

PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE (PUT) ET DE RECUEIL D'INFORMATIONS ATU NOMINATIVE

MaaT013 150 mL
Suspension pour lavement rectal
Microbiote Fécal Allogénique, pool

JANVIER 2021

Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) ATU 143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex	Titulaire de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative MaaT Pharma 70 avenue Tony Garnier 69007 LYON Tél : 04 28 29 14 00 Email : atu@maat-pharma.com atuPV@maat-pharma.com <u>Laboratoire exploitant</u> <u>Medipha Santé</u> Les Fjords – Immeuble Oslo 19 avenue de Norvège 91953 Courtaboeuf Cedex Tél : 01 69 59 23 00 Fax : 01 69 59 23 10 Email : pharmacovigilance@medipha.eu
---	---

TABLE DES MATIERES

1	INTRODUCTION.....	4
1.1	Le médicament	4
1.2	Autorisation temporaire d'utilisation	4
1.2.1	Généralités.....	4
1.2.2	Le Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations (PUT).....	4
1.3	Information des patients	5
2	MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS	6
2.1	Rôle du médecin hospitalier prescripteur	6
2.1.1	Formalités pour l'obtention d'une ATU nominative (ATUn).....	6
2.1.2	Suivi médical des patients	6
2.1.3	Arrêt de traitement	7
2.2	Rôle du pharmacien d'établissement de santé	7
2.3	Rôle de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM).....	8
2.4	Rôle de Medipha Santé	8
3	PHARMACOVIGILANCE	9
3.1	Rôle des professionnels de santé.....	9
3.1.1	Qui déclare ?.....	9
3.1.2	Que déclarer ?	9
3.1.3	Quand déclarer ?	9
3.1.4	Comment déclarer ?.....	9
3.1.5	A qui déclarer ?.....	9
3.2	Rôle des patients et/ou des associations de patients	10
3.3	Rôle de Medipha Santé	10
3.3.1	Transmission immédiate à l'ANSM des effets indésirables dont Medipha Santé a connaissance	10
3.3.2	Transmission des rapports périodiques de synthèse	11
3.4	Rôle de l'ANSM	11
3.5	Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national	11
4	ANNEXES.....	12
1	COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE	14
2	DONNEES CLINIQUES.....	14
2.1	Posologie et mode d'administration	15
2.2	Contre-indications.....	15
2.3	Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi	16
2.4	Interactions médicamenteuses	17
2.5	Fertilité, grossesse et allaitement	18
2.6	Effets indésirables.....	19
3	DONNEES PHARMACEUTIQUES	19
3.1	Durée et conditions de conservation	19
3.2	Précautions particulières de conservation.....	19

3.3	Nature et contenu de l'emballage extérieur	20
3.4	Précautions particulières de manipulation	20
3.5	Elimination	21

1 INTRODUCTION

1.1 Le médicament

MaaT013 est une suspension de microbiote fécal produite à partir du « pooling » de selles collectées sur des donneurs sains et rigoureusement sélectionnés, selon les recommandations de l'ANSM pour traiter la maladie du Greffon contre l'Hôte (GVHD).

1.2 Autorisation temporaire d'utilisation

1.2.1 Généralités

L'ATU dite "nominative" permet, avant l'obtention de l'AMM, une mise à disposition exceptionnelle de certains médicaments lorsqu'ils répondent aux critères définis au 2° du I de l'article L.5121-12 du Code de la Santé Publique (CSP) c'est-à-dire lorsque les conditions suivantes sont réunies :

- Ils sont destinés à traiter des patients nommément désignés qui ne peuvent participer à une recherche biomédicale ;
- Ils sont destinés à traiter des maladies graves ou rares ;
- Il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché ;
- L'efficacité et la sécurité du médicament sont présumées en l'état des connaissances scientifiques ;
- Le médicament est susceptible de présenter un bénéfice réel ;
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

L'ATU nominative est autorisée, pour une durée limitée, par l'ANSM, à la demande du médecin prescripteur et est subordonnée à la mise en place d'un Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT) et de recueil d'informations.

L'ATU, contrairement à un essai clinique, n'a pas pour objectif d'apporter une réponse sur l'efficacité du médicament mais bien de traiter des patients.

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

1.2.2 Le Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations (PUT)

Ce médicament ne bénéficiant pas encore d'une AMM en France, son utilisation est soumise à une procédure de surveillance étroite de la part de l'ANSM, notamment en matière de pharmacovigilance. C'est pourquoi cette ATU nominative est accompagnée d'un PUT et de recueil d'informations, établi par l'ANSM en concertation avec le laboratoire MaaT Pharma. Le protocole décrit :

1. Le suivi et la surveillance des patients traités : tous les patients recevant le traitement dans le cadre de cette ATU sont suivis et surveillés selon les modalités décrites par le protocole fourni. L'ensemble des données de surveillance collectées par les prescripteurs sont recueillies et analysées par les experts du laboratoire Medipha Santé et transmises à l'ANSM selon une périodicité qu'elle fixe.

Medipha Santé a l'obligation de transmettre à l'ANSM, tous les 6 mois un rapport de synthèse sur cette ATU comportant l'ensemble des données recueillies, notamment :

- Les caractéristiques des patients traités ;
- Les modalités effectives d'utilisation du médicament ;
- Les données d'efficacité et de pharmacovigilance, comprenant une synthèse de tous les effets indésirables ainsi que toute information utile sur la tolérance du médicament recueillie en France et à l'étranger pendant cette période, y compris les données de la littérature.

Un résumé de ce rapport, validé par l'ANSM, est transmis par Medipha Santé aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ayant dispensé le médicament ainsi qu'aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et aux Centres Anti-Poison (CAP) pour information et est publié sur le site Internet de l'ANSM ().

2. Toute l'information pertinente sur l'utilisation de ce médicament afin d'en assurer un bon usage, avec notamment la note d'information destinée aux prescripteurs et les modalités d'information des patients sur le médicament et sur l'ATU

3. Les modalités de dispensation du médicament et de surveillance des patients traités,

4. Les rôles et responsabilités de tous les acteurs du présent dispositif.

Un exemplaire de ce protocole est remis par Medipha Santé à chacun des médecins prescripteurs et pharmaciens d'établissements de santé qui en fait la demande ainsi qu'aux CRPV et aux CAP. Il est, par ailleurs, disponible sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr - rubrique ATU).

1.3 **Information des patients**

Préalablement à la mise en route du traitement, chaque patient, son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée, doit être informé par le prescripteur sur le médicament et sur les modalités de la procédure de mise à disposition exceptionnelle et de déclaration des effets indésirables. Une note d'information destinée au patient (**Annexe B**) lui est remise par le médecin prescripteur avec les explications nécessaires à sa bonne compréhension. Le patient (son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée) s'engage à lire cette note d'information et à la montrer à tout médecin qu'il est amené à consulter.

2 MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS

Dans le cadre de l'ATU, MaaT013 est réservé à l'usage hospitalier. Seuls les spécialistes en hématologie ou les médecins compétents en maladies du sang et les pharmaciens exerçant dans un établissement de santé public ou privé peuvent respectivement le prescrire et le dispenser. L'indication doit être posée au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

2.1 Rôle du médecin hospitalier prescripteur

2.1.1 Formalités pour l'obtention d'une ATU nominative (ATUn)

1/ Tout médecin hospitalier souhaitant prescrire MaaT013 dans le cadre d'une ATU nominative doit, au préalable, prendre connaissance de ce PUT qui est disponible sur le site internet de l'ANSM, rubrique ATU, www.ansm.sante.fr.

Un exemplaire de PUT peut être également demandé auprès de Medipha Santé à l'adresse mail suivante :

atu@maat-pharma.com.

Medipha Santé l'adresse en retour au prescripteur et au pharmacien de l'établissement concerné.

2/ Le médecin adresse la demande d'ATU nominative par télétransmission via l'application e-saturne (cf bonnes pratiques de demande d'ATUn avec e-saturne : www.ansm.sante.fr, rubrique ATU). Cette demande d'ATUn s'accompagne de la fiche de demande d'accès au traitement (cf **Annexe C1**).

3/ Après évaluation par l'ANSM, un avis favorable est mis à disposition du prescripteur et du pharmacien, via l'application e-saturne, mentionnant les initiales du patient ainsi que le numéro d'autorisation de l'ATU nominative, pour une durée de traitement précise – ou le cas échéant, un avis défavorable dûment motivé.

2.1.2 Suivi médical des patients

2.1.2.1 Visite d'initiation de traitement

Après avoir obtenu l'avis favorable de l'ANSM, le médecin hospitalier prescripteur planifie une visite d'initiation de traitement à la date à laquelle le médicament sera disponible auprès de la pharmacie hospitalière.

Lors de cette visite d'initiation de traitement, le médecin :

- vérifie l'absence de contre-indications au traitement,
- remet au patient, à son représentant légal ou à la personne de confiance qu'il a désignée, la note d'information destinée au patient (**Annexe B**),
- explique le traitement au patient (ou à son représentant légal ou à la personne de confiance), ses effets indésirables et s'assure de la bonne compréhension de ces informations,
- établit une ordonnance de MaaT013 et informe, si possible, le médecin traitant du patient,
- remplit la fiche d'initiation au traitement (**Annexe C2**).

2.1.2.2 Visites de suivi

Dans le cadre du PUT de MaaT013, le prescripteur doit mettre en place une surveillance quotidienne de l'évolution de la GVHD du patient et doit collecter des informations de suivi à transmettre aux dates suivantes:

	Visites	Document à remplir	Annexe
	Pour la demande d'ATU	Fiche de demande d'accès au traitement	Annexe C1
J0	Après obtention de l'ATU, avant 1 ^{ère} administration de MaaT013	Fiche d'initiation au traitement	Annexe C2
J7 +/- 2	Avant 2 ^{ème} administration de MaaT013	Fiche de suivi	Annexe C3
J14 +/- 2	Avant 3 ^{ème} administration de MaaT013	Fiche de suivi	Annexe C3
J28	Evaluation de la réponse au traitement	Fiche de suivi	Annexe C4
M2	Visite de suivi	Fiche de suivi	Annexe C5
M3	Visite de suivi	Fiche de suivi	Annexe C5
M6	Visite de suivi	Fiche de suivi	Annexe C5
M9	Visite de suivi	Fiche de suivi	Annexe C5
M12	Visite de suivi	Fiche de suivi	Annexe C5

En cas d'échec du traitement, la réalisation d'une nouvelle biopsie devra être envisagée.

Les fiches de suivi médical (**Annexes C**) sont à compléter à chaque visite et à transmettre par mail :

Email : atu@maat-pharma.com et atuPV@maat-pharma.com

Ou via un CRF électronique (eCRF) mis à la disposition du médecin et du pharmacien.

2.1.3 Arrêt de traitement

En cas d'arrêt de traitement, celui-ci devra être signalé à l'aide de la fiche d'arrêt de traitement (**Annexe C8**). Il y sera précisé systématiquement la raison de l'arrêt. Si l'arrêt est lié à la survenue d'un effet indésirable ou à une grossesse, la fiche correspondante doit être également remplie (**Annexes C6 et C7 respectivement**).

Ces fiches sont adressées sans délai à :

Email : atu@maat-pharma.com et atuPV@maat-pharma.com

Ou via un CRF électronique (eCRF) mis à la disposition du médecin et du pharmacien.

2.2 Rôle du pharmacien d'établissement de santé

Lorsqu'un médecin hospitalier réalise une demande de PUT de MaaT013, le pharmacien de son établissement en reçoit systématiquement un exemplaire. Les fiches de déclaration d'effets indésirables (**Annexe C3**) doivent lui permettre de déclarer au laboratoire tout effet indésirable qui lui serait rapporté lors de la dispensation.

Pour chaque patient, le pharmacien doit s'assurer qu'il dispose d'une ATU nominative de l'ANSM valide avant toute dispensation de MaaT013.

Les commandes, les produits à réception, la gestion du stock intégrant la bonne manipulation des produits ainsi que leur conservation dans les conditions adéquates sont sous la responsabilité du pharmacien d'établissement de santé.

Pour toute commande, le pharmacien d'établissement de santé doit adresser la commande de médicament à Medipha Santé accompagnée d'une copie de l'ATU octroyée par l'ANSM et d'une copie de la fiche de demande initiale de traitement (**Annexe C1**).

L'expédition de MaaT013 par Medipha Santé à la PUI sera possible uniquement après réception des documents suivants :

- a. Le bon de commande,
- b. La copie de l'ATU octroyée par l'ANSM,
- c. La copie de la fiche de demande initiale de traitement dûment complétée (**Annexe C1**).

En cas de non-utilisation d'un ou plusieurs produit(s) commandé(s), ceux-ci pourront être conservés à la Pharmacie à Usage Intérieur (dans les conditions de température et de stockage précisées dans la section 3 de la note d'information thérapeutique) pour un prochain patient. Cependant, toute nouvelle administration pour un nouveau patient devra être faite après accord de Medipha Santé, sous réserve de l'autorisation de l'ANSM et après réception des documents requis ci-dessus.

Téléphone : 01 69 59 23 00
Email : atu@maat-pharma.com

2.3 Rôle de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM)

L'ANSM a mis en place avec MaaT Pharma ce Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations.

Le rôle de l'ANSM réside en l'évaluation, puis l'octroi ou le refus des ATU nominatives de MaaT013. Cela s'applique pour les demandes initiales.

L'ANSM évalue tous les six (6) mois le rapport de synthèse de l'ATU réalisé par Medipha Santé et le résumé de celui-ci. Après validation par l'ANSM, le résumé de ces rapports sera transmis tous les six (6) mois par Medipha Santé aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ayant dispensé le médicament ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information, selon des modalités précisées par l'ANSM. L'ANSM se charge de le diffuser sur son site Internet (www.ansm.sante.fr).

2.4 Rôle de Medipha Santé

Medipha Santé fournit un exemplaire de ce Protocole d'Utilisation Thérapeutique, également disponible sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr), aux médecins qui en font la demande et pharmaciens concernés, exerçant dans un établissement de santé public ou privé ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information, selon les modalités décrites en section 2.3.

Medipha Santé honore les commandes, et est responsable de l'envoi de MaaT013 par transporteur (transport - 80°C), du système d'administration G^{at} Reprint® (transport à température ambiante) ainsi que des sondes et canules rectales. Un kit d'administration contient 3 canules et 3 sondes rectales.

Medipha Santé collecte et analyse toutes les informations recueillies dans le cadre de ce PUT notamment les informations de pharmacovigilance et respecte les obligations réglementaires de pharmacovigilance :

- Partage des informations de pharmacovigilance avec le CRPV de Saint-Etienne chargé du suivi national de MaaT013 selon les modalités précisées par le CRPV à Medipha Santé,
- Analyse de toutes les informations recueillies et transmet un rapport, tous les six (6) mois, à l'ANSM ainsi qu'au CRPV en charge du suivi national,
- Diffuse, tous les six (6) mois, le résumé de ces rapports validé par l'ANSM aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information, selon les modalités décrites en section 2.3.

3 PHARMACOVIGILANCE

3.1 Rôle des professionnels de santé

3.1.1 Qui déclare ?

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

Tout autre professionnel de santé peut également déclarer.

3.1.2 Que déclarer ?

Tous les effets indésirables, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, et d'exposition professionnelle.

Une exposition au cours de la grossesse ou de l'allaitement est aussi à signaler.

3.1.3 Quand déclarer ?

Tous les effets indésirables doivent être déclarés dès que le professionnel de santé en a connaissance.

3.1.4 Comment déclarer ?

L'utilisation du eCRF est préconisée pour la déclaration des événements indésirables.

Elle peut également se faire à l'aide de la fiche de déclaration d'effets indésirables (**Annexe C6**) ou directement sur le site de l'ANSM et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

En cas de grossesse, remplir également la fiche de signalement de grossesse (**Annexe C7**).

En cas d'arrêt de traitement, remplir également la fiche d'arrêt de traitement (**Annexe C8**).

3.1.5 A qui déclarer ?

Les déclarations via eCRF sont automatiquement dirigées vers Medipha Santé.

Les déclarations sur fiche sont à envoyer à l'adresse mail suivante:

Email : atuPV@maat-pharma.com
--

3.2 **Rôle des patients et/ou des associations de patients**

Le patient, ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée, ou les associations agréées que pourrait solliciter le patient, peuvent déclarer :

- les effets indésirables que le patient ou son entourage suspecte d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement,
- les cas d'abus, de mésusage, de pharmacodépendance, d'erreurs médicamenteuses et de surdosages.

Comment déclarer ?

Le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables, sur le site de l'ANSM, www.ansm.sante.fr, rubrique déclarer un effet indésirable.

3.3 **Rôle de Medipha Santé**

Medipha Santé collecte les informations de pharmacovigilance recueillies par les professionnels de santé et respecte les obligations réglementaires de pharmacovigilance (cf section 2.4).

3.3.1 Transmission immédiate à l'ANSM des effets indésirables dont Medipha Santé a connaissance

Conformément à l'article R 5121-166 du code de la santé publique, l'entreprise exploitant le médicament en ATU doit :

- déclarer via EudraVigilance :

--> tout effet indésirable grave suspecté, survenu dans un Etat membre de l'Union européenne ou un Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen ou un pays tiers, dont il a eu connaissance, sans délai et au plus tard dans les 15 jours qui suivent la réception de l'information ;

--> tout effet indésirable non grave suspecté, survenu dans un Etat membre de l'Union européenne ou un Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen, dont il a eu connaissance, et ce, dans les 90 jours suivant la réception de l'information.

Les modalités pratiques de transmission de ces cas au CRPV chargé du suivi national sont définies par le CRPV et transmises à Medipha Santé.

Ces modalités ne concernent pas la transmission d'observations d'effets indésirables suspects, inattendus et graves (SUSARs), survenus dans le cadre d'essais cliniques interventionnels.

En cas d'effet indésirable grave (quel que soit le pays de survenue et son cadre d'utilisation) ou de fait nouveau susceptible d'avoir un impact sur le rapport bénéfice/risque du médicament et nécessitant d'adresser rapidement une information aux utilisateurs du médicament en ATU (médecins, pharmaciens, patients), Medipha Santé contacte l'ANSM sans délai et lui transmet tout document utile.

3.3.2 Transmission des rapports périodiques de synthèse

Medipha Santé établit tous les six (6) mois un rapport de synthèse comprenant la description des modalités d'utilisation de MaaT013 avec une partie relative à la pharmacovigilance qui comprend les effets indésirables et toute information utile à l'évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'emploi de MaaT013.

Ce rapport de synthèse accompagné d'un projet de résumé est transmis par Medipha Santé tous les six (6) mois à l'ANSM par courrier et par mail (atuoncoh@ansm.sante.fr) et au CRPV de Saint-Etienne en charge du suivi national selon des modalités que le CRPV de Saint-Etienne communique à Medipha Santé.

Après validation par l'ANSM, Medipha Santé transmet tous les six (6) mois le résumé de ce rapport aux médecins, aux pharmaciens concernés ainsi qu'à l'ensemble des CRPV et CAP selon les modalités décrites en section 2.3.

Ce résumé sera également diffusé par l'ANSM sur son site Internet (www.ansm.sante.fr)..

3.4 Rôle de l'ANSM

L'ANSM :

- prend connaissance des informations qui lui sont transmises par Medipha Santé ainsi que par le CRPV de Saint Etienne en charge du suivi national et prend toute mesure utile de manière à assurer la sécurité des patients et le bon usage du médicament.
- informe Medipha Santé de tout effet indésirable qui lui aurait été notifié ou déclaré directement,
- valide le résumé des rapports périodiques de synthèse bi-annuels établi par Medipha Santé avant sa diffusion par ce dernier,
- diffuse sur son site Internet (www.ansm.sante.fr) le PUT ainsi que les résumés des rapports de synthèse.

3.5 Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national

Le CRPV de Saint-Etienne été désigné responsable du suivi national des effets indésirables rapportés avec MaaT013.

Il est destinataire (via Medipha Santé) des effets indésirables transmis à l'ANSM, des rapports périodiques de synthèse et de leurs résumés et exerce un rôle d'expert pour l'analyse de ces documents.

Il peut demander par écrit à Medipha Santé de lui fournir toute information complémentaire nécessaire à l'évaluation en utilisant l'adresse mail atuPV@maat-pharma.com.

4 ANNEXES

Annexe A : Note d'information thérapeutique destinée au prescripteur

Annexe B : Note d'information destinée au patient

Annexes C : Fiches de suivi médical

- C1 : Fiche de demande d'accès au traitement
- C2 : Fiche d'initiation du traitement
- C3 : Fiche de suivi pendant le traitement (J7 / J14)
- C4 : Fiche de suivi de traitement à J28
- C5 : Fiches de suivi (M2 à M12)
- C6 : Fiche de déclaration d'effet indésirable
- C7 : Fiche de signalement de grossesse
- C8 : Fiche d'arrêt de traitement

Annexe A : Note d'information thérapeutique

NOTE D'INFORMATION THERAPEUTIQUE

MaaT013 150 mL Suspension pour lavement rectal

1 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Composant	Fonction	Quantité
Microbiotes fécaux poolés (provenant de donneurs sains)	Substance active	30 g
Maltodextrine	Diluant cryoprotecteur	QSP 150 mL
Tréhalose		
Chlorure de sodium		
Acide ascorbique		
Cystéine		
Eau purifiée		

A noter que MaaT013 a été produit à partir de selles provenant de maximum 8 donneurs sains présentant une sérologie EBV IgG positive.

2 DONNEES CLINIQUES

Compte-tenu des données disponibles dans la littérature sur le transfert de microbiote fécal, le médicament MaaT013 est susceptible de présenter un bénéfice dans le traitement des patients atteints de maladie du greffon contre l'hôte grades III à IV à composante digestive (stade digestif ≥ 2) :

- En cas de résistance initiale avérée aux corticoïdes seuls ou en association ou en cas d'échec d'autres lignes de traitement proposées pour une corticorésistance avérée
- En première ligne de traitement en association avec les corticoïdes en cas de dépendance aux corticoïdes définie comme l'impossibilité de décroître la corticothérapie en dessous de 0.5 mg/kg/j
- En cas de syndrome de chevauchement à composante digestive

L'expression digestive de la GVHD doit être documentée par des résultats de biopsie digestive, sauf contre-indication formelle à préciser en appui de la demande.

S'agissant d'une ATU, ce traitement ne pourra être envisagé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée et disponible dans la situation particulière du patient (notamment les corticoïdes). L'indication doit être posée au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

2.1 **Posologie et mode d'administration**

MaaT013 doit être administré par voie rectale uniquement par un personnel soignant formé à cette procédure d'administration conformément aux instructions de la rubrique 3.4.

MaaT013 150mL est administré 1 fois par semaine pendant 3 semaines maximum (avec un intervalle de 7 jours entre chaque administration (+/- 2 jours selon le jugement du clinicien)).

A chaque administration, les 150 mL de suspension doivent être administrés en une seule fois.

Pour chaque patient, 3 poches de MaaT013 seront envoyées avec le kit d'administration G^{at} Reprint® marqué CE (CE2797) adapté (tubulures et instructions d'utilisation) ainsi que des sondes rectales.

Une poche supplémentaire peut être prévue en cas d'altération de l'efficacité d'une prise, dans les cas suivants :

- usage d'antibiotiques (à doses importantes) concomitant ou dans la semaine suivant l'administration de MaaT013
- durée de rétention du produit par le patient inférieure à 30 minutes.

Ceci afin de garantir l'administration et l'efficacité de 3 MaaT013 au patient.

Une évaluation quotidienne de la GVHD doit être réalisée.

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité de MaaT013 chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

2.2 **Contre-indications**

- Infection active évolutive
- Hémopathie persistante ou en rechute requérant un arrêt rapide des immunosuppresseurs
- Maladie veino-occlusive actuelle ou passée ou autre complication non contrôlée
- Nombre de polynucléaires neutrophiles $< 0.5 \times 10^9/L$. L'utilisation de facteurs de croissance est autorisée pour atteindre le seuil.
- Nombre de plaquettes $10 \times 10^9/L$. La transfusion de plaquettes est autorisée pour atteindre le seuil.

- Signes de mégacolon toxique
- Perforation gastro-intestinale
- Allergie au tréhalose ou à la maltodextrine
- Grossesse
- Allaitement

2.3 Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi

Il est possible d'observer des fièvres transitoires (quelques heures à 38°C – 38.5°C) dans les 24 heures post administration de MaaT013 dues à des translocations bactériennes, et résolutives sans intervention. Ces fièvres peuvent être accompagnées d'une augmentation transitoire de la Protéine C réactive et de bactériémies transitoires. Ces événements ne requièrent pas la mise en place d'un traitement antibiotique, qui pourrait diminuer l'efficacité de MaaT013, sauf en cas de persistance ou en association avec d'autres signes cliniques de gravité. L'introduction d'une antibiothérapie reste à l'appréciation du médecin.

En cas de sepsis ou événement infectieux consécutif à l'administration de MaaT013, une procédure est mise en place afin de rechercher l'origine de la bactérie responsable du sepsis. Un échantillon de la souche isolée dans le sang ou le tissu du patient est envoyé à MaaT Pharma pour séquençage.

La procédure est suivie dans les cas suivants :

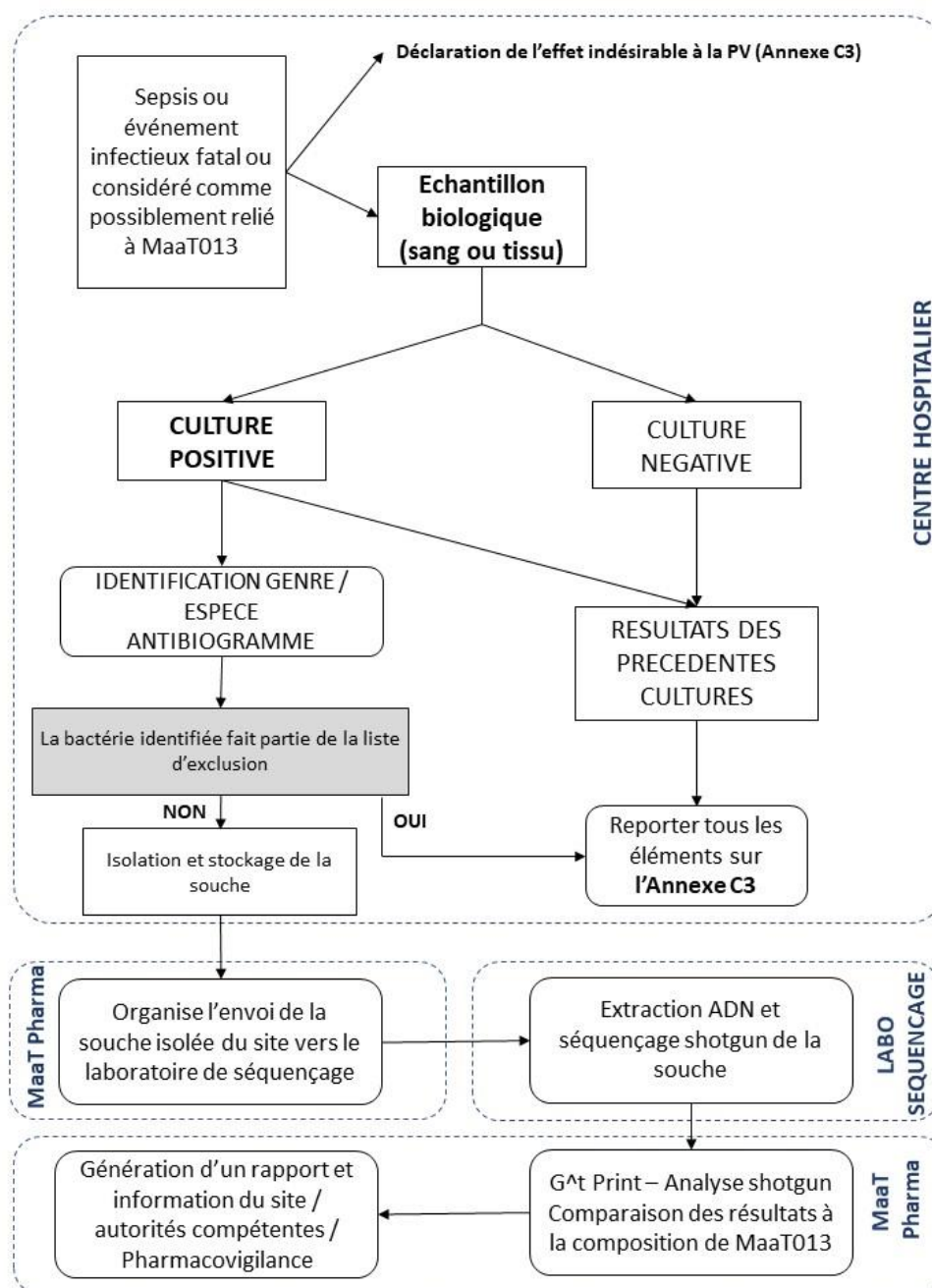
- Si l'événement est considéré comme possiblement relié à MaaT013 par le médecin,
- En cas d'événement fatal, si celui-ci a eu lieu dans les 14 jours après la dernière administration de MaaT013.

Dans ces cas, l'événement doit être reporté à Medipha Santé en remplissant la fiche de déclaration d'effet indésirable (**Annexe C6**) et en l'adressant dans les plus brefs délais à atuPV@maat-pharma.com. Medipha Santé, en collaboration avec MaaT Pharma, contactera le médecin et le laboratoire du centre afin d'organiser l'analyse par séquençage de la souche identifiée.

La procédure ne sera pas suivie :

- Si la souche identifiée dans les cultures n'est pas une bactérie détectée dans MaaT013 au niveau genre ;
- Si la souche identifiée dans les cultures est un pathogène de classe 3 ou 4 ;
- Si la souche identifiée dans les cultures est une bactérie multi-résistante ou une bactérie pathogène faisant partie des tests de screening lors de la production de MaaT013 :
 - Entérocoques résistants à la vancomycine et aux glycopeptides (ERV, ERG)
 - Bactéries produisant des beta-lactamases à spectre étendu (BLSE)
 - *Listeria monocytogenes*
 - Bactéries produisant des carbapénémases
 - *Staphylococcus aureus* méthicilline-résistant (SARM)
 - *Campylobacter*
 - *Clostridium difficile*
 - *Salmonella*
 - *Yersinia enterocolitica*
 - *Vibrio cholerae*
 - *E. coli* produisant des Shigatoxines (STEC) stx1/stx2
 - *E. coli* enteroaggregative (EAEC)
 - *E. coli* enteropathogenic (EPEC)

- *E. coli* enterotoxigenic (ETEC) It/st
- *Shigella*/ *E. coli* enteroinvasifs (EIEC)
- *Plesiomonas shigelloides*



2.4 Interactions médicamenteuses

La prise concomitante d'antibiotiques et de médicaments utilisés en chimiothérapie peuvent altérer l'efficacité de MaaT013.

Sauf en cas de nécessité médicale absolue, la prise d'antibiotiques **doit être interrompue pendant au moins 12 heures lors de l'administration de MaaT013** (l'administration de MaaT013 doit être faite de préférence au milieu des 12 heures d'interruption : au moins 2 à 3 heures après l'arrêt des antibiotiques ou au moins 3 à 4 heures avant la reprise des antibiotiques).

Certains antibiotiques sont connus pour avoir une excrétion digestive importante et ainsi impacter le microbiote intestinal. Ces antibiotiques sont déconseillés (mais non contre-indiqués) après administration de MaaT013	D'autres antibiotiques sont connus pour moins impacter la composition du microbiote intestinal et sont donc à privilégier.
- Beta-lactamines : - o Piperacilline-tazobactam - o Cefepime - o Ceftazidime - o Ceftriaxone - o Oxacilline - o Imipenem - o Meropenem - o Amoxicilline- acide clavulanique - o Ampicilline-sulbactam - Vancomycine (voie orale) - Metronidazole - Clindamycine - Tigecycline - Linezolid - Daptomycine - Ciprofloxacin - Levofloxacin	- Vancomycine (voie IV) - Rifaximine - Aztreonam - Aminoglycosides (gentamicine, tobramycine, amikacine, voie IV) - Polymyxine B (voie IV) - Triméthoprim-sulfaméthoxazole - Pentamidine (aérosol) - Dapsone - Atovaquone - Doxycycline - Azithromycine - Clarithromycine - Rifampicine - Fidaxomicine

Bien qu'aucune étude d'interactions n'ait été réalisée avec MaaT013, aucune autre interaction significative sur le plan clinique n'a été identifiée.

2.5 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse et allaitement

Aucune donnée d'effet tératogène ou foetotoxique n'est disponible dans la littérature concernant l'administration du matériel fécal mais son utilisation dans la pratique clinique a été largement décrite et aucun signal n'a été reporté.

Mais, en l'état actuel des connaissances, MaaT013 est contre-indiqué durant la grossesse et l'allaitement.

Fertilité

Il n'existe aucune étude permettant d'évaluer l'impact de MaaT013 sur la fécondité.

Aucune donnée d'effet sur la fertilité n'est disponible dans la littérature concernant l'administration de matériel fécal mais son utilisation dans la pratique clinique a été largement décrite et aucun signal n'a été reporté.

2.6 **Effets indésirables**

Le transfert de microbiote fécal est une procédure qui a été utilisée principalement dans le traitement des infections récidivantes à *Clostridium difficile* et des maladies inflammatoires de l'intestin. Les données de sécurité suivantes ont été rapportées :

Principaux événements indésirables fréquemment observés :

- Distension abdominale / crampes / ballonnements (3.6%)
- Diarrhées (3.5%)
- Flatulences / ballonnements (2.4%)
- Douleurs abdominales / crampes (2.1%)
- Constipation (1.2%)
- Fièvre (1.7%)

Les événements indésirables graves rapportés sont peu fréquents :

- Rechute transitoire / poussée inflammatoire de la colite ulcéreuse (0.18%)
- Bactériémie (0.18%)
- Choc septique (0.14%)

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté au moyen de la fiche correspondante (**Annexe C6**) du PUT.

3 **DONNEES PHARMACEUTIQUES**

3.1 **Durée et conditions de conservation**

Suspension congelée : 30 mois à -80°C

Suspension décongelée : maximum 30 minutes à température ambiante

3.2 **Précautions particulières de conservation**

Ne pas décongeler et recongeler. Ne pas stériliser.

A conserver dans l'emballage d'origine en position horizontale.

3.3 **Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Le système d'administration rectale G^{at} RePrint® (CE0086) contient :

- Une poche de stockage d'inoculum fécal G^{at} RePrint® ;
- Un tube d'administration G^{at} RePrint®

3.4 **Précautions particulières de manipulation**

Transfert et décongélation du médicament

Vérifier l'intégrité des dispositifs et de leurs emballages avant toute utilisation. Ne pas utiliser les produits s'ils sont endommagés ou déjà utilisés. Ne pas utiliser après la date de péremption.

La prudence s'impose durant la manipulation et la préparation de la solution de MaaT013. Il est recommandé de porter des gants afin d'éviter toute exposition en cas de cassure de la poche ou de tout autre déversement accidentel.

ATTENTION : Manipuler la poche congelée avec précaution en position horizontale. Risque de rupture des tubulures.

○ Transfert

Placer la poche (toujours dans son emballage secondaire) à plat dans un contenant fermé (type glacière) en évitant tout choc.

Lieu de stockage	→	lieu de décongélation	→	Service d'administration
		<30 min		<30 min

Le contenant permet le transport du médicament de la pharmacie vers le service. Ne pas utiliser de pack réfrigérant afin d'éviter le risque de choc et de cassure.

○ Décongélation

Sortir délicatement la poche de son emballage secondaire, procéder à la décongélation de la poche contenant la suspension fécale dans un bain-marie à +37°C pendant 5 à 20 minutes (ce délai peut être allongé jusqu'à décongélation totale du produit).

ATTENTION : Ne pas tremper les tubulures ni le tube d'administration dans le bain-marie

La durée entre la fin de la décongélation et le début de l'administration ne doit pas excéder 30 minutes.

Préparation de MaaT013 et administration :

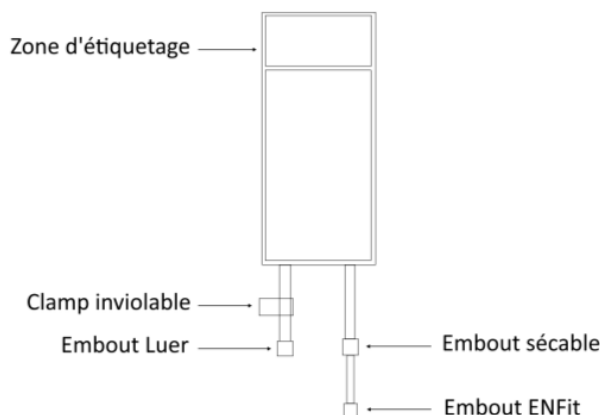
Toute manipulation de la poche doit être réalisée avec des gants et avec précautions.

Dès que la suspension est totalement décongelée, suspendre la poche à une potence.

Connecter la poche au tube d'administration par le biais des embouts ENFit® violets.

Connecter le tube d'administration à une sonde par le biais des embouts coniques.

Le patient doit être allongé sur le côté gauche, les jambes et le bassin légèrement surélevés.



Insérer lentement et délicatement la sonde dans le rectum du patient (de 15 à 30 cm en profondeur). **Casser l'embout sécable** à l'intérieur de la tubulure de la poche pour permettre l'écoulement de la suspension. Le clamp et la chambre à gouttes du tube d'administration permettent de vérifier et de réguler le débit. Attendre que la poche soit complètement vide, puis retirer la sonde lentement.

Le patient doit rester allongé dans la mesure du possible et retenir le médicament pendant au moins 2h. Une surveillance des signes cliniques du patient est conseillée dans les heures suivant l'administration (2h *a minima*).

3.5 Elimination

Il convient de respecter les procédures correctes de manipulation et d'élimination. Tout excédent ou déchet doit être éliminé en DASRI (Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux).

Annexe B : Note d'information destinée au patient

MAAT013 Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative (ATUn)
Annexe B : Note d'information destinée au patient

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

A remettre au patient avant toute prescription

Votre médecin vous a proposé un traitement par MaaT013.

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

- 1) une information générale sur les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU)
- 2) une information sur le médicament (notice destinée au patient)
- 3) les modalités de signalement des effets indésirables par le patient

1) Informations générales sur les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU)

MaaT013 est disponible dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative accordée par l'ANSM.

Il s'agit d'un dispositif qui permet la mise à disposition exceptionnelle en France d'un médicament ne disposant pas d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). La sécurité et l'efficacité de ce médicament dans la maladie dont vous souffrez sont d'ores et déjà fortement présumées.

Ce médicament n'ayant pas encore d'AMM en France, son utilisation dans le cadre de l'ATU est soumise à une procédure de surveillance étroite par l'ANSM portant notamment sur les effets indésirables qu'il peut provoquer.

L'utilisation du médicament et la surveillance de tous les patients traités se fait en conformité avec le Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT) validé par l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM). Des données concernant tous les patients traités seront collectées et transmises à l'ANSM tous les six (6) mois. Un résumé de ces rapports est régulièrement publié par l'ANSM sur son site internet (www.ansm.sante.fr).

Confidentialité

Votre médecin devra remplir des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur l'efficacité et sur la sécurité d'emploi de MaaT013 lors de votre traitement. Toutes ces informations confidentielles seront transmises à Medipha Santé et pourront faire l'objet d'un traitement informatisé. Sur tout courrier vous concernant, vous ne serez identifié que par vos initiales. Les informations seront régulièrement transmises à l'ANSM qui assure une surveillance nationale de l'utilisation de MaaT013 avec l'aide du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Saint-Etienne en charge du suivi de l'ATU.

En application de la réglementation Européenne en vigueur concernant la protection des données personnelles (Règlement Général sur la Protection des Données – RGPD - du 27 avril 2016) :

- Vous disposez d'un droit d'accès, de limite d'accès et de rectification sur vos données informatisées ; ce droit s'exerce auprès de votre médecin, soit directement, soit par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix,
- Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission de vos données susceptibles d'être utilisées.



- Vous pouvez contacter le délégué à la protection des données de MaaT Pharma à l'adresse suivante : MaaT Pharma DPO, 317 avenue Jean Jaurès, 69007 LYON, France (dpo@maat-pharma.com) ou le délégué à la protection des données de Medipha Santé à l'adresse suivante : MEDIPHA SANTE, Les Fjords –Immeuble Oslo, 19, avenue de Norvège 91953 Courtabœuf (DPO@medipha.eu).

- Vous avez également le droit de signaler une réclamation à l'autorité française de protection des données personnelles (la CNIL).

Bien sûr, votre décision d'accepter un traitement par MaaT013 est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez.

2) Informations sur MaaT013 (notice destinée au patient)

Vous trouverez ci-après le texte de la notice destinée au patient qui contient des informations importantes pour votre traitement. Vous devez la montrer à tous les médecins que vous pouvez être amené à consulter.

Notice destinée au patient

MaaT013

- Ce médicament n'ayant pas encore d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), son utilisation est soumise à Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) et à une procédure de surveillance étroite par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM), concernant notamment les effets gênants qu'il peut provoquer.

- Lisez attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament : elle contient des informations importantes sur votre traitement.

- Si vous avez des questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou au pharmacien hospitalier qui vous a délivré le MaaT013.

- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que MaaT013 ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de commencer un traitement par MaaT013 ?
3. Comment prendre MaaT013 ?
4. Quelles sont les contre-indications pour MaaT013 ?
5. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
6. quels sont les signes de surdosage ?
7. Comment conserver MaaT013 ?

1 QU'EST-CE QUE MAAT013 ?

MaaT013 est un médicament expérimental susceptible de soigner les signes de la maladie du greffon contre l'hôte (GVH) digestive dont vous souffrez : cela consiste à administrer dans votre rectum un microbiote, c'est-à-dire de la flore intestinale constituée principalement de bactéries provenant des selles d'un ou plusieurs donneurs sains rigoureusement sélectionnés. Ces selles sont ensuite transformées selon des règles strictes de sécurité pour obtenir une suspension liquide pour administration. De récentes études suggèrent que ces bactéries pourraient avoir un effet bénéfique sur votre maladie et en réduire les symptômes, en particulier gastro-intestinaux (diarrhée, nausées, vomissements...).

MaaT013 se présente sous forme de suspension liquide contenue dans une poche de 150mL.

2 QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE COMMENCER UN TRAITEMENT PAR MAAT013 ?

Respecter attentivement les instructions de votre médecin. Elles peuvent être différentes des informations générales présentées dans cette notice.

Ne prenez jamais MaaT013 dans les cas suivants :

- Si vous avez une infection active évolutive
- Si vous avez une hémopathie persistante ou en rechute requérant un arrêt rapide des immunosuppresseurs
- Si vous avez une maladie veno-occlusive actuelle ou passée ou autre complication non contrôlée
- Si votre nombre de polynucléaires neutrophiles est $< 0.5 \times 10^9/L$
- Si votre nombre de plaquettes est $< 10 \times 10^9/L$
- Si vous présentez des signes de mégacolon toxique ou de perforation gastro-intestinale
- Si vous avez une perforation gastro-intestinale
- Si vous êtes allergique au tréhalose ou à la maltodextrine
- Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez (reportez-vous également à la rubrique « Grossesse »).

Utilisation d'autres médicaments :

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, veuillez en informer votre médecin, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance.

Grossesse et allaitement :

MaaT013 ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. En conséquence, si vous :

- Etes enceinte ou si vous pensez l'être, vous devez immédiatement en informer votre médecin
- Etes une femme en âge de procréer ou un homme fertile, vous devez utiliser des méthodes contraceptives efficaces avant de commencer le traitement et pendant le traitement.

Vous devez cesser d'allaiter quand vous commencez le traitement et ne pas le reprendre sans avoir consulté votre médecin à ce sujet.

3. COMMENT PRENDRE MAAT013 ?

MaaT013 doit être administré dans votre rectum (voie basse) à l'aide d'une sonde rectale. Vous serez installé en position allongée, les jambes et le bassin légèrement surélevés. La sonde sera insérée progressivement dans votre rectum sur au moins 15 cm par une infirmière ou un médecin qualifié dans un établissement de santé. Le procédé est généralement peu douloureux mais peut occasionner un léger inconfort. L'administration du médicament durera une vingtaine de minutes.

Trois administrations maximum seront réalisées en général à une semaine d'intervalle (7 jours +/- 2 jours).

Si vous ressentez des effets indésirables, votre médecin peut être amené à arrêter le traitement jusqu'à ce que ces effets indésirables se dissipent ou s'atténuent. Votre médecin exercera une surveillance étroite.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, MaaT013 peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables fréquemment observés lors de l'administration de microbiote fécal dans le traitement d'autres maladies sont : des douleurs et crampes abdominales faibles à modérées, nausées, ballonnements, diarrhées, constipation, fièvre modérée et passagère.

Il existe des risques liés à la voie d'administration de MaaT013 : le mode d'administration par voie rectale a déjà été expérimenté précédemment et ses modalités n'ont pas montré de risque majeur.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice ou si certains effets indésirables deviennent graves, veuillez en informer rapidement votre médecin ou votre pharmacien.

Vous pouvez également déclarer :

- les effets indésirables que vous-même ou votre entourage, suspectez d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement,
- les cas d'abus, de mésusage, de pharmacodépendance, d'erreurs médicamenteuses et de surdosages.

Comment déclarer ?

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr



En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER MAAT013 ?

Tenir hors de portée et hors de la vue des enfants.

Conditions de conservation

A conserver au congélateur -80°C.

MaaT013 doit être utilisé dans les 30 minutes suivant la décongélation.

Ne pas décongeler et recongeler.

A conserver dans l'emballage d'origine.

Administrer avec le système d'administration GA_T RePrint® fourni par un personnel de santé qualifié.

Administration en milieu hospitalier uniquement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

Selles de donneurs sains

Maltodextrine

Trehalose

Chlorure de sodium

Acide ascorbique

Cystéine

Eau purifiée

Forme pharmaceutique et contenu

MaaT013 est une solution congelée pour administration rectale. La poche d'administration est spécialement conçue pour supporter un stockage à -80°C et être connectée à une tubulure adaptée pour l'administration rectale.

ANNEXES C : Fiches de suivi médical

C1 : Fiche de demande d'accès au traitement

C2 : Fiche d'initiation du traitement

C3 : Fiche de suivi pendant le traitement (J7 / J14)

C4 : Fiche de suivi de traitement à J28

C5 : Fiches de suivi (M2 à M12)

C6 : Fiche de déclaration d'effet indésirable

C7 : Fiche de signalement de grossesse

C8 : Fiche d'arrêt de traitement

MAAT013 Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative
Annexe C1- Fiche de demande d'accès au traitement

Date de demande :

PATIENT
Initiales: - (nom-prénom) Date de naissance : Taille (cm): Poids (kg) : Sexe : ☐ Homme ☐ Femme Pour les patients en âge de procréer, utilisation d'une méthode de contraception efficace : ☐ OUI ☐ NON

CRITERES D'OCTROI DE L'ATU
• Patient > 18 ans ☐ OUI ☐ NON • Résistance aux corticoïdes ☐ OUI ☐ NON ☐ GVHD progressant après au moins 3 jours de méthylprednisolone ☐ GVHD persistant après au moins 7 jours de méthylprednisolone ☐ Autre, précisez : • Dépendance aux corticoïdes ☐ OUI ☐ NON ☐ GVHD ayant répondu initialement mais récidivant à la réduction / suppression des corticoïdes ☐ Autre, précisez : • Résistance à plusieurs lignes de traitement ☐ OUI ☐ NON ○ Si oui, combien : _ _ _ _ _ • Autre ☐ OUI ☐ NON ○ Précisez : ☐ Absence de contre-indication connue à MaaT013 ☐ OUI ☐ NON • Biopsie digestive ☐ OUI ☐ NON - Si non, contre-indication à préciser : - Résultats :

CONTEXTE CLINIQUE

- **Hémopathie (diagnostic):**
 - Date de diagnostic :
- **Date de greffe de cellules souches hématopoïétiques :**
 - Type de donneur :
 - Compatibilité HLA :
 - Origine des cellules souches : ☐ Moelle osseuse ☐ Cellules souches périphériques ☐ Sang de cordon
 - Statut de l'hémopathie au moment de la greffe :

- Traitement de conditionnement :

Nom du produit	Posologie / Voie d'administration	Dates début / fin

- Traitement prophylactique de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) :

Nom du produit	Posologie / Voie d'administration	Dates début / fin

- **Maladie du greffon contre l'hôte :**

Date de diagnostic : | | | | | | | |

GVHD (au moment du diagnostic)	Aigüe	Chronique
Grade global	☐ 0 ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV	☐ 0 ☐ Légère ☐ Modérée ☐ Sévère
Organes atteints (Stade / score)	Peau ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 % surface corporelle: _____ Foie ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 Bilirubine: ____ mg/L Intestin ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 Atteinte digestive ☐ Haute ☐ Basse Nausées, vomissements, ou anorexie : Intermittentes ☐ Persistantes ☐ Volume de diarrhée / jour : _____ mL Nb de selles / jour : _____ Ileus ☐ Douleurs abdominales sévères ☐ Selles sanglantes ☐	Peau Score : Muqueuse Score : Yeux Score : Intestin Score : Foie Score : Articulations Score : Organes génitaux Score : Autres : Score :
Spécificité de la GVHD (au moment du diagnostic)	☐ Syndrome de chevauchement ☐ Début tardif ☐ GVHD après infusion de lymphocytes du donneur (DLI) ☐ Autre, précisez :	

Lignes de traitements de la GVHD (passées / en cours) :

Ligne N°	Nom du produit	Posologie / Voie d'administration	Dates début / fin

Merci de bien documenter la prescription de budésone.
 Merci de bien documenter tout changement de dose pour les corticoïdes.

GVHD (au moment de la demande d'ATU)	Aigüe	Chronique
Grade global	☐ 0 ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV	☐ 0 ☐ Légère ☐ Modérée ☐ Sévère
Organes atteints (Stade / score)	Peau ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 % surface corporelle: _____ Foie ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 Bilirubine: _____ mg/L Intestin ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 Atteinte digestive ☐ Haute ☐ Basse Nausées, vomissements, ou anorexie : Intermittentes ☐ Persistantes ☐ Volume de diarrhée / jour : _____ mL Nb de selles / jour : _____ Ileus ☐ Douleurs abdominales sévères ☐ Selles sanglantes ☐	Peau Score : _____ Muqueuse Score : _____ Yeux Score : _____ Intestin Score : _____ Foie Score : _____ Articulations Score : _____ Organes génitaux Score : _____ Autres : Score : _____
Spécificité de la GVHD (au moment de la demande d'ATU)	☐ Syndrome de chevauchement ☐ Début tardif ☐ GVHD après infusion de lymphocytes du donneur (DLI) ☐ Autre, précisez : _____	
ETAT NUTRITIONNEL DU PATIENT (au moment de la demande d'ATU)		
Type de nutrition	☐ Orale ☐ Entérale ☐ Parentérale	☐ Sonde naso-gastrique ☐ Gastrostomie ☐ Jéjunostomie
Biologie	Albumine : _____ g/L Pré-albumine : _____ g/L	Date : _____ Date : _____

Antécédents de portage de bactérie multi-résistante : ☐ OUI ☐ NON

Si oui, préciser la/les souches :

du ____ . ____ . ____ au ____ . ____ . ____

du ____ . ____ . ____ au ____ . ____ . ____

Antécédents de sepsis / bactériémie : ☐ OUI ☐ NON

Si oui, préciser la/les souches :

du ____ . ____ . ____ au ____ . ____ . ____

du ____ . ____ . ____ au ____ . ____ . ____

Autre situation clinique, précisez :

.....

.....

.....

.....

-
-
- Sérologie IgG EBV : ☐ Positive ☐ Négative Date du test : | | | | . | | | | . | | | | |
 - Nombre de plaquettes Date du test : | | | | . | | | | . | | | | |
 - Nombre de polynucléaires neutrophiles : Date du test : | | | | . | | | | . | | | | |

Nom du Médecin prescripteur :	Nom du Pharmacien :
Hôpital :	Hôpital :
Service :	Service :
Tel : Fax :	Tel : Fax :
Adresse email :	Adresse email :
Date : ____/____/____	Date : ____/____/____
Cachet et signature du Médecin :	Cachet et signature du Pharmacien :

Merci de bien vouloir adresser cette fiche à l'ANSM
via l'application e-SATURNE

Pour toute commande de produit, une copie de cette fiche devra être adressée à Medipha Santé avec la copie de l'autorisation nominative de l'ANSM à :

Medipha Santé
Les Fjords – Immeuble Oslo
19 avenue de Norvège
91953 Courtaboeuf Cedex
Tél : 01 69 59 23 00
Email : atu@maat-pharma.com

MAAT013
Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative
Annexe C2 - Fiche d'initiation au traitement

Date de la visite : ____ . ____ . ____

PATIENT
Initiales: ____ - ____ (nom – prénom)
Date de naissance : ____ / ____ / ____ Poids (kg) : ____ Sexe : ☐ Homme ☐ Femme
Numéro de l'ATU nominative :

EVALUATION CLINIQUE DU PATIENT

Statut de l'hémapathie :

Si rechute, merci de préciser la date de rechute : ____ . ____ . ____

Evolution de la GVHD depuis la demande d'ATU : ☐ Amélioration ☐ Stable ☐ Progression

GVHD juste avant la première administration de MaaT013	Aigüe	Chronique
Grade	☐ 0 ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV	☐ 0 ☐ Légère ☐ Modérée ☐ Sévère
Organes atteints (Stade / score)	Peau ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 % surface corporelle: ____ Foie ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 Bilirubine: ____ mg/L Intestin ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 Atteinte digestive ☐ Haute ☐ Basse Nausées, vomissements, ou anorexie : Intermittentes ☐ Persistantes ☐ Volume de diarrhée / jour : ____ mL Nb de selles / jour : ____ Ileus ☐ Douleurs abdominales sévères ☐ Selles sanglantes ☐	Peau Score : Muqueuse Score : Yeux Score : Intestin Score : Foie Score : Articulations Score : Organes génitaux Score : Autres Score :
ETAT NUTRITIONNEL DU PATIENT (juste avant la première administration de MaaT013)		
Type de nutrition	☐ Orale ☐ Entérale ☐ Parentérale	☐ Sonde naso-gastrique ☐ Gastrostomie ☐ Jéjunostomie
Biologie	Albumine : ____ g/L Pré-albumine : ____ g/L	Date : Date :

○ **Lignes de traitements de la GVHD ajoutées ou modifiées (doses) depuis la demande d'ATU :**

Ligne N°	Nom du produit	Posologie / Voie d'administration	Dates début / fin

- **Antibiotiques / traitements concomitants significatifs prescrits depuis la demande d'ATU :**

Nom de l'antibiotique	Posologie	Dates début / fin	Indication

Evénement	Traitement	Dates début / fin

Date d'administration	Effets indésirables	Action(s) prise(s)	Fenêtre de 12h sans antibiotiques	Temps moyen de rétention de MaaT013 par le patient
____ . ____ . _____ Numéro de lot : -----	Observés pendant ou juste après l'administration de MaaT013 ☐ OUI ☐ NON Si oui, remplir l'annexe C6	☐ Aucune ☐ Interruption pendant l'administration ☐ Arrêt prématuré définitif du traitement ☐ Autre : -----	☐ OUI ☐ NON ☐ N/A	----- min

Date : / /

PUT ATU nominative - MaaT013

MAAT013 Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative
Annexe C3- Fiche de suivi après administration de MaaT013 (J7 / J14)

Date de la visite : . .

Visite : ☐ J7 (avant 2^{ème} administration de MaaT013)

☐ J14 (avant 3^{ème} administration de MaaT013)

PATIENT
Initiales: - (nom – prénom) Date de naissance : / / Poids (kg) : Sexe : ☐ Homme ☐ Femme Numéro de l'ATU nominative :

EVALUATION CLINIQUE DU PATIENT

Statut de l'hémapathie :

Si rechute, merci de préciser la date de rechute : . .

GVHD juste avant l'administration de MaaT013	Aigüe	Chronique
Grade	☐ 0 ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV	☐ 0 ☐ Légère ☐ Modérée ☐ Sévère
Organes atteints (Stade / score)	Peau ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 % surface corporelle: ____ Foie ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 Bilirubine: ____ mg/L Intestin ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 Atteinte digestive ☐ Haute ☐ Basse Nausées, vomissements, ou anorexie : Intermittentes ☐ Persistantes ☐ Volume de diarrhée / jour : ____ mL Nb de selles / jour : ____ Ileus ☐ Douleurs abdominales sévères ☐ Selles sanglantes ☐	Peau Score : Muqueuse Score : Yeux Score : Intestin Score : Foie Score : Articulations Score : Organes génitaux Score : Autres Score :
ETAT NUTRITIONNEL DU PATIENT (juste avant la première administration de MaaT013)		
Type de nutrition	☐ Orale ☐ Entérale ☐ Parentérale	☐ Sonde naso-gastrique ☐ Gastrostomie ☐ Jéjunostomie
Biologie	Albumine : ____ g/L Pré-albumine : ____ g/L	Date : Date :

EVALUATION DE LA REPONSE A MaaT013	
Au niveau intestinal ☐ Réponse complète ☐ Très bonne réponse partielle ☐ Réponse partielle ☐ Maladie stable	Au niveau des autres organes ☐ Réponse complète ☐ Très bonne réponse partielle ☐ Réponse partielle ☐ Maladie stable

☐ Progression	☐ Progression
EFFETS INDESIRABLES	Action(s) prise(s)
Depuis la dernière visite : ☐ OUI ☐ NON Si oui, remplir l'annexe C6	☐ Aucune ☐ Arrêt temporaire / décalage de l'administration suivante ☐ Arrêt prématuré /définitif du traitement (si oui, remplir annexe C8) ☐ Autre : - - - - -

En cas d'échec de traitement :

- Réalisation d'une biopsie : ☐ OUI ☐ NON

Date : . .

Résultats :

- Lignes de traitements de la GVHD ajoutées depuis la dernière visite

Préciser également tout (tous) traitement(s) concomitant(s) significatif(s) (traitement des complications, de la rechute de la maladie d'origine)

Nom du produit	Posologie / Voie d'administration	Dates début / fin	Indication

Merci de bien documenter la prescription de budésonide et la décroissance de dose des corticostéroïdes

ADMINISTRATION DE MaaT013

Date d'administration	Effets indésirables	Action(s) prise(s)	Fenêtre de 12h sans antibiotiques	Temps moyen de rétention de MaaT013 par le patient
. . Numéro de lot : - - - - -	Observés pendant ou juste après l'administration de MaaT013 ☐ OUI ☐ NON Si oui, remplir l'annexe C6	☐ Aucune ☐ Interruption pendant l'administration ☐ Arrêt définitif du traitement (remplir Annexe C8) ☐ Autre : - - - - -	☐ OUI ☐ NON ☐ N/A	- - - - min

DECES :

Le patient est-il décédé ?

☐ OUI

☐ NON

Si oui, merci de préciser la date et la cause du décès :

Date . .

Cause du décès :

Nom du Médecin prescripteur : Cachet et signature du Médecin :

Hôpital :

Service :

Tel : Fax :

Adresse email :

Date : ____/____/____

Merci de bien vouloir adresser cette fiche à atu@maat-pharma.com

MAAT013
Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative

Annexe C4- Fiche de suivi de traitement J28

Visite J28 en date du : ____ . ____ . ____

PATIENT

Initiales: ____ - ____ (nom – prénom)

Date de naissance : ____ / ____ / ____ Poids (kg) : ____ Sexe : ☐ Homme ☐ Femme

Numéro de l'ATU nominative :

SUIVI DES ADMINISTRATIONS DE MAAT013

Nombre de MaaT013 reçus : ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3

EVALUATION CLINIQUE DU PATIENT

Statut de l'hétopathie :

Si rechute, merci de préciser la date de rechute : ____ . ____ . ____

GVHD à J28	Aigüe	Chronique
Grade	☐ 0 ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV	☐ 0 ☐ Légère ☐ Modérée ☐ Sévère
Organes atteints (Stade / score)	Peau ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 % surface corporelle: ____ Foie ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 Bilirubine: ____ mg/L Intestin ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 Atteinte digestive ☐ Haute ☐ Basse Nausées, vomissements, ou anorexie : Intermittentes ☐ Persistantes ☐ Volume de diarrhée / jour : ____ mL Nb de selles / jour : ____ Ileus ☐ Douleurs abdominales sévères ☐ Selles sanglantes ☐	Peau Score : Muqueuse Score : Yeux Score : Intestin Score : Foie Score : Articulations Score : Organes génitaux Score : Autres Score :
ETAT NUTRITIONNEL DU PATIENT à J28		
Type de nutrition	☐ Orale ☐ Entérale ☐ Parentérale	☐ Sonde naso-gastrique ☐ Gastrostomie ☐ Jéjunostomie
Biologie	Albumine : ____ g/L Pré-albumine : ____ g/L	Date : Date :

EVALUATION DE LA REPONSE A MaaT013 A J28

Au niveau intestinal ☐ Réponse complète ☐ Très bonne réponse partielle ☐ Réponse partielle ☐ Maladie stable ☐ Progression	Au niveau des autres organes ☐ Réponse complète ☐ Très bonne réponse partielle ☐ Réponse partielle ☐ Maladie stable ☐ Progression
EFFETS INDESIRABLES Depuis la dernière visite : ☐ OUI ☐ NON Si oui, remplir l'annexe C6	Action(s) prise(s) ☐ Aucune ☐ Arrêt prématuré définitif du traitement (si oui, remplir annexe C8) ☐ Autre : - - - - -

En cas d'échec de traitement :

- Réalisation d'une biopsie : ☐ OUI ☐ NON

Date : ____/____/____

Résultats :

- Lignes de traitements de la GVHD ajoutées depuis la dernière visite

Préciser également tout (tous) traitement(s) concomitant(s) significatif(s) (traitement des complications, de la rechute de la maladie d'origine)

Nom du produit	Posologie / Voie d'administration	Dates début / fin	Indication

Merci de bien documenter la prescription de budésonide et la décroissance de dose des corticostéroïdes

Nom du Médecin prescripteur : Cachet et signature du Médecin :

Hôpital :

Service :

Tel : Fax :

Adresse email :

Date : ____/____/____

Merci de bien vouloir adresser cette fiche à atu@maat-pharma.com

MAAT013 Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative
Annexe C5- Fiche de suivi de traitement M2, M3, M6, M9, M12

PATIENT	
Date de naissance :	Initiales: - (nom – prénom)
Sexe : ☐ Homme ☐ Femme	Poids (kg) :
Numéro de l'ATU nominative :	
Visite : ☐ M2 ☐ M3 ☐ M6 ☐ M9 ☐ M12	Date : . .

EVALUATION CLINIQUE DU PATIENT

Statut de l'hétopathie:.....

Si rechute, merci de préciser la date de rechute : . .

GVHD	Aigüe	Chronique
Grade	☐ 0 ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV	☐ 0 ☐ Légère ☐ Modérée ☐ Sévère
Organes atteints (Stade / score)	Peau ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 % surface corporelle: _____ Foie ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 Bilirubine: _____ mg/L Intestin ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 Atteinte digestive ☐ Haute ☐ Basse Nausées, vomissements, ou anorexie : Intermittentes ☐ Persistantes ☐ Volume de diarrhée / jour : _____ mL Nb de selles / jour : _____ Ileus ☐ Douleurs abdominales sévères ☐ Selles sanglantes ☐	Peau Score : _____ Muqueuse Score : _____ Yeux Score : _____ Intestin Score : _____ Foie Score : _____ Articulations Score : _____ Organes génitaux Score : _____ Autres : _____ Score : _____
ETAT NUTRITIONNEL DU PATIENT		
Type de nutrition	☐ Orale ☐ Entérale ☐ Parentérale	☐ Sonde naso-gastrique ☐ Gastrostomie ☐ Jéjunostomie
Biologie	Albumine : _____ g/L Pré-albumine : _____ g/L	Date : _____ Date : _____

- En cas d'échec de traitement, lignes de traitements de la GVHD ajoutées depuis la dernière visite

Préciser également tout(tous) traitement(s) concomitant(s) significatif(s) (traitement des complications, de la rechute de la maladie d'origine)

Nom du produit	Posologie	Dates début / fin	Indication

Merci de bien documenter la prescription de budésonide et la décroissance de dose des corticostéroïdes

- Antibiotiques prescrits depuis la dernière visite :

Nom de l'antibiotique	Posologie	Dates début / fin	Indication

DECES :

Le patient est-il décédé ?

☐ OUI

☐ NON

Si oui, merci de préciser la date et la cause du décès :

Date [] [] : [] [] : [] [] [] []

Cause du décès :

Nom du Médecin prescripteur : Cachet et signature du Médecin :

Hôpital :

Service :

Tel : Fax :

Adresse email :

Date : ____/____/____

Merci de bien vouloir adresser cette fiche à atu@maat-pharma.com

Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative (ATUn)

ANNEXE C6 - Fiche de recueil d'effet indésirable

Veuillez compléter (en majuscules et en évitant les abréviations) et renvoyer dans les 24 heures par email à atuPV@maat-pharma.com ou par fax au +33 (0)1 69 59 23 10

Merci de compléter ce formulaire INTEGRALEMENT

(Ce formulaire doit être déclaré même en cas d'informations manquantes. Un nouveau formulaire devra être déclaré dès que des informations complémentaires deviennent disponibles)

Merci de joindre tous les documents en rapport avec cet (ces) effet(s) (rapport d'hospitalisation, analyses biologiques, rapport d'autopsie...)

A. INFORMATIONS SUR LE PATIENT

A.1. Pays	A.2. Numéro de l'ATUn	A.3. Sexe Homme ☐ Femme ☐	A.7. Si c'est une patiente: Exposition pendant la grossesse? ☐ Non ☐ Oui (Merci de remplir un formulaire grossesse Annexe C7 du PUT) Si Oui: date des dernières règles (JJ/MM/AAAA): / / Exposition pendant l'allaitement? : ☐ Non ☐ Oui
A.4. Age 	A.5. Poids Kg	A.6. Taille cm	

A.8. Y-a-t'il des antécédents médicaux et/ou des maladies en cours? Non ☐ Oui ☐ **Si oui, veuillez les détailler ci-dessous:**

•	Date de début: / /	Date de fin: / /	En cours: ☐
•	Date de début: / /	Date de fin: / /	En cours: ☐
•	Date de début: / /	Date de fin: / /	En cours: ☐
•	Date de début: / /	Date de fin: / /	En cours: ☐

Autres antécédents médicaux peuvent être complétés dans la section E

A.9. Y-a-t'il des traitements concomitants (à l'exclusion de ceux utilisés pour traiter l'effet observé):
Non ☐ Oui ☐ **Si oui, merci de les détailler ci-dessous ou de les joindre sous forme d'annexe:**

•	Indication:	Date de début: / /	Date de fin: / /	En cours: ☐
•	Indication:	Date de début: / /	Date de fin: / /	En cours: ☐
•	Indication:	Date de début: / /	Date de fin: / /	En cours: ☐
•	Indication:	Date de début: / /	Date de fin: / /	En cours: ☐

Autres traitements concomitants peuvent être complétés dans la section E

B. INFORMATIONS SUR L'EFFET(S) INDESIRABLE(S):**B.1. Description de l'effet(s) observé(s):**

Autres informations peuvent être complétées dans la section E

B.2. Date de début (JJ-MM-AAAA) 	B.3. Date de fin (JJ-MMM-AAAA) 	B.4. Durée de l'effet indésirable (minutes, jours, semaines, mois):
B.5. Critères de gravité: ☐ Non ☐ Oui, lesquels: ☐ Décès? ☐ Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation (hors passage aux urgences)? ☐ Mise en jeu du pronostic vital ? ☐ Incapacité ou invalidité importante ou durable ? ☐ Anomalie congénitale ? ☐ Médicalement significatif ?		B.6. Transmission d'agents infectieux susceptibles d'être dus au médicament? Non ☐ Oui ☐

MaaT013

Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative (ATUn)

ANNEXE C6 - Fiche de recueil d'effet indésirable

Veuillez compléter (en majuscules et en évitant les abréviations) et renvoyer dans les 24 heures par email à atuPV@maat-pharma.com ou par fax au +33 (0)1 69 59 23 10

B.7. Evolution: ☐ Guérison sans séquelles ☐ Guérison avec séquelles - lesquelles ☐ En cours de guérison ☐ Effet toujours en cours ☐ Inconnue ☐ Décès	B.8. En cas d'hospitalisation liée à l'effet indésirable : Date d'admission (JJ-MM-AAAA) ☐ N/A Date de sortie (JJ-MM-AAAA) ☐ N/A <u>Merci de joindre le rapport d'hospitalisation</u>
B.9. En cas de décès: date du décès (JJ-MM-AAAA): Cause du décès: Une autopsie a-t-elle été effectuée? Non ☐ Oui ☐ Non-connu ☐ <u>Si Oui, merci de joindre le rapport d'autopsie</u>	
B.10. Y a-t-il eu des analyses biologiques ou des examens en faveur du diagnostic? Non ☐ Oui ☐ <u>Si oui, merci de les détailler ci-dessous ou de les joindre sous forme d'annexe</u> Analyse/examen: Date: / / Résultat: Analyse/examen: Date: / / Résultat: Analyse/examen: Date: / / Résultat: Analyse/examen: Date: / / Résultat: Analyse/examen: Date: / / Résultat: Des résultats supplémentaires peuvent être rajoutés dans la section E <u>Pour les tests liés aux effets indésirables infectieux, merci de déclarer TOUS les tests effectués, qu'ils soient positifs ou négatifs.</u>	
B.11 Le patient a-t-il reçu un traitement correcteur pour cet effet indésirable? ☐ Non ☐ Oui Lesquels :	

C. INFORMATIONS SUR LE PRODUIT:			
C.1. Nom du produit 	C.2. 1^{ère} administration Date (JJ-MM-AAAA) Dose administrée Numéro de lot et date de péremption La poche entière a-t-elle été administrée? Non ☐ Oui ☐	C.3. 2^{ème} administration Date (JJ-MM-AAAA) Dose administrée Numéro de lot et date de péremption La poche entière a-t-elle été administrée? Non ☐ Oui ☐	C.4. 3^{ème} administration Date (JJ-MM-AAAA) Dose administrée Numéro de lot et date de péremption La poche entière a-t-elle été administrée? Non ☐ Oui ☐
C.5. Indication du produit: ☐ GVHD aigüe ☐ Autre Veuillez préciser:		C.6. Voie d'administration:	
C.7 Situations spéciales: ☐ Manque d'efficacité ☐ Erreur médicamenteuse ☐ Surdosage ☐ Utilisation hors-AMM Merci de décrire le contexte de la situation spéciale:			

MaaT013**Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative (ATUn)****ANNEXE C6 - Fiche de recueil d'effet indésirable**

Veuillez compléter (en majuscules et en évitant les abréviations) et renvoyer dans les 24 heures par email à atuPV@maat-pharma.com ou par fax au +33 (0)1 69 59 23 10

C.8. Mesures mises en place:

- ☐ Arrêt du produit
- ☐ Produit maintenu sans modifications
- ☐ Produit maintenu mais modifié, merci de préciser:.....

C.9. Résultats immédiats des mesures prises:

- ☐ Arrêt de l'effet indésirable
- ☐ Diminution de l'effet indésirable
- ☐ Pas de changements

C.10. Réintroduction après arrêt du médicament : ☐ Non ☐ Oui

Si oui, réapparition de l'effet indésirable ?

- ☐ Oui (même effet) ☐ Oui (nouvel effet) ☐ Oui (aggravation de l'effet initial) ☐ Non
- ☐ Non applicable

D. EVALUATION PAR LE NOTIFICATEUR:**D.1. Selon vous, la relation causale entre l'effet observé et MaaT013 est?**

- ☐ Certaine ☐ Probable ☐ Possible ☐ Douteuse ☐ Non liée ☐ Non évaluable

D.2. D'autres étiologies sont-elles possibles pour l'effet (s) observé (s)?**Traitements concomitants?**

- ☐ Non ☐ Oui

Veuillez préciser:.....

Antécédents médicaux?

- ☐ Non ☐ Oui

Veuillez préciser:.....

Autres étiologies?

- ☐ Non ☐ Oui

Veuillez préciser:.....

E. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Description de l'effet indésirable (autres précisions importantes concernant ce patient), autres **antécédents** et **maladies en cours**, **compte-rendu d'autopsie** si applicable, **résultats d'examen**, **traitements concomitants** et **traitements correcteurs** administrés:

F. LE CAS A-T-IL ETE DECLARE AUX AUTORITES DE SANTE (EX: ANSM/CRPV)

- ☐ Non ☐ Oui Si oui, à qui?.....

Nom et signature du notificateur

Email/Adresse/TEL/FAX

Date (JJ-MM-AAAA)

MaaT013

Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative (ATUn)

ANNEXE C7 - FORMULAIRE GROSSESSE - Rapport initial

Veuillez compléter (en majuscules et en évitant les abréviations) et renvoyer dans les 24 heures par email à atuPV@maat-pharma.com ou par fax au +33 (0)1 69 59 23 10

A. INFORMATIONS SUR LE PARTICIPANT AU PROGRAMME ATUn:			
A.1. Pays	A.2. Numéro de l'ATUn	A.3. Sexe Homme ☐ Femme ☐	A.7. Le participant est une femme qui est tombé enceinte durant sa participation au programme ATUn ? ☐ Non ☐ Oui <i>Si non, compléter la section B.1.</i>
A.4. Age 	A.5. Poids Kg	A.6. Taille cm	A.8. Le participant est une femme qui est allaitait durant sa participation au programme ATUn? ☐ Non ☐ Oui
A.8.1^{ère} administration du Maat013 Date (JJ-MM-AAAA) Numéro de lot.....	A.9. 2^{ème} administration du Maat013 Date (JJ-MM-AAAA) Numéro de lot.....	A.10. 3^{ème} administration du Maat013 Date (JJ-MM-AAAA) Numéro de lot.....	A.11. Indication du produit: ☐ GVHD aigue ☐ Autre <i>Veuillez préciser</i>

B. INFORMATIONS SUR LA MERE:																																					
B.1. Si la mère n'est pas la participante au programme ATUn, compléter ci-dessous ces informations: Age..... Poids..... Taille.....																																					
B.2. Contraception : La mère utilisait-elle une méthode de contraception ? Non ☐ Oui ☐ <i>Si oui, veuillez préciser laquelle :</i> Méthode utilisée selon les recommandations? Non ☐ Oui ☐																																					
B.3. Grossesse actuelle : Méthode de conception utilisée : Naturelle ☐ Médicalement assistée ☐ Préciser : Date des dernières règles : Date de début de grossesse : Semaine actuelle de grossesse : Age échographique :SA* Date de cette échographie : * Semaines d'aménorrhées Grossesse multiple : Non ☐ Oui ☐ Préciser : Date prévue de l'accouchement :																																					
B.4. Antécédents obstétricaux : Nombre de grossesses précédentes: Nombre de fausses couches spontanées (< 22 SA**) : Nombre de grossesses extra-utérines: Nombre d'interruptions volontaires de grossesse: Nombre d'interruptions thérapeutiques de grossessesMotif(s) : Nombre de naissances :..... Nombre d'enfants vivants normaux Nombre d'enfants vivants malformés..... Nombre de mort nés (< 22 SA**) Nombre d'enfants décédés après la naissance																																					
B.5. Y-a-t'il des antécédents médicaux et/ou des maladies en cours? Non ☐ Oui ☐ <i>Si oui, veuillez les détailler ci-dessous:</i> <table border="0"> <tr> <td>•</td> <td>Date de début:</td> <td>/</td> <td>/</td> <td>Date de fin:</td> <td>/</td> <td>/</td> <td>En cours:</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td>•</td> <td>Date de début:</td> <td>/</td> <td>/</td> <td>Date de fin:</td> <td>/</td> <td>/</td> <td>En cours:</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td>•</td> <td>Date de début:</td> <td>/</td> <td>/</td> <td>Date de fin:</td> <td>/</td> <td>/</td> <td>En cours:</td> <td>☐</td> </tr> <tr> <td>•</td> <td>Date de début:</td> <td>/</td> <td>/</td> <td>Date de fin:</td> <td>/</td> <td>/</td> <td>En cours:</td> <td>☐</td> </tr> </table>		•	Date de début:	/	/	Date de fin:	/	/	En cours:	☐	•	Date de début:	/	/	Date de fin:	/	/	En cours:	☐	•	Date de début:	/	/	Date de fin:	/	/	En cours:	☐	•	Date de début:	/	/	Date de fin:	/	/	En cours:	☐
•	Date de début:	/	/	Date de fin:	/	/	En cours:	☐																													
•	Date de début:	/	/	Date de fin:	/	/	En cours:	☐																													
•	Date de début:	/	/	Date de fin:	/	/	En cours:	☐																													
•	Date de début:	/	/	Date de fin:	/	/	En cours:	☐																													

Veuillez compléter (en majuscules et en évitant les abréviations) et renvoyer dans les 24 heures par email à atuPV@maat-pharma.com ou par fax au +33 (0)1 69 59 23 10

B.6.Y-a-t'il des traitements concomitants pris pendant la période de conception?

Non ☐ Oui ☐ *Si oui, merci de les détailler ci-dessous :*

•	Indication:	Date de début: / /	Date de fin: / /	En cours: ☐
•	Indication:	Date de début: / /	Date de fin: / /	En cours: ☐
•	Indication:	Date de début: / /	Date de fin: / /	En cours: ☐
•	Indication:	Date de début: / /	Date de fin: / /	En cours: ☐

B.7. Expositions durant la grossesse:

Toxicomanie	Non ☐	Oui ☐	Si oui, préciser:
Tabac	Non ☐	Oui ☐	Si oui, nombre de cigarettes par jour.....
Alcool	Non ☐	Oui ☐	Si oui, nombre de verres par jour.....
Autre	Non ☐	Oui ☐	Si oui, préciser:.....

B.8. Pathologies ou complications au cours de la grossesse

•	Date de début: / /	Date de fin: / /	En cours: ☐
•	Date de début: / /	Date de fin: / /	En cours: ☐
•	Date de début: / /	Date de fin: / /	En cours: ☐
•	Date de début: / /	Date de fin: / /	En cours: ☐

C. INFORMATIONS SUR LE PERE:**C.1.Y-a-t'il des antécédents médicaux et/ou des maladies en cours? Incluant des antécédents de naissance d'enfants avec malformation.** Non ☐ Oui ☐ *Si oui, veuillez les détailler ci-dessous:*

•	Date de début: / /	Date de fin: / /	En cours: ☐
•	Date de début: / /	Date de fin: / /	En cours: ☐
•	Date de début: / /	Date de fin: / /	En cours: ☐
•	Date de début: / /	Date de fin: / /	En cours: ☐

B.6.Y-a-t'il des traitements concomitants pris pendant la période de conception?

Non ☐ Oui ☐ *Si oui, merci de les détailler ci-dessous :*

•	Indication:	Date de début: / /	Date de fin: / /	En cours: ☐
•	Indication:	Date de début: / /	Date de fin: / /	En cours: ☐
•	Indication:	Date de début: / /	Date de fin: / /	En cours: ☐
•	Indication:	Date de début: / /	Date de fin: / /	En cours: ☐

B.7. Expositions durant la période de conception

Toxicomanie	Non ☐	Oui ☐	Si oui, préciser:
Tabac	Non ☐	Oui ☐	Si oui, nombre de cigarettes par jour.....
Alcool	Non ☐	Oui ☐	Si oui, nombre de verres par jour.....
Autre	Non ☐	Oui ☐	Si oui, préciser:.....

D. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Toutes autres précisions importantes concernant la mère ou le père:

E. LE CAS A-T-IL ETE DECLARE AUX AUTORITES DE SANTE (EX: ANSM/CRPV)

☐ Non

☐ Oui Si oui, à qui?.....

Nom et signature du notificateur

Email/Adresse/TEL/FAX

Date (JJ-MM-AAAA)

MaaT013

Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative (ATUn)

ANNEXE C7 - FORMULAIRE GROSSESSE - Rapport de suivi

Veuillez compléter (en majuscules et en évitant les abréviations) et renvoyer dans les 24 heures par email à atuPV@maat-pharma.com ou par fax au +33 (0)1 69 59 23 10

A. INFORMATIONS SUR LE PARTICIPANT AU PROGRAMME ATUn:

A.1. Pays	A.2. Numéro de l'ATUn	A.3. Sexe Homme ☐ Femme ☐	A.7. Le participant est une femme qui est tombée enceinte durant sa participation au programme ATUn ? ☐ Non ☐ Oui
A.4. Age 	A.5. Poids Kg	A.6. Taille cm	A.8. Le participant est une femme qui est allaitait durant sa participation au programme ATUn? ☐ Non ☐ Oui
A.8.1^{ère} administration du Maat013 Date (JJ-MM-AAAA) Numéro de lot.....	A.9. 2^{ème} administration du Maat013 Date (JJ-MM-AAAA) Numéro de lot.....	A.10. 3^{ème} administration du Maat013 Date (JJ-MM-AAAA) Numéro de lot.....	A.11. Indication du produit: ☐ GVHD aigue ☐ Autre <i>Veuillez préciser</i>

B. DEROULEMENT DE LA GROSSESSE

B.1. Pathologies ou complications au cours de la grossesse

•	Date de début: / /	Date de fin: / /	En cours: ☐
•	Date de début: / /	Date de fin: / /	En cours: ☐
•	Date de début: / /	Date de fin: / /	En cours: ☐
•	Date de début: / /	Date de fin: / /	En cours: ☐

B.2. Bilan anténatal :

Nom de l'examen ou du test (échographie, marqueurs sériques, biopsie des villosités chorales, amniocentèse, etc ...)	Date de l'examen	Anomalies			Si Oui, préciser :
1 ^{ère} échographie	jj / mm / aa	☐ Inconnu	☐ Non	☐ Oui	
2 ^{ème} échographie	jj / mm / aa	☐ Inconnu	☐ Non	☐ Oui	
3 ^{ème} échographie	jj / mm / aa	☐ Inconnu	☐ Non	☐ Oui	
Autre :	jj / mm / aa	☐ Inconnu	☐ Non	☐ Oui	
Autre :	jj / mm / aa	☐ Inconnu	☐ Non	☐ Oui	
Autre :	jj / mm / aa	☐ Inconnu	☐ Non	☐ Oui	

C. INFORMATIONS SUR L'ACCOUCHEMENT:

Date:	☐ A terme : ____SA	☐ Prématuro à ____SA	☐ Post terme à ____SA
☐ Accouchement spontané	☐ Accouchement provoqué		
☐ Voie basse	☐ Césarienne		

MaaT013**Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative (ATUn)****ANNEXE C7 - FORMULAIRE GROSSESSE - Rapport de suivi**

Veuillez compléter (en majuscules et en évitant les abréviations) et renvoyer dans les 24 heures par email à atuPV@maat-pharma.com ou par fax au +33 (0)1 69 59 23 10

Complications maternelles lors de l'accouchement ? ☐ Non ☐ Oui

Si oui, préciser :

Allaitement maternel ? ☐ Non ☐ Oui

Grossesse arrêtée ? ☐ Non ☐ Oui Si oui, compléter ci-dessous :

Motif :

Fausse couche spontanée ☐	Motif :	
Interruption volontaire de grossesse ☐		
Interruption thérapeutique de grossesse ☐		
Grossesse extra-utérine ☐		
Mort-né ☐		
Anomalies/Malformations ☐	☐ Inconnu	☐ Non ☐ Oui Préciser :
Autopsie ☐	☐ Inconnu	☐ Non ☐ Oui Préciser :

D. INFORMATIONS SUR LE NOUVEAU-NE

Nouveau-né vivant à la naissance ? ☐ Non ☐ Oui

Sexe : ☐ F ☐ M

Poids (Kg) Taille (cm)..... Périmètre crânien (cm)..... Score d'Apgar 1mn..... 5mn.....

Anomalies/Malformations : ☐ Non ☐ Oui Si oui, préciser,

Pathologies néonatales : ☐ Non ☐ Oui Si oui, préciser,

Actions thérapeutiques (ex : réanimation à la naissance, transfert en réanimation ou en pédiatrie, traitement, etc ...)

☐ Non ☐ Oui Si oui, préciser,

D. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Toutes autres précisions importantes concernant la parturiente/allaitante ou le nouveau-né

Nom et signature du notificateur

Email/Adresse/TEL/FAX

Date (JJ-MM-AAAA)

MAAT013 Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative
Annexe C8- FICHE D'ARRET DE TRAITEMENT

PATIENT		
Date de naissance :	Initiales: - (nom-prénom)	Sexe : ☐ Homme ☐ Femme
Numéro de l'ATU nominative :		

MOTIFS D'ARRET DE TRAITEMENT

- Arrêt prématuré du traitement MaaT013 : ☐ OUI ☐ NON
- Principales raisons de l'arrêt du traitement :

- ☐ Fin de traitement programmée
- ☐ Efficacité insuffisante
- ☐ Infection ou autre événement médical important
- ☐ Décès du patient

Date du décès :

Cause du décès :

- ☐ Événement indésirable susceptible d'être lié à MaaT013*
préciser:.....

- ☐ Grossesse*
- ☐ Souhait du patient d'interrompre le traitement
- ☐ Patient perdu de vue

Date du dernier suivi :

- ☐ Autre raison, précisez.....

* Compléter les fiches de déclaration respectives (Annexes C)

Nom du Médecin prescripteur : Cachet et signature du Médecin :
Hôpital :
Service :
Tel : Fax :
Adresse email :
Date : ____/____/____

Merci de retourner cette fiche à : atuPV@maat-pharma.com
atu@maat-pharma.com