

# AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DITE DE COHORTE

## PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE ET DE RECUEIL D'INFORMATIONS

**Risdiplam 0,75 mg/mL, poudre pour solution buvable**

Mars 2021 – Version 1

<p>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)</p> <p><b>ATU</b></p> <p>143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex</p> <p>mail : <a href="mailto:atu@ansm.sante.fr">atu@ansm.sante.fr</a></p>	<p>Titulaire de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation de Cohorte</p> <p><b>ROCHE</b></p> <p>4 Cours de l'Île Seguin, 92650 Boulogne-Billancourt Cedex, France.</p> <p>Coordonnées Cellule ATU risdiplam - Euraxi Pharma Tel : 0801 902 519 Fax : 02 46 99 03 51 Courriel : <a href="mailto:atu-risdiplam@euraxipharma.fr">atu-risdiplam@euraxipharma.fr</a></p>
---	---

# SOMMAIRE

<b>1</b>	<b>INTRODUCTION</b>	<b>3</b>
1.1	<b>Le médicament</b>	<b>3</b>
1.2	<b>Autorisation temporaire d'utilisation</b>	<b>3</b>
1.2.1	Généralités	3
1.2.2	Le Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations (PUT)	4
1.3	<b>Information des patients</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS</b>	<b>5</b>
2.1	<b>Rôle du médecin hospitalier prescripteur</b>	<b>5</b>
2.1.1	Formalités avant tout traitement	5
2.1.2	Suivi médical des patients	6
2.1.3	Arrêt du traitement	9
2.2	<b>Rôle du pharmacien d'établissement de santé</b>	<b>9</b>
2.3	<b>Rôle de Roche France SAS</b>	<b>10</b>
<b>3</b>	<b>PHARMACOVIGILANCE</b>	<b>11</b>
3.1	<b>Rôle des professionnels de santé</b>	<b>11</b>
3.1.1	Qui déclare ?	11
3.1.2	Que déclarer ?	11
3.1.3	Quand déclarer ?	11
3.1.4	Comment et à qui déclarer ?	11
3.2	<b>Rôle des patients et/ou des associations de patients</b>	<b>12</b>
3.3	<b>Rôle de Roche France SAS</b>	<b>12</b>
3.3.1	Transmission à l'ANSM des effets indésirables dont Roche France SAS a connaissance	12
3.3.2	Transmission des rapports périodiques de synthèse à l'ANSM	13
3.4	<b>Rôle de l'ANSM</b>	<b>13</b>
3.5	<b>Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national</b>	<b>13</b>
<b>4</b>	<b>ATU nominatives</b>	<b>13</b>
<b>5</b>	<b>ANNEXES</b>	<b>14</b>
	<b>Annexe A : Résumé des caractéristiques du produit (RCP) dans le cadre de l'ATU de cohorte</b>	<b>15</b>
	Annexe A1 : Manuel de pharmacie de risdiplam fourni dans le cadre de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)	17
	<b>Annexe B : Note d'information destinée au patient</b>	<b>37</b>
	Annexe B1 : Instructions d'utilisation destinées aux patients et aidants	41
	<b>Annexe C : Fiches de suivi médical</b>	<b>54</b>
	Annexe C1 : Fiche de demande d'accès au traitement	55
	Annexe C2 : Fiche d'initiation de traitement	63
	Annexe C3 : Fiche de visites de suivi	68
	Annexe C4 : Fiche d'arrêt de traitement	73
	Annexe C5 : Fiche de déclaration d'effet indésirable	79
	Annexe C6 : Fiche de signalement de grossesse	83

# 1 INTRODUCTION

## 1.1 Le médicament

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a accordé le XX/XX/XXXX une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) dite "de cohorte" [article L 5121-12 I - 1° du Code de la santé publique] à Roche France SAS pour risdiplam 0,75 mg/mL, poudre pour solution buvable dans l'indication :

« Risdiplam est indiqué dans le traitement de l'amyotrophie spinale (SMA) 5q chez les patients âgés de 2 mois et plus avec un diagnostic clinique de SMA de Type 1, Type 2 ou Type 3 en cas d'échec, d'intolérance ou d'impossibilité d'administration des alternatives thérapeutiques disponibles, après avis d'une RCP nationale (pédiatrique ou adulte) de la filière Filnemus ».

Risdiplam est un modificateur d'épissage du pré-ARNm du gène de survie du motoneurone 2 (SMN2). Il corrige l'épissage du pré-ARNm du gène *SMN2* pour favoriser l'inclusion de l'exon 7 dans le transcrit ARNm. Il en résulte une augmentation de l'expression de la protéine SMN fonctionnelle à partir du gène *SMN2*. Le déficit en protéine SMN est le mécanisme physiopathologique de tous les types d'amyotrophie spinale (SMA). Ainsi, risdiplam traite la SMA en augmentant les niveaux de protéine SMN fonctionnelle.

Le programme de développement clinique de risdiplam a inclus une population hétérogène en termes de type de SMA, d'âge et d'utilisation de traitements antérieurs (naïfs ou prétraités) pour la SMA.

Deux études pivotales internationales ont été menées en France :

- FIREFISH (BP39056) est une étude multicentrique, en ouvert, en deux parties visant à étudier l'efficacité, la sécurité, la pharmacocinétique (PK) et la pharmacodynamie (PD) de risdiplam chez des patients âgés de 1 à 7 mois au moment de l'inclusion et chez qui a été diagnostiquée une SMA de type 1 (début des symptômes entre 28 jours et 3 mois). Les patients ont deux copies du gène *SMN2* et n'ont jamais été traités auparavant. Le critère principal d'efficacité a été établi sur l'étape motrice de la capacité à s'asseoir sans soutien pendant au moins 5 secondes, mesuré par l'item 22 de l'échelle de motricité globale Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition (BSID-III).
- SUNFISH (BP39055) est une étude multicentrique, en deux parties, visant à étudier l'efficacité, la sécurité, la PK/PD de risdiplam chez des patients atteints de SMA de type 2 ou 3 âgés de 2 à 25 ans et naïfs de traitements préalables. La partie 1 est la phase exploratoire de détermination de dose et la partie 2 est la partie confirmatoire randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo. Le critère principal d'évaluation a été établi sur le changement entre le score initial de l'échelle MFM32 (Motor Function Measure - 32 items) et celui au mois 12.

Une troisième étude, BP39054 (JEWELFISH) a inclus des patients en France. Cette étude internationale, multicentrique, en ouvert, à bras unique, vise à étudier la sécurité, la tolérance, la PK/PD de risdiplam chez des patients atteints de SMA de type 1, 2 ou 3, âgés de 6 mois à 60 ans et ayant reçu un traitement préalable pour leur SMA (incluant notamment l'oligonucléotide antisens nusinersen et la thérapie génique onasemnogene abeparvovec).

Un dossier de demande d'AMM dans le cadre d'une procédure centralisée a été déposé à l'Agence Européenne du Médicament le 21 juillet 2020.

Une AMM a été octroyée par la FDA aux Etats-Unis en date du 07 août 2020.

## 1.2 Autorisation temporaire d'utilisation

### 1.2.1 Généralités

Il s'agit d'une procédure d'autorisation exceptionnelle.

L'ATU dite "de cohorte" permet une mise à disposition précoce d'un médicament n'ayant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) lorsqu'il répond aux critères de l'article L.5121-12. I-1° du Code de la Santé Publique (CSP) c'est-à-dire lorsque les conditions suivantes sont réunies :

- il est destiné au traitement, à la prévention ou au diagnostic de maladies graves ou rares,
- il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché,
- son efficacité et sa sécurité d'emploi sont fortement présumées, au vu des résultats d'essais thérapeutiques auxquels il a été procédé en vue d'une demande d'AMM. Cette demande a été déposée ou le demandeur s'engage à la déposer dans un délai déterminé.
- le médicament est susceptible de présenter un bénéfice clinique réel et la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

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

L'ATU peut être modifiée, suspendue ou retirée par l'ANSM pour des motifs de santé publique ou si les conditions susmentionnées ne sont plus remplies.

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

Ce médicament ne bénéficiant pas 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 est accompagnée d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations, proposé par le laboratoire Roche France SAS et revu par l'ANSM.

Le protocole décrit :

1. Le suivi et la surveillance des patients traités par risdiplam : les prescripteurs sont tenus de suivre et surveiller tous les patients recevant le traitement dans le cadre de cette ATU selon les modalités décrites par le protocole. L'ensemble des données de surveillance collectées par les prescripteurs sont recueillies et analysées par le laboratoire Roche France SAS et transmises à l'ANSM selon une périodicité qu'elle fixe.

Roche France SAS 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 le laboratoire 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 ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)).

2. Toute information pertinente sur l'utilisation de ce médicament afin d'en assurer le bon usage, avec notamment le résumé des caractéristiques du produit (RCP) qui fixe les critères d'utilisation du médicament, les modalités d'information des patients sur le médicament et sur l'ATU,

3. La définition des critères d'utilisation et de dispensation du médicament ainsi que les modalités de surveillance des patients traités,

4. Le rôle de tous les acteurs du présent dispositif.

Un exemplaire de ce protocole est remis par Roche France SAS via la cellule dédiée ATU risdiplam – Société Euraxi Pharma 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 (<http://www.ansm.sante.fr> - rubrique ATU) ainsi que sur le site internet dédié à la gestion de l'ATU de cohorte [www.atu-risdiplam.fr](http://www.atu-risdiplam.fr).

## 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) devra lire cette note d'information et la montrer à tout médecin consulté. En outre, chaque conditionnement de médicament est assorti d'une notice d'information destinée aux patients.

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

L'Autorisation Temporaire d'Utilisation implique le strict respect des mentions définies dans le résumé des caractéristiques du produit et dans le protocole d'utilisation thérapeutique (annexe A et disponible sur le site Internet de l'ANSM <http://www.ansm.sante.fr>- rubrique ATU) notamment indications et contre-indications ainsi que l'information et le suivi prospectif des patients traités.

### *Indication :*

Risdiplam est indiqué dans le traitement de l'amyotrophie spinale (SMA) 5q chez les patients âgés de 2 mois et plus avec un diagnostic clinique de SMA de Type 1, Type 2 ou Type 3 en cas d'échec, d'intolérance ou d'impossibilité d'administration des alternatives thérapeutiques disponibles, après avis d'une RCP nationale (pédiatrique ou adulte) de la filière Filnemus.

Les contre-indications, mises en garde et précautions particulières d'emploi sont détaillées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (Annexe A).

Dans le cadre de l'ATU, risdiplam est soumis à prescription hospitalière et sa prescription est réservée aux spécialistes en neurologie et/ou neuropédiatrie.

Seuls les prescripteurs et les pharmaciens exerçant dans un établissement de santé public ou privé peuvent respectivement le prescrire et le dispenser.

### 2.1 Rôle du médecin hospitalier prescripteur

Les fiches seront à renseigner sur le site web [www.atu-risdiplam.fr](http://www.atu-risdiplam.fr).

#### 2.1.1 Formalités avant tout traitement

Lorsque le prescripteur souhaite instaurer un traitement par risdiplam pour un patient donné, il doit :

- Prendre connaissance du PUT et du RCP de l'ATUc téléchargeables sous format PDF directement sur le site internet de l'ATU ou sur le site de l'ANSM,
- Vérifier l'indication de l'ATU de cohorte,
- Vérifier l'absence de contre-indication,
- Recueillir l'avis d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) nationale (pédiatrique ou adulte) de la filière Filnemus,
- Compléter la fiche de demande d'accès au traitement par voie électronique (a) ou en version papier en cas d'impossibilité de connexion (b)

a - Se connecter sur le site internet dédié à la gestion de l'ATU de cohorte pour créer un compte. Lors de la création de ce compte, l'adresse internet du pharmacien responsable de l'ATU dans l'établissement de santé doit être renseignée :

- Le pharmacien reçoit un courriel afin de créer à son tour son compte.
- Une fois les comptes du prescripteur et du pharmacien créés le médecin prescripteur complète la fiche de demande d'accès au traitement.

- Une alerte par courriel sera alors transmise au pharmacien de l'établissement pour validation électronique de la fiche de demande d'accès au traitement.

Ou

- b - Compléter la fiche papier de demande d'accès au traitement (cf. Annexe C1) et la transmettre au pharmacien de son établissement qui la valide et l'envoie à la Cellule ATU risdiplam - Société Euraxi Pharma

**Cellule ATU risdiplam – Société Euraxi Pharma**

**Tel : 0801 902 519**

**Fax : 02 46 99 03 51**

**Courriel : [atu-risdiplam@euraxipharma.fr](mailto:atu-risdiplam@euraxipharma.fr)**

Après avoir pris connaissance de la demande, la Cellule ATU risdiplam – Société Euraxi Pharma envoie par courriel, pour chaque patient, au prescripteur et au pharmacien un accord d'accès au traitement avec les initiales du patient ainsi que le numéro qui lui est attribué dans l'ATU de cohorte ou, le cas échéant, explique les raisons d'une impossibilité d'inclusion du patient dans la cohorte (non-respect des critères de l'ATU).

### 2.1.2 Suivi médical des patients

Le calendrier des visites de suivi des patients atteints de SMA est établi comme suit:

**Patients de moins de 2 ans ou de plus de 2 ans et moins de 20kg  
(Avec ajustement posologique nécessaire)**

Procédure	Demande d'accès	Visite d'initiation de traitement	Visite de suivi tous les deux mois <sup>1</sup>		Visite d'arrêt de traitement
			Patients n'ayant jamais reçu du risdiplam	Patients ayant déjà reçu du risdiplam	
Informations patient	x	NA	NA	NA	NA
Histoire de la maladie	x	NA	NA	NA	NA
Éligibilité/non éligibilité	x	NA	NA	NA	NA
Pesée patient	x	x	x	x	NA
Adaptation posologie <sup>2</sup>	NA	x	x	x	NA
Test de grossesse <sup>3</sup>	NA	NA	NA	NA	NA
Évaluation clinique <sup>4</sup>	x	x	x	x	x
Traitements antérieurs SMA	x	NA	NA	NA	NA
Traitements concomitants	x	x	x	x	x
Bilan biologique sanguin <sup>5-6</sup>	x	x	<i>3<sup>ème</sup> mois , 6<sup>ème</sup> mois puis tous les 6 mois</i>	Tous les 6 mois	x
Analyse d'urines <sup>7</sup>	x	x	<i>3<sup>ème</sup> mois , 6<sup>ème</sup> mois puis tous les 6 mois</i>	Tous les 6 mois	x
Contraception <sup>8-9</sup>	NA	NA	NA	NA	NA

Tolérance	NA	NA	x	x	x
-----------	----	----	---	---	---

NA= non applicable

<sup>1</sup> Visites de suivi avec recueil d'informations à effectuer tous les 2 mois. Si nécessaire, le médecin devra planifier une fréquence de visite sans recueil de données plus rapprochée selon l'âge du patient et le contexte clinique. Pour les patients n'ayant jamais reçu du risdiplam avant la date de la demande d'accès au traitement, un bilan biologique sanguin et une analyse d'urines devront être effectués au 3<sup>ème</sup> mois de traitement, au 6<sup>ème</sup> mois puis tous les 6 mois. Pour les patients ayant déjà reçu du risdiplam à la date de la demande d'accès, le bilan biologique sanguin et l'analyse d'urines devront être effectués tous les 6 mois au cours du suivi.

<sup>2</sup> La posologie de risdiplam conseillée est la suivante: 0,2 mg/kg/jour pour les patients de moins de 2 ans, et 0,25 mg/kg/jour pour les patients de plus de 2 ans et moins de 20kg.

<sup>3</sup> Chez les patients en âge et en capacité de procréer.

<sup>4</sup> Incluant motricité, respiration, alimentation.

<sup>5</sup> Un bilan biologique sanguin (NFS, plaquettes, bilan hépatique, ionogramme) devra être effectué avant la demande d'accès au traitement. Ce bilan devra être répété tous les 6 mois au cours du suivi pour les patients ayant déjà reçu du risdiplam à la date de la demande d'accès. Pour les patients n'ayant jamais reçu du risdiplam avant la date de la demande d'accès au traitement, un bilan biologique sanguin devra être effectué au 3<sup>ème</sup> mois de traitement, au 6<sup>ème</sup> mois puis tous les 6 mois.

<sup>6</sup> Un bilan de troponine-I et de coagulation sera obligatoire pour les patients prétraités par Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec). Ce bilan devra être effectué avant la demande d'accès au traitement. Un délai minimal de 6 mois après injection d'onasemnogene abeparvovec ou de 1 mois après sevrage en corticoïdes devra être appliqué, la date la plus récente étant retenue.

<sup>7</sup> Une bandelette urinaire (pH, densité, glucose, protéines, cétones, sang) devra être effectuée avant la demande d'accès au traitement pour les patients de plus de 2 ans. Ce bilan devra être répété tous les 6 mois au cours du suivi pour les patients ayant déjà reçu du risdiplam à la date de la demande d'accès. Pour les patients n'ayant jamais reçu du risdiplam avant la date de la demande d'accès au traitement, une analyse d'urines devra être effectuée au 3<sup>ème</sup> mois de traitement, au 6<sup>ème</sup> mois puis tous les 6 mois.

<sup>8</sup> Vérifier la mise en place d'une méthode contraceptive hautement efficace chez la patiente ou le patient en âge et en capacité de procréer, ainsi que chez leur partenaire.

<sup>9</sup> Dans le cadre de la visite d'arrêt de traitement, s'assurer, si le patient est de sexe féminin, qu'elle utilise une contraception hautement efficace durant le mois qui suit l'arrêt du traitement. Si le patient est de sexe masculin et il a une partenaire de sexe féminin en âge de procréer, s'assurer que tous les deux utilisent une contraception hautement efficace au cours des 4 mois qui suivent l'arrêt du traitement.

### Patients de plus de 2 ans et plus de 20kg

(Pas d'ajustement posologique attendu car dose journalière fixe)

Procédure	Demande d'accès	Visite d'initiation de traitement	Visite de suivi tous les deux mois <sup>1</sup>		Visite d'arrêt de traitement
			Patients n'ayant jamais reçu du risdiplam	Patients ayant déjà reçu du risdiplam	
Informations patient	x	NA	NA	NA	NA
Histoire de la maladie	x	NA	NA	NA	NA
Eligibilité/non éligibilité	x	NA	NA	NA	NA
Pesée patient	x	x	NA	NA	NA
Adaptation posologie <sup>2</sup>	NA	x	NA	NA	NA
Test de grossesse <sup>3</sup>	x	x	x	x	x
Evaluation clinique <sup>4</sup>	x	x	x	x	x
Traitements antérieurs SMA	x	NA	NA	NA	NA
Traitements concomitants	x	x	x	x	x
Bilan biologique sanguin <sup>5-6</sup>	x	x	3 <sup>ème</sup> mois, 6 <sup>ème</sup> mois puis tous les 6 mois	Tous les 6 mois	x
Analyse d'urines <sup>7</sup>	x	x	3 <sup>ème</sup> mois, 6 <sup>ème</sup> mois puis tous les	Tous les 6 mois	x

			<b>6 mois</b>		
Contraception <sup>8-9</sup>	<b>x</b>	<b>x</b>	<b>x</b>	<b>x</b>	<b>x</b>
Tolérance	<b>NA</b>	<b>NA</b>	<b>x</b>	<b>x</b>	<b>x</b>

NA= non applicable

<sup>1</sup> Visites de suivi avec recueil d'informations à effectuer tous les 2 mois. Si nécessaire, le médecin devra planifier une fréquence de visite sans recueil de données plus rapprochée selon l'âge du patient et le contexte clinique. Pour les patients n'ayant jamais reçu du risdiplam avant la date de la demande d'accès au traitement, un bilan biologique sanguin et une analyse d'urines devront être effectués au 3<sup>ème</sup> mois de traitement, au 6<sup>ème</sup> mois puis tous les 6 mois. Pour les patients ayant déjà reçu du risdiplam à la date de la demande d'accès, le bilan biologique sanguin et l'analyse d'urines devront être effectués tous les 6 mois au cours du suivi.

<sup>2</sup> La posologie de risdiplam conseillée est la suivante: dose fixe de 5mg/jour pour les patients de plus de 2 ans et plus de 20kg.

<sup>3</sup> Chez les patients en âge et en capacité de procréer.

<sup>4</sup> Incluant motricité, respiration, alimentation.

<sup>5</sup> Un bilan biologique sanguin (NFS, plaquettes, bilan hépatique, ionogramme) devra être effectué avant la demande d'accès au traitement. Ce bilan devra être répété tous les 6 mois au cours du suivi pour les patients ayant déjà reçu du risdiplam à la date de la demande d'accès. Pour les patients n'ayant jamais reçu du risdiplam avant la date de la demande d'accès au traitement, un bilan biologique sanguin devra être effectué au 3<sup>ème</sup> mois de traitement, au 6<sup>ème</sup> mois puis tous les 6 mois.

<sup>6</sup> Un bilan de troponine-I et de coagulation sera obligatoire pour les patients prétraités par Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec). Ce bilan devra être effectué avant la demande d'accès au traitement. Un délai minimal de 6 mois après injection d'onasemnogene abeparvovec ou de 1 mois après sevrage en corticoïdes devra être appliqué, la date la plus récente étant retenue.

<sup>7</sup> Une bandelette urinaire (pH, densité, glucose, protéines, cétones, sang) devra être effectuée avant la demande d'accès au traitement pour les patients de plus de 2 ans. Ce bilan devra être répété au cours du suivi tous les 6 mois pour les patients ayant déjà reçu du risdiplam à la date de la demande d'accès. Pour les patients n'ayant jamais reçu du risdiplam avant la date de la demande d'accès au traitement, une analyse d'urines devra être effectuée au 3<sup>ème</sup> mois de traitement, au 6<sup>ème</sup> mois puis tous les 6 mois.

<sup>8</sup> Vérifier la mise en place d'une méthode contraceptive hautement efficace chez la patiente ou le patient en âge et en capacité de procréer, ainsi que chez leur partenaire.

<sup>9</sup> Dans le cadre de la visite d'arrêt de traitement, s'assurer, si le patient est de sexe féminin, qu'elle utilise une contraception hautement efficace durant le mois qui suit l'arrêt du traitement. Si le patient est de sexe masculin et il a une partenaire de sexe féminin en âge de procréer, s'assurer que tous les deux utilisent une contraception hautement efficace au cours des 4 mois qui suivent l'arrêt du traitement.

### 2.1.2.1 Visite d'initiation de traitement

Après avoir obtenu de Roche France SAS l'accord d'accès au traitement, le médecin hospitalier prescripteur planifie une visite de début de traitement à la date à laquelle le traitement par risdiplam sera disponible auprès de la pharmacie hospitalière.

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

- Réalise un examen clinique
- Vérifie l'absence de contre-indication au traitement depuis la demande d'accès au traitement; le cas échéant, le médecin remplira le formulaire d'arrêt de traitement au format électronique directement sur le site internet (cf. Annexe C4), prend connaissance des mises en garde et précautions d'emploi,
- Vérifie l'absence de grossesse chez les femmes en âge et en capacité de procréer,
- Vérifie la mise en place d'une méthode contraceptive hautement efficace chez la patiente ou le patient en âge et en capacité de procréer, ainsi que chez leur partenaire,
- Informe le patient et/ou son représentant légal et/ou la personne de confiance qu'il a désignée utilisant un vocabulaire adapté. Il remet la note d'information destinée au patient (cf. Annexe B) accompagnée du formulaire de signalement-patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament (cf. Annexe C) et de la notice d'information, également fournie dans chaque conditionnement de médicament,
- Explique le traitement et les modalités de suivi au patient (et/ou à son représentant légal ou la personne de confiance), ses effets indésirables et s'assure de la bonne compréhension de ces informations, et inscrit la procédure d'information suivie dans le dossier du patient,
- Etablit une ordonnance de risdiplam 0,75 mg/mL, poudre pour solution buvable en fonction de l'âge et du poids du patient (adaptation posologique pour patients de moins de 2 ans ou de plus de 2 ans et jusqu'à 20 kg),
- Informe, si possible, le médecin traitant du patient,
- Remplit la fiche d'initiation de traitement (cf. Annexe C2) au format électronique directement sur le site internet.

Pour chaque fiche renseignée, un courriel d'alerte est envoyé au pharmacien de l'établissement pour information. Le pharmacien a accès à l'ensemble des fiches renseignées.

En cas de problème technique, une version papier des fiches (cf. Annexes C) peut être envoyée au pharmacien qui les transmettra à la cellule ATU Risdiplam – Société Euraxi Pharma. La procédure électronique via ce site internet est à privilégier car elle permet une gestion plus rapide et sécurisée des différentes étapes de l'ATU.

<p style="text-align: center;"><b>Cellule ATU risdiplam - Société Euraxi Pharma</b> <b>Tel : 0801 902 519</b> <b>Fax : 02 46 99 03 51</b> <b>Courriel : <a href="mailto:atu-risdiplam@euraxipharma.fr">atu-risdiplam@euraxipharma.fr</a></b></p>
--

- Etablit le planning des visites de suivi.

### 2.1.2.2 Visites de suivi (tous les deux mois)

Au cours de chacune des visites de suivi, le prescripteur :

- Recherche l'apparition d'une éventuelle contre-indication à la poursuite du traitement,
- Recherche la survenue d'effets indésirables, remplit une fiche de déclaration d'effets indésirables (Annexe C5), le cas échéant,
- Vérifie l'absence de grossesse chez les femmes en âge et en capacité de procréer,
- Vérifie la poursuite de mise en place d'une méthode contraceptive hautement efficace chez la femme et l'homme en âge et en capacité de procréer, ainsi que chez leur partenaire,
- Remplit la fiche de signalement de grossesse (Annexe C6), le cas échéant,
- Etablit une ordonnance de risdiplam 0,75 mg/mL, poudre pour solution buvable en tenant compte d'éventuelles variations de posologie liées à l'âge et au poids du patient (adaptation posologique pour patients de moins de 2 ans ou de plus de 2 ans et jusqu'à 20 kg),
- Réalise les examens de suivi tels que décrits dans ce protocole,
- Remplit au format électronique la fiche de visite de suivi correspondante (Annexe C3), après chaque visite de suivi,
- Remplit la fiche d'arrêt de traitement (Annexe C4) au format électronique directement sur le site internet, le cas échéant.

### 2.1.3 Arrêt du traitement

En cas d'arrêt de traitement par risdiplam, celui-ci devra être signalé à Roche France SAS via la cellule dédiée ATU risdiplam – Société Euraxi Pharma à l'aide de la fiche d'arrêt de traitement (cf. Annexe C4) au format électronique directement sur le site internet. Il y sera précisé la raison de l'arrêt.

Si l'arrêt est lié à la survenue d'un effet indésirable ou à une grossesse, le formulaire de déclaration correspondant doit être également rempli (cf. Annexe C5 et Annexe C6).

Ces fiches sont adressées sans délai à Roche France SAS (voir modalité de déclaration Annexe C).

## 2.2 Rôle du pharmacien d'établissement de santé

Lorsqu'un médecin hospitalier demande à Roche France SAS un PUT de risdiplam, le pharmacien de son établissement en reçoit systématiquement un exemplaire.

Les fiches de demande d'accès renseignées au format électronique par le médecin prescripteur sont systématiquement transmises pour validation au pharmacien.

Les fiches de suivi sous traitement et la fiche d'arrêt de traitement renseignées au format électronique par le médecin prescripteur sont systématiquement transmises pour information au pharmacien.

En cas d'impossibilité d'accéder à [www.atu-risdiplam.fr](http://www.atu-risdiplam.fr), le pharmacien envoie la fiche de demande d'accès au traitement ainsi que les fiches de suivi complétées par le prescripteur lors de chaque visite du patient à la cellule ATU risdiplam – Euraxi Pharma. Après avoir reçu de la cellule ATU risdiplam– Société Euraxi Pharma l'avis favorable de début de traitement par courriel avec les initiales du patient ainsi que le numéro d'ATU attribué au patient, le pharmacien peut dispenser sur ordonnance le médicament.

Le pharmacien assure une dispensation mensuelle de risdiplam 0,75 mg/mL, poudre pour solution buvable sur prescription du médecin.

Les commandes et la gestion du stock sont sous la responsabilité du pharmacien d'établissement de santé.

Les fiches de déclaration d'effets indésirables du PUT doivent lui permettre de déclarer au laboratoire tout effet indésirable qui lui serait rapporté lors de la dispensation (voir modalité de déclaration chapitre 3).

En cas de grossesse, la fiche correspondante (Annexe C6) doit être également remplie et transmise sans délai (voir modalités de déclaration chapitre 3).

## 2.3 Rôle de Roche France SAS

Roche France SAS via la cellule ATU risdiplam – Société Euraxi Pharma :

- Fournit un exemplaire de ce PUT aux médecins exerçant dans un établissement de santé public ou privé qui en font la demande et aux pharmaciens concernés ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information dès sa mise en place.
- Collecte les données issues des fiches de demande d'accès au traitement par risdiplam dans le cadre de l'ATU de cohorte.
- Vérifie que les patients répondent aux critères de l'ATU de cohorte (notamment respect des indications et contre-indications).
- Adresse, par courriel, au médecin prescripteur et au pharmacien de l'établissement l'avis favorable d'accès au traitement signé, comprenant l'identification du patient par les trois premières lettres du nom et les deux premières lettres du prénom, la date de naissance (mois/année) ainsi que le numéro d'ATU attribué au patient. En cas de refus, celui-ci est adressé au médecin et au pharmacien. Une demande d'ATU nominative peut alors éventuellement être formulée pour ce patient à l'ANSM (cf. chapitre 4).
- Honore, dès réception, les commandes émanant du pharmacien hospitalier pour les patients pouvant être inclus dans l'ATU de cohorte et fournit risdiplam aux établissements pour les patients bénéficiant d'un avis favorable d'accès au traitement dans cette ATU de cohorte.
- Collecte toutes les informations recueillies dans le cadre du PUT, notamment les informations de pharmacovigilance
- Respecte et applique les obligations réglementaires de pharmacovigilance décrites au chapitre 3.3,
- Partage les informations de pharmacovigilance avec le CRPV de Montpellier chargé du suivi national,
- Analyse toutes les informations recueillies et transmet un rapport de synthèse, tous les 6 mois, à l'ANSM ainsi qu'au CRPV en charge du suivi national,
- Rédige tous les 6 mois, un résumé de ces rapports et le diffuse, après validation par l'ANSM, aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information.

Roche France SAS a déclaré à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), déclaration n° 1841450, se conformer à l'autorisation unique (AU041) pour la mise en œuvre de traitements automatisés de données à caractère personnel dans le cadre des autorisations temporaires d'utilisation (ATU).

Les médecins prescripteurs et les pharmaciens d'établissement de santé peuvent exercer leurs droits d'accès et de rectification, de limitation aux traitements de leurs données personnelles ainsi que du droit d'introduire une réclamation auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des libertés (CNIL),

après du Délégué à la protection des données de Roche France SAS, 4 Cours de l'Île Seguin, 92650 Boulogne-Billancourt Cedex, France, tél du standard +33(0)1 47 61 40 00- courriel : france.donneespersonnelles-pharma@roche.com

S'agissant d'une obligation légale, les patients sont informés préalablement de leur droit d'accès, de rectification de limitation aux traitements de leurs données personnelles ainsi que du droit d'introduire une réclamation auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des libertés (CNIL).

## 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 suivre cette procédure de notification.

#### 3.1.2 Que déclarer ?

- Tous les effets indésirables, graves et non graves.
- Toutes les situations particulières : cas de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse incluant les erreurs de prescription, et d'exposition professionnelle avec ou sans effet indésirable associé.
- Toute grossesse survenant chez une femme exposée à risdiplam pendant son traitement ou dans le mois qui suit la dernière dose.
- Toute grossesse survenant chez une femme dont le partenaire est en cours de traitement avec risdiplam ou pendant les 4 mois qui suivent la dernière dose.
- Toute exposition au cours de l'allaitement.

#### 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 et à qui déclarer ?

En cas d'un effet indésirable, le formulaire de déclaration d'effet indésirable (cf. Annexe C5) sera renseigné sans délai au format électronique sur [www.atu-risdiplam.fr](http://www.atu-risdiplam.fr).

En cas d'impossibilité de connexion, un formulaire papier de déclaration sera complété (cf Annexe C5) et envoyé sans délai à la Direction de la Pharmacovigilance de Roche France SAS.

**Roche France SAS – Direction de la Pharmacovigilance**

Par e-mail : [paris.pharmacovigilance@roche.com](mailto:paris.pharmacovigilance@roche.com)

En cas de difficultés en lien avec l'email  
par fax au : 01.47.61.77.77

Dans l'éventualité d'une grossesse, le formulaire de signalement de grossesse (cf. Annexe C6) sera envoyé sans délai à la Direction de la Pharmacovigilance de Roche SAS.

**Roche France SAS- Direction de la Pharmacovigilance**

Par e-mail : [paris.pharmacovigilance@roche.com](mailto:paris.pharmacovigilance@roche.com)

En cas de difficultés en lien avec l'email  
par fax au : 01.47.61.77.77

Les formulaires de déclaration d'effet indésirable et de grossesse peuvent également être téléchargés sur [www.atu-risdiplom.fr](http://www.atu-risdiplom.fr).

En cas d'arrêt de traitement, remplir et transmettre également la fiche d'arrêt de traitement (cf. Annexe C4).

### **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 ainsi que tout risque d'erreur de prescription.

#### **Comment déclarer ?**

Le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables sur le site [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) rubrique "déclarer un effet indésirable" ou directement sur le site [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr).

### **3.3 Rôle de Roche France SAS**

Roche France SAS collecte les informations de pharmacovigilance recueillies par les professionnels de santé et respecte les obligations réglementaires de pharmacovigilance :

#### **3.3.1 Transmission à l'ANSM des effets indésirables dont Roche a connaissance**

Lorsque la cellule ATU risdiplom – Société Euraxi Pharma recueille un événement indésirable au cours de l'ATUc, elle en informe immédiatement Roche.

Roche a l'obligation de transmettre à l'ANSM (via EudraVigilance module EVPM) tous les effets indésirables ayant été portés à sa connaissance et survenus :

- o En France
- o Dans un pays hors Union Européenne
- o Et pour les cas survenus dans les autres pays de l'Union Européenne, de s'assurer de leur transmission à EudraVigilance selon les procédures en vigueur dans le pays de survenue.

Les effets indésirables graves seront transmis au plus tard dans les 15 jours calendaires après que Roche en ait connaissance.

Les effets indésirables non graves seront transmis au plus tard dans les 90 jours calendaires après que Roche en ait connaissance.

De plus, conformément à la réglementation en vigueur, Roche a l'obligation de transmettre à EudraVigilance module EVPM, tous les effets indésirables non graves ayant été portés à sa connaissance et survenus en France et dans les autres pays de l'Union Européenne.

Les modalités pratiques de transmission de ces cas au CRPV chargé du suivi national sont définies entre le CRPV et Roche France SAS.

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), Roche France SAS contacte l'ANSM sans délai et lui transmet tout document utile.

### 3.3.2 Transmission des rapports périodiques de synthèse à l'ANSM

Roche France SAS établit tous les 6 mois un rapport de synthèse comprenant la description des modalités d'utilisation de risdiplam, les informations relatives à l'efficacité et à la sécurité qui comprend l'ensemble des effets indésirables (graves et non graves) et toute information utile à l'évaluation du rapport bénéfique/risque lié à l'emploi du médicament.

Ce rapport de synthèse accompagné d'un projet de résumé est transmis par Roche France SAS tous les 6 mois à l'ANSM par courrier et par courriel ([atu@ansm.sante.fr](mailto:atu@ansm.sante.fr)) et au CRPV en charge du suivi national.

Après validation par l'ANSM, Roche France SAS transmet tous les 6 mois le résumé de ce rapport aux médecins, aux pharmaciens concernés ainsi qu'à l'ensemble des CRPV et CAP.

Ce résumé est également diffusé sur le site Internet de l'ANSM.

### 3.4 Rôle de l'ANSM

L'ANSM :

- Prend connaissance des informations qui lui sont transmises par Roche France SAS ainsi que par le CRPV 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 Roche France SAS de tout effet indésirable grave qui lui aurait été notifié ou déclaré directement,
- Valide le résumé des rapports périodiques de synthèse établi par Roche France SAS avant sa diffusion par ce dernier,
- diffuse sur son site Internet ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)) le RCP, la notice destinée aux patients, le PUT ainsi que les résumés des rapports de synthèse.

### 3.5 Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national

Le CRPV de Montpellier est désigné responsable du suivi national des effets indésirables rapportés avec risdiplam.

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

Il peut demander à Roche France SAS de lui fournir toute information complémentaire nécessaire à l'évaluation.

## 4 ATU nominatives

Dans le cas d'un patient ne pouvant pas être traité dans le cadre de l'ATU de cohorte, le prescripteur hospitalier peut, par l'intermédiaire du pharmacien d'établissement de santé, faire une demande d'ATU nominative auprès de l'ANSM.

Pour ce faire, le médecin hospitalier adresse la demande d'ATU nominative par télétransmission via l'application e-saturne (cf bonnes pratiques de demande d'ATU avec e-saturne : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr), rubrique ATU) en justifiant la demande et en précisant l'anamnèse et les traitements déjà utilisés. Cette demande est accompagnée de la fiche de demande initiale d'accès au traitement par risdiplam dans le cadre de l'ATU de cohorte et du refus correspondant.

Dans le cadre de ces ATU nominatives, le suivi des patients et la déclaration des effets indésirables doit être conforme aux procédures décrites dans ce Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations.

## 5 ANNEXES

**Annexe A** : Résumé des caractéristiques du produit (RCP) dans le cadre de l'ATU de cohorte

A1 : Manuel de pharmacie de risdiplam fourni dans le cadre de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)

**Annexe B** : Note d'information destinée au patient

B1 : Instructions d'utilisation destinées aux patients et aidants

**Annexes C** : Fiches de suivi médical

C1 : Fiche de demande d'accès au traitement

C2 : Fiche d'initiation de traitement

C3 : Fiche de visites de suivi

C4 : Fiche d'arrêt du traitement

C5 : Fiche de déclaration d'effet indésirable grave ou inattendu

C6 : Fiche de signalement de grossesse

## **Annexe A : Résumé des caractéristiques du produit (RCP) dans le cadre de l'ATU de cohorte**

Le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) est disponible sur le site internet de l'ANSM.



## **Annexe A1 : Manuel de pharmacie de risdiplam fourni dans le cadre de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)**

# Annexe A1 : Manuel de pharmacie de risdiplam fourni dans le cadre de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)

## Table de matières

<b>1. Glossaire de terminologie</b>	<b>34</b>
<b>2. Aperçu du médicament et de la procédure de préparation</b>	<b>34</b>
2.1 <i>Médicament</i>	34
2.2 <i>Description détaillée du contenu du flacon</i>	35
2.3 <i>Fournitures de pharmacie</i>	35
2.4 <i>Conservation initiale du médicament (avant reconstitution)</i>	36
2.5 <i>Approvisionnement et réapprovisionnement du médicament au patient</i>	36
2.6 <i>Volumes et sélection du dosage de la solution</i>	36
2.7 <i>Seringues orales et instructions d'utilisation</i>	36
2.8 <i>Aperçu de la préparation</i>	38
2.9 <i>Manipulation sécurisée du médicament</i>	39
2.10 <i>Matériel et équipement utilisés pour la préparation</i>	39
2.11 <i>Préparation de risdiplam (60 mg) poudre pour solution buvable</i>	40
2.12 <i>Étiquettes</i>	41
<b>3. Conservation et transport après la reconstitution du risdiplam en poudre pour solution buvable</b>	<b>42</b>
<b>4. Retour/destruction</b>	<b>42</b>
Annexe 1 : Formulaire de la pharmacie	43
Annexe 2 : Nombre de flacons à distribuer conformément à la période de temps	46
Annexe 3 : Spécifications et instructions pour la commande de fournitures de laboratoire	47
Annexe 4 : Tableau de doses	50

## 1. Glossaire de terminologie

Terme utilisé	Description
CRO (Cenetron)	Fournisseur sous contrat qui va acheter, entreposer, réassembler et distribuer les fournitures de laboratoire (adaptateurs pour flacon, seringues, et sacs isothermes) pour les centres participants.
Médicament	Terme qui fait référence à la préparation de risdiplam reconstitué.
Eau	<p>Il convient d'utiliser de l'eau purifiée ou de l'eau pour préparation injectable (ppi). Un produit commercial en flacon ou bouteille pour un usage par voie parentérale peut être utilisé à condition que ce produit ait une autorisation de mise sur le marché.</p> <p>La qualité de l'eau utilisée pour la voie parentérale est appropriée, car elle ne contient pas d'ions, mais il n'est pas nécessaire de maintenir sa stérilité durant la manipulation. Pour cette raison, l'eau purifiée pour administration par voie orale est également adaptée comme milieu alternatif. La manipulation habituelle de préparation des produits oraux est à appliquer.</p>
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
Adaptateur pour flacon	Les adaptateurs pour flacon permettent d'adapter une seringue orale au flacon pour une extraction sans contamination du volume de la dose. Des adaptateurs pour flacon spécifiquement adaptés pour le type de flacon utilisé seront fournis à la pharmacie par Cenetron.

## 2. Aperçu du médicament et de la procédure de préparation

Ce manuel de pharmacie s'adresse au pharmacien qualifié responsable de la préparation et de la dispensation du risdiplam fourni aux patients inclus dans le programme d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU).

### 2.1 Médicament

Risdiplam se présente sous forme de poudre pour solution buvable contenue dans un flacon en verre ambré de 100 ml avec un bouchon à vis avec bague d'inviolabilité équipé d'une sécurité enfant. Avant d'être dispensé aux patients, le flacon contenant la poudre de risdiplam nécessitera une reconstitution avec de l'eau, comme décrit dans les rubriques suivantes.

## 2.2 Description détaillée du contenu du flacon

<b>Nom sur l'étiquette du flacon</b>	<b>Risdiplam 0,75 mg/mL, poudre pour solution buvable</b>
Contenu lyophilisé	2 g de poudre
Contenu après reconstitution	80 ml de solution active
Aspect de la solution	Solution jaunâtre à jaune, arôme de fraise
Excipients	Mannitol, isomalt, acide tartrique, acide ascorbique, édétate disodique, benzoate de sodium, sucralose, macrogol 6000, arôme de fraise

## 2.3 Fournitures de pharmacie

### Approvisionnement en médicament

L'approvisionnement initial et tous les réapprovisionnements de risdiplam seront gérés par l'**équipe ATU de Roche**. Le contact local chez Roche agira comme premier contact.

La concentration dans chaque flacon envoyé à la pharmacie est la suivante :

- Un flacon contenant 60 mg de risdiplam, ci-après appelé flacon de 60 mg (60 mg de risdiplam en poudre pour solution buvable (0,75 mg/ml))
- **Le nombre de flacons envoyés par patient couvrira un approvisionnement de 2 mois basé sur le poids du patient, sauf pour le 1<sup>er</sup> approvisionnement qui comprendra 6 flacons (quel que soit l'âge et le poids du patient).**

### Fournitures de laboratoire

Les fournitures suivantes seront directement envoyées à la pharmacie par Cenetron (CRO sous contrat) : Il s'agit d'un « kit de démarrage » qui vise à procurer une quantité de fournitures de laboratoire pour environ trois patients. Les fournitures de laboratoire seront transmises en vrac (et non sous la forme d'emballage individuel destiné à un patient) :

- 15 seringues orales de 6 ml + bouchons
- 15 seringues orales de 12 ml + bouchons
- 25 adaptateurs pour flacon
- 3 sacs isothermes

### Veillez noter :

Fournitures de laboratoire « kit de démarrage »

L'équipe ATU Roche déclenchera le premier envoi des fournitures de laboratoire du « kit de démarrage » pour chaque pharmacie, à l'adresse indiquée sur le bon de commande, une fois que l'ATU a été octroyée pour leur premier patient.

## Nouvelles commandes des fournitures de laboratoire

Toute fourniture nécessaire, par exemple pour de nouveaux patients pour une même pharmacie ou pour un réapprovisionnement, est gérée par la pharmacie. Des kits supplémentaires doivent être commandés via le lien de réapprovisionnement de kits sur le site de Cenetron (consulter l'Annexe 3 pour de plus amples détails).

### 2.4 Conservation initiale du médicament (avant reconstitution)

**La température de conservation et d'expédition est inférieure à 25 °C lors de la livraison à la pharmacie.**

### 2.5 Approvisionnement et réapprovisionnement du médicament au patient

Le nombre de flacons de risdiplam fourni dépend du poids, de l'âge et de la dose du patient.

Un tableau présenté en Annexe 2 présente le nombre de flacons à dispenser conformément à la dose quotidienne et à la consultation suivante programmée.

La dose totale quotidienne en administration unique sera calculée de la manière suivante :

- Patient âgé de 2 mois à 2 ans : **0,2 mg/kg**
- Patient âgé de plus de 2 ans et pesant moins de 20 kg : **0,25 mg/kg**
- Patient âgé de plus de 2 ans et dont le poids est supérieur ou à égal à 20 kg : **dose fixe de 5 mg** qui correspondra à un volume de 6,6 ml selon la concentration de 0,75 mg/ml.

La procédure pour le calcul de la dose est décrite de manière plus détaillée dans la rubrique 2.6.

**Après la reconstitution, le médicament peut être administré pendant 64 jours au maximum et doit être conservé entre +2 et +8 °C** (stabilité du risdiplam en cours d'utilisation). Les patients recevront une quantité de médicament pour une période maximale de 1 mois afin de garantir un approvisionnement continu.

### 2.6 Volumes et sélection du dosage de la solution

La dose individuelle et le volume de médicament appropriés sont calculés et peuvent être documentés sur un Formulaire de pharmacie (voir exemple en Annexe 1).

*Procédure :*

- **La solution buvable de risdiplam peut être préparée jusqu'à 2 jours avant la venue du patient**
- Celle-ci est préparée conformément au poids relevé au cours de la dernière consultation
- **Le volume à prélever sera renseigné sur l'étiquette (espace libre dédié) une fois que le poids actualisé du patient sera recueilli** et fourni au pharmacien par le médecin prescripteur
- **Le volume correspondant à la dose quotidienne est calculé le jour de la consultation sur la base du nouveau poids du patient**

En cas de changement de poids nécessitant la préparation d'un ou de plusieurs flacons supplémentaires, le centre doit contacter le point de contact local chez Roche.

### 2.7 Seringues orales et instructions d'utilisation

Lors de la dispensation de la solution buvable de risdiplam, le patient/l'aidant doit également recevoir un ensemble de seringues orales (Neomed) de couleur ambrée, réutilisables, de taille adaptée à la dose. Les seringues orales réutilisables seront fournies en vrac à la pharmacie par une CRO (Cenetron) indépendamment de la fourniture des flacons de risdiplam. Une quantité suffisante de seringues orales réutilisables pour couvrir une période d'au moins deux mois doit être fournie au patient/à l'aidant (incluant des seringues de rechange en cas de dommage, de perte, ...).

Tous les patients présentant un **poids corporel de 20 kg ou plus** recevront **des seringues orales réutilisables de 12 ml**.

Pour les patients dont le **poids corporel est inférieur à 20 kg et les patients âgés de moins de 2 ans**, la taille adaptée des seringues doit être sélectionnée en fonction des volumes calculés correspondant à la dose quotidienne prescrite (voir le tableau ci-dessous).

Plage des volumes correspondant aux doses quotidiennes prescrites (ml)	Taille de la seringue orale	Paliers de graduation
1,0 à 6,0	6 ml	0,1 ml
6,2 à 6,6	12 ml	0,2 ml

L'Annexe 4 inclut un tableau de doses qui peut être utilisé pour aider au calcul du volume correspondant à la dose prescrite. Cependant pour les doses non mentionnées dans le tableau, le calcul de la dose et du volume correspondant doit être réalisé.

Les volumes correspondant à la dose quotidienne prescrite calculés avec une précision de deux décimales seront arrondis au palier de graduation le plus proche de la seringue orale sélectionnée. Ils seront arrondis à la baisse si le volume calculé est inférieur au milieu du palier de graduation, et arrondis à la hausse s'il est supérieur à la valeur du milieu. Si le volume calculé correspondant à la dose quotidienne prescrite est exactement au milieu, entre deux paliers de graduation, le volume correspondant à la dose quotidienne prescrite sera arrondi à la hausse jusqu'au palier de graduation supérieur suivant (par ex. 6,30 ml à 6,4 ml, 1,05 ml à 1,1 ml). Exemples :

Volume de dose calculé (deux chiffres après la virgule)	Seringue orale utilisée (palier de graduation)	Volume dispensé (décimale la plus proche)
1,05 ml	6 ml (0,1 ml)	1,1 ml
3,44 ml	6 ml (0,1 ml)	3,4 ml
3,49 ml	6 ml (0,1 ml)	3,5 ml
6,29 ml	12 ml (0,2 ml)	6,2 ml
6,30 ml	12 ml (0,2 ml)	6,4 ml

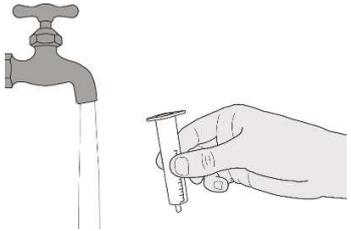
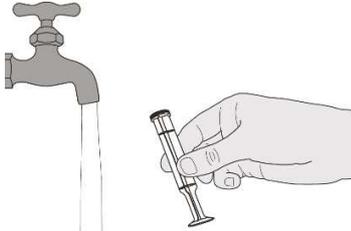
Les patients/les aidants doivent recevoir des « Instructions d'utilisation » sur la procédure d'administration à suivre (aide pour l'administration à domicile).

**Les seringues orales fournies dans l'emballage de fournitures de laboratoire sont réutilisables.**

L'administration de la solution buvable de risdiplam doit avoir lieu immédiatement après avoir extrait du flacon le volume approprié dans la seringue orale. Si le médicament reste dans la seringue orale pendant plus de 5 minutes, la solution de risdiplam ne doit pas être administrée mais jetée. La seringue orale réutilisable doit ensuite être soigneusement nettoyée (avec de l'eau du robinet) avant toute ré-administration (voir détails ci-dessous). La seringue orale réutilisable est à changer si elle est défectueuse et/ou lors de

l'utilisation d'un nouveau flacon de risdiplam (soit une nouvelle seringue orale au maximum 64 jours après ouverture d'un flacon).

**Comment nettoyer la seringue orale réutilisable :**

Etape	Illustration	Description
1)		<p>Retirer le piston de la seringue orale.</p> <p>Bien rincer le cylindre de la seringue orale à l'eau claire.</p>
2)		<p>Bien rincer le piston à l'eau claire.</p>
3)		<p>Vérifier que le cylindre de la seringue orale et le piston sont propres.</p> <p>Placer le cylindre de la seringue orale et le piston sur une surface propre en lieu sûr pour sécher.</p> <p>Laver vos mains avec du savon et de l'eau.</p> <p>Une fois séchés, remettre le piston dans le cylindre de la seringue orale et conserver la seringue avec le médicament.</p>

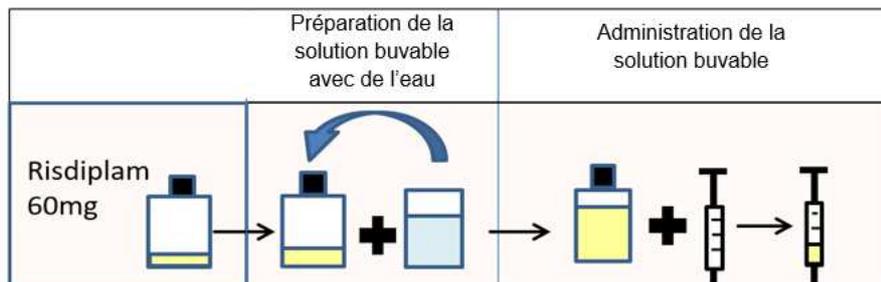
Le médicament peut également être administré via une sonde de gastrostomie ou une sonde nasogastrique. Le même type de seringue orale peut être utilisé pour ces voies, en se conformant au document « Instructions d'utilisation » destiné aux patients.

Le patient recevra le nombre approprié de flacons de médicament et de seringues orales pour chaque période d'administration.

**2.8 Aperçu de la préparation**

La préparation de la solution buvable se fait en une seule étape (voir Figure 1) :

Figure 1 : Schéma du processus de reconstitution du risdiplam à 60 mg en poudre pour solution buvable



## 2.9 Manipulation sécurisée du médicament

La préparation du médicament ne nécessite pas une manipulation aseptique.

- La reconstitution de risdiplam sera réalisée en pharmacie et par du personnel de pharmacie qualifié. Eviter l'exposition à la poudre de risdiplam en suspension dans l'air et suivre la ou les recommandations locales. Il est recommandé d'utiliser un équipement adéquat.
- Manipuler avec précaution les flacons remplis de poudre afin d'éviter l'exposition à la poudre en suspension dans l'air
- Porter des gants durant la préparation du médicament
- Si la poudre ou la solution reconstituée entre en contact avec la peau, laver immédiatement la zone de contact avec de l'eau savonneuse

Au cas où le médicament serait préparé avant la venue des patients, **il peut être préparé jusqu'à deux (2) jours avant qu'il ne soit délivré à la pharmacie.**

**La date « Ne plus utiliser après » ne doit pas dépasser 64 jours à compter du jour de la préparation.**

Le personnel du centre doit informer les patients qu'ils ne doivent pas utiliser un médicament arrivé à expiration. Au-delà de 64 jours, les patients doivent être avisés de revenir à la pharmacie pour recevoir un nouvel approvisionnement.

La préparation du médicament doit par ailleurs être examinée pour confirmer qu'elle est conforme, et signée par le pharmacien ayant préparé le médicament et par un deuxième membre qualifié du personnel de la pharmacie.

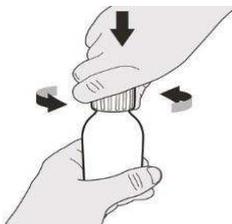
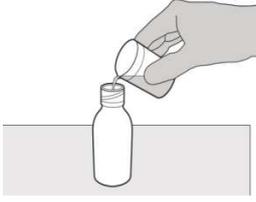
## 2.10 Matériel et équipement utilisés pour la préparation

- Médicament (nombre de flacons)
- Eau purifiée ou eau ppi. Si de l'eau ppi est utilisée à la place de l'eau purifiée, un produit commercialisé ayant reçu une autorisation de mise sur le marché doit être utilisé
- Une éprouvette graduée adaptée doit être utilisée
- Fournitures de laboratoire (adaptateur pour flacon, seringues orales réutilisables et sac isotherme)

Si, à la réception, un flacon présente de la poudre jaunâtre sur la partie extérieure, soit sur le côté extérieur du col du flacon, soit sur la partie filetée du bouchon, veuillez ne pas utiliser ce flacon pour préparer le médicament. Demander un nouveau flacon à votre point de contact local chez Roche.

Pour toute réclamation concernant un flacon de risdiplam ou des fournitures de laboratoire, veuillez contacter votre point de contact local chez Roche.

## 2.11 Préparation de risdiplam 0,75 mg/mL, poudre pour solution buvable

Etape	Illustration	Description
1)		Tapoter doucement sur le fond du flacon afin de détacher la poudre des parois.
2)		Retirer le bouchon en l'enfonçant vers le bas puis en tournant vers la gauche (sens inverse des aiguilles d'une montre). Ne pas jeter le bouchon.
3)		Verser soigneusement 79 ml d'eau purifiée ou d'eau ppi dans le flacon de médicament.
4)		Tenir le flacon de médicament sur une table avec une main. Insérer l'adaptateur pour flacon dans le goulot du flacon en l'enfonçant avec l'autre main. Vérifier qu'il est complètement fixé contre les bords du flacon.

5)		<p>Remettre le bouchon sur le flacon. Tourner le bouchon vers la droite (sens des aiguilles d'une montre) pour fermer le flacon. S'assurer qu'il est complètement fermé, puis secouer vigoureusement pendant <b>15 secondes</b>. Attendre 10 minutes. Vous devez obtenir une solution limpide. Secouer vigoureusement de nouveau pendant 15 secondes.</p>
6)		<p>Calculer la date « Ne plus utiliser après » <b>en comptant 64 jours après le jour de la reconstitution</b> (Remarque : le jour de la reconstitution est compté comme le jour 0. Par exemple, si la reconstitution a lieu le 1<sup>er</sup> avril, la date limite d'utilisation sera le 4 juin). Remettre le flacon dans sa boîte d'origine. <b>Le pharmacien doit compléter l'étiquette de la boîte</b> (en mentionnant l'identité du patient, la date de reconstitution, <b>la posologie, la date « Ne plus utiliser après »</b>) avant de délivrer le médicament au patient. <b>Conserver la boîte au réfrigérateur en position verticale.</b></p>

## 2.12 Étiquettes

Les flacons et les boîtes en carton seront étiquetés conformément à leur contenu :

Risdiplam 0,75 mg/mL, poudre pour solution buvable

Étiquettes sur les boîtes en carton :

L'emballage extérieur comporte un livret multilingue avec une page de garde conformément aux exigences du laboratoire et/ou réglementaires.

**L'étiquette des boîtes de solutions buvables de risdiplam possède un espace pour la saisie du volume correspondant à la dose attribuée** pour chaque patient. Le volume doit être consigné sur l'étiquette peu de temps avant la dispensation au patient, après que le poids actualisé a été confirmé par le médecin prescripteur (voir le formulaire en Annexe 1).

### 3. Conservation et transport après la reconstitution du risdiplam en poudre pour solution buvable

Le conditionnement secondaire des flacons comprendra des boîtes.

Après reconstitution de la solution du médicament, les flacons doivent être remis dans leur emballage extérieur d'origine. Le **médicament doit être protégé de la lumière**, et les flacons doivent donc être conservés dans les boîtes tout au long de la période d'utilisation. **Les flacons doivent être conservés au réfrigérateur entre +2 et +8 °C**, comme indiqué sur l'étiquette. **Les flacons sont transportés au domicile par le patient lui-même à l'aide d'un sac isotherme et des éléments réfrigérants fournis par la pharmacie.**

**Des instructions sont à donner au patient et à sa famille/aidant de conserver les flacons de médicament toujours en position verticale dans leur boîte au réfrigérateur à domicile et hors de portée des enfants.** L'extérieur du goulot du flacon et l'adaptateur pour flacon doivent être gardés secs et propres. Si l'adaptateur ou le goulot du flacon présentent des résidus de solution après l'extraction d'une dose, un chiffon sec doit être utilisé pour retirer la solution avant de refermer le flacon. Le sac isotherme et les éléments réfrigérants doivent être rapportés pour chaque réapprovisionnement.

### 4. Retour/destruction

Les patients/aidants doivent être avisés de garder et conserver les flacons et les seringues orales utilisés et de les rapporter en personne à la pharmacie à la consultation suivante, y compris les flacons vides, pour destruction.

## Annexe 1 : Formulaire de la pharmacie

### RUBRIQUE 1: Type de dispensation (Veuillez cocher l'élément qui s'applique)

Médicament préparé pour la distribution au patient lors d'une consultation

La préparation doit être réalisée en 2 étapes :

- Avant la consultation : préparation du nombre requis de flacons d'après le poids le plus récent du patient obtenu lors d'une précédente consultation

- Jour de la consultation : calcul du volume correspondant à la dose dispensée après avoir recueilli le poids actualisé du patient

- Cas particulier :  médicament préparé avec le poids actualisé le jour de la consultation - la rubrique 4 ne s'applique pas

Médicament préparé pour le réapprovisionnement entre les consultations

La préparation doit s'effectuer en 1 étape, la rubrique 4 ne s'applique pas

### RUBRIQUE 2 : Calcul de la dose (Veuillez cocher l'élément qui s'applique)

POIDS du patient, fourni par la confirmation écrite du médecin prescripteur :  ,  kg

PATIENTS ÂGÉS DE 2 MOIS à 2 ANS

**Dose (mg) = 0,2 mg/kg \***  ,  kg =  ,  mg

PATIENTS ÂGÉS DE 2 ANS ET PLUS, DONT LE POIDS EST < 20 KG

**Dose (mg) = 0,25 mg/kg \***  ,  kg =  ,  mg

PATIENTS ÂGÉS DE 2 ANS ET PLUS DONT LE POIDS EST ≥ 20 KG : veuillez attribuer la dose fixe de 5 mg, soit un volume de 6,6 ml correspondant à la dose dispensée

### RUBRIQUE 3 : Préparation du médicament (Veuillez cocher l'élément qui s'applique)

#### Rubrique 3.1 :

Nombre de semaines prévues jusqu'à la prochaine distribution :

semaines (généralement 8 semaines ou 56 jours)

Nombre de flacons à préparer (Veuillez-vous référer à l'Annexe 2 du manuel de pharmacie) :

flacons

#### Rubrique 3.2 : REMPLIR L'ÉTIQUETTE

Veillez remplir l'étiquette avec : la date de reconstitution/dispensation / Ne plus utiliser après / Numéro d'identification du patient

**Veillez laisser vide l'espace réservé au volume correspondant à la dose.**

Si le médicament est préparé pour la dispensation au patient lors d'une consultation, veuillez conserver le médicament préparé conformément aux instructions et passer à la rubrique 4 une fois que le poids actualisé aura été recueilli

Si le médicament est préparé pour un réapprovisionnement entre des consultations, veuillez passer à la rubrique 5

**RUBRIQUE 4 : Vérification supplémentaire du poids pour le médicament préparé en vue d'une consultation du patient**

**POIDS DU JOUR** (poids enregistré le jour de la dispensation, fourni par la confirmation écrite du

médecin prescripteur) :  ,  kg

PATIENTS ÂGÉS DE 2 MOIS à 2 ANS

**Dose (mg)** = 0,2 mg/kg \*  ,  kg =  ,  mg

PATIENTS ÂGÉS DE 2 ANS ET PLUS, DONT LE POIDS EST < 20 KG

**Dose (mg)** = 0,25 mg/kg \*  ,  kg =  ,  mg

PATIENTS ÂGÉS DE 2 ANS ET PLUS DONT LE POIDS EST ≥ 20 KG : veuillez attribuer la dose fixe de 5 mg, soit un volume de 6,6 ml correspondant à la dose dispensée

**Veillez-vous assurer que le nombre de flacons préparés à la Rubrique 3.1 est toujours adéquat. Si nécessaire, préparez des flacons supplémentaires.**

**RUBRIQUE 5 : Calcul du volume correspondant à la dose dispensée – remplir les étiquettes**

**Rubrique 5.1 : Calcul du volume de la dose**

Si le patient est âgé de 2 ans et plus et que son poids est ≥ 20 kg : **Dose = 5mg** et le **VOLUME CORRESPONDANT A LA DOSE** est de 6,6 ml. Passer à la rubrique 5.2

**VOLUME CORRESPONDANT A LA DOSE (ml)** =  ,  mg / 0,75 mg/ml =  ,  ml  
Dose

(conformément à la rubrique 2 si la rubrique 4 ne s'applique pas)

**Rubrique 5.2 : Calcul du volume arrondi de la dose dispensée**

Le volume de la dose calculé sera arrondi à la graduation la plus proche des seringues orales sélectionnées (Voir le Manuel de pharmacie, Rubrique 2.7)

<b>Plage des volumes de doses (ml)</b>	1,00 à 6,00	à 6,20 à 6,60
<b>Taille de la seringue orale</b>	6 ml	12 ml
<b>Paliers de graduation</b>	0,1 ml	0,2 ml

- VOLUME ARRONDI DE DOSE à dispenser :  ,  ml **Remplir les étiquettes en conséquence**
- Taille de la seringue :   ,  ml

**Annexe 2 : Nombre de flacons à distribuer conformément à la période de temps**

\*Nombre maximal de flacons à distribuer conformément à la période de temps

Dose en mg	Jours de traitement jusqu'à la consultation suivante du patient (généralement 56 jours)							
	7	14	21	28	35	42	49	56
1,1	1	1	1	1	1	1	1	2
1,2	1	1	1	1	1	1	2	2
1,3	1	1	1	1	1	1	2	2
1,4	1	1	1	1	1	2	2	2
1,5	1	1	1	1	1	2	2	2
1,6	1	1	1	1	1	2	2	2
1,7	1	1	1	1	2	2	2	2
1,8	1	1	1	1	2	2	2	2
1,9	1	1	1	1	2	2	2	2
2	1	1	1	2	2	2	2	2
2,1	1	1	1	2	2	2	2	3
2,2	1	1	1	2	2	2	2	3
2,3	1	1	1	2	2	2	3	3
2,4	1	1	1	2	2	2	3	3
2,5	1	1	1	2	2	2	3	3
2,6	1	1	1	2	2	2	3	3
2,7	1	1	2	2	2	3	3	3
2,8	1	1	2	2	2	3	3	3
2,9	1	1	2	2	2	3	3	3
3	1	1	2	2	2	3	3	4
3,1	1	1	2	2	2	3	3	4
3,2	1	1	2	2	3	3	3	4
3,3	1	1	2	2	3	3	3	4
3,4	1	1	2	2	3	3	3	4
3,5	1	1	2	2	3	3	4	4
3,6	1	1	2	2	3	3	4	4
3,7	1	1	2	2	3	3	4	4
3,8	1	2	2	2	3	3	4	4
3,9	1	2	2	3	3	3	4	4
4	1	2	2	3	3	4	4	5
4,1	1	2	2	3	3	4	4	5
4,2	1	2	2	3	3	4	4	5
4,3	1	2	2	3	3	4	4	5
4,4	1	2	2	3	3	4	4	5
4,5	1	2	2	3	3	4	4	5
4,6	1	2	2	3	3	4	5	5
4,7	1	2	2	3	4	4	5	5
4,8	1	2	2	3	4	4	5	5
4,9	1	2	2	3	4	4	5	5
5	1	2	2	3	4	4	5	6

### Annexe 3 : Spécifications et instructions pour la commande de fournitures de laboratoire

Les fournitures de laboratoire (adaptateurs pour flacon, seringues et sacs isothermes) seront remises à la pharmacie directement par Cenetron (CRO sous contrat). **L'envoi du kit de démarrage à chaque nouvelle pharmacie sera déclenché par l'équipe ATU Roche** et comprendra :

- Des d'adaptateurs pour flacon (25 unités)
- Des seringues de 6 ml et bouchons (15 seringues et bouchons)
- Des seringues de 12 ml et bouchons (15 seringues et bouchons)
- 3 sacs isothermes

#### Description technique des fournitures de laboratoire

Fourniture	Fabricant	Référence	Quantité par kit
Adaptateur pour flacon compatible ENFIT	Miktell	8800E	25
Seringue orale réutilisable ENFIT ambrée de 6 ml	Neomed	BA-S6NC	15
Seringue orale réutilisable ENFIT ambrée de 12 ml	Neomed	BA-S12NC	15
Sac isotherme de 11,75x10,5x6 pouces (30x27x15 cm)	Distribué par 4Imprint	Sans objet	3

Toute quantité supplémentaire de fournitures de laboratoire requise pour les patients suivants ou pour un réapprovisionnement doit être commandée par la pharmacie.

Exemple : Si une nouvelle pharmacie a 5 patients pour lesquels une ATU a été octroyée de façon simultanée, l'équipe ATU Roche déclenchera l'envoi du kit de démarrage avec suffisamment de matériel pour 3 patients maximum. Il sera de la responsabilité de la pharmacie de commander un deuxième kit supplémentaire pour les 2 patients restants.

#### Instructions relatives aux nouvelles commandes

Cenetron ou sa filiale gérera le transport et prendra en charge les frais d'expédition pour les fournitures. Federal Express, le service de messagerie DHL ou une autre méthode de transport sera utilisée afin que les fournitures soient livrées dans les délais convenus.

Pour placer une nouvelle commande de fournitures, rendez-vous sur le formulaire en ligne de Cenetron spécifique à l'ATU de risdiplam (<https://www.cenetron.com/OnlineOrder/RisdiplamCUP/>). Le formulaire en ligne contient la liste des kits prédéfinis parmi lesquels choisir. Saisissez les coordonnées de la pharmacie et les kits à commander. En outre, veuillez-vous référer aux délais de livraison estimés du formulaire en ligne de Cenetron pour chaque pays. Le numéro d'identification de l'établissement de santé (champ obligatoire pour le réapprovisionnement) sera envoyé par email par Cenetron au destinataire des fournitures de laboratoire du site lorsque le premier kit aura été transmis au site (qui a été déclenché par l'équipe ATU Roche).

**Il est de la responsabilité de chaque pharmacie de contrôler ses propres stocks et de veiller à ce que les commandes soient faites dans un délai suffisant pour permettre la livraison des fournitures sans compromettre le calendrier de traitement des patients.** Lors de la commande, il convient de tenir compte des délais de préparation des fournitures par Cenetron d'une semaine en plus du délai de livraison estimé pour le pays.

Remarque : Cenetron ne fournira aucun élément réfrigérant

En cas de problèmes ou d'urgences d'approvisionnement, les pharmacies peuvent contacter Cenetron  
Diagnostics directement au +1 512-439-5000

## Annexe 4 : Tableau de doses

Age : de 2 mois à 2 ans

Dose : 0,2 mg/kg

Poids corporel (kg)	Dose à administrer (mg)	Volume correspondant à la dose (mL)	Taille de seringue orale à utiliser (mL)
2,5–2,8	0,53	0,7	6 mL
2,9–3,1	0,60	0,8	6 mL
3,2–3,5	0,68	0,9	6 mL
3,6–3,9	0,75	1,0	6 mL
4,0–4,3	0,83	1,1	6 mL
4,4–4,6	0,90	1,2	6 mL
4,7–5,0	0,98	1,3	6 mL
5,1–5,4	1,05	1,4	6 mL
5,5–5,8	1,13	1,5	6 mL
5,9–6,1	1,20	1,6	6 mL
6,2–6,5	1,28	1,7	6 mL
6,6–6,9	1,35	1,8	6 mL
7,0–7,3	1,43	1,9	6 mL
7,4–7,6	1,50	2,0	6 mL
7,7–8,0	1,58	2,1	6 mL
8,1–8,4	1,65	2,2	6 mL
8,5–8,8	1,73	2,3	6 mL
8,9–9,1	1,80	2,4	6 mL
9,2–9,5	1,88	2,5	6 mL
9,6–9,9	1,95	2,6	6 mL
10,0–10,3	2,03	2,7	6 mL

<b>10,4– 10,6</b>	<b>2,10</b>	<b>2,8</b>	<b>6 mL</b>
<b>10,7– 11,0</b>	<b>2,18</b>	<b>2,9</b>	<b>6 mL</b>
<b>11,1– 11,4</b>	<b>2,25</b>	<b>3,0</b>	<b>6 mL</b>
<b>11,5– 11,8</b>	<b>2,33</b>	<b>3,1</b>	<b>6 mL</b>
<b>11,9– 12,1</b>	<b>2,40</b>	<b>3,2</b>	<b>6 mL</b>
<b>12,2– 12,5</b>	<b>2,48</b>	<b>3,3</b>	<b>6 mL</b>
<b>12,6– 12,9</b>	<b>2,55</b>	<b>3,4</b>	<b>6 mL</b>
<b>13,0</b>	<b>2,63</b>	<b>3,5</b>	<b>6 mL</b>

Age : plus de 2 ans

Dose : 0,25 mg/kg pour un poids corporel < 20 kg

Poids corporel (kg)	Dose à administrer (mg)	Volume correspondant à la dose (mL)	Taille de seringue orale à utiliser (mL)
8	2,03	2,7	6 mL
9	2,25	3,0	6 mL
10	2,48	3,3	6 mL
11	2,78	3,7	6 mL
12	3,00	4,0	6 mL
13	3,23	4,3	6 mL
14	3,53	4,7	6 mL
15	3,75	5,0	6 mL
16	3,98	5,3	6 mL
17	4,28	5,7	6 mL
18	4,50	6,0	6 mL
19	4,80	6,4	12 mL
≥20	4,95	6,6	12 mL

Pour les patients ≥20 kg:

Dose fixe de 5 mg

Volume correspondant à la dose : 6,6 mL

Taille de la seringue orale : 12 mL

## **Annexe B : Note d'information destinée au patient**

## Annexe B : Note d'information destinée au patient

Dans le cas où le patient est dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, celle-ci est 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 de risdiplam

### **AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE Risdiplam\* 0,75 mg/mL, poudre pour solution buvable**

\*N.B : A noter que Risdiplam correspond au nom de la substance active du médicament et sera mentionné dans l'ensemble des documents fournis. Ce médicament porte le nom de marque Evrysdi aux Etats-Unis, où une autorisation de mise sur le marché a été obtenue.

Votre médecin vous a proposé un traitement par risdiplam 0,75 mg/mL, poudre pour solution buvable. 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 risdiplam (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)**

Risdiplam est disponible dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) dite de cohorte accordée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) le xx/xx/xxxx. Il s'agit d'un dispositif qui permet la mise à disposition précoce 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 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) proposé par Roche France SAS et validé par l'ANSM. Des données concernant tous les patients traités seront collectées et transmises par Roche France SAS à l'ANSM tous les 6 mois. Un résumé de ces rapports est régulièrement publié par l'ANSM sur son site internet ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)).

Risdiplam est en cours d'étude dans le traitement de l'amyotrophie spinale (SMA) et est actuellement évalué par les autorités de santé pour l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché dans le traitement de la SMA.

#### **Confidentialité**

Votre médecin devra remplir des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur la sécurité d'emploi de risdiplam lors de votre traitement. Toutes ces informations confidentielles seront transmises à Roche France SAS et pourront faire l'objet d'un traitement informatisé. Sur tout courrier vous concernant, 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 date de naissance. Les informations seront régulièrement transmises à l'ANSM qui assurera une surveillance nationale de l'utilisation de risdiplam avec l'aide du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Montpellier en charge du suivi national.

En application de la loi N°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée, dite loi « Informatique et Libertés », vous pouvez à tout moment avoir accès, par l'intermédiaire de votre médecin, aux informations informatisées vous concernant et vous pourrez user de votre droit de rectification auprès de lui. Bien sûr, votre décision d'accepter un traitement par risdiplam est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez.

#### **2) Informations sur risdiplam 0,75 mg/mL, poudre pour solution buvable (notice destinée au patient)**

Vous trouverez ci-après le texte de la notice destinée au patient disponible également dans chaque boîte de médicament. Cette notice contient des informations importantes pour votre traitement. Vous devez la montrer à tous les médecins que vous pouvez être amenés à consulter.

### **3) Modalités de signalement des effets indésirables par le patient ou le représentant légal du patient**

Le patient ou le représentant légal de l'enfant peut déclarer les effets indésirables qu'il, ou son entourage, suspecte d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments.

Les cas d'abus, de mésusage, de pharmacodépendance, d'erreurs médicamenteuses et de surdosages font également l'objet d'une déclaration.

La déclaration doit-être faite le plus tôt possible après la survenue de l'évènement sur le site internet de l'ANSM, [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr), rubrique déclarer un effet indésirable.

Il est toutefois possible que ce que vous pensez être un effet indésirable soit en fait un nouveau symptôme de votre maladie ou de la maladie de l'enfant/pupille dont vous êtes le représentant légal, susceptible de modifier le diagnostic ou de nécessiter une modification de la prise en charge de la maladie. Dans tous les cas, nous vous encourageons à vous rapprocher de votre médecin pour qu'il vous examine ou examine l'enfant et, le cas échéant, qu'il fasse lui-même la déclaration de l'effet indésirable. Vous pouvez également vous adresser à votre pharmacien afin qu'il déclare l'effet indésirable ou qu'il vous aide à remplir ce formulaire.

## **NOTICE DESTINEE AU PATIENT**

Le Notice destinée au patient est disponible sur le site internet de l'ANSM.

## **Annexe B1 : Instructions d'utilisation destinées aux patients et aidants**

# Instructions d'utilisation destinées aux patients et aidants

## Risdiplam fourni dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)

### CONTENU

<b>1.</b>	<b>Contexte</b>	<b>60</b>
<b>2.</b>	<b>Informations importantes sur votre médicament</b>	<b>61</b>
	2.1 Transport et conservation	61
	2.2 General	61
<b>3.</b>	<b>Instructions d'utilisation</b>	<b>62</b>
	3.1 Administration de la dose	62
	3.2 Après l'administration de la dose	62
	3.3 En cas de contact direct ou de déversement	62
	3.4 Doses retardées ou manquées	63
<b>4.</b>	<b>Coordonnées</b>	<b>63</b>
<b>5.</b>	<b>Instructions schématiques</b>	<b>64</b>

## 1. Contexte

Risdiplam est actuellement évalué par les autorités de santé pour l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché dans le traitement de l'amyotrophie spinale (SMA). Du risdiplam vous a été remis, pour vous ou votre enfant. Ce médicament a été mis à votre disposition car le médecin qui vous l'a prescrit pense que vous/votre enfant pourriez bénéficier de ce traitement dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU). Votre médecin prescripteur vous a informé des bénéfices et des risques de la prise de risdiplam dans le cadre de cette ATU. Ce produit n'a pas encore reçu d'autorisation de mise sur le marché en France, et toutes vos questions concernant ce traitement doivent être adressées à votre médecin prescripteur avant de continuer.

Pour la prise de risdiplam pour vous ou votre enfant, la pharmacie du centre hospitalier :

- vous fournira une quantité suffisante de risdiplam à prendre à domicile/en dehors du cadre hospitalier.
- vous fournira des instructions sur la façon dont les flacons doivent être transportés à votre domicile. Le transport du traitement nécessite l'utilisation d'un sac isotherme et d'éléments réfrigérants si nécessaire.
- vous fournira des instructions sur la façon de conserver et de prendre le médicament.
- vous remettra des seringues réutilisables afin de permettre une administration sécurisée du médicament.

**Veillez lire ce document, conçu pour permettre un transport, une conservation et une administration sécurisés de risdiplam dans le cadre de cette ATU. Celui-ci doit être lu AVANT que vous (ou votre enfant) ne commenciez à utiliser le médicament.** S'il vous manque tout élément listé dans les points ci-dessus et/ou si des seringues sont manquantes ou si vous avez des questions concernant l'administration de risdiplam ou sur l'ATU, veuillez-vous adresser à votre pharmacien ou à votre médecin prescripteur.

## 2. Informations importantes sur votre médicament

### 2.1 TRANSPORT ET CONSERVATION :

**Note :** « le médicament » fait référence au risdiplam.

- Le médicament reconstitué est à transporter dans un sac isotherme de la pharmacie à votre domicile, avec des éléments réfrigérants si nécessaire
- Conserver toujours le médicament au réfrigérateur (température : entre +2 et +8 °C)
- Conserver toujours le flacon du médicament en position verticale, et veiller à ce que le bouchon soit bien fermé
- Protéger le médicament de la lumière. Garder le flacon dans sa boîte d'origine
- Conserver les seringues orales réutilisables dans un endroit propre et sec à température ambiante
- Garder toujours le médicament et les seringues orales hors de portée des enfants

### 2.2 GENERAL

- Le médicament doit être reconstitué par un professionnel de santé avant d'être dispensé, c'est-à-dire qu'il doit être sous forme liquide dans le flacon lorsque vous le recevrez.
- **Ne pas utiliser si le médicament dans le flacon est une poudre.** Si c'est le cas, contacter immédiatement votre pharmacien ou votre médecin prescripteur.
- Ne pas utiliser le médicament si certains éléments associés au médicament (flacons ou seringues orales) sont endommagés ou manquants (ou n'ont pas été fournis du tout).
- **Ne pas utiliser le médicament après la date de « Ne plus utiliser après »** inscrite sur l'étiquette de la boîte.
- Si la date « Ne plus utiliser après » n'est pas inscrite sur l'étiquette de la boîte, contacter votre pharmacien et demandez-lui l'information (pour qu'elle soit ajoutée).
- Assurez-vous que votre médecin ou pharmacien vous ait montré quel type de seringue vous devez utiliser et comment mesurer votre dose quotidienne qui vous est prescrite (ml).
- **Utiliser uniquement les seringues orales réutilisables fournies par le médecin prescripteur/pharmacien pour administrer les doses.** Les seringues protègent le médicament de la lumière.
- Chaque seringue orale fournie est réutilisable lorsqu'elle est utilisée selon les instructions de nettoyage fournies, ou jusqu'à ce que les graduations de la seringue commencent à se détériorer et/ou lorsqu'il y a un problème avec le piston. Il est recommandé de changer de seringue orale lors de l'utilisation d'un nouveau flacon de risdiplam.

Une quantité suffisante de seringues orales réutilisables pour couvrir une période de 2 mois vous est fournie, incluant des seringues de rechange en cas de dommage ou perte par exemple.

- Ne pas mélanger le médicament avec du lait ou du lait maternisé.
- Se laver toujours soigneusement les mains avec du savon et de l'eau avant et après utilisation
- Pour avoir des informations sur la manière de préparer et d'administrer risdiplam avec une sonde de gastrostomie (G-tube) (se référer à la rubrique C) ou une sonde naso-gastrique (NG-tube) utilisant une seringue orale réutilisable (se référer à la rubrique D).

### 3. Instructions d'utilisation

#### 3.1 ADMINISTRATION DE LA DOSE :

- Le médicament doit se présenter sous forme de liquide dans le flacon lorsque vous le recevrez.
- Se laver toujours soigneusement les mains avec du savon et de l'eau avant utilisation.
- Utiliser uniquement les seringues orales réutilisables fournies avec le médicament.
- Le médicament est administré quotidiennement par voie orale en utilisant une seringue orale réutilisable et selon les instructions du médecin prescripteur.
- Administrer la dose environ à la même heure chaque jour.
- La dose prescrite (ml) à administrer de façon quotidienne est indiquée sur le flacon et sur la boîte. Pour plus d'informations, veuillez consulter votre médecin prescripteur ou pharmacien AVANT de débuter le traitement.

#### Rappel :

Une seringue orale réutilisable de 6 ml est utilisée si le volume correspondant à la dose quotidienne de risdiplam qui vous est prescrite est compris entre 1 ml et 6 ml.

Une seringue orale réutilisable de 12 ml est utilisée si le volume correspondant à la dose quotidienne de risdiplam qui vous est prescrite est compris entre 6,2 ml et 6,6 ml.

- Une fois transféré du flacon à la seringue orale, le médicament est à utiliser immédiatement. Il ne doit pas être utilisé au-delà de 5 minutes. Ne pas conserver le médicament dans la seringue.
- S'il ne reste pas suffisamment de médicament dans le flacon pour la dose qui vous a été prescrite :
  - Utiliser un nouveau flacon de risdiplam pour obtenir le volume complet correspondant à la dose quotidienne qui vous est prescrite.
  - Ne pas mélanger le risdiplam d'un nouveau flacon avec le flacon que vous êtes en train d'utiliser, même s'il reste une faible quantité dans celui-ci.
- Voir la rubrique 5 pour des instructions schématiques plus détaillées.

#### 3.2 APRÈS L'ADMINISTRATION DE LA DOSE

- Les seringues orales sont réutilisables et peuvent être réutilisées (voir rubrique 2.2, point 8). Il est recommandé de prendre une nouvelle seringue orale réutilisable lors de l'utilisation d'un nouveau flacon de risdiplam.
- Pour pouvoir être réutilisées, les seringues orales doivent être nettoyées après utilisation (voir rubrique E, étapes E1-E3).
- Les seringues utilisées et les flacons vides (ou les flacons avec du liquide restant qui ne seront pas utilisés) doivent être retournés au pharmacien ou auprès de votre médecin prescripteur lors de la visite suivante, à des fins de destruction.
- Lavez-vous soigneusement les mains avec du savon et de l'eau après utilisation.

#### 3.3 EN CAS DE CONTACT DIRECT OU DE DEVERSEMENT

- Éviter tout contact du médicament avec la peau ou les muqueuses (si vous ou votre enfant entrez en contact avec le médicament, laver immédiatement la peau avec de l'eau et du savon, rincer immédiatement les yeux avec de l'eau).
- Si vous renversez du médicament, sécher la zone avec un essuie-tout et nettoyer ensuite la zone avec de l'eau. Jeter l'essuie-tout à la poubelle et se laver soigneusement les mains avec du savon et de l'eau.

### 3.4 DOSES RETARDÉES OU MANQUÉES

- Risdiplam est pris une fois par jour approximativement à la même heure chaque jour. Si une dose du médicament est oubliée, l'administrer dès que possible dans les 6 heures suivant l'heure programmée de la dose. Si les 6 heures suivant l'heure programmée de la dose sont passées, sauter la dose oubliée et prendre la dose suivante à l'heure habituelle le jour suivant.
- Si une dose n'est pas totalement avalée ou en cas de vomissements après la prise d'une dose de risdiplam, ne pas administrer une autre dose pour compenser la dose incomplète. A la place, administrez la dose suivante le lendemain à l'heure habituelle. Pensez à signaler vos oublis à votre médecin prescripteur.

## 4. Coordonnées

Si vous avez d'autres questions ou si nécessaire, veuillez-vous adresser au :

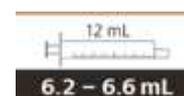
Médecin prescripteur		Téléphone : Email :
Pharmacien en charge		Téléphone : Email :

## 5. Instructions schématiques

### A) Préparer et prélever votre volume correspondant à la dose quotidienne qui vous est prescrite

Comment sélectionner correctement la seringue orale à utiliser pour votre dose quotidienne de risdiplam qui vous est prescrite

- Si le volume correspondant à la dose quotidienne de risdiplam qui vous est prescrite est compris entre 1 ml et 6 ml, utilisez une seringue orale de 6 ml.
- Si le volume correspondant à la dose quotidienne de risdiplam qui vous est prescrite est de 6,2 ml ou plus, utilisez une seringue orale de 12 ml.



### A) Comment préparer votre volume correspondant à la dose quotidienne qui vous est prescrite de risdiplam

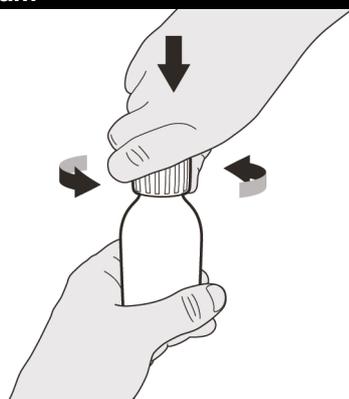


Figure A

#### Étape A1

Retirer le bouchon en l'enfonçant vers le bas puis en tournant vers la gauche (sens inverse des aiguilles d'une montre) (voir Figure A). Ne pas jeter le bouchon.

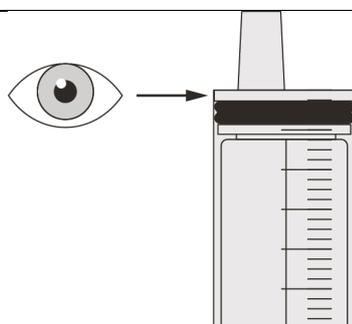


Figure B

#### Étape A2

Pousser le piston de la seringue orale jusqu'en bas pour éliminer tout l'air de la seringue orale (voir Figure B).

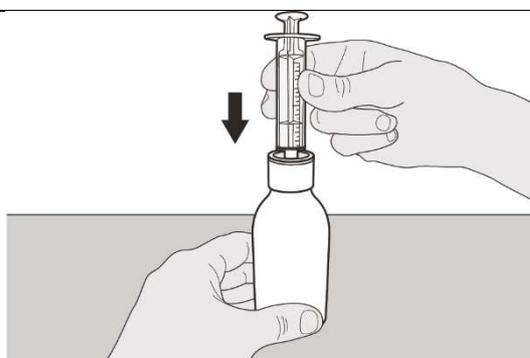
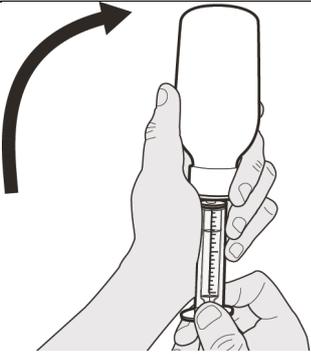
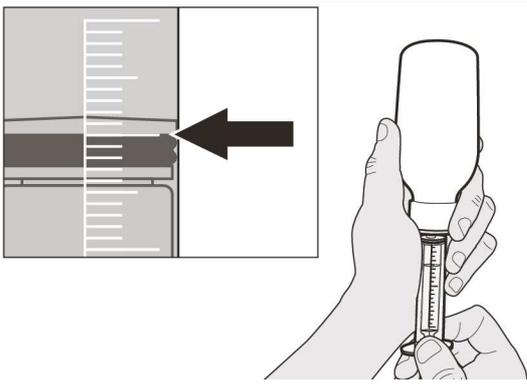
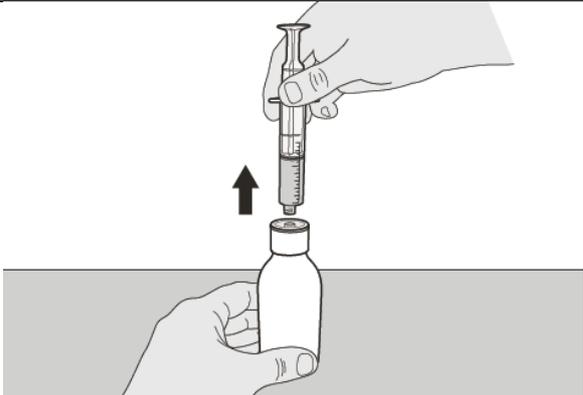
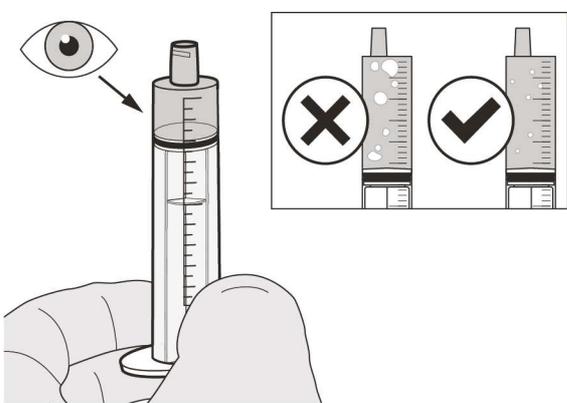


Figure C

#### Étape A3

En gardant le flacon en position verticale, insérer le bout de la seringue dans l'adaptateur pour flacon (voir Figure C).

 <p>Figure D</p>	<p><b>Étape A4</b></p> <p>Renverser délicatement le flacon vers le bas avec le bout de la seringue fermement inséré dans l'adaptateur pour flacon (voir Figure D).</p>
 <p>Figure E</p>	<p><b>Étape A5</b></p> <p>Retirer doucement le piston pour prélever le volume correspondant à la dose quotidienne de risdiplam qui vous est prescrite. Le haut de la partie noire du piston doit être aligné avec la marque de mL figurant sur la seringue orale du volume correspondant à la dose quotidienne qui vous est prescrite (voir Figure E).</p> <p>Après le prélèvement de la dose adaptée, <b>maintenir le piston en place pour éviter qu'il ne bouge.</b></p>
 <p>Figure F</p>	<p><b>Étape A6</b></p> <p><b>Continuer à maintenir le piston en place pour éviter qu'il ne bouge.</b> Laisser la seringue orale dans l'adaptateur pour flacon et retourner le flacon en position droite. Placer le flacon sur une surface plane. Retirer la seringue orale de l'adaptateur pour flacon en tirant doucement sur la seringue orale vers le haut (voir Figure F).</p>
 <p>Figure G</p>	<p><b>Étape A7</b></p> <p>Tenir la seringue orale avec le bout de la seringue vers le haut. Inspecter le médicament contenu dans la seringue orale. <b>S'il y a de grosses bulles d'air dans la seringue orale (voir Figure G) ou si vous avez prélevé le mauvais volume qui doit correspondre à la dose quotidienne de risdiplam qui vous est prescrite, insérer le bout de la seringue fermement dans l'adaptateur pour flacon. Pousser le piston jusqu'en bas afin que le médicament retourne dans le flacon et répéter les étapes A4 à A7.</b></p> <p><b>Prendre ou administrer risdiplam immédiatement après son prélèvement dans la seringue orale.</b></p> <p>S'il n'est pas pris <b>dans les 5 minutes</b>, jeter le contenu de la seringue orale et préparer une nouvelle dose.</p>

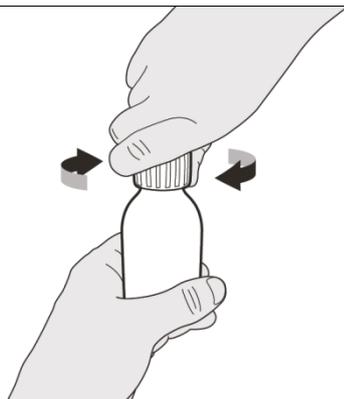


Figure H

**Étape A8**

Remettre le bouchon sur le flacon. Tourner le bouchon vers la droite (sens des aiguilles d'une montre) pour fermer le flacon hermétiquement (voir Figure H). Ne pas retirer du flacon l'adaptateur pour flacon.

**Replacer le flacon en position verticale au réfrigérateur.**

Si vous ou votre enfant prenez le volume correspondant à la dose quotidienne qui vous est prescrite de risdiplam par voie orale, suivre les instructions dans « **B) Comment prendre le volume correspondant à la dose quotidienne qui vous est prescrite de risdiplam par voie orale** ».

Si vous ou votre enfant prenez le volume correspondant à la dose quotidienne qui vous est prescrite de risdiplam par une sonde de gastrostomie, suivre les instructions dans « **C) Comment administrer le volume correspondant à la dose quotidienne qui vous est prescrite de risdiplam par une sonde de gastrostomie** ».

Si vous ou votre enfant prenez le volume correspondant à la dose quotidienne qui vous est prescrite de risdiplam par une sonde naso-gastrique, suivre les instructions dans « **D) Comment administrer le volume correspondant à la dose quotidienne qui vous est prescrite de risdiplam par une sonde naso-gastrique** ».

## B) Comment prendre le volume correspondant à la dose quotidienne qui vous est prescrite de risdiplam par voie orale

S'asseoir ou assoir votre enfant bien droit lors de la prise du volume correspondant à la dose quotidienne qui vous est prescrite de risdiplam par voie orale.



Figure I

### Étape B1

Placer la seringue orale dans la bouche **en mettant le bout contre l'une des joues.**

Pousser **lentement** le piston jusqu'au bout pour administrer la dose complète de risdiplam (voir Figure I).

**Attention : Administrer risdiplam directement dans la gorge ou trop rapidement pourrait entraîner un étouffement.**

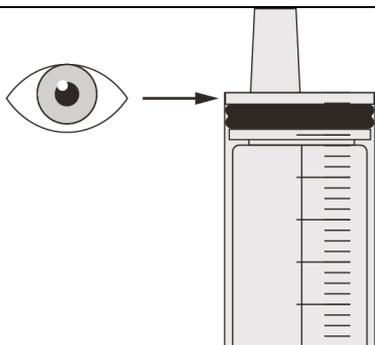


Figure J

### Étape B2

Vérifier qu'il ne reste pas de médicament dans la seringue orale (voir Figure J).



Figure K

### Étape B3

**Boire de** l'eau juste après avoir pris la dose prescrite de risdiplam (voir Figure K).

**C) Comment administrer le volume correspondant à la dose quotidienne qui vous est prescrite de risdiplam par une sonde de gastrostomie**

En cas d'administration de risdiplam par une sonde de gastrostomie, demander au médecin de vous montrer comment inspecter la sonde de gastrostomie avant d'administrer risdiplam.

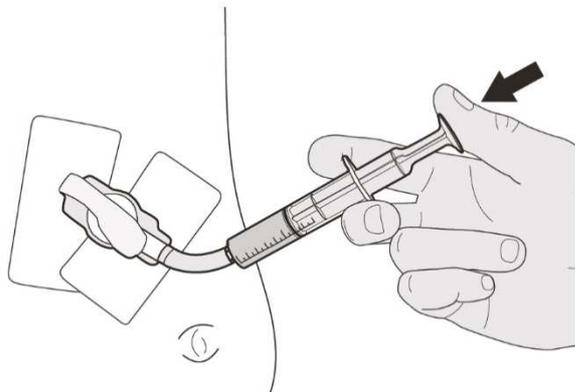


Figure L

**Étape C1**

Placer le bout de la seringue orale dans la sonde de gastrostomie. Pousser lentement le piston jusqu'au bout pour administrer la dose complète de risdiplam (voir Figure L).

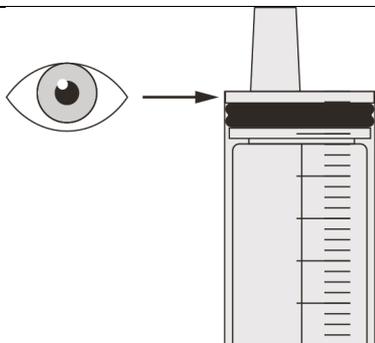


Figure M

**Étape C2**

Vérifier qu'il ne reste pas de médicament dans la seringue orale (voir Figure M).

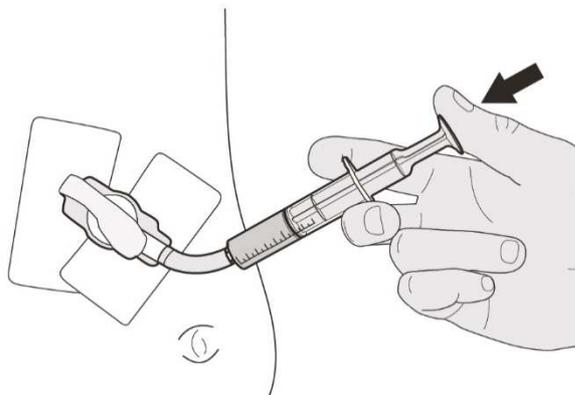


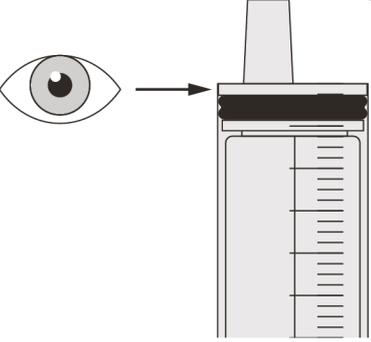
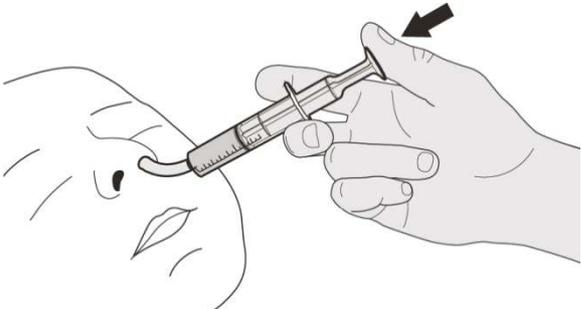
Figure N

**Étape C3**

Rincer la sonde de gastrostomie avec 10 à 20 ml d'eau juste après l'administration de la dose prescrite de risdiplam (voir Figure N).

### D) Comment administrer le volume correspondant à la dose quotidienne qui vous est prescrite de risdiplam par une sonde naso-gastrique

En cas d'administration de risdiplam par une sonde naso-gastrique, demander au médecin de vous montrer comment inspecter la sonde naso-gastrique avant d'administrer risdiplam.

 <p>Figure O</p>	<p><b>Étape D1</b></p> <p>Placer le bout de la seringue orale dans la sonde naso-gastrique. Presser lentement le piston jusqu'au bout pour administrer la dose complète de risdiplam (voir Figure O).</p>
 <p>Figure P</p>	<p><b>Étape D2</b></p> <p>Vérifier qu'il ne reste pas de médicament dans la seringue orale (voir Figure P).</p>
 <p>Figure Q</p>	<p><b>Étape D3</b></p> <p>Rincer la sonde naso-gastrique avec 10 à 20 ml d'eau juste après l'administration de la dose prescrite de risdiplam (voir Figure Q).</p>

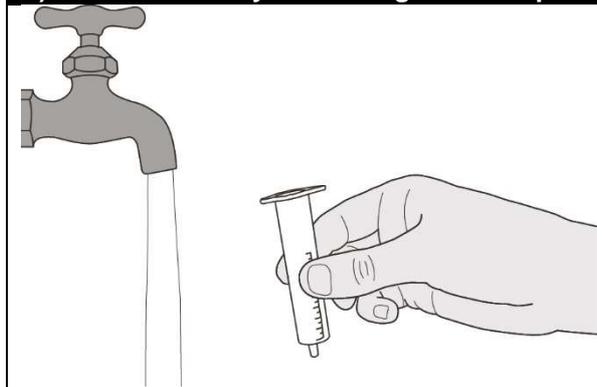
**E) Comment nettoyer la seringue orale après utilisation**

Figure R

**Étape E1**

Retirer le piston de la seringue orale.

Bien rincer le cylindre de la seringue orale à l'eau claire (voir Figure R).

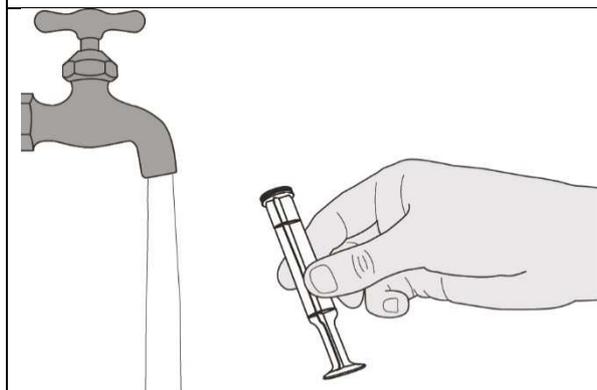


Figure S

**Étape E2**

Bien rincer le piston à l'eau claire (voir Figure S).

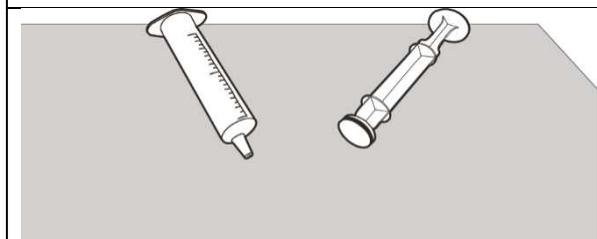


Figure T

**Étape E3**

Vérifier que le cylindre de la seringue orale et le piston sont propres.

Placer le cylindre de la seringue orale et le piston sur une surface propre en lieu sûr pour sécher (voir Figure T).

Lavez vos mains avec du savon et de l'eau.

Une fois séchés, remettre le piston dans le cylindre de la seringue orale et conserver la seringue avec la boîte de médicament.

## **Annexe C : Fiches de suivi médical**

C1 : Fiche de demande d'accès au traitement

C2 : Fiche d'initiation de traitement

C3 : Fiche de visites de suivi

C4 : Fiche d'arrêt de traitement

C5 : Fiche de déclaration d'effet indésirable

C6 : Fiche de signalement de grossesse

## **Annexe C1 : Fiche de demande d'accès au traitement**

**Annexe C1 : Fiche de demande d'accès au traitement**  
**Veillez-vous référer au RCP sections 4.2 "Posologie et mode d'administration" et section 4.4 "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" pour plus d'informations.**

<b>Risdiplam 0,75 mg/mL, poudre pour solution buvable</b> <b>Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte</b>		
<b>Initiales patient</b>  _ _   _ _   _ _  -  _ _ _ _ _ _  <small>3 premières lettres nom – 2 premières lettres prénom</small>	N° ATU attribué par Euraxi Pharma  _ _ _ _ _ - _ _ _ _ _ _	<b>Demande d'accès au traitement</b> Page 1/7

<b>Date de la demande d'accès au traitement dans le cadre de l'ATU de cohorte :</b>  _ _ _ _ _ _ _  2 0 _ _ _	
<b>Nom du Médecin :</b>	<b>Nom du Pharmacien :</b>
<b>Adresse :</b>	<b>Adresse :</b>
<b>Téléphone :</b>	<b>Téléphone :</b>
<b>Courriel :</b>	<b>Courriel :</b>
<b>Fax :</b>	<b>Fax :</b>
<b>Tampon et signature :</b>	<b>Tampon et signature :</b>

<b>Renseignements patient</b>
Date de naissance :  _ _ _ _ _ _ _ _  (MM/AAAA)
Sexe : <input type="checkbox"/> Masculin <input type="checkbox"/> Féminin
<b>Histoire de la maladie</b>
Le (la) patient(e) a-t-il (elle) une amyotrophie spinale (SMA) prouvée sur le plan moléculaire? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Nombre de copie(s) du gène <i>SMN2</i> :  _ _ _  copie(s) <input type="checkbox"/> Non déterminé
Date de confirmation génétique de diagnostic d'amyotrophie spinale :  _ _ _ _ _ _ _ _  (MM/AAAA)
Âge d'apparition des premiers symptômes cliniques de SMA:  _ _ _  An(s)  _ _ _  Mois
Préciser le type d'amyotrophie spinale: <input type="checkbox"/> Type 1 <input type="checkbox"/> Type 2 <input type="checkbox"/> Type 3
<b>Grossesse</b>
Si sujet de sexe féminin, test de grossesse : <input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif Date du test :  _ _ _ _ _ _ _ _  2 0 _ _ _
<input type="checkbox"/> Non applicable
<b>Traitement préalable avec risdiplam</b>
Patient déjà traité par risdiplam : <input type="checkbox"/> Oui* <input type="checkbox"/> Non
*Si oui, date de début du traitement par risdiplam:  _ _ _ _ _ _ _ _  2 0 _ _ _ _ _ _  (JJ/MM/AAAA)
Préciser dans quel cadre : <input type="checkbox"/> ATU nominative <input type="checkbox"/> Essai clinique

Risdiplam 0,75 mg/mL, poudre pour solution buvable Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte		
<b>Initiales patient</b>  _ _   _ _   _ _  -  _ _ _ _ _ _  3 premières lettres nom – 2 premières lettres prénom	N° ATU attribué par Euraxi Pharma  _ _ _ _ _ _ - _ _ _ _ _ _	<b>Demande d'accès au traitement</b> Page 2/7
<b>Critères d'éligibilité/non éligibilité</b>		
Votre patient participe-t-il à un essai clinique en cours en France dans le traitement de l'amyotrophie spinale?		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Votre patient est-il éligible à un essai clinique en France dans le traitement de l'amyotrophie spinale?		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Le patient a-t-il un âge minimal de 2 mois ou un âge corrigé minimal de 2 mois (pour les prématurés)?		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
En cas de rétinopathie des prématurés, celle-ci est-elle stabilisée ?		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non applicable
Si votre patient n'a jamais reçu de traitement pour l'amyotrophie spinale, est-il éligible au traitement par Spinraza® (nusinersen)? *si non préciser pourquoi: <input type="checkbox"/> Difficulté d'injection liée à une scoliose ou une arthrodèse <input type="checkbox"/> Risque lié à la procédure (sédation pour injection intrathécale) <input type="checkbox"/> Autre .....		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non*  <input type="checkbox"/> Non applicable (car prétraité)
Votre patient a-t-il reçu un traitement préalable avec Spinraza®* (nusinersen) ou d'autres thérapies ciblant SMN2 ? Si oui** préciser la raison de l'arrêt: <input type="checkbox"/> Échappement thérapeutique <input type="checkbox"/> Absence de bénéfices <input type="checkbox"/> Effets secondaires (liés à la procédure ou au produit) <input type="checkbox"/> Autre .....		<input type="checkbox"/> Oui** <input type="checkbox"/> Non
**Date de la première prise du traitement  _ _   _ _   _ _   2  0   _ _  (JJ/MM/AAAA) **Date de la dernière prise du traitement  _ _   _ _   _ _   2  0   _ _  (JJ/MM/AAAA) *Le patient a-t-il déjà été traité par Spinraza® (nusinersen) ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Si oui, préciser si le patient est en : <input type="checkbox"/> période d'administration des doses de charge (J0, J14, J28, J63) † <input type="checkbox"/> période d'administration des doses de maintenance (au-delà de J63) † †préciser le nombre d'injections reçues : ..... <i>N.B. Si patient éligible à un traitement par risdiplam, il ne pourra pas débuter dans les 120 jours suivant la dernière administration de traitement</i>		
Si votre patient n'a jamais reçu de traitement pour l'amyotrophie spinale, est-il éligible au traitement par Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec)? *si non préciser pourquoi: <input type="checkbox"/> Âge <input type="checkbox"/> Poids <input type="checkbox"/> Nombre de copies du gène SMN2 <input type="checkbox"/> Immunité préexistante contre l'AAV9 <input type="checkbox"/> Autre.....		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non*  <input type="checkbox"/> Non applicable (car prétraité)
Votre patient a-t-il reçu une injection préalable** du Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec)? Si oui*, préciser la raison de demande d'accès à risdiplam <input type="checkbox"/> Échappement thérapeutique † <input type="checkbox"/> Absence de bénéfice † † merci de préciser.....		<input type="checkbox"/> Oui* <input type="checkbox"/> Non
**date d'injection  _ _   _ _   _ _   2  0   _ _  (JJ/MM/AAAA) **date du sevrage en corticoïdes  _ _   _ _   _ _   2  0   _ _  (JJ/MM/AAAA) <i>N.B. Si patient éligible à un traitement par risdiplam, il ne pourra pas débuter dans les 6 mois suivant l'administration de onasemnogene abeparvovec ou 1 mois après la fin du sevrage en corticoïdes, la date la plus tardive étant retenue</i>		
Présence d'une hypersensibilité connue au risdiplam et/ou à l'un de ses excipients?		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Présence d'une situation clinique qui, selon l'avis du médecin, empêcherait le patient de recevoir risdiplam en toute sécurité?		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

**Risdiplam 0,75 mg/mL, poudre pour solution buvable**  
**Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte**

<b>Initiales patient</b>             -             <i>3 premières lettres nom – 2 premières lettres prénom</i>	N° ATU attribué par Euraxi Pharma           -	<b>Demande d'accès au traitement</b> Page 3/7
--	--	--

**Etat clinique du patient**

**Modalité d'alimentation :**

- Alimentation normale pour l'âge
  - Alimentation exclusive par la bouche avec adaptation des textures
  - Alimentation mixte (orale et sonde nasogastrique ou sonde de gastrostomie)
- En cas d'alimentation mixte, alimentation par sonde de gastrostomie ?       Oui\*     Non
- \*si oui, préciser la date de pose de la sonde de gastrostomie      | | | | | | | | (MM/AAAA)
- Alimentation entérale exclusive

**Courbes de croissance**

Poids à la date de la demande d'accès au traitement : | | | | kg | | | | g

Périmètre crânien (PC) (pour enfants < 2 ans) | | | | cm

Périmètre thoracique (PT) en inspiration (pour enfants < 2 ans) | | | | cm

Ratio PC/PT (pour enfants < 2 ans) : .....

**Etat respiratoire :**

Capacité Vitale : ..... % par rapport à l'âge

Nombre d'infections respiratoires ayant été traitées dans les 12 derniers mois: .....

Nombre d'hospitalisations pour décompensation respiratoire dans les 12 derniers mois: .....

**Assistance respiratoire :**

- Oui\*     Non
- \*préciser       VNI     VI par trachéotomie
- \*préciser       < 12h     entre 12h et 16h     > 16h

**Etat rachidien :**

Scoliose:       Oui     Non

Arthrodèse:     Oui\*     Non

\*si oui, date de l'intervention d'arthrodèse | | | | | | | | (MM/AAAA)

**Risdiplam 0,75 mg/mL, poudre pour solution buvable**  
**Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte**

<p><b>Initiales patient</b></p> <p>_ _ _ _ _ _ _  -  _ _ _ _ _ _ _ </p> <p><small>3 premières lettres nom – 2 premières lettres prénom</small></p>	<p>N° ATU attribué par Euraxi Pharma</p> <p>_ _ _ _ _ _ _  -  _ _ _ _ _ _ _ </p>	<p><b>Demande d'accès au traitement</b></p> <p>Page 4/7</p>
--	--	---

**Etat fonctionnel du patient**

**Niveau fonctionnel le plus élevé atteint (une seule réponse possible) :**

- Tenue de la tête sans aide
- Position assise sans aide
- Capacité à ramper sur le ventre
- Capacité à se tenir debout sans aide
- Capacité à marcher sans aide
- Aucune des précédentes

**Niveau fonctionnel actuel (une seule réponse possible):**

- Tenue de la tête sans aide
- Position assise sans aide
- Capacité à ramper sur le ventre
- Capacité à se tenir debout sans aide
- Capacité à marcher sans aide
- Aucune des précédentes

**Dernier(s) test(s) fonctionnel(s) effectué(s) (notez le dernier résultat disponible et la date):**

BSID-III	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	score/résultat .....	/64		_ _ _ _ _ _ _  (MM/AAAA)
CHOP-INTEND	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	score/résultat .....	/72		_ _ _ _ _ _ _  (MM/AAAA)
HINE-2	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	score/résultat .....	/26		_ _ _ _ _ _ _  (MM/AAAA)
MFM 20	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	score/résultat	D1: .....	/24	_ _ _ _ _ _ _  (MM/AAAA)
			D2: .....	/24	
			D3: .....	/12	
			Tot: .....	/60 = .....	%
MFM 32	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	score/résultat	D1: .....	/39	_ _ _ _ _ _ _  (MM/AAAA)
			D2: .....	/36	
			D3: .....	/21	
			Tot: .....	/96 = .....	%
HFMSE	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	score/résultat .....	/66		_ _ _ _ _ _ _  (MM/AAAA)
RULM	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	score/résultat .....	/37		_ _ _ _ _ _ _  (MM/AAAA)
6MWT	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	score/résultat .....			_ _ _ _ _ _ _  (MM/AAAA)

**Risdiplam 0,75 mg/mL, poudre pour solution buvable**  
**Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte**

<b>Initiales patient</b>  _ _ _ _ _ _  -  _ _ _ _ _ _  <small>3 premières lettres nom – 2 premières lettres prénom</small>	<b>N° ATU attribué par Euraxi Pharma</b>  _ _ _ _ _ _  -  _ _ _ _ _ _	<b>Demande d'accès au traitement</b> Page 5/7
--	--	--

**Administration de traitements concomitants**

Votre patient prend-il des traitements concomitants?     Oui\*     Non

*\*Si oui, merci de compléter le tableau ci-dessous*

*N.B. Merci de vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (Annexe A) pour d'éventuelles interactions médicamenteuses*

Nom médicament	Posologie	Période administration	Indication
		du  _ _ _ _ _ _ _ _  20 _ _ _ _  au  _ _ _ _ _ _ _ _  20 _ _ _ _	
		du  _ _ _ _ _ _ _ _  20 _ _ _ _  au  _ _ _ _ _ _ _ _  20 _ _ _ _	

**Risdiplam 0,75 mg/mL, poudre pour solution buvable**  
**Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte**

<b>Initiales patient</b>  _ _ _ _ _ _  -  _ _ _ _ _ _  <small>3 premières lettres nom – 2 premières lettres prénom</small>	<b>N° ATU attribué par Euraxi Pharma</b>  _ _ _ _ _ _  -  _ _ _ _ _ _	<b>Demande d'accès au traitement</b> Page 6/7
--	--	--

**Examens biologiques**

*N.B. pour les patients ayant reçu Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec), ces examens devront être effectués au minimum 6 mois après l'administration du produit ou 1 mois après la fin du sevrage en corticoïdes, la date la plus tardive étant retenue.*

*N.B. La bandelette urinaire est obligatoire pour les patients âgés de 2 ans ou plus.*

Type d'examen	Date (si différente de la visite)	Résultats normaux (Selon les valeurs du laboratoire local)	*Si anormal préciser
Bilan hépatique (ALAT, ASAT, bilirubine)	_ _ _ _ _ _   2 0 _ _ _	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non*	.....
Bilan hématologique (NFS, plaquettes)	_ _ _ _ _ _   2 0 _ _ _	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non*	.....
Ionogramme sanguin	_ _ _ _ _ _   2 0 _ _ _	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non*	.....
Bandelette urinaire (pH, densité, glucose, protéines, cétones, sang)  (patients de 2 ans ou plus)	_ _ _ _ _ _   2 0 _ _ _	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non*  <input type="checkbox"/> Non applicable (patient < 2 ans)	.....

**Examens complémentaires pour patients prétraités par Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec)**

*N.B. Ces examens sont obligatoires et devront être effectués au minimum 6 mois après l'administration du produit ou 1 mois après la fin du sevrage en corticoïdes, la date la plus tardive étant retenue.*

Type d'examen	Date (si différente de la visite)	Résultats normaux (Selon les valeurs du laboratoire local)	*Si anormal préciser
Bilan troponine-I :	_ _ _ _ _ _   2 0 _ _ _	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non*	.....
Taux de prothrombine :	_ _ _ _ _ _   2 0 _ _ _	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non*	.....

**Avis de la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) nationale**

- Favorable
- Défavorable à l'instauration d'un traitement par risdiplam

Nom du centre :

Si favorable, posologie recommandée :

- Patient âgé de 2 mois à 2 ans : 0,20 mg/kg/jour
- Patient de plus de 2 ans et moins de 20 kg : 0,25 mg/kg/jour
- Patient de plus de 2 ans et plus de 20kg : dose fixe de 5 mg/jour

Date (JJ/MM/AAAA) : /\_/ /\_/ /\_/ /\_/ /\_/ /\_/ /\_/ /\_/ /\_/



## **Annexe C2 : Fiche d'initiation de traitement**

**Risdiplam 0,75 mg/mL, poudre pour solution buvable  
Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte**

<b>Initiales patient</b>  _ _   _ _   _ _  -  _ _ _ _ _ _  <small>3 premières lettres nom – 2 premières lettres prénom</small>	<b>N° ATU attribué par Euraxi Pharma</b>  _ _ _ _ _ - _ _ _ _ _ _	<b>Fiche d'initiation de traitement</b> Page 1/4
--	--	---

<b>Date de la demande de première administration de risdiplam :</b>  _ _   _ _   2 0 _ _  (JJ/MM/AAAA)	
<b>Nom du Médecin :</b>	<b>Nom du Pharmacien :</b>
<b>Adresse :</b>	<b>Adresse :</b>
<b>Téléphone :</b>	<b>Téléphone :</b>
<b>Courriel :</b>	<b>Courriel :</b>
<b>Fax :</b>	<b>Fax :</b>
<b>Tampon et signature :</b>	<b>Tampon et signature :</b>

<b>Renseignements patient</b>	
Âge à la date du début de traitement :	_ _  An(s)  _ _  Mois
Poids à la date du début de traitement:	_ _  kg  _ _  g
Posologie *	<input type="checkbox"/> de 2 mois à 2 ans: 0.2 mg/kg/jour <input type="checkbox"/> à partir de 2 ans si moins de 20 kg: 0.25 mg/kg/jour <input type="checkbox"/> à partir de 2 ans si plus de 20 kg: 5 mg/jour * soit  _ _ .  _ _  mg/jour
Grossesse en cours :	<input type="checkbox"/> Oui* <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Non applicable
<i>*En cas de grossesse, merci de vouloir compléter le formulaire « Fiche d'arrêt de traitement » à renseigner sur le site web <a href="http://www.atu-risdiplam.fr">www.atu-risdiplam.fr</a>.</i>	
<input type="checkbox"/> <b>Vérifier l'absence de grossesse en cours et la mise en place d'une méthode contraceptive efficace chez la femme ou l'homme en âge et en capacité de procréer, ainsi que chez le/la partenaire</b>	

**Risdiplam 0,75 mg/mL, poudre pour solution buvable**  
**Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte**

<b>Initiales patient</b>  _ _   _ _   _ _  -  _ _ _ _ _ _  <small>3 premières lettres nom – 2 premières lettres prénom</small>	N° ATU attribué par Euraxi Pharma  _ _ _ _ _ _ - _ _ _ _ _ _	<b>Fiche d'initiation de traitement</b> Page 2/4
--	---	---

**Merci de compléter la partie suivante uniquement si de nouveaux examens ont été réalisés depuis la demande d'accès au traitement**

**Examens biologiques**

Votre patient a-t-il réalisé de nouveaux examens biologiques depuis la demande d'accès au traitement?

Oui\*     Non

*\*Si oui merci de compléter le tableau ci-dessous*

Type d'examen	Date (si différente de la visite)	Résultats normaux (Selon les valeurs du laboratoire local)	*Si anormal préciser
Bilan hépatique (ALAT, ASAT, bilirubine)	_ _ _ _ _ _ _ 2 0 _ _ _	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non*	..... ..... ..... .....
Bilan hématologique (NFS, plaquettes)	_ _ _ _ _ _ _ 2 0 _ _ _	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non*	..... ..... ..... .....
Ionogramme sanguin	_ _ _ _ _ _ _ 2 0 _ _ _	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non*	..... ..... ..... .....
Bandelette urinaire (pH, densité, glucose, protéines, cétones, sang)  (patients de 2 ans ou plus)	_ _ _ _ _ _ _ 2 0 _ _ _	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non*  <input type="checkbox"/> Non applicable (patient < 2 ans)	..... ..... ..... .....

**Risdiplam 0,75 mg/mL, poudre pour solution buvable**  
**Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte**

<b>Initiales patient</b>  _ _ _ _ _  -  _ _ _ _ _  <i>3 premières lettres nom – 2 premières lettres prénom</i>	N° ATU attribué par Euraxi Pharma  _ _ _ _ _ - _ _ _ _ _	<b>Fiche d'initiation de traitement</b> Page 3/4
--	---	---

**Merci de compléter la partie suivante uniquement si de nouveaux examens ont été réalisés depuis la demande d'accès au traitement**

<b>Etat fonctionnel du patient</b>				
<b>Si des nouveaux tests fonctionnels ont été effectués merci de noter ce qui a été réalisé:</b>				
BSID-III	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	score/résultat .....	/64	_ _ _ _ _ _ _  (MM/AAAA)
CHOP-INTEND	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	score/résultat .....	/72	_ _ _ _ _ _ _  (MM/AAAA)
HINE-2	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	score/résultat .....	/26	_ _ _ _ _ _ _  (MM/AAAA)
MFM 20	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	score/résultat	D1: .....	_ _ _ _ _ _ _  (MM/AAAA)
			D2: .....	/24
			D3: .....	/12
			Tot: .....	/60 = .....%
MFM 32	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	score/résultat	D1: .....	_ _ _ _ _ _ _  (MM/AAAA)
			D2: .....	/36
			D3: .....	/21
			Tot: .....	/96 = .....%
HFMSE	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	score/résultat .....	/66	_ _ _ _ _ _ _  (MM/AAAA)
RULM	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	score/résultat .....	/37	_ _ _ _ _ _ _  (MM/AAAA)
6MWT	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	score/résultat .....		_ _ _ _ _ _ _  (MM/AAAA)

**Risdiplam 0,75 mg/mL, poudre pour solution buvable**  
**Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte**

<b>Initiales patient</b>  _ _   _ _   _ _  -  _ _ _ _ _ _  <small>3 premières lettres nom – 2 premières lettres prénom</small>	N° ATU attribué par Euraxi Pharma  _ _ _ _ _ _ - _ _ _ _ _ _	<b>Fiche d'initiation de traitement</b> Page 4/4
--	---	---

**Traitements concomitants**

Les traitements concomitants ont-ils été modifiés depuis la demande d'accès au traitement ?  Oui\*  Non  
*\*Si oui, merci de compléter le tableau ci-dessous*  
*N.B. Merci de vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (Annexe A) pour d'éventuelles interactions médicamenteuses*

Nom médicament	Posologie	Période administration	Indication
		du  _ _ _ _ _ _ _ 2 0 _ _ _  au  _ _ _ _ _ _ _ 2 0 _ _ _	
		du  _ _ _ _ _ _ _ 2 0 _ _ _  au  _ _ _ _ _ _ _ 2 0 _ _ _	

## **Annexe C3 : Fiche de visites de suivi**

**Risdiplam 0,75 mg/mL, poudre pour solution buvable**  
**Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte**

<b>Initiales patient</b>  _ _   _ _   _ _  -  _ _ _ _ _  <small>3 premières lettres nom – 2 premières lettres prénom</small>	<b>N° ATU attribué</b>  _ _ _ _ - _ _ _ _ _	<b>Fiche de suivi</b> <b>Numéro</b>  _ _ _  Page 1/4
--	--	--

<b>Nom du Médecin :</b>	<b>Nom du Pharmacien :</b>
<b>Adresse :</b>	<b>Adresse :</b>
<b>Téléphone :</b>	<b>Téléphone :</b>
<b>Courriel :</b>	<b>Courriel :</b>
<b>Fax :</b>	<b>Fax :</b>
<b>Tampon et signature :</b>	<b>Tampon et signature :</b>

**Renseignements patient et traitement**

Date de la visite: |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_| (JJ/MM/AAAA)

Date de première prise du traitement: |\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_|\_| (JJ/MM/AAAA)

**Si le traitement par risdiplam a été interrompu ou la dose modifiée suite à un événement indésirable, veuillez déclarer l'effet indésirable selon les modalités ci-dessous**

Age du patient |\_|\_|\_| An(s) |\_|\_|\_| Mois

Poids du patient au moment de la visite |\_|\_|\_| kg |\_|\_|\_| g

**Posologie traitement**

Dose de risdiplam\* prescrite à l'issue de cette visite?  de 2 mois à 2 ans: 0.2 mg/kg/jour

à partir de 2 ans si moins de 20 kg: 0.25 mg/kg/jour

à partir de 2 ans si plus de 20 kg: 5 mg/jour

\*soit |\_|\_|. |\_|\_|\_| mg/jour

**Grossesse**

Grossesse en cours:  Oui\*  Non  Non applicable

*\*en cas de grossesse, merci de vouloir compléter le formulaire « Fiche d'arrêt de traitement » à renseigner sur le site web [www.atu-risdiplam.fr](http://www.atu-risdiplam.fr). Merci également de compléter le formulaire « Signalement de grossesse » (Annexe C6) et de l'adresser préférentiellement par courriel à la Direction de la Pharmacovigilance de Roche France SAS.*

**Vérifier l'absence de grossesse en cours et la mise en place d'une méthode contraceptive hautement efficace chez la femme ou l'homme en âge et en capacité de procréer, ainsi que chez leur partenaire**

**Si le traitement est arrêté définitivement, merci de bien vouloir compléter la fiche d'arrêt de traitement disponible sur le site web [www.atu-risdiplam.fr](http://www.atu-risdiplam.fr)**

**Risdiplam 0,75 mg/mL, poudre pour solution buvable**  
**Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte**

<b>Initiales patient</b> _____ 3 premières lettres nom – 2 premières lettres prénom	<b>N° ATU attribué</b> _____	<b>Fiche de suivi</b> <b>Numéro</b> _____ Page 2/4
---	---------------------------------	--

**Merci de compléter la partie suivante uniquement si de nouveaux examens ont été réalisés depuis la visite d'initiation du traitement/la dernière visite de suivi**

Les visites de suivi ont lieu tous les deux mois. Le bilan biologique doit être répété tous les 6 mois pour les patients ayant déjà reçu du risdiplam avant la demande d'accès. Pour les patients n'ayant jamais reçu du risdiplam à la date de la demande d'accès au traitement, ces examens devront être effectués au 3<sup>ème</sup> mois après le début du traitement par risdiplam, au 6<sup>ème</sup> mois puis tous les 6 mois.

**Bilan biologique**

Votre patient a-t-il réalisé de nouveaux examens depuis le début du traitement par risdiplam/la visite de suivi précédente?  Oui\*  Non

\*Si oui merci de remplir le tableau ci-dessous:

Type d'examen	Date (A compléter si différente de la date de la visite de suivi)	Précisez la valeur	Résultats (Selon la valeur du laboratoire local)
ASAT	_____               2   0       	_____, _____ UI/l	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal, préciser* * _____
ALAT	_____               2   0       	_____, _____ UI/l	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal, préciser* * _____
Bilirubine totale	_____               2   0       	_____, _____ <input type="checkbox"/> µmol/l <input type="checkbox"/> mg/dl	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal, préciser* * _____

Type d'examen	Date (si différente de la visite)	Résultats normaux (Selon les valeurs du laboratoire local)	*Si anormal préciser
Bilan hématologique (NFS, plaquettes)	_____               2   0	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non*	..... ..... .....
Ionogramme sanguin	_____               2   0	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non*	..... ..... .....
Bandelette urinaire (pH, densité, glucose, protéines, cétones, sang) (patients de 2 ans ou plus)	_____               2   0	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non* <input type="checkbox"/> Non applicable (patient < 2 ans)	..... ..... ..... .....

**Risdiplam 0,75 mg/mL, poudre pour solution buvable**  
**Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte**

<b>Initiales patient</b>  _ _ _ _ _ _  -  _ _ _ _ _ _  <small>3 premières lettres nom – 2 premières lettres prénom</small>	<b>N° ATU attribué</b>  _ _ _ _ _ - _ _ _ _ _ _	<b>Fiche de suivi</b> <b>Numéro</b>  _ _ _ _  Page 3/4
--	--	--

**Etat clinique du patient**

**Evolution clinique par rapport à la visite précédente (vue par le médecin)**

Respiration             Amélioration     Stabilisation     Aggravation  
 Alimentation            Amélioration     Stabilisation     Aggravation  
 Motricité du patient    Amélioration     Stabilisation     Aggravation

**Courbe de croissance**

Périmètre crânien (PC) (pour enfants < 2 ans) |\_|\_|\_|\_| cm  
 Périmètre thoracique (PT) en inspiration (pour enfants < 2 ans) |\_|\_|\_|\_| cm  
 Ratio PC/PT : .....

**Préciser évolution état respiratoire:**

Capacité Vitale : ..... % par rapport à l'âge  
 Assistance respiratoire :             Oui\*     Non  
     \*préciser     VNI     VI par trachéotomie  
     \*préciser le nombre d'heures    .....

**Préciser évolution alimentation:**

- Alimentation normale pour l'âge
- Alimentation exclusive par la bouche avec adaptation des textures
- Alimentation mixte (orale et sonde ou gastrostomie)
- Alimentation entérale exclusive

**Si de nouveaux tests fonctionnels ont été effectués, merci de noter ce qui a été effectué:**

BSID-III	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	score/résultat .....	/64		_ _ _ _ _ _ _ _ _  (MM/AAAA)
CHOP-INTEND	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	score/résultat .....	/72		_ _ _ _ _ _ _ _ _  (MM/AAAA)
HINE-2	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	score/résultat .....	/26		_ _ _ _ _ _ _ _ _  (MM/AAAA)
MFM 20	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	score/résultat	D1: .....	/24	_ _ _ _ _ _ _ _ _  (MM/AAAA)
			D2: .....	/24	
			D3: .....	/12	
			Tot: .....	/60 = .....	%
MFM 32	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	score/résultat	D1: .....	/39	_ _ _ _ _ _ _ _ _  (MM/AAAA)
			D2: .....	/36	
			D3: .....	/21	
			Tot: .....	/96 = .....	%
HFMSE	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	score/résultat .....	/66		_ _ _ _ _ _ _ _ _  (MM/AAAA)
RULM	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	score/résultat .....	/37		_ _ _ _ _ _ _ _ _  (MM/AAAA)
6MWT	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	score/résultat .....			_ _ _ _ _ _ _ _ _  (MM/AAAA)

**Risdiplam 0,75 mg/mL, poudre pour solution buvable  
Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte**

<b>Initiales patient</b>  _ _ _ _ _ _  -  _ _ _ _ _ _  <i>3 premières lettres nom – 2 premières lettres prénom</i>	<b>N° ATU attribué</b>  _ _ _ _ _ - _ _ _ _ _ _	<b>Fiche de suivi Numéro  _ _ _ </b> Page 4/4
--	--	--

**Traitements concomitants**

Les traitements concomitants ont-ils été modifiés depuis le début du traitement/la visite précédente ?

Oui\*  Non

\*Si oui, merci de compléter le tableau ci-dessous :

*N.B. Merci de vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (Annexe A) pour d'éventuelles interactions médicamenteuses*

Nom médicament	Posologie	Période administration	Indication
		du  _ _ _ _ _ _ _ 2 0 _ _ _  au  _ _ _ _ _ _ _ 2 0 _ _ _	
		du  _ _ _ _ _ _ _ 2 0 _ _ _  au  _ _ _ _ _ _ _ 2 0 _ _ _	

***Si le patient a présenté un effet indésirable ou une valeur biologique anormale depuis l'initiation du traitement, veuillez remplir une fiche de déclaration d'événement/effet indésirable (Annexe C5) et l'adresser préférentiellement par courriel à la Direction de la Pharmacovigilance de Roche France SAS (paris.pharmacovigilance@roche.com), ou par fax le cas échéant (01 47 61 77 77).***

**Merci de bien vouloir adresser la fiche de suivi au pharmacien de l'établissement  
qui se chargera de l'envoyer par fax à :**

**Cellule ATU risdiplam – Société Euraxi Pharma**

**Tel : 0801 902 519**

**Fax : 02 46 99 03 51**

## **Annexe C4 : Fiche d'arrêt de traitement**

**Risdiplam 0,75 mg/mL, poudre pour solution buvable  
Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte**

<b>Initiales patient</b>  _ _   _ _   _ _  -  _ _ _ _ _ _  <small>3 premières lettres nom – 2 premières lettres prénom</small>	<b>N° ATU attribué</b>  _ _ _ _ _ - _ _ _ _ _ _	<b>Fiche d'arrêt de traitement</b> Page 1/5
--	--	--

<b>Nom du Médecin :</b>	<b>Nom du Pharmacien :</b>
<b>Adresse :</b>	<b>Adresse :</b>
<b>Téléphone :</b>	<b>Téléphone :</b>
<b>Courriel :</b>	<b>Courriel :</b>
<b>Fax :</b>	<b>Fax :</b>
<b>Signature et tampon :</b>	<b>Signature et tampon :</b>

**Merci de bien vouloir adresser la fiche d'arrêt de traitement au pharmacien de l'établissement  
qui se chargera de l'envoyer par fax à :**

**Cellule ATU risdiplam – Société Euraxi Pharma  
Tel : 0801 902 519  
Fax : 02 46 99 03 51  
Courriel : [atu-risdiplam@euraxipharma.fr](mailto:atu-risdiplam@euraxipharma.fr)**



**Risdiplam 0,75 mg/mL, poudre pour solution buvable**  
**Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte**

<b>Initiales patient</b>  _ _ _ _ _  -  _ _ _ _ _  <small>3 premières lettres nom – 2 premières lettres prénom</small>	<b>N° ATU attribué</b>  _ _ _ _ _ - _ _ _ _ _	<b>Fiche d'arrêt de traitement</b> Page 3/5
--	--	--

**Traitements concomitants**

Les traitements concomitants ont-ils été modifiés depuis le début du traitement/la visite précédente ?

Oui\*  Non

\*Si oui, merci de compléter le tableau ci-dessous :

*N.B. Merci de vous référer à l'Annexe A pour d'éventuelles interactions médicamenteuses*

Nom médicament	Posologie	Période administration	Indication
		du  _ _ _ _ _ _ 2 0 _ _ _  au  _ _ _ _ _ _ 2 0 _ _ _	
		du  _ _ _ _ _ _ 2 0 _ _ _  au  _ _ _ _ _ _ 2 0 _ _ _	

<b>Risdiplam 0,75 mg/mL, poudre pour solution buvable</b> <b>Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte</b>		
<b>Initiales patient</b>  _ _ _ _ _  -  _ _ _ _ _  <small>3 premières lettres nom – 2 premières lettres prénom</small>	<b>N° ATU attribué</b>  _ _ _ _  -  _ _ _ _ _	<b>Fiche d'arrêt de traitement</b> Page 4/5

**Merci de compléter la partie suivante uniquement si de nouveaux examens ont été réalisés depuis la visite d'initiation du traitement/la dernière visite de suivi**

<b>Bilan biologique</b>
-------------------------

Votre patient a-t-il réalisé de nouveaux examens?  Oui\*  Non

\*Si oui merci de remplir le tableau ci-dessous:

Type d'examen	Date <small>(Si différente de la date de la visite)</small>	Précisez la valeur	Résultats <small>(Selon la valeur du laboratoire local)</small>
ASAT	_ _ _ _ _ 2 0 _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _  UI/l	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal, préciser* * _____
ALAT	_ _ _ _ _ 2 0 _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _  UI/l	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal, préciser* * _____
Bilirubine totale	_ _ _ _ _ 2 0 _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _  <input type="checkbox"/> µmol/l <input type="checkbox"/> mg/dl	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal, préciser* * _____

Type d'examen	Date <small>(si différente de la visite)</small>	Résultats normaux <small>(Selon les valeurs du laboratoire local)</small>	*Si anormal préciser
Bilan hématologique (NFS, plaquettes)	_ _ _ _ _ 2 0 _ _	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non*	_____ _____ _____ _____
Ionogramme sanguin	_ _ _ _ _ 2 0 _ _	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non*	_____ _____ _____ _____
Bandelette urinaire (pH, densité, glucose, protéines, cétones, sang)  (patients de 2 ans ou plus)	_ _ _ _ _ 2 0 _ _	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non*  <input type="checkbox"/> Non applicable (patient < 2 ans)	_____ _____ _____ _____

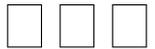
**Si le patient a présenté un effet indésirable ou une valeur biologique anormale depuis l'initiation du traitement, veuillez remplir une fiche de déclaration d'événement/effet indésirable (Annexe C5) et l'adresser préférentiellement par courriel à la Direction de la Pharmacovigilance de Roche SAS (paris.pharmacovigilance@roche.com), ou par fax le cas échéant (01 47 61 77 77).**



## **Annexe C5 : Fiche de déclaration d'effet indésirable**

# FORMULAIRE DE RECUEIL D'ÉVÉNEMENT/EFFET INDESIRABLE

## Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)



### Partie réservée à Roche

Date réception Roche \_\_\_ / \_\_\_ / 20\_\_\_ AER \_\_\_\_\_ N° CTMS \_\_\_\_\_ N° Centre \_\_\_\_\_

N° Patient/ATU \_\_\_\_\_

Information initiale

Information complémentaire

#### 1. NOTIFICATEUR

Médecin, Spécialité : \_\_\_\_\_  Pharmacien  Infirmière  Autre,

Préciser : \_\_\_\_\_

ou **TAMPON**

Nom: \_\_\_\_\_ (avec nom et coordonnées)

Prénom : \_\_\_\_\_

Adresse: \_\_\_\_\_

E-mail: \_\_\_\_\_

N° Téléphone: \_\_\_\_\_

N° Fax: \_\_\_\_\_

#### 2. PATIENT

Nom (3 premières lettres) \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
Prénom (2 premières lettres)

Sexe  Masculin  
 Féminin

Date naissance JJ-MM-AAAA \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_

Âge au moment de l'effet indésirable \*  
\_\_\_ ans  
\_\_\_ mois  
\_\_\_ jours

\* Si le patient a moins de 18 ans, merci de compléter l'annexe pédiatrique

Poids / Taille  
\_\_\_ \_\_\_ kg  
\_\_\_ \_\_\_ cm

#### 3. MÉDICAMENT de l'ATU

Nom du médicament	Indication	Posologie	Voie administration	Fréquence	Date de début JJ-MM-AAAA	Date de fin JJ-MM-AAAA ou en cours
					___ / ___ / _____	___ / ___ / _____ <input type="checkbox"/> en cours

Le médicament de l'ATU a-t-il été interrompu suite à l'événement/effet indésirable?  Oui  Non

Si oui, l'événement/effet s'est-il amélioré / a-t-il disparu?  Oui  Non  Inconnu

Le médicament de l'ATU a-t-il été réintroduit?  Oui  Non → Si oui, l'événement/effet est-il réapparu?  Oui  Non  Inconnu

#### 4. MÉDICAMENTS CONCOMITANTS (si plus de 5, compléter la section "informations complémentaires")

Nom du médicament	Indication	Posologie / Forme	Voie administration	Fréquence	Date de début JJ-MM-AAAA	Date de fin JJ-MM-AAAA ou en cours
					___ / ___ / _____	___ / ___ / _____ <input type="checkbox"/> en cours
					___ / ___ / _____	___ / ___ / _____ <input type="checkbox"/> en cours
					___ / ___ / _____	___ / ___ / _____ <input type="checkbox"/> en cours
					___ / ___ / _____	___ / ___ / _____ <input type="checkbox"/> en cours

					__/__/____	<input type="checkbox"/> en cours
--	--	--	--	--	------------	-----------------------------------

**5. EVENEMENTS/EFFETS INDESIRABLES** (si nécessaire, compléter la section "informations complémentaires")

Evénement/Effet indésirable (diagnostic sinon signes/symptômes)	Date début JJ-MM-AAAA	Date fin / amélioration JJ-MM-AAAA	Evolution* (voir choix ci- dessous)	Gravité** (voir choix ci-dessous)	L'événement/effet est-il imputable	
					Au médicament de l'ATU ? O=Oui N=Non	A un autre médicament ? si oui précisez
	__/__/____	__/__/____ <input type="checkbox"/> en cours				

INTENSITE :  légère  modérée  sévère ou  grade 1  grade 2  grade 3  grade 4  grade 5

EVOLUTION\* : 1. décès 2. résolu sans séquelles 3. résolu avec séquelles 4. amélioration 5. non rétabli 6. inconnu

**CRITERES DE GRAVITE \*\* :**

1. Décès Date du décès (JJ-MM-AAAA) : \_\_/\_\_/20\_\_

2. Mise en jeu du pronostic vital (seulement s'il y a un risque immédiat de décès dû à l'événement/effet)

3. Hospitalisation /Prolongation d'hospitalisation 4. Anomalie ou malformation congénitale 5. Incapacité/Invalidité important/durable

6. Médicalement significatif (événement/effet important qui peut mettre en danger le patient et nécessiter une intervention médicale ou chirurgicale)

7. Événement/effet indésirable non grave d'intérêt particulier (non applicable dans le cadre de l'ATU) 8. Non grave

**6. EXAMENS BIOLOGIQUES REALISES POUR EVALUER L'EVENEMENT/EFFET INDESIRABLE** (si nécessaire, compléter la section "informations complémentaires")

Examen biologique	Date du test JJ-MM-AAAA	Résultat du test (unité)	Valeur de référence	En attente
	__/__/____			<input type="checkbox"/>
	__/__/____			<input type="checkbox"/>
	__/__/____			<input type="checkbox"/>

**7. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES** (et suite de page 1)

Compléter la description de l'événement/effet, pathologies associées, antécédents médico-chirurgicaux, examens complémentaires, traitement correcteur de l'événement/effet et évolution (si pertinent joindre compte-rendu d'hospitalisation ou d'examens complémentaires)

Pathologies associées / antécédents :

Description de l'événement/effet indésirable :

Examens complémentaires :

Traitement correcteur de l'événement/effet indésirable :

Date (JJ-MM-AAAA): __/__/____	Signature du notificateur :
<b>A envoyer immédiatement à :</b>	<b>A envoyer immédiatement à :</b> <b>Roche France SAS</b> <b>Direction de Pharmacovigilance :</b> Par e-mail : paris.pharmacovigilance@roche.com En cas de difficultés en lien avec l'e-mail Par fax : 01 47 61 77 77

Dans le cadre de ses obligations légales de vigilances sanitaires ainsi que pour des motifs d'intérêt public, Roche collecte et traite des données concernant notamment votre identité et celles des patients exposés à l'un de ses médicaments, en lien avec l'effet indésirable et/ou l'utilisation dans des situations particulières (exemple : lors d'une grossesse, pendant un surdosage...). Si vous êtes le patient exposé à un produit Roche, nous vous informons que le secret de votre identité ne sera pas préservé et que vos coordonnées seront collectées ou transmises à Roche qui pourra vous recontacter pour apporter des précisions sur cette notification si besoin. Vous disposez des droits d'accès, de rectification et de limitation au traitement de vos données (vous ne disposez pas des droits de suppression, d'opposition et de portabilité) que vous pouvez exercer auprès du Délégué à la Protection des Données (DPO) de Roche France SAS, 4 Cours de l'Île Seguin, 92650 Boulogne-Billancourt Cedex, France, [france.donneespersonnelles-pharma@roche.com](mailto:france.donneespersonnelles-pharma@roche.com) (standard téléphonique : 01.47.61.40.00). Vous trouverez l'ensemble des informations concernant le traitement de vos données sur notre site : [vosdonnees.roche.fr](http://vosdonnees.roche.fr) Il incombe au notificateur de l'événement indésirable et/ou la situation particulière de communiquer ces informations au patient ou proche concerné.

## ANNEXE PEDIATRIQUE

### INFORMATIONS PEDIATRIQUES

<b>Age au moment de l'évènement :</b>	<input type="checkbox"/> Prématuré ou né à terme de 0 à 27 jours <input type="checkbox"/> Nourrisson de 1 à 23 mois <input type="checkbox"/> Enfant de 2 à 11 ans <input type="checkbox"/> Adolescent de 12 à 18 ans	
<b>Né à terme et nourrisson</b>	Age gestationnel :	
<b>Croissance du patient (en fonction de son âge)</b>	Prématurité :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui, préciser : _____ _____ _____
	Puberté retardée	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui, préciser : _____ _____ _____
	Courbe de croissance	<input type="checkbox"/> Au-dessus des normes <input type="checkbox"/> Dans les normes <input type="checkbox"/> En-dessous des normes
	Développement moteur et cognitif	Préciser : _____ _____ _____ _____

Dans le cadre de ses obligations légales de vigilances sanitaires ainsi que pour des motifs d'intérêt public, Roche collecte et traite des données concernant notamment votre identité et celles des patients exposés à l'un de ses médicaments, en lien avec l'effet indésirable et/ou l'utilisation dans des situations particulières (exemple : lors d'une grossesse, pendant un surdosage...). Si vous êtes le patient exposé à un produit Roche, nous vous informons que le secret de votre identité ne sera pas préservé et que vos coordonnées seront collectées ou transmises à Roche qui pourra vous recontacter pour apporter des précisions sur cette notification si besoin. Vous disposez des droits d'accès, de rectification et de limitation au traitement de vos données (vous ne disposez pas des droits de suppression, d'opposition et de portabilité) que vous pouvez exercer auprès du Délégué à la Protection des Données (DPO) de Roche France SAS 4 Cours de l'Île Seguin, 92650 Boulogne-Billancourt Cedex, France, [france.donneespersonnelles-pharma@roche.com](mailto:france.donneespersonnelles-pharma@roche.com) (standard téléphonique : 01.47.61.40.00). Vous trouverez l'ensemble des informations concernant le traitement de vos données sur notre site : [vosdonnees.roche.fr](http://vosdonnees.roche.fr) Il incombe au notificateur de l'évènement indésirable et/ou la situation particulière de communiquer ces informations au patient ou proche concerné.

## **Annexe C6 : Fiche de signalement de grossesse**

# FORMULAIRE DE SUIVI DE GROSSESSE

## Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)



### Partie réservée à Roche

Date réception Roche \_\_\_ / \_\_\_ / 20\_\_\_ AER \_\_\_\_\_ N° CTMS \_\_\_\_\_  
 N° Centre \_\_\_\_\_

N° Patient/ATU \_\_\_\_\_  Information initiale  Information complémentaire  Fin grossesse

#### 1. NOTIFICATEUR

Médecin, Spécialité : \_\_\_\_\_  Pharmacien  Infirmière  Autre, Préciser : \_\_\_\_\_

Nom, Prénom : \_\_\_\_\_

**ou TAMPON**  
(Avec nom et coordonnées)

Adresse: \_\_\_\_\_

E-mail: \_\_\_\_\_

N° Téléphone: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ N° Fax: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

#### 2. PATIENT EXPOSE AU PRODUIT ROCHE

Parent exposé :  Mère  Père

#### PERE (remplir si père exposé au produit Roche) :

Nom (3 premières lettres) \_\_\_\_\_ Prénom (2 premières lettres) \_\_\_\_\_  
 Date de naissance: (JJ/MM/AAAA) \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Poids: \_\_\_ kg Taille: \_\_\_ cm

#### Traitements reçus au cours des 3 mois précédant la conception, y compris le médicament de l'ATU (si plus de 4, compléter la section "informations complémentaires")

Nom du traitement	Suspect O/N	Voie d'administration	Posologie / Forme	Date de début (JJ/MM/AAAA)	Date de fin (JJ/MM/AAAA) ou en cours	Indication
Médicament de l'ATU				___/___/_____	___/___/_____ <input type="checkbox"/> en cours	
				___/___/_____	___/___/_____ <input type="checkbox"/> en cours	
				___/___/_____	___/___/_____ <input type="checkbox"/> en cours	
				___/___/_____	___/___/_____ <input type="checkbox"/> en cours	

#### Historique médical et facteurs de risque

Inconnu  Exposition professionnelle  Maladie psychiatrique  Autre (préciser) : \_\_\_\_\_  
 Alcool  Infection  Hypertension (HTA) \_\_\_\_\_  
 Tabac  Epilepsie  Allergie \_\_\_\_\_  
 Toxicomanie  Diabète

#### MERE (remplir même si père exposé au produit Roche) :

Nom (3 premières lettres) \_\_\_\_\_ Prénom (2 premières lettres) \_\_\_\_\_  
 Date de naissance: (JJ/MM/AAAA) \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_ Age à la conception : \_\_\_ ans

Poids: \_\_\_ kg Taille: \_\_\_ cm

Date dernières règles (JJ/MM/AAAA) : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_ Date de conception estimée (JJ/MM/AAAA) : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_ Date d'accouchement estimée (JJ/MM/AAAA) : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Contraception :  Oui  Non

Contraceptif oral	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	
Stérilet	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	
Préservatif	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	
Autres	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	Si oui, préciser : _____

• **Traitement pour stérilité (procréation médicalement assistée)**  Oui  Non

Si oui, préciser :  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

### 3. ANTECEDENTS GYNÉCO-OBSTÉTRIQUES DE LA MÈRE

Pathologies gynécologiques :  Oui  Non Si oui, préciser : \_\_\_\_\_

Nombre grossesses antérieures	_____	Nombre IVG antérieures	_____
Nombre grossesses ectopiques	_____	Nombre ITG antérieures	_____
Nombre accouchements antérieurs	_____	Nombre fausses couches spontanées	_____
Nombre enfants vivants sans anomalie	_____	Nombre enfants décédés	_____
Nombre enfants vivants avec anomalie congénitale / malformation	_____	préciser : _____	
préciser : _____		Autres (préciser) : _____	
_____		_____	
_____		_____	

### 4. HISTORIQUE MÉDICAL & FACTEURS DE RISQUE DE LA MÈRE

<input type="checkbox"/> Inconnu	<input type="checkbox"/> Exposition professionnelle	<input type="checkbox"/> Maladie psychiatrique	<input type="checkbox"/> Autre (préciser) : _____
<input type="checkbox"/> Alcool	<input type="checkbox"/> Infection	<input type="checkbox"/> Hypertension (HTA)	_____
<input type="checkbox"/> Tabac	<input type="checkbox"/> Épilepsie	<input type="checkbox"/> Allergie	_____
<input type="checkbox"/> Toxicomanie	<input type="checkbox"/> Diabète		

### 5. TRAITEMENT DE LA MÈRE

Traitements administrés pendant ou au cours des 3 mois précédant la grossesse et au cours de l'accouchement, y compris le médicament de l'ATU (si plus de 7, compléter la section "informations complémentaires")

Nom du traitement	Suspect O/N	Voie admin	Posologie / Forme	Date de début (JJ/MM/AAA A)	Date de fin (JJ/MM/AAAA) ou en cours	Exposition* (cocher)					Indication
						Pré C	T 1	T 2	T 3	Acc	
Médicament de l'ATU				--/--/----	--/--/---- <input type="checkbox"/> en cours						
				--/--/----	--/--/---- <input type="checkbox"/> en cours						
				--/--/----	--/--/---- <input type="checkbox"/> en cours						
				--/--/----	--/--/---- <input type="checkbox"/> en cours						
				--/--/----	--/--/---- <input type="checkbox"/> en cours						
				--/--/----	--/--/---- <input type="checkbox"/> en cours						

				--/--/----	--/--/---- <input type="checkbox"/> en cours				
Exposition*: Pré-C = pré-conception ; T1 = premier trimestre ; T2 = deuxième trimestre ; T3 = troisième trimestre ; Acc = accouchement									
<b>6. EVOLUTION DE LA GROSSESSE</b>									
<input type="checkbox"/> Inconnue		Date dernière information (JJ/MM/AAAA) : __/__/----							
<b>Grossesse interrompue :</b>									
<input type="checkbox"/> Avortement spontanée <input type="checkbox"/> IVG <input type="checkbox"/> Interruption Thérapeutique de Grossesse (ITG) cause : _____ <input type="checkbox"/> Grossesse extra-utérine <input type="checkbox"/> Mort-né    Date (JJ/MM/AAAA) : __/__/----    Age gestationnel : ____ semaines									
<b>Grossesse non interrompue :</b>									
<input type="checkbox"/> Grossesse en cours <input type="checkbox"/> Naissance vivante    Date (JJ/MM/AAAA) : __/__/----									
<input type="radio"/> <b>Accouchement par voie basse :</b> <input type="checkbox"/> A terme <input type="checkbox"/> Avant terme <input type="checkbox"/> Extraction instrumentale (forceps, ventouse)									
<input type="radio"/> <b>Césarienne</b> <input type="checkbox"/> Programmée <input type="checkbox"/> En urgence									
Anomalies au cours de la grossesse et/ou de l'accouchement/fin de grossesse ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Si oui, détailler : _____ _____ _____									
<b>Résultats de laboratoire / tests réalisés chez la mère pendant la grossesse :</b>									
<i>Tests sanguins (biochimiques, hormonaux, etc), tests urinaires, échographie, amniocentèse, etc</i>									
<b>Examens</b>	<b>Résultats (unités et valeurs normales si applicable)</b>				<b>Dates (JJ/MM/AAAA)</b>				
					--/--/----				
					--/--/----				
					--/--/----				
					--/--/----				
					--/--/----				
					--/--/----				
<b>7. FOETUS / NOUVEAU-NE</b>									
Nombre de foetus / nouveau-nés:  _  (si >1, compléter cette section sur une fiche supplémentaire séparée)									
Initiales Nom-Prénom : _____		_ - _		Sexe : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F					
Poids de naissance: _____ g		Périmètre crânien de naissance : _____ cm							
Taille de naissance: _____ cm									
<input type="checkbox"/> Prématuré		<input type="checkbox"/> Retard de croissance intra-utérin		Age gestationnel à la naissance : _____ semaines / jour d'aménorrhée					
APGAR à 1 min : _____ à 5 min : _____ à 10 min : _____ Réanimation <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non									
Foetus / Nouveau-né: <input type="checkbox"/> normal <input type="checkbox"/> anomalie(s)    Si anomalie(s), préciser :									
Type d'anomalie(s) : _____							Age lors de la détection de l'anomalie : _____		
_____							_____		
_____							_____		
Par quel spécialiste :									
<input type="checkbox"/> Médecin généraliste		<input type="checkbox"/> Obstétricien/ Gynécologue		<input type="checkbox"/> Cardiologue		<input type="checkbox"/> Autres : _____			
<input type="checkbox"/> Pédiatre		<input type="checkbox"/> Sage-femme		<input type="checkbox"/> Radiologue		_____			
Décès du nouveau-né / foetus : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non									
Si oui, date du décès (JJ/MM/AAAA) : __/__/----									
Cause du décès : _____									
Résultat d'autopsie : _____									

