

ATU DE COHORTE

PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE ET DE RECUEIL D'INFORMATIONS

Dupixent 200 mg, solution injectable en seringue préremplie.

Dupixent 300 mg, solution injectable en seringue préremplie.

dupilumab

Mars 2020 - Version 1

<p>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)</p> <p>ATU</p> <p>143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex</p> <p>Courriel : atuinfhep@ansm.sante.fr</p>	<p>Titulaire de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation de Cohorte</p> <p>Sanofi-Aventis France 82, avenue Raspail 94250 Gentilly</p> <p>DIMS Tél (service & appels gratuits) : e-mail : FR-ATU-INFOMED@sanofi.com Métropole : 0 800 50 01 48 DROM-COM : 0800 626 626 Fax : 01 57 63 36 89</p>
--	---

1	INTRODUCTION	3
1.1	Le médicament	3
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	6
2.1.3	Arrêt de traitement	7
2.2	Rôle du pharmacien d'établissement de santé	7
2.3	Rôle de Sanofi-Aventis France	8
3	PHARMACOVIGILANCE	8
3.1	Rôle des professionnels de santé	8
3.1.1	Qui déclare ?	8
3.1.2	Que déclarer ?	8
3.1.3	Quand déclarer ?	8
3.1.4	Comment et à qui déclarer ?	8
3.2	Rôle des patients et/ou des associations de patients	8
3.3	Rôle de Sanofi-Aventis France	9
3.3.1	Transmission des rapports périodiques de synthèse à l'ANSM	9
3.4	Rôle de l'ANSM	9
3.5	Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national	9

Annexes

1 INTRODUCTION

1.1 Le médicament

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a accordé le 27/03/2020, une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) dite "de cohorte" [article L 5121-12 I - 1° du Code de la santé publique] au laboratoire Sanofi-Aventis France pour DUPIXENT 200 mg solution injectable en seringue préremplie et DUPIXENT 300 mg solution injectable en seringue préremplie (dupilumab), dans l'indication suivante :

« *DUPIXENT est indiqué pour le traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant (6 à 11 ans) qui nécessite un traitement systémique, en cas de contre-indication, d'échec ou d'intolérance aux traitements conventionnels* ».

Le dupilumab est un anticorps monoclonal recombinant humain de type IgG4 qui inhibe la signalisation de l'interleukine-4 et l'interleukine-13 en se liant spécifiquement à la sous-unité alpha du récepteur de l'IL-4 commune aux complexes récepteurs de l'IL-4 et de l'IL-13. Le dupilumab inhibe la signalisation de l'IL-4 via le récepteur de type I (IL-4R α / γ c), et la signalisation de l'IL-4 et de l'IL-13 via le récepteur de type II (IL-4R α /IL-13R α).

L'IL-4 et l'IL-13 sont des cytokines clés de type 2 (notamment Th2) impliquées dans la dermatite atopique.

En bloquant l'action de ces deux interleukines, DUPIXENT, dont la substance active est le dupilumab, améliore l'état de la peau et diminue les démangeaisons.

Dans une étude de phase 3 contrôlée randomisée versus placebo évaluant l'efficacité et la tolérance de DUPIXENT en association avec des dermocorticoïdes chez des enfants dans la dermatite atopique sévère, les résultats étaient comparables à ceux observés chez des adultes et des adolescents traités pour une dermatite atopique modérée à sévère.

A 16 semaines de traitement les résultats des co-critères primaires sont les suivants :

- 33 % (Dupilumab 300 mg toutes les 4 semaines) et 30% (Dupilumab 100mg/200mg toutes les 2 semaines) de patients blanchis ou quasiment blanchis (IGA 0 ou 1) *versus* 11% dans le groupe placebo ($p < 0,0001$ et $p = 0,0004$, respectivement),
- 70% (Dupilumab 300 mg toutes les 4 semaines) et 67% (Dupilumab 100mg/200mg toutes les 2 semaines) de patients présentant une amélioration de 75% des signes cliniques (score EASI-75) *versus* 27% dans le groupe placebo ($p < 0,0001$).

Sur les 16 semaines de traitement, le taux d'événements indésirables était de 65% dans le groupe dupilumab 300 mg toutes les quatre semaines, 67% pour dupilumab 100/200 mg toutes deux semaines et 73% dans le groupe placebo.

Les événements indésirables les plus observés dans les groupes dupilumab étaient :

- conjonctivite (7% pour dupilumab 300 mg toutes les 4 semaines, 14% pour dupilumab 100/200 mg toutes les deux semaines et 4% dans le groupe placebo),
- rhinopharyngite (13% pour dupilumab 300 mg toutes les 4 semaines, 7% pour dupilumab 100/200 mg toutes les deux semaines et 7% dans le groupe placebo)
- réactions au site d'injection (10% pour dupilumab 300 mg toutes les 4 semaines, 11% pour dupilumab toutes les deux semaines et 6% dans le groupe placebo).

Les données de tolérance issues de l'étude pivot ont montré que dupilumab présente un profil de tolérance à 16 semaines conforme à celui déjà connu chez l'adulte et l'adolescent (plus de 7000 patients de 12 ans et plus à travers 30 essais cliniques). La majorité des effets indésirables rapportés était d'intensité légère à modérée.

Aucun patient n'a présenté d'événement indésirable (EI) grave lié au traitement pendant la période de traitement de 16 semaines ou au cours de la période de suivi et aucun arrêt prématuré du traitement lié à un EI n'a été rapporté chez les patients traités par dupilumab. Enfin, aucun décès n'a été rapporté pendant l'étude.

DUPIXENT 300 mg, solution injectable en seringue préremplie dispose d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) :

- depuis le 26 septembre 2017 pour l'indication « traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte qui nécessite un traitement systémique »,
- depuis le 6 mai 2019 pour l'indication « traitement de fond additionnel de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2, caractérisée par des éosinophiles sanguins élevés et/ou une fraction de monoxyde d'azote expiré (FeNO) élevée, chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus qui sont insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés à dose élevée associées à un autre traitement de fond de l'asthme »,
- depuis le 1^{er} août 2019 pour l'indication « traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent âgé de 12 à 17 ans qui nécessite un traitement systémique »
- et depuis le 24 octobre 2019 pour l'indication « traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez

les adultes présentant une polypose naso-sinusienne sévère insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes systémiques et/ou la chirurgie ».

DUPIXENT 200 mg, solution injectable en seringue préremplie dispose d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) :

- depuis le 6 mai 2019 pour l'indication « traitement de fond additionnel de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2, caractérisée par des éosinophiles sanguins élevés et/ou une fraction de monoxyde d'azote expiré (FeNO) élevée, chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus qui sont insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés à dose élevée associées à un autre traitement de fond de l'asthme »
- et depuis le 1er août 2019 pour l'indication « traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adolescent âgé de 12 à 17 ans qui nécessite un traitement systémique ».

En revanche, ces spécialités pharmaceutiques ne disposent pas à ce jour d'une approbation pour le traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant âgé de 6 à 11 ans qui nécessite un traitement systémique, ni en Europe, ni aux Etats-Unis. Sur la base des résultats de l'étude pivotale chez des patients âgés de 6 à 11 ans, une demande d'extension d'indication a été déposée le 15 janvier 2020 auprès de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) via une procédure centralisée et est en cours d'évaluation. Aux Etats Unis, la FDA a accordé un examen prioritaire à Dupixent pour cette extension d'indication et sa décision est attendue le 26 mai 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 avant son AMM ou une extension d'AMM dans une indication précise 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'extension d'indication. 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 encore d'une autorisation de mise sur le marché en France dans le traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant, 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, établi par l'ANSM en concertation avec le laboratoire Sanofi-Aventis France.

Le protocole permet :

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

Le laboratoire Sanofi-Aventis France 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 de pharmacovigilance disponibles.

Un résumé de ce rapport, validé par l'ANSM, est transmis par le laboratoire Sanofi-Aventis France 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 DUPIXENT 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 le laboratoire Sanofi-Aventis France à chacun des médecins prescripteurs et pharmaciens d'établissements de santé qui en fait la demande ainsi qu'aux CRPV et aux CAP. Il est, par ailleurs, disponible sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr - rubrique ATU).

1.3 Information des patients

Préalablement à la mise en route du traitement, chaque patient, son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée, doit être informé par le prescripteur sur le médicament et sur les modalités de la procédure de mise à disposition exceptionnelle et de déclaration des effets indésirables. Une note d'information destinée au patient (cf. Annexe A) lui sera 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 ce médicament est assorti d'une notice d'information destinée aux patients spécifique de l'ATU.

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 (disponible sur le site Internet de l'ANSM www.ansm.sante.fr - rubrique ATU) notamment indications et contre-indications ainsi que l'information et le suivi prospectif des patients traités.

Indication :

Dupixent est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant (6 à 11 ans) qui nécessite un traitement systémique, en cas de contre-indication, d'échec ou d'intolérance aux traitements conventionnels.

Posologie :

Le schéma posologique recommandé de DUPIXENT pour les enfants âgés de 6 à 11 ans est détaillé dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Schéma posologique de DUPIXENT par administration sous-cutanée chez les enfants âgés de 6 à 11 ans atteints de dermatite atopique

Poids corporel du patient	Dose initiale	Doses suivantes
≥15 kg et < 30 kg	600 mg (deux injections de 300 mg)	300 mg toutes les 4 semaines
≥ 30 et < 60 kg	400 mg (deux injections de 200 mg)	200 mg toutes les 2 semaines
≥ 60 kg	600 mg (deux injections de 300 mg)	300 mg toutes les 2 semaines

DUPIXENT peut être utilisé avec ou sans corticothérapie locale. Il est possible d'utiliser des inhibiteurs topiques de la calcineurine, mais ils doivent être réservés aux zones sensibles, telles que le visage, le cou, et les zones intertrigineuses ou les parties génitales.

En cas d'oubli d'une dose, l'administrer le plus tôt possible. Ensuite, reprendre le schéma d'administration habituel.

L'arrêt du traitement devra être envisagé chez les patients qui ne présentent aucune réponse après 16 semaines de traitement. Certains patients présentant initialement une réponse partielle peuvent bénéficier d'une amélioration en poursuivant le traitement après 16 semaines.

La sécurité et l'efficacité du DUPIXENT chez les enfants âgés de moins de 6 ans et pesant moins de 15 kg n'ont pas été établies.

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

Dans le cadre de l'ATU, DUPIXENT 200 mg, solution injectable en seringue préremplie et DUPIXENT 300 mg, solution injectable en seringue préremplie, sont soumis à prescription hospitalière. La prescription est réservée aux spécialistes en dermatologie en médecine interne et en pédiatrie.

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

La première injection doit être réalisée dans un établissement hospitalier.

2.1 Rôle du médecin hospitalier prescripteur

2.1.1 Formalités avant tout traitement

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

- Prendre connaissance du PUT,
- Vérifier l'indication de l'ATU de cohorte,
- Vérifier l'absence de contre-indication,
- Compléter la fiche de demande d'accès au traitement et la transmettre au pharmacien de son établissement qui la valide et l'envoie à Sanofi-Aventis France.

➤ Après avoir pris connaissance de la demande, Sanofi-Aventis France envoie, pour chaque patient, un accord d'accès au traitement 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 est établi comme suit :

Visites et examens	Visite de demande de traitement	Visites de suivi	Arrêt de traitement
Examen clinique	X	X	X
Information sur le traitement par Dupixent	X		
Documents à compléter et à remettre			
Fiche de demande d'accès au traitement	X		
Remise de la note d'information au patient et du formulaire patient de signalement des effets indésirables	X		
Fiche de suivi de traitement		X	X
Déclaration des effets indésirables, le cas échéant		X	X
Fiche d'arrêt de traitement, le cas échéant			X

2.1.2.1 Visite J0 de début de traitement

Après avoir obtenu de Sanofi-Aventis France 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, le médecin :

- Confirme l'absence de contre-indication au traitement depuis la demande d'accès 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),
- 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,
- Établit une ordonnance de DUPIXENT 200 mg ou de DUPIXENT 300 mg en fonction du poids du patient,
- Informe, si possible, le médecin traitant du patient,
- Remplit la fiche d'initiation de traitement (cf. Annexe B 1) et la transmet au pharmacien de l'établissement qui l'envoie à Sanofi-Aventis France.

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 et déclare immédiatement tout effet indésirable au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont il dépend ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé : www.signalement-sante.gouv.fr. en précisant le nom du produit en ATU et le n° d'ATU, le cas échéant,
- Établit une ordonnance de DUPIXENT à la posologie adaptée
- Remplit la fiche de visite de suivi correspondante (Annexe B2),
- Remplit la fiche d'arrêt de traitement (Annexe B3), le cas échéant.

Un exemplaire de chaque fiche est envoyé systématiquement et sans délai au pharmacien de l'établissement de santé pour transmission à Sanofi-Aventis France.

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 B3). Il y sera précisé la raison de l'arrêt.

- Si l'arrêt de traitement est lié à la survenue d'un effet indésirable, le professionnel de santé déclare immédiatement tout effet indésirable au CRPV dont il dépend ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé : www.signalement-sante.gouv.fr, en précisant le nom du produit en ATU et le n° d'ATU.
- Ces fiches sont adressées sans délai à Sanofi-Aventis France.

2.2 Rôle du pharmacien d'établissement de santé

Le pharmacien envoie systématiquement 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 Sanofi-Aventis France.

Après avoir reçu de Sanofi-Aventis France l'avis favorable, le pharmacien peut dispenser sur ordonnance le médicament.

Le pharmacien assure une dispensation mensuelle de DUPIXENT, sur prescription du médecin.

Le pharmacien déclare immédiatement tout effet indésirable au CRPV dont il dépend ou via le portail de

signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé : www.signalement-sante.gouv.fr, en précisant le nom du produit en ATU et le n° d'ATU.

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

2.3 Rôle de Sanofi-Aventis France

Sanofi-Aventis France :

- Fournit un exemplaire de ce protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations 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 pour DUPIXENT, 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 des contre-indications),
- Adresse 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 ainsi que le numéro d'ATU attribué au patient,
- Honore dès réception, les commandes émanant du pharmacien de l'établissement,
- Collecte toutes les informations recueillies dans le cadre du PUT et respecte les obligations réglementaires de pharmacovigilance décrites au chapitre 3,
- Partage les informations de pharmacovigilance avec le CRPV chargé du suivi national,
- Analyse toutes les informations recueillies et transmet les rapports de synthèse à l'ANSM ainsi qu'au CRPV chargé du suivi national,
- Rédige un résumé de ces rapports et le diffuse, après validation par l'ANSM aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé concernés 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 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

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 ?

Pour tout effet indésirable, situation particulière, la déclaration se fait au CRPV dont le professionnel de santé dépend ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé : www.signalement-sante.gouv.fr, et en précisant notamment la dénomination de la spécialité en ATU ainsi que le numéro de l'ATU attribué.

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,
- Les cas d'abus, de mésusage, de pharmacodépendance, d'erreurs médicamenteuses et de surdosages.

Comment déclarer ?

Le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.signalement-sante.gouv.fr

3.3 Rôle de Sanofi-Aventis France

3.3.1 Transmission des rapports périodiques de synthèse à l'ANSM

Sanofi-Aventis France établit des rapports de synthèse tous les 6 mois comprenant la description des modalités d'utilisation du médicament en ATU, 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.

Ces rapports de synthèse accompagnés d'un projet de résumé sont transmis par Sanofi-Aventis France à l'ANSM par courrier et par courriel (atu@ansm.sante.fr) et au CRPV en charge du suivi national (cf 3.5).

Après validation par l'ANSM, Sanofi-Aventis France transmet le résumé de ces rapports 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 Sanofi-Aventis France 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 Sanofi-Aventis France de tout effet indésirable grave qui lui aurait été notifié ou déclaré directement ;
- valide le résumé des rapports périodiques de synthèse établi par Sanofi-Aventis France 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 Cochin est désigné responsable du suivi national des effets indésirables rapportés avec DUPIXENT dans le cadre de l'ATU.

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

Il peut demander à Sanofi-Aventis France de lui fournir toute information complémentaire nécessaire à l'évaluation.

ANNEXES

Annexe A : Note d'information destinée au patient

Annexe B : Fiches de suivi médical :

- Annexe B1 : Fiche de demande d'accès au traitement
- Annexe B2 : Fiche de suivi
- Annexe B3 : Fiche d'arrêt de traitement

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 de Dupixent

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE Dupixent 200 mg, solution injectable en seringue préremplie Dupixent 300 mg, solution injectable en seringue préremplie

Votre médecin vous a proposé un traitement par DUPIXENT.

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 DUPIXENT (notice destinée au patient)

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

Dupixent 200 mg, solution injectable en seringue préremplie et Dupixent 300 mg, solution injectable en seringue préremplie sont disponibles 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 27/03/2020. Il s'agit d'un dispositif qui permet la mise à disposition précoce en France d'un médicament ne disposant pas d'Autorisation dans l'indication pour laquelle vous allez être traité. La sécurité et l'efficacité de DUPIXENT dans la maladie dont vous souffrez sont d'ores et déjà fortement présumées, sur la base de données évaluées chez des enfants de 6 à 11 ans.

Dupixent solution injectable en seringue préremplie dispose déjà d'une Autorisation de Mise sur le Marché pour le « traitement de la dermatite atopique modérée à sévère pour les adultes et les adolescents âgés de 12 à 17 ans qui nécessitent un traitement systémique.

Cependant, ce médicament n'ayant pas encore d'Autorisation *pour le traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant (6 à 11 ans) qui nécessite un traitement systémique* en France, son utilisation dans le cadre de l'ATU est soumise à une procédure de surveillance étroite par l'ANSM portant notamment sur les effets indésirables qu'il peut provoquer.

L'utilisation du médicament et la surveillance de tous les patients traités se fait en conformité avec le Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT) validé par l'ANSM. Des données concernant tous les patients traités seront collectées et transmises 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). Celui-ci ne comporte aucune donnée personnelle.

Confidentialité

Votre médecin devra remplir des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur la sécurité d'emploi de Dupixent 200 mg, solution injectable en seringue préremplie et Dupixent 300 mg, solution injectable en seringue préremplie lors de votre traitement.

Toutes ces informations confidentielles seront transmises à Sanofi-Aventis France 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 assure une surveillance nationale de l'utilisation de DUPIXENT avec l'aide du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Cochin (Paris) en charge du suivi national.

En application du règlement général sur la protection des données (RGPD) du 25 mai 2018 et la loi française n°2018-493 du 20 juin 2018 : les fichiers informatiques de cette Autorisation Temporaire d'Utilisation sont conformes aux requis de l'autorisation unique éditée par la CNIL (Commission nationale de l'informatique et des libertés).

Vous disposerez d'un droit d'accès et de rectification de vos données personnelles à tout moment au cours de la recherche. De plus, vous disposerez également d'un droit de limitation du traitement de vos informations, par exemple dans le cas où vous contestez l'exactitude de vos données. Ces droits s'exercent soit directement auprès du médecin-investigateur, soit par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix.

Le règlement européen sur la protection des données personnelles (RGPD) mentionne également le droit à la

portabilité et les droits d'effacement et d'opposition à leur traitement. Ces droits peuvent ne pas être appliqués, notamment les droits d'effacement et d'opposition, s'ils sont susceptibles de compromettre la réalisation et l'objectif de la recherche.

Vous pouvez exercer vos droits auprès de votre médecin qui vous suit dans le cadre de l'ATU et qui connaît votre identité ou contacter le Délégué à la protection des données du titulaire d'Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte qui est Sanofi-Aventis France à l'adresse suivante : 82 Avenue Raspail, 94259 Gentilly, privacy-office-france@sanofi.com.

Le délégué à la protection des données est en charge de s'assurer que les données personnelles sont bien protégées et utilisées comme attendu.

Si vous aviez connaissance d'une violation du RGPD concernant le traitement de vos données personnelles, vous pourrez le signaler via une réclamation à l'autorité française de protection des données personnelles (la CNIL) - <https://www.cnil.fr>.

En tant que promoteur, le responsable de la confidentialité et de la sécurité des données est le laboratoire Sanofi, représenté par son représentant légal en exercice. Le traitement de vos données codées par le promoteur et ses sous-traitants est nécessaire pour le déroulement de l'ATU, aux fins des intérêts légitimes poursuivis par le responsable du traitement ; ce traitement est effectué conformément aux réglementations applicables aux recherches.

Les données recueillies dans le cadre de cette Autorisation Temporaire d'Utilisation seront conservées durant 25 ans.

2) Informations sur Dupixent 200 mg et 300mg, solution injectable en seringue préremplie (notice destinée aux patients)

Vous trouverez deux notices destinées aux patients. Une notice dans le cadre de l'autorisation initiale, qui concerne une autre indication que la vôtre, est présente à l'intérieur de chaque boîte du médicament.

Une seconde notice ATU, spécifique à votre situation est jointe à chaque boîte du médicament. C'est cette dernière notice que vous devez lire car elle contient des informations importantes pour votre traitement et vous devez la montrer à tous les médecins que vous pouvez être amené à consulter.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

ANNEXES B : FICHES DE SUIVI MEDICAL

Annexe B1 : Fiche de demande d'accès au traitement

Annexe B2 : Fiches de suivi de traitement

Annexe B3 : Fiche d'arrêt de traitement

B1 - FICHE DE DEMANDE D'ACCÈS AU TRAITEMENT

ATUc DUPIXENT	Nom du Patient __ __ __	Prénom du Patient __ __	Numéro d'ATUc : (à compléter par Sanofi-aventis France)
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--

Date de visite : |__|__| |__|__| 20|__|__|

Identification du patient

Date de Naissance : |__|__| |__|__| 20|__|__| Poids : |__|__|__|kg Sexe M F

Situation clinique

Dermatite atopique sévère Oui Non Date du diagnostic : |__|__| |__|__| |__|__|__|

Score d'évaluation globale de la sévérité (SCORAD) : - à la date de la visite : |__|__|__|
- valeur maximale au cours des 6 derniers mois : |__|__|__|

Préciser si le patient est encore sous traitement lorsque le SCORAD est réalisé : Oui Non

Confirmez-vous qu'il n'y a pas d'alternative thérapeutique appropriée ? Oui Non

Confirmez-vous que le patient n'est pas éligible dans un essai clinique actuellement en cours ? Oui Non

Traitement par Dupilumab : posologie envisagée en fonction du poids :

Dose de charge : 600 mg (deux injections de 300 mg)
 400 mg (deux injections de 200 mg)

Dose d'entretien : 300 mg toutes les 4 semaines
 200 mg toutes les 2 semaines
 300 mg toutes les 2 semaines

Traitements antérieurs de la dermatite atopique

NOM	Date de début	Date d'arrêt	Motif d'arrêt

Traitements concomitants oui non Si oui, remplir le tableau ci-dessous

NOM	Posologie	Date de début	Indication

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

Merci de bien vouloir adresser la fiche de demande à la DIMS de Sanofi-Aventis France par e-mail : FR-ATU-INFOMED@sanofi.com ou Fax : 01 57 63 36 89

B2 : Fiche de suivi de traitement

ATUc DUIXENT	Nom du Patient __ __ __	Prénom du Patient __ __	Numéro d'ATUc :
-------------------------	--------------------------	--------------------------	-----------------

Date de visite : |__|__| |__|__| 20|__|__|

Situation clinique

- Amélioration clinique depuis la visite précédente : Oui Non préciser :
.....
.....
- Le patient a-t-il présenté un effet indésirable (l'EI) ? Oui Non Si oui, préciser l'EI :
.....
.....
- Si oui, l'avez-vous déclaré au CRPV dont vous dépendez ou via le portail de signalement selon les modalités décrites ci-dessous ? Oui Non

Traitements concomitants (si différent de la visite précédente)

NOM	Posologie	Date de début (Mois/année)	Indication

Traitement prescrit

Date de première administration du traitement : |__|__| |__|__| 20|__|__|

Le traitement a-t-il été **interrompu depuis la dernière visite** ? Oui* Non

*motif :

Date d'arrêt : |__|__| |__|__| 20|__|__|

Date de reprise : |__|__| |__|__| 20|__|__|

Le traitement a-t-il été interrompu à cause d'un effet indésirable ? Non Oui**

Si oui, L'avez-vous déclaré au CRPV dont vous dépendez ou via le portail de signalement selon les modalités décrites ci-dessous ? Oui Non

**Si arrêt définitif, remplir la fiche d'arrêt de traitement

En cas de survenue d'effet indésirable depuis l'initiation du traitement, merci de faire la déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé : www.signalement-sante.gouv.fr en précisant le nom du produit en ATU et le n° d'ATU

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

Merci de bien vouloir adresser la fiche de demande à la DIMS de Sanofi-Aventis France par e-mail : FR-ATU-INFOMED@sanofi.com ou Fax : 01 57 63 36 89

B3 : Fiche d'arrêt de traitement

ATUc DUPIXENT	Nom du Patient __ __ __	Prénom du Patient __ __	Numéro d'ATUc
--------------------------	--------------------------	--------------------------	---------------

Date de visite : |__|__| |__|__| 20|__|__|

Date de la première administration : |__| |__| |__| |__| |__| |__| |__| |__| |__| |__|

Date de la dernière administration : |__| |__| |__| |__| |__| |__| |__| |__| |__| |__| |__|

- Posologie au moment de l'arrêt :
- 300 mg toutes les 4 semaines
 - 400 mg toutes les 2 semaines
 - 300 mg toutes les 2 semaines

Motif de l'arrêt du traitement :

- Effet indésirable*.
 - * L'avez-vous déclaré au CRPV dont vous dépendez ou via le portail de signalement selon les modalités décrites ci-dessous ? Oui Non
- Effet thérapeutique non satisfaisant
- Souhait du patient d'interrompre le traitement
- Patient perdu de vue
 - Date du dernier contact avec le patient : |__|__| |__|__| 20|__|__|
- Décès
 - Date du décès : |__|__| |__|__| 20|__|__|
- Autre raison :
.....

*En cas de survenue d'effet indésirable depuis l'initiation du traitement, merci de faire la déclaration au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé : www.signalement-sante.gouv.fr en précisant le nom du produit en ATU et le n° d'ATU

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

Merci de bien vouloir adresser la fiche de demande à la DIMS de Sanofi-Aventis France par e-mail : FR-ATU-INFOMED@sanofi.com ou Fax : 01 57 63 36 89