

ATU DE COHORTE

PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE ET DE RECUEIL D'INFORMATIONS

Fenfluramine 2,2 mg/ml, solution buvable

Version 1 : décembre 2020

<p>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)</p> <p>ATU</p> <p>DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE</p> <p>143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex</p> <p>mail : atuneurho@ansm.sante.fr</p>	<p>Titulaire de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation Cohorte</p> <p>Zogenix ROI Limited Trinity House, Charleston Road, Ranelagh, Dublin 6, D06 C8X4</p> <p>Laboratoire exploitant PHARMA BLUE 9 avenue Percier 75008 Paris</p> <p>Cellule ATU Fenfluramine Tél : 0800 081 360 Fax : 04 97 21 20 49 Email : atu-fenfluramine@pharma-blue.com</p>
--	---

1	INTRODUCTION	4
1.1	Le médicament.....	4
1.2	Autorisation temporaire d'utilisation.....	4
1.2.1	Généralités.....	4
1.2.2	Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT).....	4
1.3	Information des patients.....	5
2	MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS	5
2.1	Rôle du médecin hospitalier prescripteur.....	6
2.1.1	Formalités avant tout traitement.....	6
2.1.2	Suivi médical des patients.....	7
2.1.3	Arrêt de traitement.....	9
2.2	Rôle du pharmacien d'établissement de santé.....	9
2.3	Rôle du laboratoire Pharma Blue.....	10
3	PHARMACOVIGILANCE	10
3.1	Rôle des professionnels de santé.....	10
3.1.1	Qui déclare ?.....	10
3.1.2	Que déclarer ?.....	10
3.1.3	Quand déclarer ?.....	11
3.1.4	Comment déclarer ?.....	11
3.1.5	A qui déclarer ?.....	11
3.2	Rôle des patients et/ou des associations de patients.....	11
3.3	Rôle du laboratoire Pharma Blue.....	11
3.3.1	Transmission immédiate à l'ANSM des effets indésirables dont Pharma Blue a connaissance.....	11
3.3.2	Transmission des rapports périodiques de synthèse à l'ANSM.....	12
3.4	Rôle de l'ANSM.....	12
3.5	Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national.....	12
	Annexe A : Note d'information destinée au patient	14
	ANNEXES B : Fiches de suivi médical	20
	Annexe B1 : Fiche de demande d'accès au traitement	21
	Annexe B2 : Fiche J0 de début de traitement	28
	Annexe B3 : Fiche de suivi	31
	Annexe B4: Fiche d'arrêt de traitement	36
	Annexe B5: Fiche de déclaration d'effet indésirable	39
	Annexe B6 : Fiche de signalement de grossesse	44

1 INTRODUCTION

1.1 Le médicament

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a accordé le 11/12/2020, une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) dite "de cohorte" [article L 5121-12 I - 1° du Code de la santé publique] à Zogenix ROI Limited pour la fenfluramine 2,2 mg/ml, solution buvable dans l'indication :

Traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Dravet, en association à d'autres médicaments antiépileptiques, à partir de l'âge de 2 ans, après avis d'un centre de référence dans la prise en charge des épilepsies rares. Le traitement ne peut pas être initié *de novo* chez l'adulte.

Ainsi, le traitement par Fenfluramine 2,2 mg/ml, solution buvable ne doit s'envisager ici qu'après échec, réponse insuffisante ou intolérance aux autres traitements.

Un avis positif du Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) a été obtenu le 15 octobre 2020 sur le dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) de la fenfluramine, déposé auprès de l'EMA et une autorisation de mise sur le marché a été octroyée par la Commission européenne le 18 décembre 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 (PUT), établi par l'ANSM en concertation avec les laboratoires Zogenix ROI Limited et Pharma Blue (Laboratoire exploitant).

Le protocole permet :

1. Le suivi et la surveillance des patients traités : tous les patients recevant le traitement dans le cadre de cette ATU sont suivis et surveillés selon les modalités décrites par le protocole. L'ensemble des données de surveillance collectées par les prescripteurs sont recueillies et analysées par les laboratoires Zogenix ROI Limited et Pharma Blue, et transmises à l'ANSM selon une périodicité qu'elle fixe.

Pharma Blue a l'obligation de transmettre à l'ANSM, tous les 3 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 Pharma Blue 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).

2. l'information pertinente sur l'utilisation de ce médicament afin d'en assurer un 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 Pharma Blue à chacun des médecins prescripteurs et pharmaciens d'établissements de santé qui en fait la demande, ainsi qu'aux CRPV et aux CAP. Il est, par ailleurs, disponible sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr - rubrique ATU).

1.3 Information des patients

Préalablement à la mise en route du traitement par la fenfluramine 2,2 mg/ml, solution buvable, 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 A) 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 notamment indications et contre-indications ainsi que l'information et le suivi prospectif des patients traités.

Indication :

Traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Dravet, en association à d'autres médicaments antiépileptiques, à partir de l'âge de 2 ans, après avis d'un centre de référence dans la prise en charge des épilepsies rares.

Le traitement ne peut pas être initié *de novo* chez l'adulte.

Ainsi, le traitement par Fenfluramine 2,2 mg/ml, solution buvable ne doit s'envisager ici qu'après échec, réponse insuffisante ou intolérance aux autres traitements.

Les contre-indications, mises en gardes et précautions particulières d'emploi sont détaillées dans le RCP du produit disponible sur le site internet de l'ANSM, rubrique ATU de cohorte.

Dans le cadre de l'ATU, la spécialité Fenfluramine 2,2 mg/ml, solution buvable est soumise à prescription hospitalière et réservée aux spécialistes en neuropédiatrie ou en neurologie.

Ce médicament nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.

2.1 Rôle du médecin hospitalier prescripteur

2.1.1 Formalités avant tout traitement

➤ Préambule concernant la substance active fenfluramine

Il est rappelé que des cas de cardiopathies valvulaires et d'hypertension artérielle pulmonaire ont conduit à retirer du marché mondial à la fin des années 1990, les spécialités à base de fenfluramine et dérivés qui étaient indiquées dans le traitement de l'obésité chez l'adulte. Ainsi, en France, les spécialités Ponderal (fenfluramine) et Isoméride (dexfenfluramine) ont été retirées du marché fin 1997 et la spécialité Mediator (benfluorex), qui possède un métabolite commun à ceux des fenfluramines (norfenfluramine) a été retirée du marché français fin 2009.

Dans les études cliniques contrôlées de la fenfluramine pour le traitement du syndrome de Dravet, aucune cardiopathie valvulaire n'a été observée.

De même, aucun cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) n'a été observé au cours de ces études. Néanmoins, en raison de la faible incidence de cette maladie (HTAP), l'expérience acquise au cours des essais cliniques avec la fenfluramine est insuffisante pour déterminer si la fenfluramine augmente le risque d'hypertension artérielle pulmonaire chez les patients atteints du syndrome de Dravet.

Surveillance régulière cardiaque

Avant l'instauration du traitement, une échocardiographie, une radiographie thoracique et un électrocardiogramme (ECG) doivent être réalisés pour établir la situation initiale et exclure toute cardiopathie valvulaire ou hypertension artérielle pulmonaire préexistante.

La surveillance cardiaque doit être effectuée tous les 6 mois pendant les deux premières années, puis une fois par an. En l'absence de réalisation de ces examens, le traitement ne pourra être poursuivi (le médicament ne pourra plus être délivré).

Le lieu de réalisation de ces échographies (Centre hospitalier universitaire (CHU), Centre hospitalier régional (CHR), cabinet de ville...) n'est pas imposé. Toutefois, il est recommandé aux patients, dans la mesure du possible, de conserver le même centre d'examen une fois celui-ci choisi, afin d'assurer une meilleure comparabilité des examens réalisés.

- Si une échocardiographie montre des modifications valvulaires pathologiques, une échocardiographie de suivi dans un délai plus court doit être réalisée pour évaluer si l'anomalie persiste. Si des anomalies pathologiques sont observées à l'échocardiographie, le rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement par la fenfluramine sera réévalué en concertation avec le cardiologue.
- Si l'échocardiographie évoque une hypertension artérielle pulmonaire, une nouvelle échocardiographie doit être réalisée dès que possible et dans les 3 mois pour confirmer ces résultats. En cas de confirmation des résultats de l'échocardiographie évoquant une probabilité accrue d'hypertension artérielle pulmonaire, une réévaluation du rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement par Fenfluramine sera réalisée en concertation avec le cardiologue. Si, après confirmation, le résultat de l'échocardiographie évoque une forte probabilité d'hypertension artérielle pulmonaire, il sera recommandé d'arrêter le traitement par la fenfluramine.

Si le traitement est interrompu en raison d'une cardiopathie valvulaire aortique ou mitrale ou d'une hypertension artérielle pulmonaire, une surveillance et un suivi appropriés seront mis en place conformément aux recommandations concernant la prise en charge de ces affections.

- Lorsque le prescripteur souhaite instaurer un traitement par la fenfluramine 2,2 mg/ml, solution buvable pour un patient donné, il doit :
- prendre connaissance du PUT
 - vérifier l'indication de l'ATU de cohorte,
 - vérifier l'absence de contre-indications. Les patients présentant un des éléments suivants ne doivent pas être traités par fenfluramine dans le cadre de cette ATU de cohorte :
 1. Hypersensibilité à la fenfluramine ou à l'un des excipients rapportés dans le paragraphe 6.1
 2. Valvulopathie cardiaque aortique ou mitrale
 3. Hypertension artérielle pulmonaire
 4. Administration d'inhibiteurs de la monoamine oxydase dans les 14 jours précédant le traitement, en raison d'un risque de syndrome sérotoninergique
 - réaliser les examens préalables notamment échocardiographie, radiographie thoracique, ECG (cf chapitre 2.1.2). Avant de commencer le traitement avec la fenfluramine, un échocardiogramme se concentrant sur le fonctionnement des valves cardiaques et la recherche d'une hypertension artérielle pulmonaire est nécessaire.
 - Recueillir l'avis d'un centre de référence dans la prise en charge des patients atteints du syndrome de Dravet (pour les prescripteurs hors centres de référence)
 - compléter la fiche de demande d'accès au traitement (cf. Annexe B1) et la transmettre au pharmacien de son établissement qui la valide et l'envoie à Pharma Blue en y joignant l'avis du centre de référence sollicité.

Cellule ATU Fenfluramine.

Tel: 0800 081 360

Fax : 04 97 21 20 49

Email: atu-fenfluramine@pharma-blue.com

➤ Après avoir pris connaissance de la demande, Pharma Blue envoie, 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 est établi comme suit:

Visites et examens	Demande d'accès au traitement	Visite J0 de début de traitement	Visite de suivi 1 mois	Visite de suivi 3 mois (téléphone)	Visite de suivi 6 mois	Visite de suivi 12 mois	Arrêt de traitement
Antécédents médicaux	+						
Traitements concomitants	+	+	+	+	+	+	+
Crise d'épilepsie Agenda des crises	+	+	+	+	+	+	+
Echodoppler cardiaque	+°				+	+	+

Radiographie thoracique	+°				+	+	+
ECG	+°				+	+	+
Poids	+	+	+	+	+	+	+
Taille	+			+	+	+	
Effets indésirables			+	+	+	+	+

2.1.2.1 Visite J0 de début de traitement

Après avoir obtenu de Pharma Blue l'accord d'accès au traitement, le médecin hospitalier prescripteur planifie une visite de début de traitement à la date à laquelle le médicament sera disponible auprès de la pharmacie hospitalière.

Lors de cette visite et avant l'initiation au traitement, le médecin :

- confirme l'absence de contre-indication au traitement depuis la demande d'accès au traitement,
- vérifie le dernier examen échocardiographique afin de confirmer l'absence de contre-indication avant l'initiation au traitement,
- remet au patient et/ou à son représentant légal et/ou à la personne de confiance qu'il a désigné, la note d'information destinée au patient (cf. Annexe A) et la notice d'information, également fournie dans chaque conditionnement de médicament,
- explique le traitement au patient (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,
- établit une ordonnance de fenfluramine, 2,2 mg/ml, solution buvable,
- informe, si possible, le médecin traitant du patient,
- remplit la fiche d'initiation de traitement (cf. Annexe B2) et la transmet au pharmacien de l'établissement qui l'envoie à Pharma Blue,
- établit le planning des visites de suivi.

Cellule ATU Fenfluramine.

Tel: 0800 081 360

Fax : 04 97 21 20 49

Email: atu-fenfluramine@pharma-blue.com

2.1.2.2 Visites de suivi

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 B5), le cas échéant,
- remplit la fiche de signalement de grossesse (Annexe B6), le cas échéant,
- vérifie les traitements concomitants
- établit une ordonnance de fenfluramine, 2.2 mg/ml, solution buvable, pour 1 mois, 3 mois ou 6 mois, selon le calendrier des visites prévues ;
- réalise à 6 et 12 mois de suivi une échographie cardiaque, un ECG et une radiographie thoracique ou plus fréquemment (3 mois) en cas de survenue d'un EI significatif visible à l'examen échocardiographique
- remplit la fiche de visite de suivi correspondante (Annexe B3),

- remplit la fiche d'arrêt de traitement (Annexe B4), le cas échéant.

Un exemplaire de chaque fiche est envoyé systématiquement et sans délai au pharmacien de l'établissement de santé pour transmission à Pharma Blue.

Après l'arrêt du traitement par fenfluramine, et à l'occasion des visites de suivi après traitement, le médecin remplit la fiche de suivi après traitement et l'envoie immédiatement au pharmacien de l'établissement de santé qui le transmet ensuite à Pharma Blue.

Cellule ATU Fenfluramine.

Tel: 0800 081 360

Fax : 04 97 21 20 49

Email: atu-fenfluramine@pharma-blue.com

2.1.3 Arrêt de traitement

En cas d'arrêt de traitement, celui-ci devra être signalé à l'aide de la fiche d'arrêt de traitement (cf. Annexe B4). 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, la fiche correspondante (cf. Annexe B5 ou Annexe B6) doit être également remplie.

Ces fiches sont adressées sans délai à Pharma Blue.

Cellule ATU Fenfluramine.

Tel: 0800 081 360

Fax : 04 97 21 20 49

Email: atu-fenfluramine@pharma-blue.com

Si le traitement est interrompu en raison d'une cardiopathie valvulaire aortique ou mitrale ou d'une hypertension artérielle pulmonaire, une surveillance et un suivi appropriés seront mis en place conformément aux recommandations concernant la prise en charge de ces affections.

2.2 Rôle du pharmacien d'établissement de santé

Lorsqu'un médecin hospitalier demande à Pharma Blue un PUT de fenfluramine, 2.2 mg/ml solution buvable, le pharmacien de son établissement reçoit systématiquement un exemplaire.

Le pharmacien envoie systématiquement la fiche de demande d'accès au traitement (Annexe B1) accompagnée de l'avis du centre de référence, le cas échéant, ainsi que les fiches de suivi complétées (Annexe B3) par le prescripteur, lors de chaque visite du patient, à l'adresse suivante :

Cellule ATU Fenfluramine.

Tel: 0800 081 360

Fax : 04 97 21 20 49

Email: atu-fenfluramine@pharma-blue.com

Après avoir reçu de Pharma Blue l'avis favorable de début de traitement avec les initiales du patient ainsi que le numéro unique d'ATU attribué au patient, le pharmacien peut dispenser sur ordonnance le médicament.

Les fiches de déclaration d'effets indésirables du PUT (Annexe B5) doivent lui permettre de déclarer à Pharma Blue tout effet indésirable qui lui serait rapporté lors de la dispensation.

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

2.3 Rôle du laboratoire Pharma Blue

Pharma Blue, via la cellule ATU fenfluramine :

- 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.
- réceptionne toutes les fiches de demande d'accès au traitement par fenfluramine, 2.2 mg/ml, solution buvable, 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 fax ou mail, 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, ainsi que le numéro d'ATU attribué au patient. En cas de refus, celui-ci est adressé au médecin et au pharmacien.
- honore, dès réception, les commandes émanant du pharmacien hospitalier pour les patients pouvant être inclus dans l'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 Lyon chargé du suivi national,
- analyse toutes les informations recueillies et transmet un rapport de synthèse, tous les 3 mois, à l'ANSM ainsi qu'au CRPV en charge du suivi national,
- rédige tous les 3 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.

3 PHARMACOVIGILANCE

3.1 Rôle des professionnels de santé

3.1.1 Qui déclare ?

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

Tout autre professionnel de santé peut également déclarer.

3.1.2 Que déclarer ?

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

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

3.1.3 Quand déclarer ?

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

3.1.4 Comment déclarer ?

La déclaration se fait à l'aide de la fiche de déclaration d'effets indésirables (cf. Annexe B5).
En cas d'arrêt de traitement, remplir également la fiche d'arrêt de traitement (cf. Annexe B4).
En cas de grossesse, remplir également la fiche de signalement de grossesse (cf. Annexe B6).

3.1.5 A qui déclarer ?

Déclarer à:

Cellule ATU Fenfluramine. Tel: 0800 081 360 Fax : 04 97 21 20 49 Email: atu-fenfluramine@pharma-blue.com

3.2 Rôle des patients et/ou des associations de patients

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

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

Comment déclarer ?

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

3.3 Rôle du laboratoire Pharma Blue

Pharma Blue collecte les informations de pharmacovigilance recueillies par les professionnels de santé et respecte les obligations réglementaires de pharmacovigilance :

3.3.1 Transmission immédiate à l'ANSM des effets indésirables dont Pharma Blue a connaissance

Pharma Blue a l'obligation de déclarer via EudraVigilance (module EVPM) :

- tout effet indésirable grave suspecté, survenu dans un Etat membre de l'Union européenne ou un Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen ou un pays tiers, dont il a eu connaissance, sans délai et au plus tard dans les 15 jours qui suivent la réception de l'information ;
- tout effet indésirable non grave suspecté, survenu dans un Etat membre de l'Union européenne ou un Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen, dont il a eu connaissance, et ce, dans les 90 jours suivant la réception de l'information.

Pharma Blue et le CRPV en charge du suivi national définissent ensemble les modalités pratiques de transmission de ces cas.

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), Pharma Blue contacte l'ANSM sans délai et lui transmet tout document utile.

3.3.2 Transmission des rapports périodiques de synthèse à l'ANSM

Pharma Blue, en collaboration avec Zogenix ROI Limited, établit tous les 3 mois un rapport de synthèse comprenant la description des modalités d'utilisation de la fenfluramine, 2.2 mg/ml, solution buvable, 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 bénéfice/risque lié à l'emploi du médicament. Ce rapport de synthèse, accompagné d'un projet de résumé, est transmis par Pharma Blue tous les 3 mois à l'ANSM par mail (atu@ansm.sante.fr) et au CRPV de Lyon en charge du suivi national.

Après validation par l'ANSM, Pharma Blue transmet tous les 3 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 Pharma Blue 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 Pharma Blue de tout effet indésirable grave qui lui aurait été notifié ou déclaré directement,
- valide le résumé des rapports périodiques de synthèse établi par Zogenix ROI Limited et Pharma Blue avant sa diffusion par ce dernier,
- diffuse sur son site Internet (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 Lyon est désigné responsable du suivi national des effets indésirables rapportés avec la fenfluramine, 2, 2 mg/mL, solution buvable.

Il est destinataire (via Pharma Blue) des effets indésirables 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 Pharma Blue de lui fournir toute information complémentaire nécessaire à l'évaluation.

ANNEXES

Annexe A : Note d'information destinée au patient

Annexes B : Fiches de suivi médical :

- B1 : Fiche de demande d'accès au traitement
- B2 : Fiche J0 de début de traitement
- B3 : Fiches de suivi
- B4 : Fiche d'arrêt de traitement
- B5 : Fiche de déclaration d'effet indésirable
- B6 : Fiche de signalement de grossesse

Annexe A : Note d'information destinée au patient

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

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE

Fenfluramine 2,2 mg/ml, solution buvable

Votre médecin vous a proposé un traitement par fenfluramine 2,2 mg/ml, solution buvable.

Cette note a pour objectif de vous informer afin de vous permettre de choisir d'accepter ou non le traitement qui vous est proposé en toute connaissance de cause.

Cette note d'information comprend :

- 1) une information générale sur les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU)
- 2) une information sur le médicament fenfluramine 2,2 mg/ml, solution buvable
- 3) une explication sur les modalités de signalement de tout effet indésirable par le patient (ou son représentant légal)

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

D'une façon générale, une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) dite de cohorte est un dispositif qui permet la mise à disposition précoce en France d'un médicament qui ne dispose pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) mais dont l'efficacité et la sécurité d'emploi sont fortement présumées. Une ATU de cohorte concerne un groupe de patients traités et surveillés suivant des critères définis dans un Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations (PUT).

La spécialité Fenfluramine 2,2 mg/ml, solution buvable est disponible dans le cadre d'une ATU de cohorte accordée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). La sécurité et l'efficacité de la fenfluramine 2,2 mg/ml, solution buvable dans la maladie dont vous souffrez, sont d'ores et déjà établies. En effet, le rapport bénéfice risque de l'utilisation de ce médicament a été jugé favorable par le CHMP (le comité des médicaments de l'agence européenne du médicament), dans l'avis qu'il a rendu le 15 octobre 2020 dans le cadre d'une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) de ce médicament au niveau européen et une AMM a été octroyée par la Commission européenne le 18 décembre 2020. Par ailleurs, ce médicament dispose d'une AMM aux Etats-Unis depuis juin 2020 dans cette même indication.

Toutefois, dans l'attente de la commercialisation de ce médicament en France, son utilisation est rendue possible dans le cadre de cette ATU de cohorte, en association à d'autres médicaments antiépileptiques, à partir de l'âge de 2 ans, après avis d'un centre de référence dans la prise en charge des épilepsies rares. Ce traitement ne doit ainsi s'envisager qu'après échec, réponse insuffisante ou intolérance aux autres traitements. Il doit être instauré et supervisé par des spécialistes hospitaliers en neurologie ou en neuropédiatrie.

Cette ATU est soumise à une procédure de surveillance par l'ANSM qui permet de suivre la sécurité d'emploi de ce médicament. Cette surveillance porte notamment sur les effets indésirables que la spécialité fenfluramine 2,2 mg/ml, solution buvable pourrait provoquer afin d'adapter les modalités de traitement des patients si nécessaire.

L'utilisation du médicament et la surveillance de tous les patients traités dans le cadre de cette ATU de cohorte se fait en conformité avec le Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT) validé par l'ANSM. Des données concernant l'ensemble des patients traités sont collectées et transmises à l'ANSM tous les 3 mois. Un résumé de ces rapports est régulièrement publié par l'ANSM sur son site internet (www.ansm.sante.fr).

2) Informations sur la fenfluramine 2,2 mg/ml, solution buvable (cf. notice du médicament fournie séparément)

Vous trouverez la notice destinée au patient sur le site internet de l'ANSM, www.ansm.sante.fr, rubrique [ATU de cohorte](#) et également dans chaque boîte de fenfluramine 2,2 mg/ml, solution buvable. Cette notice contient des informations importantes pour votre traitement et vous devez en prendre connaissance. Vous devez également la montrer à tous les médecins que vous pouvez être amené(e) à consulter.

Surveillance régulière cardiaque

Il est important de noter que des cas de cardiopathie valvulaire et des cas d'hypertension artérielle pulmonaire ont été rapportés lors de l'utilisation de fenfluramine à des doses plus élevées dans le traitement de l'obésité chez l'adulte. Ainsi, la dose utilisée dans l'obésité de l'adulte était de 60 à 120 mg par jour, soit plus de 2 à 4 fois la dose maximale de 26 mg/jour autorisée chez les patients souffrant d'un syndrome de Dravet, non traités par stiripentol, et de 3 à 7 fois la dose maximale de 17 mg/ jour chez les patients traités par stiripentol.

Lors du développement de la fenfluramine dans le syndrome de Dravet, 732 patients ont été exposés au traitement dans 3 études cliniques et 1 étude de suivi (dont la durée totale est de 3 ans ; cette étude est toujours en cours chez certains patients), dans les programmes d'accès précoce au traitement, un aux Etats-Unis et un en Europe, et dans deux cohortes de 42 patients en Belgique dont certains ont été suivis depuis 32 ans.

Chez ces patients, aucune cardiopathie valvulaire et aucun cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) n'ont été observés. Toutefois, en raison de la faible incidence de cette maladie (HTAP), l'expérience acquise au cours des essais cliniques avec la fenfluramine est insuffisante pour déterminer si la fenfluramine augmente le risque d'hypertension artérielle pulmonaire chez les patients atteints du syndrome de Dravet.

C'est pourquoi, avant l'instauration du traitement, une échocardiographie, une radiographie thoracique et un électrocardiogramme (ECG) doivent être réalisés pour établir la situation initiale et exclure toute cardiopathie valvulaire ou hypertension artérielle pulmonaire préexistante. De même, une surveillance régulière cardiaque par échocardiographie, radiographie thoracique et électrocardiogramme (ECG), doit être effectuée.

Ainsi, la surveillance par échocardiographie doit être effectuée tous les 6 mois pendant les deux premières années, puis une fois par an.

En l'absence de réalisation de ces examens, le traitement ne pourra être poursuivi (le médicament ne pourra plus être délivré).

Le lieu de réalisation de ces échographies (Centre hospitalier universitaire (CHU), Centre hospitalier régional (CHR), cabinet de ville...) n'est pas imposé. Toutefois, il est recommandé, dans la mesure du possible, de conserver le même centre d'examen une fois celui-ci choisi, afin d'assurer une meilleure comparabilité des examens réalisés.

Si une échocardiographie montre des modifications valvulaires pathologiques, une échocardiographie de suivi dans un délai plus court doit être réalisée pour évaluer si l'anomalie persiste. Si des anomalies pathologiques sont observées à l'échocardiographie, le rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement par la fenfluramine sera réévalué en concertation avec votre médecin et le cardiologue.

Si l'échocardiographie évoque une hypertension artérielle pulmonaire, une nouvelle échocardiographie doit être réalisée dès que possible et dans les 3 mois pour confirmer ces résultats. En cas de confirmation des résultats de l'échocardiographie évoquant une probabilité accrue d'hypertension artérielle pulmonaire, une réévaluation du rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement par Fenfluramine sera réalisée en concertation avec votre médecin et le cardiologue. Si, après confirmation, le résultat de l'échocardiographie évoque une forte probabilité d'hypertension artérielle pulmonaire, il sera recommandé d'arrêter le traitement par la fenfluramine.

Si le traitement est interrompu en raison d'une cardiopathie valvulaire aortique ou mitrale ou d'une hypertension artérielle pulmonaire, une surveillance et un suivi appropriés seront mis en place conformément aux recommandations concernant la prise en charge de ces affections.

Il est rappelé que ces cas de cardiopathies valvulaires et d'hypertension artérielle pulmonaire ont conduit à retirer du marché mondial à la fin des années 1990, les spécialités à base de fenfluramine et dérivés qui étaient indiquées dans le traitement de l'obésité chez l'adulte. Ainsi, en France, les spécialités Ponderal (fenfluramine) et Isoméride (dexfenfluramine) ont été retirées du marché fin 1997 et la spécialité Mediator (benfluorex), qui possède un métabolite commun à ceux des fenfluramines (norfenfluramine), a été retirée du marché français fin 2009.

3) Modalités de signalement des effets indésirables par le patient

Le patient ou son représentant mandaté (parent d'un enfant, représentant légal, associations agréées sollicitées par le patient) peut déclarer tout effet indésirable qu'il, 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 font également l'objet d'une déclaration.

La déclaration doit être faite le plus tôt possible après la survenue de l'effet indésirable sur le portail de signalement des événements indésirables disponible sur le site du ministère chargé de la santé, www.signalement-sante.gouv.fr, ou sur site de l'ANSM, 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, susceptible de modifier le diagnostic ou de nécessiter une modification de votre prise en charge. Dans tous les cas, nous vous encourageons à vous rapprocher de votre médecin pour qu'il vous examine 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.

4) Informations relatives au traitement de vos données à caractère personnel (information destinée au patient)

Recueil d'informations

Si vous acceptez d'être traité(e) par fenfluramine 2,2 mg/ml, solution buvable dans le cadre de cette ATU de cohorte, votre médecin devra répertorier des informations vous concernant, telles que l'histoire de votre maladie, vos antécédents, pathologies ou événements associés, vos traitements en cours, le mode de prescription et d'utilisation de la fenfluramine, les examens à pratiquer et leurs résultats, la sécurité et la tolérance du traitement initié, la nature et la fréquence des effets indésirables.

Confidentialité des données

Ces informations confidentielles seront transmises au laboratoire Zogenix ROI Limited et à son exploitant Pharma Blue, qui commercialisent la fenfluramine 2,2 mg/ml, solution buvable, et feront l'objet d'un traitement informatisé, en conformité avec la réglementation applicable à la protection des données personnelles (RGPD). Sur tous vos courriers vous serez identifié par un code que seul votre médecin prescripteur pourra relier à votre identité. Ni le laboratoire, ni son exploitant ne disposeront de votre identité. Les données de l'ATU sont susceptibles d'être analysées et de faire l'objet de publications scientifiques ne comportant en aucun cas des informations permettant de vous identifier. Vos données seront conservées 2 ans, puis archivées pendant 10 ans après l'expiration de l'AMM de la fenfluramine 2,2 mg/mL.

Objectif du traitement des données

Le traitement de ces informations permet d'analyser les données relatives à l'accès, à l'initiation, au suivi et à l'arrêt des prescriptions de la fenfluramine 2,2 mg/ml dans le cadre de la présente ATU de cohorte. Cette démarche permet au laboratoire Zogenix ROI Limited et à son exploitant Pharma Blue d'assurer la sécurité des médicaments et ainsi de respecter leurs obligations légales et le Code de la santé publique.

Accès aux données

Vos données sont traitées par l'équipe soignante en charge de votre suivi, par le pharmacien hospitalier et par le personnel de Zogenix ROI Limited et de son exploitant Pharma Blue :

- le pharmacien responsable ou son représentant
- le responsable de la pharmacovigilance ainsi que les collaborateurs placés sous sa responsabilité,
- les membres des services en charge des affaires médicales, de la recherche et du développement, des affaires réglementaires
- les membres du service en charge de la gestion des commandes, de l'approvisionnement et de la distribution des médicaments;
- les membres du service des audits dans le cadre de la vérification ponctuelle et motivée du respect des exigences réglementaires et des procédures internes:
- les prestataires de services intervenant dans la mise en œuvre de l'ATU;
- les organismes publics communautaires, nationaux ou locaux en charge de la surveillance des médicaments sous ATU, comme l'ANSM, les centres régionaux de pharmacovigilance ou les centres antipoison.

Enfin, par dérogation aux règles régissant les transferts, le titulaire de l'ATU peut être amené à transférer vos données à des autorités publiques sanitaires situées hors de l'Union européenne seulement si ce transfert est justifié par un motif important d'intérêt public reconnu par le droit de l'Union.

Vos droits individuels

Vous bénéficiez d'un droit d'accès, de rectification, d'opposition et de suppression des données vous concernant et pouvez les exercer à tout moment auprès de votre médecin prescripteur. Vous bénéficiez également d'un droit d'opposition et d'un droit à la limitation du traitement. Vous pouvez par ailleurs définir des directives sur le sort de vos données après votre décès. Si vous souhaitez exercer l'un des droits décrits, il convient de vous rapprocher de votre médecin prescripteur.

Enfin, vous disposez du droit d'introduire une réclamation auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) en ligne ou par courrier postal au 3 Place de Fontenoy - TSA 80715 - 75334 PARIS CEDEX 07.

ANNEXES B : Fiches de suivi médical

- B1 : Fiche de demande d'accès au traitement
- B2 : Fiche J0 de début de traitement
- B3 : Fiches de suivi
- B4 : Fiche d'arrêt de traitement
- B5 : Fiche de déclaration d'effet indésirable
- B6 : Fiche de signalement de grossesse

Annexe B1 : Fiche de demande d'accès au traitement

Fenfluramine, 2,2 mg/ml, solution buvable
ATU de cohorte

Envoyer cette fiche par fax ou par email à :
Cellule ATU Fenfluramine
Fax : 33 (0)4 97 21 20 49
e-mail : atu-fenfluramine@pharma-blue.com

Annexe B1
Fiche de Demande d'accès au
traitement

DATE DE LA DEMANDE: |_|_| |_|_| |_|_|_|_|

IDENTIFICATION DU PATIENT

Initiales (3 premières du nom, 2 premières du prénom) Nom |_|_|_| Prénom |_|_|

Date de naissance (MM/AA)* |_|_|/|_|_| Age : |_|_|

Sexe femme homme Poids (kg) |_|_|_| Taille (cm) |_|_|_|

*: traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Dravet, en association à d'autres médicaments antiépileptiques, à partir de l'âge de 2 ans, après avis d'un centre de référence dans la prise en charge des épilepsies rares. Le traitement ne peut pas être initié de novo chez l'adulte.

HISTORIQUE DE LA MALADIE

Diagnostic du syndrome de Dravet confirmé: Oui Non

Age de la première crise: |_|_| ans ou |_|_| mois

Age du diagnostic du syndrome de Dravet: |_|_| ans ou |_|_| mois

Patient avec retard de développement : Non Oui,

Si oui : avant le début des crises |_| après le début des crises |_|

Mutation SCN1A: Oui Non Pas testée

Autre variante de la maladie: Oui Non Pas testée

Si oui, précisez :

FREQUENCE DES CRISES D'ÉPILEPSIE AU COURS DES 4 DERNIÈRES SEMAINES

Type de Crise	Nombre au cours des 4 dernières semaines
Nombre total de crises	
Nombre total de crises tonico-cloniques	
Nombre de jours sans crise	
Nombre d'épisodes d'état de mal ou de crise prolongée (> 5 min)	
Nombre de fois où appel du SAMU	
Nombre de fois où consultation en urgence	
Nombre de traitements par médicaments d'urgence	

Nombre de jours d'hospitalisation	
-----------------------------------	--

EVALUATION DES CONTRE-INDICATIONS AU TRAITEMENT PAR FENFLURAMINE

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
Cardiopathie valvulaire aortique ou mitrale	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
Hypertension artérielle pulmonaire	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
Administration d'IMAO au cours des 14 jours précédant l'initiation de fenfluramine (risque accru de syndrome sérotoninergique)	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui

ANTECEDENTS (connus ou après échocardiographie, voir ci-dessous)

Précisez le statut pour chacun des critères suivants :

Hypertension artérielle pulmonaire	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
Maladie pulmonaire obstructive	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
Insuffisance cardiaque, insuffisance ventriculaire gauche	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
Antécédents de maladie cardiovasculaire ou cérébro-vasculaire*	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui

**par exemple: valvulopathie cardiaque, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral au cours des 6 derniers mois ou anomalie cardiaque structurelle significative, y compris, mais sans s'y limiter, prolapsus de la valve mitrale, défauts septaux auriculaires ou ventriculaires, canal artériel persistant.*

Fonction rénale	<input type="checkbox"/> Normale	<input type="checkbox"/> Insuffisante, précisez (1: légère, 2: Modérée, 3: Sévère): _ _
Fonction hépatique	<input type="checkbox"/> Normale	<input type="checkbox"/> Insuffisante, précisez (1: légère, 2: Modérée, 3: Sévère): _ _

EXAMEN OBLIGATOIRE AVANT INITIATION DU TRAITEMENT
--

Echocardiographie

- Réalisé sur site le (jj, mm, aaaa) : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|
- Cardiologue :
 Nom : ;;;;;;;;;;;;;;;;;;
 Adresse / ;;;;;;;;;;;;;;;;;;
 Email :N° téléphone :

- Résultats (cocher la cellule correspondante)

		Normale	Trace	Légère	Modérée	Sévère
Valves	Mitrale				*	*
	Tricuspide				*	*
	Aortique			*	*	*
	Pulmonaire				*	*
Pression systolique de l'artère pulmonaire < 28 mmHg		OUI _	NON* _	Non mesurable _		
Pression moyenne de l'artère pulmonaire < 20 mmHg		OUI _	NON* _	Non mesurable _		

*Patient non éligible

Informations complémentaires :

.....

- Date de la prochaine échocardiographie : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|

AUTRES EXAMENS

Type d'examen	Résultat
ECG	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal, merci de préciser:
Radiographie thoracique:	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal, merci de préciser:

TRAITEMENTS ANTIÉPILEPTIQUES ET TRAITEMENTS CONCOMITANTS

Le patient reçoit-il un traitement antiépileptique :

- Non Oui, si oui, merci de compléter le tableau ci-dessous

Nom du médicament	Posologie (mg/kg/j)	Date de début / durée
Stiripentol		/
Clobazam		/
Valproate		/
Topiramate		/
Régime cétogène		/
Cannabidiol		
Stimulation du nerf vague		/
Autre: précisez		/

Existe-t-il des traitements concomitants, autres que des traitements antiépileptiques :

- Non Oui, si oui, merci de compléter le tableau ci-dessous

Nom du médicament	Posologie (mg/kg/j)	Date de début / durée
		/
		/
		/
		/

Traitement envisagé par la fenfluramine, 2,2 mg/ml, solution buvable

Dose journalière	Date prévue de début de traitement										
Dose initiale : _____mg/jour	<table border="1"> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table>										
Dose ciblée : _____mg/jour	jj / mm / aaaa										

Je soussigné, Dr

- Confirme exercer dans un centre de référence dans la prise en charge des épilepsies rares
ou

- confirme l'avis favorable d'un centre de référence pour le traitement de ce patient par fenfluramine et son inclusion dans cette ATU de cohorte (**joindre cet avis**) ;

- Confirme que le patient ne présente pas de contre-indication médicale ou cardiaque à un traitement par la fenfluramine

- M'engage à remettre au patient ou à son entourage la note d'information avant toute prescription

- M'engage à faire pratiquer au patient tous les 6 mois une échocardiographie (ou plus fréquemment si détection d'anomalie(s))

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

DEMANDE D'ATU :

ACCEPTEE –

N° ATU attribué au patient : |_|_|_|_|

REFUSEE

MOTIF DU REFUS :

DATE :

SIGNATURE :

Annexe B2 : Fiche J0 de début de traitement

**Fenfluramine, 2,2 mg/ml, solution buvable
ATU de cohorte**

Envoyer cette fiche par fax ou par email à :
Cellule ATU Fenfluramine
Fax : 33 (0)4 97 21 20 49
e-mail : atu-fenfluramine@pharma-blue.com

**Annexe B2
Fiche J0 de début de
traitement**

DATE DE LA VISITE: |_|_| |_|_| |_|_|_|_|

IDENTIFICATION DU PATIENT

Initiales **Nom** |_|_|_| (3 1ères lettres) **Prénom** |_|_| (2 1ères lettres) **N° ATU** |_|_|_|_|

Date de naissance (MM/AA)* |_|_| / |_|_| Age du patient : |_|_|

Poids (kg) |_|_|_| Taille (cm) |_|_|_|

*traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Dravet, en association à d'autres médicaments antiépileptiques, à partir de l'âge de 2 ans, après avis d'un centre de référence dans la prise en charge des épilepsies rares. Le traitement ne peut pas être initié de novo chez l'adulte.

TRAITEMENTS ANTIÉPILEPTIQUES ET TRAITEMENTS CONCOMITANTS

Les traitements antiépileptiques ont-ils été modifiés depuis la demande de traitement ? Oui Non
Si oui, merci de compléter le tableau ci-dessous

Nom du médicament	Date de début	Date de la modification	Dose Initiale (mg/jour)	Nouvelle dose (mg/jour)

Les traitements concomitants (autres que des traitements antiépileptiques) ont-ils été modifiés depuis la demande de traitement ? Oui Non
Si oui, merci de compléter le tableau ci-dessous

Nom du médicament	Date de début	Date de la modification	Dose Initiale (mg/jour)	Nouvelle dose (mg/jour)

--	--	--	--	--

HISTOIRE DE LA MALADIE

Nombre de crise d'épilepsie lors des 4 dernières semaines : |_|_|

Types de crises :

- Crises tonico-cloniques |_|_|
- Etat de mal épileptique ou crise prolongée (> 5 min) |_|_|
- Autres |_|_|

Le patient a-t-il eu un évènement médical particulier depuis la demande de traitement : Oui Non

Si oui, merci de décrire l'évènement :

TRAITEMENT PAR FENFLURAMINE

Est-ce que le patient présente une contre-indication médicale, en particulier cardiaque à la fenfluramine ?

Oui Non

Traitement par fenfluramine, 2,2 mg/ml, solution buvable

Traitement débuté le (jj/mm/aaaa) |_|_| |_|_| |_|_| |_|_| à la dose de |_|_| mg/jour

<p>Nom du Médecin prescripteur :</p> <p>Hôpital :</p> <p>Service :</p> <p>Tel :</p> <p>Fax :</p> <p>Adresse email :</p> <p>Cachet et signature du Médecin :</p> <p>Date :</p>	<p>Nom du Pharmacien :</p> <p>Hôpital :</p> <p>Service :</p> <p>Tel :</p> <p>Fax :</p> <p>Adresse email :</p> <p>Cachet et signature du Pharmacien :</p> <p>Date :</p>
--	---

Annexe B3 : Fiche de suivi

Fenfluramine, 2,2 mg/ml, solution buvable
ATU de cohorte

Envoyer cette fiche par fax ou par email à :
Cellule ATU Fenfluramine

Fax : 33 (0)4 97 21 20 49 e-mail : atu-fenfluramine@pharma-
blue.com

Annexe B3
Fiche de suivi

Visite :

1 mois 3 mois 6 mois 12 mois

DATE DE LA VISITE: |__| |__| |__| |__|

PATIENT

Initiales **Nom** |__| |__| |__| (3 1ères lettres) **Prénom** |__| |__| (2 1ères lettres) **N°ATU** |__| |__| |__|

Date de naissance (MM/AA)* |__| |__| / |__| |__| Poids (kg) |__| |__| Taille (cm)
|__| |__|

Age : |__| |__|

*: traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Dravet, en association à d'autres médicaments antiépileptiques, à partir de l'âge de 2 ans, après avis d'un centre de référence dans la prise en charge des épilepsies rares. Le traitement ne peut pas être initié de novo chez l'adulte.

Date de début de traitement (jj/mm/aaaa) |__| |__| |__| |__| |__| |__|

Dose journalière de fenfluramine depuis la dernière visite (mg/jour) : |__| |__|

EVALUATION DES CRISES D'EPILEPSIE

Nombre de crise d'épilepsie lors des derniers 30 jours (n) : |__| |__|

Evolution du nombre de crises d'épilepsie depuis le début du traitement (merci de cocher) :

- Arrêt des crises
- Diminution de 75%
- Diminution de 50%
- Diminution de 25-50%
- Pas de changement
- Aggravation

TRAITEMENT PAR FENFLURAMINE

► Le patient a-t-il présenté un effet indésirable depuis la dernière visite ? Oui* Non
Si oui, veuillez compléter la « Fiche de déclaration d'effet indésirable » (Annexe B5)

► Le traitement par fenfluramine a-t-il été temporairement arrêté depuis la dernière visite :
 Non Oui - Si oui, veuillez compléter le tableau ci-dessous :

	Date d'interruption	Date de la reprise	Raison*
Interruption n°1	_ / _ / _	_ / _ / _	

Interruption n°2	____ / ____ / ____	____ / ____ / ____	
------------------	--------------------	--------------------	--

*En cas d'interruption suite à un effet indésirable, merci de compléter une fiche de déclaration d'effet indésirable (Cf Annexe B5)

► Le traitement par fenfluramine a-t-il été définitivement arrêté depuis la dernière visite :

Oui* Non

*Si oui, veuillez compléter la fiche d'arrêt de traitement (Annexe B4)

TRAITEMENTS ANTIÉPILEPTIQUES ET TRAITEMENTS CONCOMITANTS

Les traitements antiépileptiques concomitants ont-ils été modifiés depuis la demande de traitement ? Non Oui

Si oui, merci de compléter le tableau ci-dessous

Nom du médicament	Date de début	Date de la modification	Dose Initiale (mg/jour)	Nouvelle dose (mg/jour)

Les traitements concomitants (autres que des traitements antiépileptiques) ont-ils été modifiés depuis la demande de traitement ? Non Oui

Si oui, merci de compléter le tableau ci-dessous

Nom du médicament	Date de début	Date de la modification	Dose Initiale (mg/jour)	Nouvelle dose (mg/jour)

ECHO-DOPPLER CARDIAQUE*

A compléter au cours de la visite de suivi à 6 mois et à 12 mois

• Réalisé le (jj/mm/aaaa) : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|

• Résultats (cocher la ou les cellule(s) correspondante(s))

		Normale	Trace	Légère	Modérée	Sévère
Valves	Mitrale				*	*
	Tricuspide				*	*
	Aortique			*	*	*
	Pulmonaire				*	*
Pression systolique de l'artère pulmonaire < 28 mmHg		OUI _		NON* _		
Pression moyenne de l'artère pulmonaire < 20 mmHg		OUI _		NON* _		

*Si une échocardiographie indique des modifications valvulaires pathologiques, une échocardiographie de suivi dans un délai plus court doit être considérée pour évaluer si l'anomalie persiste. Il est recommandé d'évaluer le rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement par la fenfluramine.

• Recommandation :

- Poursuite du traitement
- Arrêt du traitement au 2^{ème} évènement consécutif
- Arrêt du traitement*

*Merci de remplir la fiche de déclaration d'effets indésirables et l'envoyer à la cellule ATU Fenfluramine, fax: 04 97 21 20 49; email atu-fenfluramine@pharma-blue.com

AUTRES EXAMENS
A compléter au cours de la visite de suivi de 6 mois et 12 mois

Type d'examen	Résultat
ECG	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal, merci de préciser:
Radiographie thoracique:	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal, merci de préciser:

DECISION MEDICALE DE CONTINUER LE TRAITEMENT

Poursuite du traitement, selon l'avis du prescripteur : oui non

Avis d'un centre de référence pour la poursuite du traitement lors de la visite à 6 mois (joindre cet avis) : Favorable Défavorable

Le traitement par fenfluramine doit être poursuivi à la dose suivante : |__|__| mg/jour

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

Annexe B4: Fiche d'arrêt de traitement

Fenfluramine, 2,2 mg/ml, solution buvable
ATU de cohorte

Envoyer cette fiche par fax ou par email à :
Cellule ATU Fenfluramine
Fax : 33 (0)4 97 21 20 49
e-mail : atu-fenfluramine@pharma-blue.com

Annexe B4
Fiche d'arrêt de traitement

DATE DE LA VISITE: |_|_| |_|_| |_|_|_|_|

PATIENT

Initiales |_|_|_|_| (3 1ère lettres) **Prénom** |_|_|_| (2 1ère lettres) **N°** **ATU**
|_|_|_|_|

Date de naissance (MM/AA) |_|_| / |_|_| **Age :** |_|_|

Poids (kg) |_|_|_| Taille (cm) |_|_|_|_|

Date de début de traitement (jj/mm/aaaa) |_|_| |_|_| |_|_|_|_|

Dose journalière de fenfluramine (mg/jour) : |_|_|

Date d'arrêt du traitement : |_|_| |_|_| |_|_|_|_|

Raison(s) de l'arrêt :

- Décision du patient Date |_|_| |_|_| |_|_|_|_|
- Effet indésirable* Merci de préciser.....
- Manque d'efficacité Date |_|_| |_|_| |_|_|_|_|
- Perte de vue Date du dernier contact: |_|_| |_|_| |_|_|_|_|
- Décès : Date du décès: |_|_| |_|_| |_|_|_|_|
 - relié à la fenfluramine*
 - ou autre, merci de préciser.....
- Grossesse**
- Autre, merci de préciser.....

* Si oui, merci de remplir la fiche de recueil d'effets indésirables (Annexe B5) et de l'envoyer à la cellule ATU Fenfluramine, fax 04 97 21 20 49, email, atu-fenfluramine@pharma-blue.com

** Si oui, merci de remplir la fiche de déclaration de grossesse (Annexe B6) et de l'envoyer à la cellule ATU Fenfluramine, fax 04 97 21 20 49, email, atu-fenfluramine@pharma-blue.com

Nom du Médecin prescripteur :

Hôpital :
Service :
Tel :
Fax :
Adresse email :
Cachet et signature du Médecin :

Nom du Pharmacien :

Hôpital :
Service :
Tel :
Fax :
Adresse email :
Cachet et signature du Pharmacien :

Date :

Date :

Annexe B5: Fiche de déclaration d'effet indésirable

Fenfluramine, 2,2 mg/ml, solution buvable
ATU de cohorte

Envoyer cette fiche par fax ou par email à :
Cellule ATU Fenfluramine
Fax : 33 (0)4 97 21 20 49
e-mail : atu-fenfluramine@pharma-blue.com

Annexe B5
Fiche de déclaration d'effets
indésirables

PATIENT TRAITE

Initiales Nom |_|_|_| (3 1ères lettres) **Prénom** |_|_| (2 1ères lettres) **N° ATU** |_|_|_|_|

Date de naissance (MM/AA)* |_|_| / |_|_| Poids (kg) |_|_|_| Taille (cm) |_|_|_|

Age : |_|_|

Date de début de traitement (jj/mm/aaaa) |_|_| |_|_| |_|_|_|_|

*: traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Dravet, en association à d'autres médicaments antiépileptiques, à partir de l'âge de 2 ans, après avis d'un centre de référence dans la prise en charge des épilepsies rares. Le traitement ne peut pas être initié de novo chez l'adulte.

Antécédents du patient/facteurs ayant pu favoriser la survenue de l'effet indésirable

Description	Date de début jj-mmm-aaaa	Date de fin jj-mmm-aaaa	En cours au moment de la survenue de l'effet indésirable ?
_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

Informations sur le traitement par la fenfluramine

Posologie	Numéro de lot	Date de début du traitement	Action prise et date	Régression de / des EI(s) ?	Réintroduction du produit	Date de l'arrêt définitif après réintroduction (si applicable)
		jj - mmm - aaaa	<input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> Interruption le __/__/__ <input type="checkbox"/> Arrêt le __/__/__ <input type="checkbox"/> Réduction le __/__/__	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> inconnue <input type="checkbox"/> Non applicable	<input type="checkbox"/> Non applicable <input type="checkbox"/> inconnue <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui Si oui récurrence de/des EI	_____ jj - mmm - aaaa <input type="checkbox"/> Non applicable

			<input type="checkbox"/> Augmentation le __/__/__ <input type="checkbox"/> Aucune		<input type="checkbox"/> inconnue <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui	
Autre médicament suspect						
Posologie	Numéro de lot	Date de début du traitement	Action prise et date	Régression de / des EI(s) ?	Réintroduction du produit	Date de l'arrêt définitif après réintroduction (si applicable)
		____ - ____ - ____ jj - mmm - aaaa	<input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> Interruption le __/__/__ <input type="checkbox"/> Arrêt le __/__/__ <input type="checkbox"/> Réduction le __/__/__ <input type="checkbox"/> Augmentation le __/__/__ <input type="checkbox"/> Aucune	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> inconnue <input type="checkbox"/> Non applicable	<input type="checkbox"/> Non applicable <input type="checkbox"/> inconnue <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui Si oui récursive de/des EI <input type="checkbox"/> inconnue <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui	____ - ____ - ____ jj - mmm - aaaa <input type="checkbox"/> Non applicable
Traitement(s) de l'effet indésirable						
Voie d'administration	Nom	Posologie	Date de début	Date de fin	Indication	
Médicaments concomitants (excluant les traitements de l'effet indésirable) <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> inconnu						
Voie d'administration	Nom	Posologie	Début d'utilisation	Fin d'utilisation	Indication	
Examens et tests complémentaires <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> inconnu						
Type	Date	Résultats avec unités	Normale basse	Normale haute		
	jj-mmm-aaaa					

_____ _____ _____				
-------------------------	--	--	--	--

Annexe B6 : Fiche de signalement de grossesse

Fenfluramine, 2,2 mg/ml, solution buvable
ATU de cohorte

Envoyer cette fiche par fax ou par email à :
Cellule ATU Fenfluramine
Fax : 33 (0)4 97 21 20 49
e-mail : atu-fenfluramine@pharma-blue.com

Annexe B6
Fiche de signalement de
grossesse

Détails sur la patiente

Nom (1ère initiale) : _____ Prénom (1ère initiale) : _____ Sexe M F N° patient ATU : _____
Date de naissance : _____ ou âge _____ ans ou groupe d'âge Poids: _____ kg Taille: _____ cm
nnmm - aaaa

Date des dernières règles : _____ Date du début de la grossesse: _____
jj - mmmm - aaaa jj - mmmm - aaaa
Age échographique : SA* Date de l'échographie: _____
jj - mmmm - aaaa
Grossesse multiple : non oui → préciser:
Date prévue de l'accouchement : _____
jj - mmm - aaaa

Antécédents médicaux & gynécologiques de la mère

Antécédents médicaux

Diabète NC** non oui
Hypertension artérielle NC** non oui
Épilepsie NC** non oui
Maladie psychiatrique NC** non oui → préciser _____
Hépatite virale NC** non oui → préciser _____
Immunisation contre la toxoplasmose NC** non oui
Immunisation contre la rubéole NC** non oui

Facteurs de risque

Tabac NC** non oui
Alcool NC** non oui
Toxicomanie NC** non oui

Antécédents gynécologiques

Contraception NC** non oui
Nombre de grossesses précédentes : _____
Nombre de fausses couches spontanées : _____
Nombre de grossesses extra-utérines : _____
Nombre d'interruptions volontaires de grossesse : _____ → motif: _____
Nombre d'interruptions thérapeutiques de grossesse : _____ → motif: _____
Nombre d'enfants vivants normaux : _____
Nombre d'enfants vivants présentant une anomalie : _____

Antécédents familiaux

Malformations NC** non oui → préciser: _____

Enfants décédés en bas âge NC** non oui → préciser: _____

Retard psychomoteur NC** non oui → préciser: _____

Consanguinité NC** non oui → préciser: _____

Maladies héréditaires NC** non oui → préciser: _____

Informations sur le père

Date de naissance : _____ ou âge _____ ans
jj - mmm - aaaa

Antécédents / traitements significatifs non oui → préciser : _____

Déroulement de la grossesse

Pathologie(s) au cours de la grossesse

Hypertension artérielle	<input type="checkbox"/> NC** <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui → préciser: _____	guérison <input type="checkbox"/> NC** <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui
Diabète	<input type="checkbox"/> NC** <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui → préciser: _____	guérison <input type="checkbox"/> NC** <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui
Infection	<input type="checkbox"/> NC** <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui → préciser: _____	guérison <input type="checkbox"/> NC** <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui
Autre	<input type="checkbox"/> NC** <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui → préciser: _____	guérison <input type="checkbox"/> NC** <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui

Exposition(s) durant la grossesse

Tabac NC** non oui → cigarettes par jour: _____

Alcool NC** non oui → verres par jour: _____

Toxicomanie NC** non oui → préciser: _____

Autre NC** non oui → préciser: _____

Médicaments reçus par la mère au cours de la grossesse

Nom du médicament	Lot(s) #	Date de début <small>jj - mmm - aaaa</small>	Date de fin <small>jj - mmm - aaaa</small>	Dosage quotidien	Voie	Indication	Moment de l'exposition (avant conception; 1er, 2ème ou 3ème trimestre)
Fenfluramine						Syndrome de Dravet	

Accouchement et nouveau né

Grossesse menée à terme : oui non

Si non : interruption volontaire : Date : _____ , Terme : _____ SA*
jj - mmm - aaaa

interruption thérapeutique : Date : _____ , Terme : _____ SA*
motif : _____

fausse couche : Date : _____ , Terme : _____ SA*

grossesse extra-utérine

Si oui : date de l'accouchement : _____ , Terme : _____ SA*

Accouchement normal : oui non

Si non : préciser: _____

Nouveau-né en vie oui non

Si non : cause du décès : _____

Si oui : Sexe : F M Poids: _____ kg Taille: _____ cm

Scores Apgar : 1mn: _____ 5mn: _____

Anomalies congénitales : non oui → préciser: _____

Pathologie néonatale : non oui → préciser: _____

Commentaires

Identification du notificateur

Nom :

Prénom :

Spécialité :

Adresse :

Signature

Date:

*SA: semaines d'aménorrhée

**NC: Non Communiqué