Cadre de prescription compassionnelle

CIDOFOVIR TILLOMED 75 mg/mL, solution à diluer pour perfusion

Protocole d’utilisation thérapeutique et de suivi des patients

(PUT-SP)

|  |  |
| --- | --- |
| **le CPC** | |
| Spécialité(s) | CIDOFOVIR TILLOMED 75 mg/mL, solution à diluer pour perfusion |
| DCI | dihydrate de cidofovir |
| Indication du CPC | Traitement des infections suivantes chez les patients immunodéprimés :  - infection à adénovirus.  - infection à CMV en situation d’échec, de résistance, de contre-indication ou d’intolérance aux autres traitements disponibles.  - infection à HSV en situation d’échec, de résistance, de contre-indication ou d’intolérance aux autres traitements disponibles. |
| Date du CPC | 23/06/2025 |
| Périodicité des rapports de synthèse | 6 mois |
| **Renseignements administratifs** | |
| Laboratoire | MEDIPHA SANTE,  LES FJORDS - IMMEUBLE OSLO,  19 AVENUE DE NORVÈGE,  VILLEBON-SUR-YVETTE, 91140  cidofovir@medipha.eu  tél : 01.69.59.23.00 |
| Contact à l’ANSM | cpc@ansm.sante.fr |
| CRPV en charge du suivi du cadre de prescription compassionnelle, le cas échéant | CRPV de Saint-Etienne |

Dernière date de mise à jour : 23/06/2025.

Sommaire

[1. LE MEDICAMENT 4](#_Toc192687579)

[Spécialité concernée 4](#_Toc192687580)

[Caractéristiques du médicament 4](#_Toc192687581)

[Indication et conditions d’utilisation dans le CPC 4](#_Toc192687582)

[Posologie et mode d’administration 5](#_Toc192687583)

[Contre-indications 5](#_Toc192687584)

[Mises en Garde/Précautions d’Emploi : 5](#_Toc192687585)

[Effets indésirables 5](#_Toc192687586)

[Conditions de prescription et de délivrance du CPC 5](#_Toc192687587)

[2. MODALITES PRATIQUES DE SUIVI DES PATIENTS TRAITES 6](#_Toc192687588)

[Note d’information destinée aux professionnels de santé intervenant dans le CPC 7](#_Toc192687589)

[Rôle du prescripteur 7](#_Toc192687590)

[Rôle du pharmacien 7](#_Toc192687591)

[Modalités de collecte et exploitation des données 8](#_Toc192687592)

[Traitement des données personnelles 8](#_Toc192687593)

[3. ANNEXES 9](#_Toc192687594)

**ABREVIATIONS**

|  |
| --- |
| AAC : autorisation d'accès compassionnel |
| AAP : autorisation d’accès précoce |
| ADN : acide désoxyribonucléique |
| AMM : autorisation de mise sur le marché |
| ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé |
| ATUn : autorisation temporaire d’utilisation nominative |
| B/R : bénéfice / risque |
| BDPM : base de données publique des médicaments |
| BK (virus) : virus Polyomavirus hominis 1 |
| CHG : centres hospitaliers généraux |
| CHU : Centre hospitalier universitaire |
| CLCC : centres de lutte contre le cancer |
| CMV : Cytomégalovirus |
| CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés |
| CPC : cadre de prescription compassionnelle |
| CRPV : centre régional de pharmacovigilance |
| FINESS (numéro) : Fichier National des Etablissements Sanitaires et Sociaux |
| HPV HR :  HPV à Haut risque |
| HPV : Human Papillomavirus |
| HSV : Herpes simplex virus |
| Mpox (virus) : virus Monkeypox |
| PUI : pharmacies à usage intérieur |
| PUT-SP : protocole d’utilisation thérapeutique et de suivi des patients |
| RCP : résumé des caractéristiques du produit |
| RGPD : règlement général sur la protection des données |
| SIDA : syndrome d’immunodéficience acquise |
| VIH : Virus de l'immunodéficience humaine |
| VZV : Varicelle-Zoster Virus |

**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).

## **LE MEDICAMENT**

#### Spécialité concernée

|  |
| --- |
| CIDOFOVIR TILLOMED 75 mg/mL, solution à diluer pour perfusion |

#### Caractéristiques du médicament

|  |
| --- |
| Le cidofovir est un antiviral analogue nucléosidique utilisé par voie intraveineuse. Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition sélective de la synthèse de l'ADN viral. Après pénétration dans les cellules, le cidofovir est métabolisé en diphosphate de cidofovir qui va inhiber les polymérases virales à des concentrations bien plus faibles que celles nécessaires pour inhiber les polymérases cellulaires humaines. Cette action conduit à une réduction de la vitesse de synthèse de l'ADN viral.  Initialement, le cidofovir a démontré *in vitro* une activité antivirale significative contre le cytomégalovirus (CMV) humain et d'autres virus de la famille Herpesviridae, avec des concentrations efficaces sans provoquer de lyse cellulaire. Les études cliniques contrôlées ont confirmé son efficacité dans le traitement de la rétinite à CMV chez les patients atteints du SIDA, montrant un ralentissement statistiquement significatif de la progression de la maladie par rapport aux patients non traités. De ce fait, le cidofovir a obtenu en 1997 une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication. Cette AMM a été abrogée à la demande du laboratoire en 2014 pour raisons commerciales.  Le cidofovir a également démontré *in vitro* une activité antivirale contre d’autres virus, notamment l’adénovirus, le BK virus, le virus Mpox, le VZV et le HPV. Par ailleurs, des données de la littérature (incluant des recommandations, des études cliniques et des cas rapportés) suggèrent une efficacité clinique du cidofovir dans le traitement de certaines de ces infections (cf. annexe 2). Ainsi, depuis 2014, en l’absence d’AMM, une utilisation du cidofovir dans la prise en charge de certaines infections virales chez les sujets immunodéprimés sans alternative thérapeutique était autorisée par l’ANSM dans le cadre d’accès dérogatoires (ATUn puis AAC).  Le profil de sécurité du cidofovir après administration par voie intraveineuse est bien connu, avec notamment une toxicité rénale importante nécessitant des précautions strictes, incluant une hydratation préalable et l'administration concomitante de probénécide. L’administration intraveineuse de cidofovir est contre-indiquée en cas d’insuffisance rénale modérée ou sévère. |

#### Indication et conditions d’utilisation dans le CPC

Le présent CPC vise à sécuriser, via la mise en place d’un suivi, l’utilisation de CIDOFOVIR TILLOMED 75 mg/mL, solution à diluer pour perfusion dans l’indication thérapeutique suivante :

Traitement des infections suivantes chez les patients immunodéprimés :

- infection à adénovirus.

- infection à CMV en situation d’échec, de résistance, de contre-indication ou d’intolérance aux autres traitements disponibles.

- infection à HSV en situation d’échec, de résistance, de contre-indication ou d’intolérance aux autres traitements disponibles.

En effet, dans cette population non couverte par l’AMM et pour laquelle il existe un besoin thérapeutique, l’efficacité et la sécurité de CIDOFOVIR TILLOMED 75 mg/mL, solution à diluer pour perfusion sont présumées au regard des données disponibles à ce jour (cf. argumentaire en annexe 2)

Outre le présent protocole d’utilisation thérapeutique et de suivi, il est impératif que le médecin prescrivant CIDOFOVIR TILLOMED 75 mg/mL, solution à diluer pour perfusion dans le CPC prenne connaissance du résumé des caractéristiques du produit (RCP) annexé à l’AMM (cf. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv>.).

#### Posologie et mode d’administration

5 mg/kg administré 1 fois par semaine pendant 2 semaines, puis 5 mg/kg administré 1 fois toutes les 2 semaines.

*Précautions à prendre avant la manipulation ou l’administration du médicament :*

La préparation de la solution reconstituée de cidofovir doit être effectuée sous une hotte à flux laminaire. Le personnel préparant la solution reconstituée devra porter des gants chirurgicaux, des lunettes protectrices et une blouse de type chirurgical fermée devant et munie de poignets tricotés. Si le cidofovir entre en contact avec la peau, laver les parties concernées et rincer soigneusement avec de l’eau.

#### Contre-indications

Les contre-indications du cidofovir dans ce cadre de prescription compassionnelle sont identiques à celles dans le cadre de son AMM, à savoir :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l’un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP

- Patients ne pouvant pas recevoir de probénécide ou d’autres médicaments à base de sulfamides (cf. rubrique 4.4 du RCP).

- Insuffisance rénale avec clairance de la créatinine ≤ 55 mL/min ou une protéinurie ≥ 2+ (≥ 100 mg/dl)

- Administration concomitante avec d’autres agents potentiellement néphrotoxiques (cf. rubrique 4.4 du RCP).

#### Mises en Garde/Précautions d’Emploi :

Les mises en garde et précautions d’emploi du cidofovir dans ce cadre de prescription compassionnelle sont identiques à celles de son AMM. Se référer au RCP annexé à l’AMM (cf. [Base de données publique des médicaments](https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67633828&typedoc=R%20)).

#### Effets indésirables

Les effets indésirables rapportés avec le cidofovir dans ce cadre de prescription compassionnelle sont identiques à ceux rapportés dans le cadre de son AMM. Se référer au RCP annexé à l’AMM (cf. [Base de données publique des médicaments](https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67633828&typedoc=R%20)).

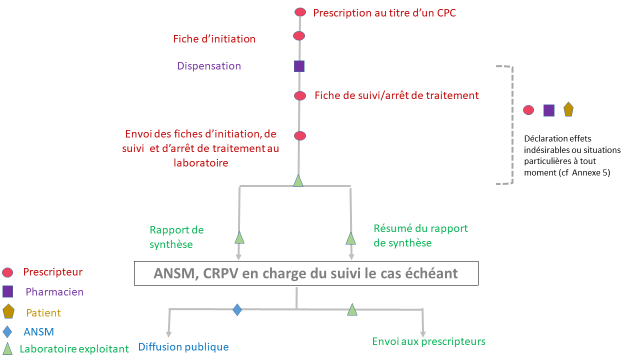
#### Conditions de prescription et de délivrance du CPC

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

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.

## **MODALITES PRATIQUES DE SUIVI DES PATIENTS TRAITES**



Le médecin prescripteur doit compléter les fiches d’initiation et de fin de traitement (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.

#### **Note d’information destinée aux professionnels de santé intervenant dans le CPC**

#### **Rôle du prescripteur**

**Les patients qui auraient débuté le traitement par CIDOFOVIR TILLOMED 75 mg/mL, solution à diluer pour perfusion pour une 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.

Initiation

Le prescripteur :

* prend connaissance du présent CPC et vérifie les critères de prescription de CIDOFOVIR TILLOMED 75 mg/mL, solution à diluer pour perfusion dans ce cadre,
* vérifie l’absence d’une contre-indication au traitement (se référer au RCP),
* 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.a),
* 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 (annexe1)
* 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.

En cas de survenue d’un effet indésirable, le prescripteur le déclare dès que possible, au Centre régional de Pharmacovigilance dont il dépend géographiquement (voir modalités de déclaration des effets indésirables en annexe 6) 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, un formulaire de déclaration d’effet indésirable est également rempli par le prescripteur.

#### **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 (voir modalités de déclaration des effets indésirables en annexe 6) en mentionnant que le patient est traité au titre du CPC.

#### **Modalités de collecte et exploitation des données**

Du fait de son utilisation bien établie depuis 2018 dans le cadre de l’ATUn (devenue AAC) du Cidofovir 75 mg/ml, solution injectable du laboratoire Emcure Pharmaceuticals LTD pour les indications couvertes par le CPC et de l’expérience acquise avec le cidofovir depuis plus de 10 ans dans le traitement de la rétinite à cytomégalovirus (CMV) chez les adultes atteints de syndrome d’immunodéficience acquise (SIDA) dans le cadre de l’AMM du produit de référence Vistide 75 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, le profil de sécurité de cidofovir administré par voie injectable est bien connu. En conséquence, il n’est pas mis en place de collecte de données cliniques des patients traités en dehors des fiches d’initiation et d’arrêt de traitement.

Les données collectées feront l’objet de rapports périodiques semestriels rédigés par le laboratoire et transmis à l’ANSM et évalués en collaboration avec le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Saint Etienne en charge du suivi. Les résumés de ces rapports validés par l’ANSM seront publiés sur son site Internet : www.ansm.sante.fr.

#### **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 : « [ANNEXE 4 : Note d’information sur le traitement des données personnelles](#_ANNEXE_4_:) ».

Vous pouvez, par ailleurs, contacter le délégué à la protection des données (DPO) du laboratoire MEDIPHA SANTE (exploitant de la spécialité) à l’adresse suivante dpo@medipha.eu pour exercer ces droits, ce qui implique la transmission de votre identité au laboratoire*.*

## **ANNEXES**

[ANNEXE 1 : Fiches d'initiation et de suivi des patients et de collecte de données 10](#_Toc201653259)

[ANNEXE 2 : Argumentaire et Références bibliographiques 14](#_Toc201653260)

[ANNEXE 3 : Note d’information destinée aux patients bénéficiant d’un médicament dans un cadre de prescription compassionnelle 22](#_Toc201653261)

[ANNEXE 4 : Note d’information sur le traitement des données personnelles 25](#_Toc201653262)

[ANNEXE 5 : Rappel des modalités de déclaration des effets indésirables 30](#_Toc201653263)

[ANNEXE 6 : Disposition législatives et réglementaires relatives au CPC 32](#_Toc201653264)

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

|  |
| --- |
| Fiche d’initiation de traitement  CIDOFOVIR TILLOMED 75 mg/mL, solution à diluer pour perfusion  À remplir par le prescripteur |

Fiche à transmettre au laboratoire

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

Identification du patient

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

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

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

Sexe : M  F

Maladie

Diagnostic du patient *(cochez la case)*

|  |
| --- |
| infection à adénovirus.  infection à CMV  infection à HSV |

Comorbidités

Patient immunodéprimé pour la raison suivante :

greffe de cellules souches hématopoïétiques

greffe d’organe solide

autre raison, précisez : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Traitement par CIDOFOVIR TILLOMED 75 mg/mL, solution à diluer pour perfusion

Posologie envisagée *(cochez la case)*

5 mg/kg administré 1 fois par semaine pendant 2 semaines, puis 5 mg/kg administré 1 fois toutes les 2 semaines

Autre posologie, précisez :

Concernant l’utilisation du médicament notamment les mises en garde spéciales, précautions d’emploi et contre-indications, veuillez-vous référer à la note d’information du prescripteur, le cas échéant au RCP du médicament [https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67633828&typedoc=R](https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67633828&typedoc=R%20)

Engagement du prescripteur

Critères de prescription

Traitement des infections suivantes chez les patients immunodéprimés *(cochez la case)*:

infection à adénovirus.

infection à CMV en situation d’échec, de résistance, de contre-indication ou d’intolérance aux autres traitements disponibles.

infection à HSV en situation d’échec, de résistance, de contre-indication ou d’intolérance aux autres traitements disponibles.

Contre-indications :

- Hypersensibilité à la substance active

- Patients ne pouvant pas recevoir de probénécide ou d’autres médicaments à base de sulfamides

- Insuffisance rénale avec clairance de la créatinine ≤ 55 mL/min ou une protéinurie ≥ 2+ (≥ 100 mg/dl)

- Administration concomitante avec d’autres agents potentiellement néphrotoxiques

**J’ai remis les documents d’information au patient (disponibles en annexes** [**3**](#Annexe_3) **et** [**4**](#Annexe_4) **du CPC) et certifie que le patient a été informé de la collecte de ses données personnelles :**  Oui  Non

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

Les informations recueillies dans le cadre de ce document sont traitées conformément à la réglementation en vigueur sur la protection des données (RGPD) et ont pour finalité la gestion et le suivi de vos interactions professionnelles en lien avec ce CPC. Vous disposez d’un droit d’accès, de rectification ainsi que de limitation et d’opposition au traitement de vos données. Pour toute demande relative à l'exercice de vos droits, veuillez-vous référer à l'Annexe 4 du CPC pour plus d'informations.

|  |
| --- |
| **Fiche d’arrêt définitif de traitement**  CIDOFOVIR TILLOMED 75 mg/mL, solution à diluer pour perfusion  À remplir par le prescripteur |

Fiche à transmettre au laboratoire

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

Identification du patient

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

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

Raisons de l’arrêt du traitement

Effet thérapeutique satisfaisant

Effet thérapeutique non-satisfaisant/Progression de la maladie

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

***Dans ce cas,*** *procéder à la déclaration directement sur le portail de signalement : signalement.social-sante.gouv.fr ou auprès du Centre régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez géographiquement (voir modalités de déclaration des effets indésirables en annexe 5)* ***en mentionnant que le patient est traité au titre du CPC****.*

Survenue d’une contre-indication

Préciser :

Décès

* Date du décès : \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_
* Raison du décès :

Décès lié à un effet indésirable

***Dans ce cas,*** *procéder à la déclaration directement sur le portail de signalement : signalement.social-sante.gouv.fr ou auprès du Centre régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez géographiquement (voir modalités de déclaration des effets indésirables en annexe 5)* ***en mentionnant que le patient est traité au titre du CPC***

Décès lié à la progression de la maladie

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

Souhait du patient d’interrompre le traitement sans autre raison clinique

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

Ne remplit plus les critères de prescription, préciser :

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

Autre, préciser : \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

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

Les informations recueillies dans le cadre de ce document sont traitées conformément à la réglementation en vigueur sur la protection des données (RGPD) et ont pour finalité la gestion et le suivi de vos interactions professionnelles en lien avec ce CPC.  
Vous disposez d’un droit d’accès, de rectification ainsi que de limitation et d’opposition au traitement de vos données. Pour toute demande relative à l'exercice de vos droits, veuillez-vous référer à l'Annexe 4 du CPC pour plus d'informations.

###### ANNEXE 2 : Argumentaire et Références bibliographiques

Sur le plan de l’efficacité :

1) infection à adénovirus (AdV)

L’infection à adénovirus est une cause importante de mortalité chez les sujets ayant reçu une allogreffe de CSH, notamment dans la population pédiatrique où la fréquence et la sévérité de l’infection sont plus importantes que chez l’adulte. L’incidence des infections à AdV chez les receveurs d’allogreffe de CSH peut aller jusqu’à 6% chez l’adulte et jusqu’à 28% chez l’enfant (*ECIL-4, 2011*). Les manifestations cliniques peuvent correspondre à des pneumonies, des hépatites, des cystites hémorragiques, des pancréatites, des colites, des méningo-encéphalites et des infections disséminées d’évolution souvent fatale.

À ce jour, aucun traitement ne dispose d’une AMM pour le traitement de cette infection. Des données de la littérature ont rapporté une efficacité du cidofovir pour réduire la charge virale et la mortalité chez les patients immunodéprimés, notamment les publications suivantes :

- Hoffman et al, 2001 : étude prospective sur 8 sujets pédiatriques greffés de CSH, amélioration des symptômes et baisse de la charge virale chez tous les sujets après administration de cidofovir 1 mg/kg x3/semaine. Durée de traitement variant de 3 semaines à 8 mois. Deux patients décédés, non-reliés à l’infection à AdV.

- Legrand et al, 2001 : étude prospective sur 7 sujets pédiatriques greffés de CSH, amélioration des symptômes et baisse de la charge virale chez 5 sujets après administration de cidofovir 5 mg/kg x1/semaine pendant 3 semaines puis 5 mg/kg toutes les 2 semaines. Durée de traitement variant de 25 jours à 11 mois. Deux patients décédés dont un associé à l’infection par AdV.

- Ljungman et al, 2003 : étude rétrospective incluant 45 patients greffés de CSH (dont 30 enfants <16 ans) traités par cidofovir pour infection à AdV : 16 symptomatiques, 16 asymptomatiques et 13 cas d’infection probable à AdV. Chez 39 sujets, dose de cidofovir de 5 mg/kg/semaine les 2-3 premières semaines, puis dose revue à la baisse. Au final, 31 (69%) des sujets ont été traités avec succès (négativation de la charge virale +/- diminution des symptômes), 8 sujets (18%) sont décédés de l’infection à AdV (dont 7 sujets dans les 28 jours suivant l’initiation du traitement).

- Doan et al, 2007 : étude rétrospective incluant 4 patients pédiatriques transplantés pulmonaires traités par cidofovir (1 mg/kg x3/semaine pendant 4 semaines) pour infection à AdV. 3 patients traités avec succès, 1 décès lié à l’infection à AdV.

- Mynarek et al, 2014 : étude rétrospective incluant 238 sujets pédiatriques greffés de CSH. 120 sujets (50.4%) avaient une virémie positive à AdV, dont 27 sujets (11.3%) une infection à AdV symptomatique. 45 patients ont été traités par cidofovir (5 mg/kg x1/semaine pendant 2 semaines puis 5 mg/kg toutes les 2 semaines) pour traiter une infection à AdV (symptomatique ou non). Parmi eux, 8 sujets sont décédés, dont 2 en lien direct avec l’infection à AdV. Une négativation de la charge virale est observée chez les autres patients.

- Grasa et al, 2023 : étude rétrospective incluant 49 patients pédiatriques greffés de CSH avec infection à AdV. 24 patients ont été traités par cidofovir (5 mg/kg/semaine pendant 1 à 6 semaines). Parmi eux, 10 décès dont 3 associés à l’infection à AdV.

De plus, de nombreuses revues de la littérature mentionnent le cidofovir comme option thérapeutique de première intention de l’infection à AdV chez les patients immunodéprimés, aussi bien en traitement préemptif qu’en traitement symptomatique. Notamment, la revue récente (2023) de Riggsbee et al, incluant au total 210 patients pédiatriques traités par cidofovir (aux schémas posologiques de 5 mg/kg/semaine puis toutes les 2 semaines, ou de 1 mg/kg x3/semaine) pour une infection à AdV rapporte un taux de réponse virologique complète de 88% et un taux de mortalité en lien avec l’infection à AdV de 14%.

En 2011, l’ECIL-4 (Matthes-Martin et al, 2012) concluait ainsi sur la place du cidofovir dans le traitement des infections à AdV des patients greffés de CSH :

*• Iv. cidofovir is recommended as first line therapy (BIII)*

*- Studies of preemptively given cidofovir suggests efficacy in reducing viral load*

*- No clear data to support that preemptive cidofovir reduces the incidence of ADV disease*

*- No clear data regarding efficacy in treating adenovirus disease*

*- Varying doses and schedules have been used most commonly 5 mg/kg weekly (2-3 doses) thereafter every other week. There is no evidence supporting one particular schedule.*

*• Supportive measures should be taken with oral probenecid hyperhydration, and if possible avoidance of other nephrotoxic drugs at day of cidofovir administration (BIII)*

*(BIII: Moderate evidence to support a recommendation for use - Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert*

*Committees)*

A noter que d’autres traitements antiviraux sont évoqués par l’ECIL comme traitement potentiel : le ganciclovir, la ribavirine et le brincidofovir. Toutefois, ces options thérapeutiques paraissent peu envisageables en comparaison au cidofovir, avec des données d’efficacité disponibles trop limitées et peu concluantes. Par ailleurs, le brincidofovir n’est pas disponible à ce jour et son développement clinique dans cette indication a été arrêté.

Enfin, les lymphocytes T cytotoxiques spécifiques à un virus (*virus-specific CTL*) peuvent également être considérés comme un traitement potentiel des infections systémiques à AdV. Toutefois, ce traitement est seulement disponible dans le cadre d’essai clinique après échec du traitement antiviral.

Au final, il n’existe pas à ce jour d’étude clinique (notamment comparative) suffisamment robuste pour conclure sur l’efficacité du cidofovir dans le traitement de l’infection à AdV (que ce soit en traitement préemptif ou symptomatique) chez les sujets immunodéprimés. Toutefois, considérant les éléments suivants:

- l’infection à AdV chez les sujets immunodéprimés est associée à un taux de mortalité élevé. À ce jour, aucun traitement ne dispose d’une AMM pour le traitement de cette infection. Les potentielles alternatives thérapeutiques au cidofovir (notamment brincidofovir ou CTL) ne sont pas ou difficilement disponibles, et leurs données d’efficacité dans le traitement de l’infection à AdV sont trop limitées ;

- des données de la littérature (cases reports, études prospectives et rétrospectives) suggèrent une efficacité dans la réduction de la charge virale et la diminution des symptômes des sujets traités par cidofovir pour une infection à AdV dans un contexte d’immunodépression (essentiellement patients greffés de CSH) ;

- les recommandations de l’ECIL, bien que datant de 2011, soulignent l’intérêt du cidofovir en première ligne de traitement de l’infection à AdV (aussi bien traitement préemptif que traitement de la maladie à AdV). Bien qu’il existe plusieurs schémas de doses, la posologie la plus fréquemment rapportée est 5 mg/kg par semaine pendant 2 ou 3 semaines, puis 5 mg/kg toutes les 2 semaines, guidée par la symptomatologie et l’évolution de la charge virale.

--> l’utilisation du cidofovir dans le traitement de l’infection à adénovirus chez les patients immundéprimés peut être justifiée pour pouvoir être encadrée via un CPC.

2) infection à CMV

L’infection à CMV demeure l’indication initialement ciblée lors du développement clinique du cidofovir, avec une AMM obtenue en 1997 dans la rétinite à CMV chez les patients au stade SIDA.

Actuellement, plusieurs traitements ont une indication dans la prise en charge des infections à CMV chez les sujets immunodéprimés : (val)ganciclovir, foscarnet et maribavir (ce dernier étant indiqué dans le traitement de l’infection à CMV réfractaire à un ou plusieurs traitements antérieurs, y compris le cidofovir). Le letermovir est indiqué en traitement prophylactique. Des anticorps anti-CMV (Cytotect) sont disponibles dans le cadre d’autorisations d’accès compassionnel (AAC) en prophylaxie ou traitement d’une infection à CMV dans les situations d’impasse thérapeutique. Par ailleurs, des études suggèrent une efficacité potentielle de l’artésunate dans les infections à CMV, ce dernier étant également disponible via des AAC.

Plusieurs recommandations mentionnent le cidofovir comme traitement potentiel des infections à CMV chez les patients immunodéprimés :

- Transplantation Society International CMV Consensus Group (Kotton et al, 2018):

*Alternate Therapy for Drug-resistant CMV: Cidofovir can be considered when GCV and FOS dual resistance is detected without CDV resistance, but the rapid development of viral load relapse and new CDV resistance mutations has been repeatedly documented in case reports, probably related to undetected subpopulations of cross-resistant mutants selected during prior GCV therapy.*

- Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients-Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice (Razonable et al, 2019):

*Because of the risk of nephrotoxicity, foscarnet and cidofovir are considered second-line alternative drugs for solid organ transplantation (SOT) recipients unable to tolerate valganciclovir or intravenous ganciclovir (Moderate, Strong).*

- ECIL-7 (Ljungman et al, 2019) :

*Cidofovir or the combination of foscarnet and ganciclovir at full doses can be used as a second-line or third-line therapy for cytomegalovirus disease (BIIu).*

*Cidofovir can be considered for second-line or third-line pre-emptive therapy (5 mg/kg per week) but careful monitoring of renal function is required (BIIu).*

*(BIIu: Moderate evidence to support a recommendation for use - Evidence from dramatic results of uncontrolled experiments)*

- UK guideline on prevention and management of cytomegalovirus (CMV) infection and disease following solid organ transplantation (British Transplantation Society, 2022):

*Treatment of CMV Disease: Cidofovir is a potential second line therapy unless there is a UL54 genotype that confers both Ganciclovir and Cidofovir resistance.*

Au final, considérant les recommandations actuelles, au regard de l’efficacité du cidofovir dans les infections à CMV, son utilisation parait justifiée dans la prise en charge des infections à CMV chez les patients immunodéprimés, en situation d’échec, de résistance, de contre-indication ou d’intolérance aux autres traitements disponibles.

3) infection à HSV

Chez les sujets immunodéprimés, le HSV-2 peut entraîner des complications rares comme la méningo-encéphalite ou une infection disséminée. Exceptionnellement, l’infection à HSV-1 peut entraîner des complications plus graves comme une encéphalite ou une kératite.

Actuellement, les traitements ayant une indication dans la prise en charge des infections à HSV chez les sujets immunodéprimés sont le (val)aciclovir et le foscarnet. Le pritelivir et l’amenamevir, deux antiviraux anti-HSV en développement ayant un nouveau mode d’action (inhibition du complexe hélicase/primase), sont également disponibles en accès compassionnel.

Plusieurs revues de la littérature et recommandations mentionnent le cidofovir comme traitement potentiel des infections à HSV chez les patients immunodéprimés :

- ECIL-4 (Styczynski et al, 2009) :

*Cidofovir 5 mg/kg once a week for 2 weeks, then once every 2 weeks combined with probenecid and i.v. hydration is recommended in case of resistance to foscarnet (BIII)*

*(BIII: Strong or moderate evidence for efficacy, but only limited clinical benefit - Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert Committees)*

- Piret and Boivin, 2011:

*Cidofovir has proven to be effective in the treatment of progressive mucocutaneous infections due to ACV- and/or FOS-resistant HSV in immunocompromised patients, but it is not approved for this indication.*

- NIH - Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Children with and Exposed to HIV (2018):

*IV cidofovir is recommended for patients with HSV resistant to acyclovir and foscarnet.*

- Poole and James, 2018:

*Cidofovir recommended for treatment of acyclovir-, ganciclovir, and foscarnet-resistant HSV and CMV infections.*

Au final, considérant les recommandations et revues de la littérature existante, ainsi que la pratique clinique actuelle, le cidofovir a toujours sa place dans l’arsenal thérapeutique de la prise en charge des infections à HSV chez les sujets immunodéprimés, en dernière ligne de traitement en cas d’échec, de résistance, de contre-indication ou d’intolérance aux autres traitements disponibles.

En conclusion, considérant les données de la littérature, les recommandations et les pratiques cliniques actuelles, l’efficacité du cidofovir est présumée dans la prise en charge des infections à adénovirus, CMV et HSV chez les patients immunodéprimés.

Sur le plan de la sécurité :

Le profil de sécurité du cidofovir est bien connu. Le principal effet indésirable associé au cidofovir est une néphrotoxicité dose-dépendante nécessitant en traitement préventif une hyperhydratation et la co-administration de probénécide. Une revue de la littérature incluant un total de 403 patients pédiatriques immunodéprimés traités par cidofovir pour des infections virales rapporte une incidence de 16% d’atteintes rénales survenant en cours de traitement (Riggsbee et al, 2023). Au final, le risque d’atteinte rénale après traitement par cidofovir va dépendre de plusieurs paramètres : la dose (moindre néphrotoxicité rapportée avec une dose de 1 mg/kg 3x/semaine vs 5 mg/kg/semaine), la durée de traitement, l’apport de traitements adjuvants (hyperhydratation et probénécide), l’administration concomitante de traitements néphrotoxiques, et les pathologies rénales existantes (notamment si contexte de greffe rénale).

Le cidofovir est également potentiellement carcinogène et reprotoxique.

Au final, le profil de sécurité du cidofovir est bien connu, le principal risque associé au traitement étant une néphrotoxicité. Compte-tenu du contexte d’administration du cidofovir (patient immunodéprimé avec infection virale mettant en jeu le pronostic vital à court terme, nécessité d’un traitement antiviral à court ou moyen terme), le potentiel carcinogène du cidofovir ne requiert pas de suivi à long terme.

Conclusion :

Considérant :

- les données de la littérature, les recommandations et les pratiques cliniques actuelles, qui présument de l’efficacité du cidofovir dans la prise en charge des infections à adénovirus, CMV et HSV chez les patients immunodéprimés ;

- l’existence d’alternatives thérapeutiques antivirales pour la prise en charge des infections à HSV et CMV chez les patients immunodéprimés ;

Le B/R du cidofovir est présumé positif dans les indications suivantes :

- infection à adénovirus chez les patients immunodéprimés.

- infection à CMV chez les patients immunodéprimés en situation d’échec, de résistance, de contre-indication ou d’intolérance aux autres traitements disponibles.

- infection à HSV chez les patients immunodéprimés en situation d’échec, de résistance, de contre-indication ou d’intolérance aux autres traitements disponibles.

Références :

Fiche d'information sur le cidofovir - NIH: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549824/>

Gerna G, et al. "Cidofovir for the treatment of adenovirus infections in hematopoietic stem cell transplant recipients." Clin Infect Dis. 2004;39(11):1642-1648. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34594470/>

Ljungman P, et al. "Cidofovir for the treatment of adenovirus disease in patients with allogeneic stem cell transplantation." N Engl J Med. 1996;335(2):1077-1083. <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1533033820963599>

Marty FM, et al. "A randomized, controlled trial of cidofovir for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS." Ann Intern Med. 1999;131(1):13-20. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9036797/

Winston DJ, et al. "Intravenous cidofovir for the treatment of cytomegalovirus disease in patients with AIDS." N Engl J Med. 1996;335(2):1067-1076. <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1533033820963599>

Bacon TH, et al. "A controlled trial of intravenous cidofovir for the treatment of herpes simplex virus infections in immunocompromised patients." N Engl J Med. 1997;337(15):1063-1069. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34292795/>

de Lazzari E, et al. "Cidofovir for the treatment of herpes simplex virus infections in patients with AIDS." J Infect Dis. 1998;177(5):1341-1347. <https://pubs.aip.org/aip/jpr/article-pdf/doi/10.1063/1.5132628/16074108/023102_1_online.pdf>

**Herpès simplex**

|  |
| --- |
| Blot N, Schneider P, Young P, Janvresse C, Dehesdin D, Tron P, Vannier JP. Treatment of an acyclovir and foscarnet-resistant herpes simplex virus infection with cidofovir in a child after an unrelated bone marrow transplant. Bone Marrow Transplant. 2000 Oct;26(8):903-5. doi: 10.1038/sj.bmt.1702591. PMID: 11081393. |
| Evans KG, Morrissey KA, Goldstein SC, Vittorio CC, Rook AH, Kim EJ. Chronic acyclovir-resistant HSV-2 ulcer in an immunosuppressed patient treated with topical cidofovir. Arch Dermatol. 2011 Dec;147(12):1462-3. doi: 10.1001/archderm.147.12.1462. PMID: 22184781. |
| Wauters O, Lebas E, Nikkels AF. Chronic mucocutaneous herpes simplex virus and varicella zoster virus infections. J Am Acad Dermatol. 2012 Jun;66(6):e217-27. doi: 10.1016/j.jaad.2010.07.011. Epub 2010 Nov 5. PMID: 21056516. |
| LoPresti AE, Levine JF, Munk GB, Tai CY, Mendel DB. Successful treatment of an acyclovir- and foscarnet-resistant herpes simplex virus type 1 lesion with intravenous cidofovir. Clin Infect Dis. 1998 Feb;26(2):512-3. doi: 10.1086/517101. PMID: 9502489. |
| Andrei G, Fiten P, Goubau P, van Landuyt H, Gordts B, Selleslag D, De Clercq E, Opdenakker G, Snoeck R. Dual infection with polyomavirus BK and acyclovir-resistant herpes simplex virus successfully treated with cidofovir in a bone marrow transplant recipient. Transpl Infect Dis. 2007 Jun;9(2):126-31. doi: 10.1111/j.1399-3062.2006.00186.x. PMID: 17461998. |
| Castelo-Soccio L, Bernardin R, Stern J, Goldstein SA, Kovarik C. Successful treatment of acyclovir-resistant herpes simplex virus with intralesional cidofovir. Arch Dermatol. 2010 Feb;146(2):124-6. doi: 10.1001/archdermatol.2009.363. PMID: 20157021; PMCID: PMC2874880. |
| Toutous-Trellu L, Hirschel B, Piguet V, Schiffer V, Saurat JH, Pechère M. Traitement par cidofovir topique d'infections cutanées à papillomavirus humain, poxvirus et herpes simplex virus chez des malades séropositifs pour le VIH [Treatment of cutaneous human papilloma virus, poxvirus and herpes simplex virus infections with topical cidofovir in HIV positive patients]. Ann Dermatol Venereol. 2004 May;131(5):445-9. French. doi: 10.1016/s0151-9638(04)93637-x. PMID: 15235531. |
| Saint-Léger E, Fillet AM, Malvy D, Rabanel B, Caumes E. Efficacité du cidofovir dans un herpès cutané résistant à l'aciclovir et au foscarnet chez un malade séropositif pour le VIH [Efficacy of cidofovir in an HIV infected patient with an acyclovir and foscarnet resistant herpes simplex virus infection]. Ann Dermatol Venereol. 2001 Jun-Jul;128(6-7):747-9. French. PMID: 11460038. |
| Bryant P, Sasadeusz J, Carapetis J, Waters K, Curtis N. Successful treatment of foscarnet-resistant herpes simplex stomatitis with intravenous cidofovir in a child. Pediatr Infect Dis J. 2001 Nov;20(11):1083-6. doi: 10.1097/00006454-200111000-00016. PMID: 11734717. |
| Griffith-Bauer K, O'Hearn M, Ehst BD. Chronic ulcerative herpes simplex virus infection of the vulva. Case Rep Dermatol. 2012 Sep;4(3):192-6. doi: 10.1159/000342953. Epub 2012 Sep 12. PMID: 23271993; PMCID: PMC3529582. |
| Schoenfeld J, Cannon S, Cam K, Keller M. Cutaneous Co-infected Cytomegalovirus and Herpes Simplex Virus Perigenital Ulcers in Human Immunodeficiency Virus Patients. J Clin Aesthet Dermatol. 2013 Oct;6(10):41-3. PMID: 24155993; PMCID: PMC3805306. |
| Bowman MS, Lang UE, Leslie KS, Amend G, Breyer BN. Herpes simplex virus-2 associated with a large fungating penile mass. Urol Case Rep. 2021 Feb 4;36:101594. doi: 10.1016/j.eucr.2021.101594. PMID: 33604244; PMCID: PMC7872973. |
| Epstein JB, Gharapetian S, Rejali AR, Zabner R, Lill M, Tzachanis D. Complex management of resistant oral herpes simplex virus infection following hematopoietic stem cell transplantation: potential role of topical cidofovir. Support Care Cancer. 2016 Aug;24(8):3603-6. doi: 10.1007/s00520-016-3264-5. Epub 2016 May 10. Erratum in: Support Care Cancer. 2016 Aug;24(8):3607. PMID: 27165053. |
| Khellaf L, Bouscarat F, Burrel S, Fidouh N, Hachon L, Bucau M, Lariven S, Boutolleau D, Joly V, Ghosn J, Le Pluart D, Thy M. Novel mutations in antiviral multiresistant HSV-2 genital lesion: A case report. J Med Virol. 2022 Dec;94(12):6122-6126. doi: 10.1002/jmv.28070. Epub 2022 Aug 20. PMID: 35973907; PMCID: PMC9804630. |
| Martinez CM, Luks-Golger DB. Cidofovir use in acyclovir-resistant herpes infection. Ann Pharmacother. 1997 Dec;31(12):1519-21. PMID: 9416391. |

**Infection à CMV**

|  |
| --- |
| Neant N, Klifa R, Bouazza N, Moshous D, Neven B, Leruez-Ville M, Blanche S, Treluyer JM, Hirt D, Frange P. Model of population pharmacokinetics of cidofovir in immunocompromised children with cytomegalovirus and adenovirus infection. J Antimicrob Chemother. 2018 Sep 1;73(9):2422-2429. doi: 10.1093/jac/dky192. PMID: 29860512. |
| Douthwaite ST, Taegtmeyer M, Stow R, Mwandumba HC, Hart IJ, Beeching NJ. Cidofovir treatment of HIV-associated cytomegalovirus polyradiculopathy. AIDS. 2006 Feb 28;20(4):632-4. doi: 10.1097/01.aids.0000210623.98577.78. PMID: 16470133. |
| Sadler M, Morris-Jones S, Nelson M, Gazzard BG. Successful treatment of cytomegalovirus encephalitis in an AIDS patient using cidofovir. AIDS. 1997 Aug;11(10):1293-4. doi: 10.1097/00002030-199710001-00002. PMID: 9256949. |
| Schoenfeld J, Cannon S, Cam K, Keller M. Cutaneous Co-infected Cytomegalovirus and Herpes Simplex Virus Perigenital Ulcers in Human Immunodeficiency Virus Patients. J Clin Aesthet Dermatol. 2013 Oct;6(10):41-3. PMID: 24155993; PMCID: PMC3805306. |
| Lalezari JP, Stagg RJ, Kuppermann BD, Holland GN, Kramer F, Ives DV, Youle M, Robinson MR, Drew WL, Jaffe HS. Intravenous cidofovir for peripheral cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 1997 Feb 15;126(4):257-63. doi: 10.7326/0003-4819-126-4-199702150-00001. PMID: 9036797. |

**Infection à adénovirus**

|  |
| --- |
| Nagamatsu K, Takano K, Sakata M, Yanai Y, Katayama O, Honda S, Yoshida N, Kawano R, Imamura T, Ogata M. [Successful treatment with cidofovir for disseminated adenovirus infection accompanied by hemophagocytic syndrome and meningitis in an allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipient]. Rinsho Ketsueki. 2021;62(4):251-256. Japanese. doi: 10.11406/rinketsu.62.251. PMID: 33967148. |
| Neant N, Klifa R, Bouazza N, Moshous D, Neven B, Leruez-Ville M, Blanche S, Treluyer JM, Hirt D, Frange P. Model of population pharmacokinetics of cidofovir in immunocompromised children with cytomegalovirus and adenovirus infection. J Antimicrob Chemother. 2018 Sep 1;73(9):2422-2429. doi: 10.1093/jac/dky192. PMID: 29860512. |
| Vora SB, Brothers AW, Englund JA. Renal Toxicity in Pediatric Patients Receiving Cidofovir for the Treatment of Adenovirus Infection. J Pediatric Infect Dis Soc. 2017 Nov 24;6(4):399-402. doi: 10.1093/jpids/pix011. PMID: 28419263. |
| Pochineni V, Randhawa P, Puttarajappa C. Fever and Gross Hematuria in Kidney Transplant Recipient. Am J Kidney Dis. 2018 Oct;72(4):A15-A18. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.06.009. PMID: 30244696. |
| Ishida H, Shin-Nakai N, Yoshihara T, Teramura T, Imamura T, Mukouyama A, Morimoto A, Imashuku S. Invasive adenoviral infection in a recipient of unrelated bone marrow transplantation: Problems with diagnostic PCR. Pediatr Blood Cancer. 2005 Apr;44(4):416-9. doi: 10.1002/pbc.20275. PMID: 15593177. |
| Willems L, Lagrange-Xélot M, Gallien S, Robin M, Scieux C, Socié G, Molina JM. Successful outcome of a disseminated adenovirus infection 6 years after allogeneic bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 2008 Feb;41(4):411-2. doi: 10.1038/sj.bmt.1705928. Epub 2007 Nov 19. PMID: 18026146. |
| Alcamo AM, Pinchasik DE, Mo JQ, Grimley MS, O'Brien MM. Successful Treatment of Disseminated Adenovirus Infection in an Infant With Acute Lymphoblastic Leukemia. J Pediatr Hematol Oncol. 2015 Apr;37(3):e178-81. doi: 10.1097/MPH.0000000000000224. PMID: 25089608. |
| Legrand F, Berrebi D, Houhou N, Freymuth F, Faye A, Duval M, Mougenot JF, Peuchmaur M, Vilmer E. Early diagnosis of adenovirus infection and treatment with cidofovir after bone marrow transplantation in children. Bone Marrow Transplant. 2001 Mar;27(6):621-6. doi: 10.1038/sj.bmt.1702820. PMID: 11319592. |
| Omar H, Yun Z, Lewensohn-Fuchs I, Pérez-Bercoff L, Orvell C, Engström L, Vuong GK, Ljungman P. Poor outcome of adenovirus infections in adult hematopoietic stem cell transplant patients with sustained adenovirus viremia. Transpl Infect Dis. 2010 Oct;12(5):465-9. doi: 10.1111/j.1399-3062.2010.00528.x. PMID: 20553439. |
| Hersby DS, Sehested A, Kristensen K, Schmiegelow K. T-cell ALL in ataxia telangiectasia cured with only 7 weeks of anti-leukemic therapy. J Pediatr Hematol Oncol. 2015 Mar;37(2):154-5. doi: 10.1097/MPH.0000000000000151. PMID: 24663073. |
| Bruminhent J, Worawichawong S, Tongsook C, Pasomsub E, Boongird S, Watcharananan SP. Epidemiology and Outcomes of Early-Onset and Late-Onset Adenovirus Infections in Kidney Transplant Recipients. Open Forum Infect Dis. 2019 Nov 13;6(12):ofz489. doi: 10.1093/ofid/ofz489. PMID: 32128332; PMCID: PMC7047955. |
| Ganapathi L, Arnold A, Jones S, Patterson A, Graham D, Harper M, Levy O. Use of cidofovir in pediatric patients with adenovirus infection. F1000Res. 2016 Apr 26;5:758. doi: 10.12688/f1000research.8374.2. PMID: 27239277; PMCID: PMC4863673. |
| Serrano RM, Darragh RK, Parent JJ. Successful treatment of disseminated adenovirus infection with cidofovir and intravenous immunoglobulin in an infant following heart transplant. Cardiol Young. 2018 Jun;28(6):888-889. doi: 10.1017/S1047951118000379. Epub 2018 Apr 25. PMID: 29690948. |
| Muller WJ, Levin MJ, Shin YK, Robinson C, Quinones R, Malcolm J, Hild E, Gao D, Giller R. Clinical and in vitro evaluation of cidofovir for treatment of adenovirus infection in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients. Clin Infect Dis. 2005 Dec 15;41(12):1812-6. doi: 10.1086/498151. Epub 2005 Nov 7. PMID: 16288409. |
| Kim NJ, Hyun TS, Pergam SA, Issaka RB. Disseminated adenovirus infection after autologous stem cell transplant. Transpl Infect Dis. 2020 Feb;22(1):e13238. doi: 10.1111/tid.13238. Epub 2020 Jan 7. PMID: 31880047. |
| Saquib R, Melton LB, Chandrakantan A, Rice KM, Spak CW, Saad RD, Fenves AZ, Barri YM. Disseminated adenovirus infection in renal transplant recipients: the role of cidofovir and intravenous immunoglobulin. Transpl Infect Dis. 2010 Feb;12(1):77-83. doi: 10.1111/j.1399-3062.2009.00452.x. Epub 2009 Sep 15. PMID: 19761559. |
| Bordigoni P, Carret AS, Venard V, Witz F, Le Faou A. Treatment of adenovirus infections in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Clin Infect Dis. 2001 May 1;32(9):1290-7. doi: 10.1086/319984. Epub 2001 Apr 10. PMID: 11303263. |
| Lee B, Park E, Ha J, Ha IS, Il Cheong H, Kang HG. Disseminated adenovirus infection in a 10-year-old renal allograft recipient. Kidney Res Clin Pract. 2018 Dec;37(4):414-417. doi: 10.23876/j.krcp.18.0048. Epub 2018 Dec 31. PMID: 30619697; PMCID: PMC6312782. |
| Xu J, Patel KV, Dsouza M, Almendral J, Mody K, Iyer D. Disseminated adenovirus infection in heart and kidney transplant. Turk Kardiyol Dern Ars. 2018 Apr;46(3):231-233. doi: 10.5543/tkda.2017.74957. PMID: 29664432. |
| Hough R, Chetwood A, Sinfield R, Welch J, Vora A. Fatal adenovirus hepatitis during standard chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. J Pediatr Hematol Oncol. 2005 Feb;27(2):67-72. doi: 10.1097/01.mph.0000153958.95486.6f. PMID: 15701979. |

###### 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 CIDOFOVIR TILLOMED 75 mg/mL solution à diluer pour perfusion***

**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 CIDOFOVIR TILLOMED 75 mg/mL, solution à diluer pour perfusion qui fait l’objet d’un cadre de prescription compassionnelle (CPC).

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

* + des informations générales sur les CPC,
  + des informations sur le médicament, notamment sur ses effets indésirables,
  + les modalités de signalement des effets indésirables par le patient,
  + une information relative au traitement de vos données à caractère personnel (cf. annexe 4.a)

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, CIDOFOVIR TILLOMED 75 mg/mL, solution à diluer pour perfusion est disponible pour le traitement des infections suivantes chez les patients immunodéprimés dans les situations suivantes :

- infection à adénovirus.

- infection à CMV en situation d’échec, de résistance, de contre-indication ou d’intolérance aux autres traitements disponibles.

- infection à HSV en situation d’échec, de résistance, de contre-indication ou d’intolérance aux autres traitements disponibles.

L’utilisation de CIDOFOVIR TILLOMED 75 mg/mL, solution à diluer pour perfusion et la surveillance de tous les patients traités se fait en conformité avec le protocole d’utilisation thérapeutique et de suivi des patients 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 CIDOFOVIR TILLOMED 75 mg/mL, solution à diluer pour perfusion en collaboration avec le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Saint Etienne en charge du suivi national. Un résumé de ces rapports sera périodiquement publié par l’ANSM sur son site internet ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)). Celui-ci ne comporte aucune donnée personnelle.

**Informations sur CIDOFOVIR TILLOMED 75 mg/mL, solution à diluer pour perfusion**

CIDOFOVIR TILLOMED 75 mg/mL, solution à diluer pour perfusion bénéficie d’une AMM pour le traitement de la rétinite à cytomégalovirus (CMV) chez les adultes atteints de syndrome d’immunodéficience acquise (SIDA) ne présentant pas d’insuffisance rénale. Il ne doit être utilisé que lorsque les autres thérapeutiques sont considérées comme inappropriées.

Il est important de noter que, contrairement à une utilisation conforme à son AMM, la sécurité et l’efficacité de CIDOFOVIR TILLOMED 75 mg/mL, solution à diluer pour perfusion 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 et mode d’administration dans le cadre des indications couvertes par le CPC**

Traitement d’induction : 5 mg/kg administré 1 fois par semaine pendant 2 semaines

Traitement d’entretien : deux semaines après la fin du traitement d’induction, 5 mg/kg administré 1 fois toutes les 2 semaines

CIDOFOVIR TILLOMED 75 mg/mL, solution à diluer pour perfusion est administré en perfusion intraveineuse

**Contre-indications dans le cadre des indications couvertes par le CPC**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l’un des autres composants contenus dans ce médicament

- Patients ne pouvant pas recevoir de probénécide ou d’autres médicaments à base de sulfamides.

- Insuffisance rénale avec clairance de la créatinine ≤ 55 mL/min ou une protéinurie ≥ 2+ (≥ 100 mg/dl)

- Administration concomitante avec d’autres agents potentiellement néphrotoxiques

**Mise en garde et précautions d’emploi dans le cadre des indications couvertes par le CPC**

Les mises en garde et précautions d’emploi du cidofovir dans ce cadre de prescription compassionnelle sont identiques à celles de son AMM. Se référer au RCP annexé à l’AMM (cf. https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/).

En plus de la présente note d’information, la notice destinée au patient vous sera remise, 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-](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 devez la montrer ainsi que la présente note d’information à tous les médecins que vous pouvez être 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](https://urldefense.com/v3/__https:/signalement.social-sante.gouv.fr/__;!!AoaiBx6H!yxpDNFCdhn2RrTaapIgX4QXHdHf_wSc0hKuNMSvPZTxNAlljXlA0r-XzVyTgaFbu29lbqORdiJOp5dT6-3onDV-uGkQt-rBWU8Y$)

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.

Bien sûr, votre décision d’accepter un traitement par CIDOFOVIR TILLOMED 75 mg/mL solution à diluer pour perfusion est totalement libre et 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 4.a : « [Note d’information sur le traitement des données personnelles](#_ANNEXE_4_:) ».

Vous pouvez, par ailleurs, contacter le délégué à la protection des données (DPO) du laboratoire MEDIPHA SANTE (exploitant de la spécialité) à l’adresse suivante dpo@medipha.eu pour exercer ces droits, ce qui implique la transmission de votre identité au laboratoire*.*

## 

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

###### **Annexe 4.a : Note d’information à destination des patients**

Un médicament prescrit au titre d’un cadre de prescription compassionnelle (CPC) 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. Le responsable du traitement des données est MEDIPHA SANTE Les Fjords Immeuble Oslo 19 avenue de Norvège 91140 Villebon Sur Yvette, France en tant que laboratoire en charge de l’exploitation de la spécialité pharmaceutique.

Traitement de vos données personnelles

Dans le cadre de ce protocole, votre médecin recueillera des informations concernant votre maladie et votre traitement. Toutes ces informations confidentielles seront pseudonymisées avant toute exploitation. Ainsi, pour tout document vous concernant, vous ne serez identifié que par les 3 premières lettres de votre nom et par les deux premières lettres de votre prénom ainsi que par votre mois et année de naissance*.*

Ces données confidentielles pseudonymisées seront transmises au laboratoire MEDIPHA SANTE et feront l’objet d’un traitement informatisé.

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 tolérance au traitement permettront d’évaluer en continu si ces critères sont toujours remplis.

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

Vos données personnelles, pseudonymisées, pourront également être utilisées ensuite pour faire de la recherche, étude ou de l’évaluation dans le domaine de la santé. Vous serez individuellement informé de la mise en œuvre d’une recherche portant sur vos données personnelles.

Cette recherche se fera dans les conditions autorisées par le [règlement général sur la protection des données du 27 avril 2016](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R0679&from=FR) dit RGPD et la [loi du 6 janvier 1978](https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/LEGISCTA000006095896) modifiée dite loi « informatique et liberté » et après accomplissement des formalités nécessaires auprès de la CNIL. Dans ce cadre, elles pourront être utilisées de manière complémentaire avec d’autres données vous concernant. Cela signifie que vos données personnelles collectées au titre du CPC pourront être croisées avec des données du système national des données de santé (SNDS), qui réunit plusieurs bases de données de santé (telles que les données de l’Assurance maladie et des hôpitaux).

Vous pouvez vous opposer à cette réutilisation à des fins de recherche auprès du médecin prescripteur qui vous a prescrit ce médicament ou auprès du laboratoire qui est responsable de traitement.

Sur quelle loi se fonde le traitement des données ?

Ce traitement de données est fondé sur une obligation légale à la charge de l’industriel, responsable du traitement (article 6.1.c du [RGPD](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R0679&from=FR)), telle que prévu à l’[article L. 5121-12-1 du code de la santé publique](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000044628309/2023-01-16) relatif au dispositif d’accès compassionnel aux médicaments.

La collecte de données de santé est justifiée par des motifs d’intérêt public dans le domaine de la santé publique (article 9.2.i du [RGPD](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R0679&from=FR)).

Quelles sont les données collectées ?

Votre médecin qui vous a prescrit le médicament seraamené à collecter les données personnelles suivantes autant que de besoin aux fins de transmission au laboratoire pharmaceutique :

* votre identification : numéro, les trois premières lettres de votre nom et les deux premières lettres de votre prénom, sexe, poids, taille, âge ou année et mois de naissance ou date de naissance complète si nécessaire dans un contexte pédiatrique ;
* les informations relatives à votre état de santé : notamment l’histoire de votre maladie, vos antécédents personnels ou familiaux, vos autres maladies ou traitements ;
* les informations relatives aux conditions d’utilisation du médicament impliquant notamment : l’identification des professionnels de santé vous prenant en charge, 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 attendues ou inattendues et désagréables du traitement que vous pourriez ressentir : douleur, nausées, diarrhées, etc.) ;
* les motifs des éventuels arrêts de traitement.

Pour certains traitements, des données pourront être collectées auprès de vos proches (partenaire, ascendance, descendance, etc.), par exemple l’efficacité et la tolérance du traitement ou la qualité de vie de l’aidant.

Qui est destinataire des données ?

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

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 le laboratoire MEDIPHA SANTE à l’ANSM, ainsi qu’au centre régional de pharmacovigilance désigné pour assurer au niveau national le suivi du médicament.

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

Combien de temps sont conservées vos données ?

Vos données personnelles sont conservées pendant une durée de trois (3) ans pour une utilisation active. Les données seront ensuite archivées durant vingt (20) ans dans un dossier dont l’accès sera restreint. À l’issue de ces délais, vos données seront supprimées ou anonymisées.

Les données seront-elles publiées ?

L’ANSM publie sur son site internet un résumé du rapport de synthèse des informations recueillies pour l’évaluation du médicament.

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

Aucun de ces documents publiés ne permettra de vous identifier.

Quels sont vos droits et vos recours possibles ?

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

Vous pouvez demander à ce médecin :

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

Si vous acceptez d’être traité par un médicament 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 la portabilité n’est également pas applicable à ce traitement.

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

Vous pouvez contacter directement votre médecin pour exercer ces droits.

Vous pouvez, par ailleurs, contacter le délégué à la protection des données (DPO) du laboratoire exploitant MEDIPHA SANTE, par mail à l’adresse suivante : *dpo@medipha.eu* pour exercer ces droits, ce qui implique la transmission de votre identité au laboratoire.

Vous pouvez également faire une réclamation à la Commission nationale de l’informatique et des libertés (CNIL) notamment sur son site internet <https://www.cnil.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. Le responsable du traitement des données est MEDIPHA SANTE – Les Fjords Immeuble Oslo 19 avenue de Norvège, 91140 Villebon Sur Yvette, France

MEDIPHA SANTE s’engage à assurer la sécurité et la confidentialité de vos données à caractère personnel.

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 cadre de prescription compassionnelle ;
    - recueillir des informations sur les conditions d’utilisation du médicament dans le cadre de prescription compassionnelle ;
    - assurer la gestion des contacts avec les professionnels de santé intervenant dans le cadre du suivi des patients bénéficiant des médicaments ayant un cadre de prescription compassionnelle et les personnels agissant sous leur responsabilité ou autorité

Sur quelle loi se fonde le traitement des données ?

Ce traitement de données est fondé sur une obligation légale à la charge du laboratoire, responsable du traitement (article 6.1.c du [RGPD](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R0679&from=FR)), telle que prévu aux articles [L. 5121-12 et suivants du Code de la santé publique](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000041721215/) relatifs au dispositif d’accès précoce et compassionnel aux médicaments.

La collecte de données personnelles 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 pour CIDOFOVIR TILLOMED 75 mg/mL, solution à diluer pour perfusion MEDIPHA SANTE collectera 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 de MEDIPHA SANTE et ses éventuels sous-traitants.

Ces informations seront traitées uniquement pour les finalités décrites ci-dessus. Un rapport de ces informations appelé rapport de synthèse ainsi qu’un résumé de ce rapport sont transmis par MEDIPHA SANTE à l’ANSM ainsi qu’au centre régional de pharmacovigilance désigné pour assurer au niveau national le suivi du cadre de prescription compassionnelle.

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

Combien de temps sont conservées vos données ?

Vos données personnelles sont conservées pendant une durée de trois (3) ans pour une utilisation active. Les données seront ensuite archivées durant vingt (20) ans dans un dossier dont l’accès sera restreint. À l’issue de ces délais, vos données seront supprimées ou anonymisées.

Si aucune autorisation de mise sur le marché n'est accordée pour l’indication concernée, les données ne pourront pas être archivées en base intermédiaire au-delà d'une période de trois (3) ans à compter de :

* l'expiration de la décision de l'ANSM établissant le cadre de prescription compassionnelle ;
* la date de la décision de l'ANSM prononçant la suspension ou le retrait du cadre de prescription compassionnelle.

À l’issue de ces délais, vos données seront supprimées ou anonymisées.

Quels sont vos droits et vos recours possibles ?

Conformément à la réglementation applicable (y compris le RGPD et la Loi Informatique et Libertés), vous disposez, dans les cas prévus par la réglementation applicable, 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.

Le droit à l’effacement, le droit à la portabilité et le droit à l’opposition ne sont pas applicables à ce traitement.

Pour exercer l’un de ces droits, vous pouvez contacter le délégué à la protection des données (DPO) du laboratoire exploitant, MEDIPHA SANTE, par mail à l’adresse suivante : *dpo@medipha.eu* pour exercer ces droits, ce qui implique la transmission de votre identité au laboratoire.

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

###### ANNEXE 5 : Rappel des modalités de déclaration des effets indésirables

Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, infirmier, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d’un effet indésirable susceptible d’être dû au médicament, doit en faire la déclaration.

Les autres professionnels de santé peuvent également déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû au médicament, dont ils ont connaissance.

En outre, les professionnels de santé sont encouragés à déclarer toute situation particulière (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, ou interceptée en précisant la relation avec le médicament impliqué ainsi que tout risque d’erreur identifié,
* 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 de CIDOFOVIR TILLOMED 75 mg/mL solution à diluer pour perfusion dans le CPC (cf. annexe 2).

- 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) annexé à l’AMM, consultable sur le site internet suivant : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

- 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 boites et également consultable sur le site internet suivant : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

- Une note d’information sur le traitement des données personnelles (cf. annexe 4)

- 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](https://ansm.sante.fr/documents/reference/referentiel-des-specialites-en-acces-derogatoire?checked%5B%5D=cpc+en+cours)). Il est également mis à la disposition des professionnels de santé concernés, par le laboratoire exploitant MEDIPHA SANTE.

**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 et 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 CIDOFOVIR TILLOMED 75 mg/mL solution à diluer pour perfusion 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 tous les 6 mois.

L’ANSM assure une surveillance nationale de l’utilisation de CIDOFOVIR TILLOMED 75 mg/mL solution à diluer pour perfusion en collaboration, le cas échéant avec le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Saint Etienne en charge du suivi. 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.](http://www.ansm.sante.fr/)