratoires pharmaceutiques :

- votre identification : numéro d'inclusion (code ne permettant pas de vous identifier directement), 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 vos symptômes (ex : atteinte hépatique, hémorragies digestives, hémorragies nasales), l'histoire de votre maladie, vos antécédents personnels ou familiaux, vos autres maladies ou traitements, grossesse en cours ;
- les informations relatives aux conditions d'utilisation du médicament impliquant notamment : l'identification des professionnels de santé vous prenant en charge, 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 inattendues et désagréables du traitement que vous pourriez ressentir : douleur, nausées, diarrhées, etc.) ;
- les motifs des éventuels arrêts de traitement.

Ces données seront collectées sous un format pseudonymisé. C'est-à-dire qu'elles ne feront pas apparaître votre nom, prénom, ou vos coordonnées.

Qui est destinataire des données ?

Toutes ces informations confidentielles seront transmises aux personnels habilités des organismes responsables de traitement et leurs éventuels sous-traitants (société de recherche sous contrat) sous une forme pseudonymisées. Vous ne serez identifié que par un numéro d'inclusion, ainsi que par votre âge.

Vos données pourront également être transmises :

- au personnel habilité des autres sociétés du groupe Celltrion Healthcare auquel appartient Celltrion Healthcare France
- au personnel habilité des autres sociétés du groupe Hoffman-La Roche auquel appartient Roche
- au personnel habilité du laboratoire Organon & co. ainsi qu'au laboratoire Samsung (titulaire de produit Aybintio)
- aux Hospices Civils de Lyon
- au personnel habilité des autres sociétés du groupe Pfizer Inc auquel appartient Pfizer
- au personnel habilité du groupe MABXIENCE RESEARCH, S.L. pour lequel Zentiva France est Exploitant en France.
- au personnel habilité de Biocon Biologics France SAS et sociétés affiliées

Ces informations seront traitées uniquement pour les finalités décrites ci-dessus. Un rapport relatif à l'ensemble des données recueillies appelé rapport de synthèse ainsi qu'un résumé de ce rapport sont transmis par les laboratoires à l'ANSM, ainsi qu'au centre régional de pharmacovigilance désigné pour assurer au niveau national le suivi du médicament.

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

Transferts hors Union européenne

Vos données seront traitées au sein de l'Union européenne.

A titre exceptionnel, 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 ces données.

À cette fin, les laboratoires concernés mettent 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.

Ainsi, vos données pourront être transférées hors de l'Union Européenne :

- En Suisse par Roche, reconnu par la Commission européen comme un pays assurant un niveau adéquat de protection des données,
- En Corée du Sud par Celltrion Healthcare France, reconnu par la Commission européen comme un pays assurant un niveau adéquat de protection des données,
- En Corée du Sud par Organon France, pays pour lequel la Commission Européenne a rendu une décision d'adéquation, ce qui autorise le transfert,
- Au sein du groupe Amgen, en conformité avec les règles d'entreprise contraignantes d'Amgen, qui peuvent être consultée sur <http://www.am-gen.com/bcr/>
- Au sein du Groupe Pfizer Inc, étant précisé que Pfizer a conclu avec les sociétés du groupe Pfizer situées dans un pays tiers et le cas échéant, avec ses sous-traitants concernés, des clauses contractuelles types approuvées par la Commission Européenne conformément aux exigences des lois de protection des données. En outre, les laboratoires peuvent être amenés à transférer vos données à des autorités publiques sanitaires situées hors de l'Union européenne seulement si ce transfert est justifié par un motif important d'intérêt public reconnu par le droit de l'Union.
- En Espagne pour MABXIENCE RESEARCH, S.L, représenté par Zentiva (Exploitant en France), pays membre de l'union européenne respectant les RGPD.
- Au sein du groupe de sociétés Biocon Biologics dans les conditions décrites par sa politique de données personnelles telle qu'accessible sur le site internet suivant : [https:// www.bioconbiologics.com/privacy-policy-bbl](https://www.bioconbiologics.com/privacy-policy-bbl) , notamment en matière de transferts de données personnelles vers l'Inde.

Vous avez le droit de demander une copie de ces garanties aux laboratoires pharmaceutiques concernés. Pour obtenir une copie de ces garanties et de manière générale pour toute question concernant ces transferts, n'hésitez pas à contacter le délégué à la protection des données des laboratoires pharmaceutiques et/ou des Hospices Civils de Lyon dont les coordonnées sont indiquées dans la présente notice.

Combien de temps sont conservées vos données ?

Les données vous concernant sont conservées dans la limite de dix ans suivant la fin du CPC ou, le cas échéant, dix ans suivant la fin de l'autorisation de mise sur le marché du médicament dans cette indication.

A l'issue de ce délai, elles 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 modifier les données vous concernant ;
- à limiter le traitement de certaines données.

Si vous acceptez d'être traité par un médicament prescrit au titre d'un CPC, 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 également vous adresser au délégué à la protection des données des Hospices civils de Lyon

- par courrier : Hospices Civils de Lyon - Délégué à la protection des données, Direction des Affaires Juridiques - BP 2251, 3, quai des Célestins, 69229 LYON Cedex 02
- ou par email : dpo@chu-lyon.fr.

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 ou par courrier postal au 3 Place de Fontenoy - TSA 80715 - 75334 PARIS CEDEX 07.

Si vous le préférez, vous pouvez exercer vos droits auprès de chacun des co-responsables de traitement aux coordonnées suivantes : cela impliquera la transmission de votre identité au co-responsable de traitement concerné

Identité	Coordonnées
ROCHE SAS	Adresse : 4 Cr de l'Île Seguin, 92100 Boulogne-Billancourt Contact électronique : france.donneespersonnelles-pharma@roche.com
PFIZER	Adresse : 23 Av. du Dr Lannelongue, 75014 Paris Contact électronique : privacy.officer@pfizer.com
CELLTRION HEALTHCARE FRANCE SAS	Adresse : 9-15 Rue Rouget de Lisle, 92130 Issy-les-Moulineaux Contact électronique : dpo.cthc.fr@celltrionhc.com
AMGEN	Adresse : 25 Quai du Président Paul Doumer, 92400 Courbevoie Contact électronique : privacy@amgen.com
BIOCON	Adresse : 4 RUE DE MARIVAUX - 75002 PARIS

	Contact électronique : privacy@bioconbiologics.com
ORGANON FRANCE	Adresse : 176 Rue Montmartre, 75002 Paris Contact électronique : dpofrance@organon.com
ZENTIVA FRANCE	Adresse : Direction Juridique - DPO, 35 Rue du Val de Marne, 75013 Paris Contact électronique : dpo@zentiva.com
HOSPICES CIVILS DE LYON	Adresse : 3 Quai des Célestins, 69002 Lyon Contact électronique : dpo@chu-lyon.fr

Annexe 4b. Note d'information à destination des professionnels de santé

Ce document vous informe sur la collecte et le traitement (c'est-à-dire l'utilisation) de vos données à caractère personnel recueillies dans le cadre de prescription compassionnelle relatif à l'utilisation du bevacizumab, dans le traitement de la maladie de Rendu-Osler (ci-après le « CPC bevacizumab »).

Les responsables conjoints du traitement des données sont les laboratoires Roche SAS, Pfizer, Celltrion Healthcare, Amgen, Biocon, Organon France, Zentiva ainsi que les Hospices Civils de Lyon. Il s'agit des laboratoires exploitant le médicament qui vous a été prescrit en cadre de prescription compassionnelle, et de l'hôpital organisant la collecte des données. Les coordonnées des responsables conjoints de traitement sont indiquées en fin de notice.

Tous s'engagent à assurer la sécurité et la confidentialité de vos données à caractère personnel.

Pour toute question ou demande concernant le traitement de vos données, vous pouvez contacter le délégué à la protection des données des Hospices Civils de Lyon :

- par courrier : Hospices Civils de Lyon - Délégué à la Protection des Données - Direction des affaires Juridiques - 3 quai des Célestins - BP 2251 69229 Lyon cedex 02
- ou par email : dpo@chu-lyon.fr.

À quoi vont servir vos données ?

Le traitement de vos données à caractère personnel vise à :

- assurer le suivi de la collecte des données à caractère personnel des patients dans le CPC bevacizumab ;
- recueillir des informations sur les conditions d'utilisation du médicament dans le CPC bevacizumab ;
- assurer la gestion des contacts avec les professionnels de santé intervenant dans le cadre du suivi des patients bénéficiant des médicaments couverts par le CPC bevacizumab et les personnels agissant sous leur responsabilité ou autorité.

Ces informations seront traitées uniquement pour les finalités décrites ci-dessus.

Sur quelle loi se fonde le traitement des données ?

Ce traitement de données est fondé sur une obligation légale à la charge de chaque laboratoire, responsable conjoint du traitement (article 6.1.c du [RGPD](#)), telle que prévue à l'[article L. 5121-12-1 du code de la santé publique](#) relatif au dispositif d'accès compassionnel aux médicaments.

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

Quelles sont les données collectées ?

Aux fins d'assurer le suivi de la collecte des données à caractère personnel des patients dans le cadre de prescription compassionnelle bevacizumab, les laboratoires collecteront des données permettant de vous identifier telles que votre nom, votre prénom, votre spécialité, votre numéro d'inscription au répertoire partagé des professionnels de santé (RPPS), votre numéro d'inscription au Fichier National des Établissements Sanitaires et Sociaux (FINESS) et vos coordonnées professionnelles (numéro de téléphone et email).

Qui est destinataire des données ?

Toutes ces informations confidentielles seront transmises aux personnels habilités des responsables de traitement et leurs éventuels sous-traitants.

Vos données pourront également être transmises :

- au personnel habilité des autres sociétés du groupe Hoffman-La Roche
ANSM PUT-SP Bevacizumab

- au personnel habilité des autres sociétés du groupe Celltrion Healthcare France
- au personnel habilité du laboratoire Organon & co. ainsi qu'au laboratoire Samsung (titulaire de produit Aybintio)
- au personnel habilité des autres sociétés du groupe Pfizer Inc auquel appartient Pfizer
- au personnel habilité du groupe MABXIENCE RESEARCH, S.L. pour lequel Zentiva France est Exploitant.
- au personnel habilité de Biocon Biologics France SAS et sociétés affiliées

Les données du CPC sont susceptibles d'être analysées et de faire l'objet de publications scientifiques. Toutefois, ces publications ne comportent en aucun cas des données identifiantes.

Peuvent également être destinataires des données les organismes publics communautaires, nationaux ou locaux en charge de la surveillance des médicaments sous CPC, dans le cadre de l'exercice de leurs missions telles que définies par les textes, notamment l'ANSM, les centres régionaux de pharmacovigilance et les centres antipoison.

Un rapport de ces informations appelé rapport de synthèse ainsi qu'un résumé de ce rapport sont transmis par les laboratoires à l'ANSM ainsi qu'au centre régional de pharmacovigilance désigné pour assurer au niveau national le suivi du cadre de prescription compassionnelle.

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

Vos données sont-elles transférées en dehors de l'Union européenne ?

Vos données sont traitées au sein de l'Union européenne.

A titre exceptionnel, 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 ces données.

À cette fin, les laboratoires concernés mettent 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.

Ainsi, vos données pourront être transférées hors de l'Union Européenne :

- En Suisse par Roche, reconnu par la Commission européen comme un pays assurant un niveau adéquat de protection des données,
- En Corée du Sud par Celltrion Healthcare France, reconnu par la Commission européen comme un pays assurant un niveau adéquat de protection des données,
- En Corée du Sud par Organon France, pays pour lequel la Commission Européenne a rendu une décision d'adéquation, ce qui autorise le transfert,
- Au sein du groupe Amgen, en conformité avec les règles d'entreprise contraignantes d'Amgen, qui peuvent être consultées sur <http://www.am-gen.com/bcr/>.
- Au sein du Groupe Pfizer Inc, étant précisé que Pfizer a conclu avec les sociétés du groupe Pfizer situées dans un pays tiers et le cas échéant, avec ses sous-traitants concernés, des clauses contractuelles types approuvées par la Commission Européenne conformément aux exigences des lois de protection des données.
- En Espagne pour MABXIENCE RESEARCH, S.L, représenté par Zentiva (Exploitant en France), pays membre de l'union européenne respectant les RGPD.
- Au sein du groupe de sociétés Biocon Biologics dans les conditions décrites par sa politique de données personnelles telle qu'accessible sur le site internet suivant : [https:// www.bioconbiologics.com/privacy-policy-bbl](https://www.bioconbiologics.com/privacy-policy-bbl) , notamment en matière de transferts de données personnelles vers l'Inde.

En outre, les laboratoires peuvent être amenés à transférer vos données à des autorités publiques sanitaires situées hors de l'Union européenne seulement si ce transfert est justifié par un motif important d'intérêt public reconnu par le droit de l'Union.

Vous avez le droit de demander une copie de ces garanties aux laboratoires pharmaceutiques concernés. Pour obtenir une copie de ces garanties et de manière générale pour toute question concernant ces transferts, n'hésitez pas à contacter le délégué à la protection des données des laboratoires pharmaceutiques concernés et/ou des Hospices civils de Lyon dont les coordonnées sont indiquées dans la présente notice.

Combien de temps sont conservées vos données ?

Les données vous concernant sont conservées dans la limite de dix ans suivant la fin du CPC ou, le cas échéant, dix ans suivant la fin de l'autorisation de mise sur le marché du médicament dans cette indication.

A l'issue de ce délai, elles seront supprimées ou anonymisées.

Quels sont vos droits et vos recours possibles ?

Conformément à la réglementation applicable (dont le RGPD et la Loi informatique et libertés), vous disposez, dans les cas prévus par celle-ci, d'un droit d'accès à vos données à caractère personnel, d'un droit de rectification de ces données et d'un droit visant à limiter le traitement de ces données.

Vous ne pouvez pas vous opposer au traitement de vos données personnelles ou demander leur suppression, dans la mesure où le traitement de vos données à caractère personnel est fondé sur le respect d'une obligation légale et poursuit un objectif d'intérêt public dans le domaine de la santé publique. Le droit à la portabilité n'est également pas applicable à ce traitement.

Pour exercer vos droits, vous pouvez vous adresser au délégué à la protection des données des Hospices civils de Lyon

- par courrier : Hospices Civils de Lyon - Délégué à la protection des données, Direction des Affaires Juridiques
- BP 2251, 3, quai des Célestins, 69229 LYON Cedex 02
- ou par email : dpo@chu-lyon.fr

Vous pouvez également introduire une réclamation auprès de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) notamment sur son site internet www.cnil.fr ou par courrier postal au 3 Place de Fontenoy - TSA 80715 - 75334 PARIS CEDEX 07.

Si vous le préférez, vous pouvez également exercer vos droits auprès de chacun des responsables de traitement conjoints aux coordonnées suivantes

Identité	Coordonnées
ROCHE SAS	Adresse : 4 Cr de l'Île Seguin, 92100 Boulogne-Billancourt Contact électronique : france.donneespersonnelles-pharma@roche.com
PFIZER	Adresse : 23 Av. du Dr Lannelongue, 75014 Paris Contact électronique : privacy.officer@pfizer.com
CELLTRION HEALTHCARE FRANCE SAS	Adresse : 9-15 Rue Rouget de Lisle, 92130 Issy-les-Moulineaux Contact électronique : dpo.cthc.fr@celltrionhc.com
AMGEN	Adresse : 25 Quai du Président Paul Doumer, 92400 Courbevoie Contact électronique : privacy@amgen.com
BIOCON	Adresse : 4 RUE DE MARIVAUX - 75002 PARIS

	Contact électronique : privacy@bioconbiologics.com
ORGANON FRANCE	Adresse : 176 Rue Montmartre, 75002 Paris Contact électronique : dpofrance@organon.com
ZENTIVA FRANCE	Adresse : Direction Juridique - DPO, 35 Rue du Val de Marne, 75013 Paris Contact électronique : dpo@zentiva.com
HOSPICES CIVILS DE LYON	Adresse : 3 Quai des Célestins, 69002 Lyon Contact électronique : dpo@chu-lyon.fr

ANNEXE 5 : Rappel des modalités de déclaration des effets indésirables

Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme, infirmier 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 (cf. paragraphe ci-dessous « Que déclarer ? »).

Le patient ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée ou les associations agréées que pourrait solliciter le patient peut déclarer les effets indésirables/ situations particulières (cf. paragraphe ci-dessous « Que déclarer ? ») 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 préférentiellement directement sur le portail de signalement : signalement.social-sante.gouv.fr/. La déclaration doit clairement indiquer que la prescription a été faite dans le contexte d'un cadre de prescription compassionnelle (CPC).

D'autres supports de déclaration peuvent être utilisés, tels qu'un courrier, un compte rendu d'hospitalisation, un fax, un courriel ou un appel téléphonique, adressés directement au CRPV du territoire duquel dépend le professionnel de

santé. La liste indiquant l'adresse et les départements couverts par chaque CRPV est disponible sur le site Internet de l'ANSM.

📌 Pour les patients et/ou les 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 : signalement.social-sante.gouv.fr en précisant que le traitement est administré dans le contexte d'un cadre de prescription compassionnelle (CPC).

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.

ANNEXE 6 : Disposition législatives et réglementaires relatives au CPC

Généralités

L'article L.5121-12-1 III du code de la santé publique permet à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) d'élaborer un cadre de prescription compassionnelle (CPC) afin de sécuriser la prescription d'une spécialité pharmaceutique disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France, dans une indication non conforme à son AMM.

Il s'agit d'une procédure dérogatoire exceptionnelle, d'une durée limitée à 3 ans, renouvelable.

Le CPC permet de répondre à un besoin thérapeutique dès lors que le rapport bénéfice/risque du médicament est présumé favorable. Précisément, une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription au titre d'un CPC en l'absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une AMM ou d'une autorisation d'accès précoce (AAP) dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées. Le prescripteur peut ainsi recourir au médicament dans le CPC pour répondre aux besoins spéciaux de son patient, appréciés à l'issue d'un examen effectif de ce dernier, et en se fondant sur les considérations thérapeutiques qui lui sont propres.

Il peut s'accompagner le cas échéant d'un suivi des patients traités dans l'indication considérée, permettant de recueillir davantage d'informations sur l'efficacité, les effets indésirables, les conditions réelles d'utilisation ou les caractéristiques de la population de patients concernée.

Engagement des professionnels de santé

Les professionnels de santé en charge de la prescription et de la délivrance d'une spécialité dans l'indication faisant l'objet d'un CPC s'engagent à respecter le protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients joint au CPC (cf. Chapitre 2 « Note d'information destinée aux professionnels de santé intervenant dans le CPC ») et le cas échéant à participer à la collecte de données.

Protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients

Le protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients définit les critères de prescription, de dispensation et d'administration du médicament ainsi que les modalités de surveillance des patients traités.

Il décrit également les modalités de collecte des données issues de ce suivi et les conditions réelles d'utilisation du médicament.

Le protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients comporte les documents suivants :

- Des fiches de suivi (d'initiation, de suivi et d'arrêt de traitement) permettant le recueil des données des patients traités dans le CPC) (cf. annexe 1).
- Un argumentaire sur les données relatives à l'efficacité et à la sécurité du bevacizumab dans le CPC (cf. annexe 2).
- Une note d'information à destination des patients sur les conditions d'utilisation du médicament dans le CPC (cf. annexe 3). Le patient peut également consulter la notice annexée à l'AMM, présente dans les boîtes et également consultable sur le site internet suivant : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
- Une information à destination des professionnels de santé sur les conditions d'utilisation du médicament dans le CPC. Les prescripteurs sont par ailleurs invités à consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP(1)) annexé à l'AMM, consultable sur le site internet suivant : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

- Un rappel des modalités de déclaration des effets indésirables (cf. annexe 5).

Le PUT-SP et ses annexes sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM ([documents de référence – accès compassionnel/accès précoce – Référentiel des spécialités en accès dérogatoire - CPC en cours](#)). Il est également mis à la disposition des professionnels de santé concernés, par le laboratoire.

Rôle du laboratoire

Le titulaire de l'AMM du médicament ou l'entreprise en charge de son exploitation :

- prend en charge le coût du suivi du médicament et organise la collecte de données, le cas échéant.
- collecte les fiches, d'initiation, de suivi, de fin de traitement
- est responsable de traitement au sens du règlement général sur la protection des données (RGPD) ;
- collecte et analyse toutes les informations recueillies dans le cadre du PUT-SP.

Les données collectées par le laboratoire concernent notamment :

- les caractéristiques des patients traités ;
 - les modalités effectives d'utilisation du médicament ;
 - les données d'efficacité et de sécurité (données de pharmacovigilance) ; ainsi que toute information utile à l'évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'emploi du médicament dans l'indication du CPC en France et à l'étranger pendant cette période, y compris les données de la littérature.
- établit un rapport de synthèse portant sur les informations relatives à l'efficacité, à la sécurité et aux conditions réelles d'utilisation de bevacizumab ainsi qu'un projet de résumé qu'il transmet à l'ANSM selon la périodicité définie en page 1 du présent PUT-SP.

La période de suivi couvre la période comprise entre la date de début du CPC et la date d'anniversaire correspondante. Le délai de transmission du rapport par les laboratoires exploitants ne doit pas excéder deux mois.

Exploitation des données

L'ensemble des données collectées par les prescripteurs/professionnels de santé dans le contexte du CPC seront recueillies et analysées par le(s) laboratoire(s) concerné(s) et des rapports de synthèse sont transmis à l'ANSM annuellement.

L'ANSM assure une surveillance nationale de l'utilisation de bevacizumab en collaboration, le cas échéant avec le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) en charge du suivi des patients inclus dans ce protocole. Les données seront collectées et envoyées jusqu'à la fin de traitement du dernier patient inclus dans le CPC.

Les résumés de ces rapports validés par l'ANSM sont publiés sur son site Internet : www.ansm.sante.fr.

ANNEXE 7 : fiche de surveillance des epistaxis dans la maladie de Rendu Osler

FICHE DE SURVEILLANCE DES EPISTAXIS DANS LA MALADIE DE RENDU-OSLER

Nom : Prénom : Date de naissance :

Année : 20 Mois :

Inscrire dans la colonne correspondant au jour du mois, la **durée en minutes** de chaque épistaxis.

Jour	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Episode 1																															
Episode 2																															
Episode 3																															
Episode 4																															
Episode 5																															
Episode 6																															
Episode 7																															
Episode 8																															
Total																															
Jour	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Transfusion Nb CGR																															
Fer IV (mg)																															
Hemoglobine																															

Noter la liste des évènements que vous jugez importants survenus pendant cette période, la date de début et de fin, la prise d'autres traitements :

Date :	Commentaire :

Si l'évènement est considéré comme étant un EI, merci de le déclarer à votre CRPV ou sur le portail de signalement : signalement.social-sante.gouv.fr/.