

ATU DE COHORTE

PROTOCOLE D'UTILISATION THÉRAPEUTIQUE ET DE RECUEIL D'INFORMATIONS

REMDESIVIR

Date : Juillet 2020

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ATU 143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex E-mail : atuinfhep@ansm.sante.fr	Titulaire de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation de Cohorte Gilead Sciences SAS 65, quai Georges Gorse 92100 Boulogne-Billancourt
	Cellule ATU REMDESIVIR Adresse e-mail : atu-remdesivir@euraxipharma.fr Téléphone (numéro vert) : 0801 902 593 Fax-in mail : 02 46 99 03 85

1	INTRODUCTION	3
1.1	Le médicament	3
1.2	Autorisation temporaire d'utilisation	3
1.2.1	Généralités	3
1.2.2	Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT)	3
1.1	Information des patients	4
2	MODALITÉS PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DÉLIVRANCE DU MÉDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS	5
2.1	Rôle du médecin hospitalier prescripteur	6
2.1.1	Formalités avant tout traitement	6
2.1.1	Information et suivi médical des patients	6
2.1	Rôle du pharmacien d'établissement de santé	8
2.2	Rôle de GILEAD SCIENCES SAS	9
3	PHARMACOVIGILANCE	9
3.1	Rôle des professionnels de santé	9
3.2	Rôle des patients et/ou des associations de patients	10
3.3	Rôle de GILEAD SCIENCES SAS	10
3.4	Rôle de l'ANSM	11
3.5	Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national	11
	Annexe C : Fiche de demande de protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations	17
	Annexe D : Fiches de suivi médical	19

1 INTRODUCTION

1.1 Le médicament

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a accordé le 02/07/2020, une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) dite « de cohorte » [article L 5121-12 I - 1° du Code de la santé publique] à :

REMDESIVIR 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

REMDESIVIR 100 mg solution à diluer pour perfusion

Cette ATU est octroyée en cohérence avec l'opinion favorable du CHMP le 25 juin 2020 sachant que chaque demande d'utilisation du Remdesivir doit avoir fait l'objet d'un avis collégial au regard des limites de la démonstration clinique qui justifient notamment que l'octroi de l'AMM soit conditionnel.

L'indication de l'ATU de cohorte est la suivante :

Le remdesivir est indiqué pour le traitement de la maladie COVID-19 chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) ayant une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie (voir rubrique 5.1).

Au vu des limites de la démonstration clinique en termes d'efficacité (voir rubrique 5.1) et de sécurité, toute initiation de traitement doit faire l'objet au préalable d'un avis collégial.

L'ATUc et l'AMM de ce produit repose sur les données cliniques issues de l'étude ACTT-1 promue par le NIAID et qui a fait l'objet d'une publication (Beigel JH et coll. « Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report » 22 May 2020, NEJM, May 22, 2020, at NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764).

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 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 au niveau européen.
- 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, établi par l'ANSM en concertation avec le laboratoire GILEAD SCIENCES SAS. Le protocole décrit :

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

Le laboratoire GILEAD SCIENCES SAS a l'obligation de transmettre à l'ANSM, tous les deux mois, un rapport de synthèse sur cette ATU comportant l'ensemble des données recueillies, notamment :

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

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

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.

Un exemplaire de ce protocole est remis par la firme à chacun des médecins prescripteurs et pharmaciens d'établissement 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)

1.2.3 Information des patients

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

2 MODALITÉS PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DÉLIVRANCE DU MÉDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS

L'Autorisation Temporaire d'Utilisation implique le strict respect des mentions définies dans le résumé des caractéristiques du produit (Annexe A) notamment indications et contre-indications ainsi que l'information et le suivi prospectif des patients traités.

Indication de l'ATU de cohorte :

Le remdesivir est indiqué pour le traitement de la maladie COVID-19 chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) ayant une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie (voir rubrique 5.1).

Au vu des limites de la démonstration clinique en termes d'efficacité (voir rubrique 5.1) et de sécurité, toute initiation de traitement doit faire l'objet au préalable d'un avis collégial.

Dans le cadre de l'ATU de cohorte, le remdesivir est réservé à l'usage hospitalier.

Ce médicament nécessite une surveillance particulière pendant le traitement : Les précautions d'emploi et mises en garde telle que mentionnées dans le Résumé des Caractéristiques du produit sont rappelées ci-après.

Réactions d'hypersensibilité, incluant les réactions liées à la perfusion et les réactions anaphylactiques

Des réactions d'hypersensibilité incluant des réactions liées à la perfusion et des réactions anaphylactiques, ont été observées pendant et au décours de l'administration du remdesivir. Les signes et symptômes peuvent comprendre hypotension, hypertension, tachycardie, bradycardie, hypoxie, fièvre, dyspnée, respiration sifflante, angioedème, éruption cutanée, nausées, vomissements, diaphorèse et frissonnements. Un débit de perfusion plus lent, avec une durée de perfusion maximale de 120 minutes peut être utilisé pour potentiellement prévenir ces signes et symptômes. Si des signes et symptômes d'une réaction d'hypersensibilité cliniquement significative apparaissent, arrêter immédiatement l'administration du remdesivir et initier un traitement approprié.

Élévations des transaminases

Des élévations des transaminases ont été observées dans les essais cliniques portant sur le remdesivir, y compris chez des volontaires sains et des patients atteints de COVID-19. La fonction hépatique doit être déterminée chez tous les patients avant de débuter le remdesivir et faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement. Aucune étude clinique portant sur le remdesivir n'a été menée chez les patients ayant une insuffisance hépatique. Chez les patients ayant une insuffisance hépatique, le remdesivir doit uniquement être utilisé si le bénéfice possible l'emporte sur le risque potentiel.

- Le remdesivir ne doit pas être instauré chez les patients ayant un taux initial d'alanine aminotransférase (ALAT) ≥ 5 fois la limite supérieure de la normale.
- Le remdesivir doit être arrêté chez les patients qui développent :
 - Un taux d'ALAT ≥ 5 fois la limite supérieure de la normale pendant le traitement par remdesivir. Il peut être réinstauré lorsque le taux d'ALAT est < 5 fois la limite supérieure de la normale.
 - OU
 - Une élévation du taux d'ALAT accompagnée de signes ou de symptômes d'inflammation du foie ou d'une augmentation de la bilirubine conjuguée, des phosphatases alcalines ou du rapport international normalisé (INR) (voir rubriques 4.8 et 5.2).

Insuffisance rénale

Dans des études animales menées chez le rat et le singe, une toxicité rénale sévère a été observée (voir rubrique 5.3). Le mécanisme de cette toxicité rénale et son impact en clinique ne sont pas clairement déterminés à ce jour.

Le DFGe doit être déterminé chez tous les patients avant d'instaurer le traitement par remdesivir et doit être étroitement surveillé pendant le traitement. Le remdesivir ne doit pas être utilisé chez les patients avec un DFGe < 30 ml/min.

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

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 :
- Consulter le PUT diffusé sur le site internet de l'ANSM ou le demander auprès de la Cellule ATU REMDESIVIR mise en place par GILEAD SCIENCES SAS.
 - Prendre connaissance du PUT et notamment du RCP, en particulier des critères d'éligibilité.
 - Vérifier l'indication de l'ATU de cohorte
 - Vérifier l'absence de contre-indication.
 - Vérifier et confirmer que la demande d'utilisation de remdesivir résulte d'une collégialité au regard des limites de la démonstration clinique (voir rubrique 5.1 du RCP).
 - Vérifier que le patient est hospitalisé dans un établissement doté du personnel requis et sous la surveillance du médecin requérant. Pendant le traitement par remdesivir, une ligne IV périphérique ou un autre cathéter veineux sera maintenu(e).
 - Prendre connaissance des précautions d'emploi du remdesivir et les modalités de surveillance des patients (voir rubrique 4.4 du RCP).
 - Compléter la fiche de demande d'accès au traitement et la transmettre au pharmacien de son établissement qui la valide et l'envoie à la Cellule ATU REMDESIVIR.

Dès que l'accord pour le traitement d'un patient par remdesivir aura été statué, GILEAD SCIENCES SAS envoie, pour chaque patient, au prescripteur et au pharmacien un accord d'accès au traitement avec les initiales du patient ou, le cas échéant, explique les raisons d'une impossibilité d'inclusion du patient dans la cohorte ATU (non-respect des critères de l'ATU).

2.1.2 Information et suivi médical des patients

Le calendrier des visites d'initiation et de suivi est établi comme suit :

Procédures	Evaluation clinique de référence	Suivi pendant le traitement	Suivi de fin traitement	Suivi post-traitement
Jour	0	Tous les jours pendant le traitement	Jour de fin de traitement	J28
Vérification des critères d'éligibilité	x (fiche de demande d'accès au traitement)			
Signes vitaux et soutien clinique	x	x	x	x
Etat du patient		x	x	x
Antécédents médicaux	x			
Médicaments pris dans les dernières 48 heures	x		x	
Dernières mesures	x			

en laboratoires pour tests biochimiques, hématologiques, de coagulation, DFG				
Dosage ALAT, ASAT		x	x	
Clairance créatinémie ou estimation du DFG		x	x	
Prélèvement PCR SARS-CoV 2	x			
Déclaration d'effet indésirable ou grossesse		x si besoin à tout moment du suivi en utilisant la fiche dédiée	x si besoin à tout moment du suivi en utilisant la fiche dédiée	x si besoin à tout moment du suivi en utilisant la fiche dédiée
Remplir les fiches de PUT	x (fiche de demande d'accès au traitement)		x (fiche de suivi de fin de traitement)	x (fiche de suivi post-traitement à J28)

2.1.2.1 Première visite – Demande d'accès au traitement

Lors de cette visite, le médecin :

- Confirme que les sujets remplissent tous les critères d'éligibilité pour participer à cette cohorte d'ATU et que les sujets remplissant l'un des critères d'exclusion ne sont pas inclus dans cette cohorte d'ATU.
- Vérifie et confirme que la demande d'utilisation du remdesivir a fait l'objet d'une collégialité.
- 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 B).
- 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 remdesivir.
- Remplit la fiche de demande d'accès au traitement (cf. Annexe D1) et la transmet au pharmacien de l'établissement qui l'envoie à la Cellule ATU remdesivir.
- S'assure de l'accord du patient pour le traitement de ses données personnelles dans le cadre de la production de remdesivir.

Le pharmacien envoie systématiquement la fiche de demande d'accès au traitement complétée par le prescripteur à l'adresse suivante :

Cellule ATU REMDESIVIR
Adresse e-mail : atu-remdesivir@euraxipharma.fr
Téléphone (numéro vert) : 0801 902 593
Fax-in mail : 02 46 99 03 85

2.1.2.2 J0 – Administration du traitement

Lors de cette visite, le médecin :

- S'assure de l'absence de contre-indications ou de mises en garde particulières qui auraient pu apparaître depuis la première évaluation.
- Met en place un suivi rapproché du patient (surveillance des réactions d'hypersensibilité pendant et au décours de la perfusion, surveillance étroite des transaminases et de la fonction rénale)

Administration de remdesivir au patient

Se référer à l'annexe A

2.1.2.3 Visite de suivi jusqu'à la fin de traitement

Tout au long du traitement, le médecin :

- Identifie tout effet indésirable ou situation particulière et remplit le formulaire de déclaration d'effet indésirable si applicable (Annexe D4).
- Surveille de manière quotidienne l'état clinique du patient et surveille étroitement le taux d'ALAT et la fonction rénale

Le jour prévu de la fin du traitement ou en cas d'arrêt prématuré de celui-ci, le médecin :

- Remplit la fiche de suivi de fin de traitement et d'évaluation de la réponse (Annexe D2).
- Si l'arrêt du traitement fait suite à la survenue d'un effet indésirable ou situation particulière, il remplit le formulaire de déclaration d'effet indésirable (Annexe D4)

Chaque fiche doit être envoyée par le pharmacien de l'établissement à la

Cellule ATU REMDESIVIR
Adresse e-mail : atu-remdesivir@euraxipharma.fr
Téléphone (numéro vert) : 0801 902 593
Fax-in mail : 02 46 99 03 85

2.1.2.4 Visite de suivi à J28

Lors de la visite post-traitement à J28, le médecin :

- Identifie tout effet indésirable ou situation particulière et remplit le formulaire de déclaration d'effet indésirable si applicable (Annexe D4).
- Remplit la fiche de suivi post-traitement à J28 et d'évaluation de la réponse (Annexe D3).

Chaque fiche doit être envoyée par le pharmacien de l'établissement à la

Cellule ATU REMDESIVIR
Adresse e-mail : atu-remdesivir@euraxipharma.fr
Téléphone (numéro vert) : 0801 902 593
Fax-in mail : 02 46 99 03 85

2.2 Rôle du pharmacien d'établissement de santé

Lorsqu'un médecin hospitalier demande à GILEAD SCIENCES SAS un PUT pour le remdesivir, il remplit la fiche du Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (Annexe C). Le pharmacien de son établissement reçoit systématiquement un exemplaire du RCP, ainsi que des instructions de manipulation des deux formulations du remdesivir (Annexe A).

Le pharmacien envoie systématiquement la fiche de demande d'accès au traitement, ainsi que les fiches de suivi (Annexe D) complétées par le prescripteur en fin de traitement et en post-traitement à J28 à l'adresse suivante :

Cellule ATU REMDESIVIR
Adresse e-mail : atu-remdesivir@euraxipharma.fr
Téléphone (numéro vert) : 0801 902 593
Fax-in mail : 02 46 99 03 85

Après avoir reçu de GILEAD SCIENCES SAS l'avis favorable d'accès au traitement avec les initiales du patient, le pharmacien peut dispenser sur ordonnance le médicament.

Les fiches de déclaration d'effets indésirables du PUT (Annexe D4) doivent lui permettre de déclarer au laboratoire tout effet indésirable ou situation particulière qui lui serait rapporté lors du traitement.

2.3 Rôle de GILEAD SCIENCES SAS

GILEAD SCIENCES SAS :

- 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.
- Assure une permanence permettant au(x) médecin(s) prenant en charge le patient d'avoir des informations sur le produit et sa gestion (notamment les potentiels effets indésirables) en se basant sur les données contenues dans le RCP REMDESIVIR.
- Réceptionne toutes les fiches de demande d'accès au traitement par remdesivir 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, au médecin prescripteur et au pharmacien de l'établissement l'avis favorable d'accès au traitement signé.
- Si l'accès au traitement n'est pas accepté, transmet les raisons du refus aux médecin et 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 de l'ATU de cohorte, 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 Besançon chargé du suivi national.
- Analyse toutes les informations recueillies et transmet un rapport de synthèse, à la date de fin d'ATU, à l'ANSM ainsi qu'au CRPV de Besançon en charge du suivi national.
- Rédige à la date de fin d'ATU 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 ou situation particulière 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 ceux résultants d'un surdosage, d'un mésusage, d'un abus, d'une exposition professionnelle, d'une interaction médicamenteuse ou d'une exposition paternelle.

Les expositions au cours de la grossesse ou de l'allaitement, les erreurs médicamenteuses, manques d'efficacité et toute suspicion de transmission d'agent infectieux doivent aussi être signalés.

3.1.3 Quand déclarer ?

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

3.1.4 Comment déclarer ?

Les déclarations se font à l'aide de la fiche de déclaration d'effets indésirables (cf. Annexe D4).

En cas de grossesse, remplir également la fiche de signalement de grossesse (cf. Annexe D5).

3.1.5 À qui déclarer ?

Déclarer à :

Cellule ATU REMDESIVIR
Adresse e-mail : atu-remdesivir@euraxipharma.fr
Téléphone (numéro vert) : 0801 902 593
Fax-in mail : 02 46 99 03 85

3.2 Rôle des patients et/ou des associations de patients

La note d'information destinée au patient doit être remise à chaque patient avant toute prescription. Le but de cette note est d'informer le patient afin qu'il puisse accepter le traitement proposé en toute connaissance de cause. Elle comprend :

- 1) des informations d'ordre général sur les Autorisations temporaires d'utilisation (ATU),
- 2) des informations sur le remdesivir (notice d'information patient),
- 3) les procédures de déclaration patient des effets indésirables.

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

Comment déclarer ?

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou directement sur www.signalement-sante.gouv.fr.

3.3 Rôle de GILEAD SCIENCES SAS

GILEAD SCIENCES SAS collecte les informations de pharmacovigilance recueillies par les professionnels de santé et respecte les obligations réglementaires de pharmacovigilance :

3.3.1 Transmission à l'ANSM des effets indésirables graves et non graves dont GILEAD SCIENCES SAS a connaissance

GILEAD SCIENCES SAS a l'obligation de transmettre à l'ANSM 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

Le laboratoire 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 (SUSAR), 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), GILEAD SCIENCES SAS contacte l'ANSM sans délai et lui transmet tout document utile.

Tous les effets indésirables non graves doivent être rapportés dans les 90 jours conformément à la réglementation.

3.3.2 Transmission des rapports périodiques de synthèse à l'ANSM

GILEAD SCIENCES SAS établit à la date de fin d'ATU un rapport de synthèse comprenant la description des modalités d'utilisation de remdesivir, les informations relatives à l'efficacité et à la sécurité qui comprennent l'ensemble des effets indésirables (graves et non graves), les situations particulières 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 GILEAD SCIENCES SAS à la date de fin d'ATU à l'ANSM par courrier et par mail (atuinfhep@ansm.sante.fr) et au CRPV en charge du suivi national.

Après validation par l'ANSM, GILEAD SCIENCES SAS transmet à la date de fin d'ATU le résumé de ce rapport aux médecins, aux pharmaciens concernés ainsi qu'à l'ensemble des CRPV et CAP.

3.4 Rôle de l'ANSM

L'ANSM

- prend connaissance des informations qui lui sont transmises par GILEAD SCIENCES SAS ainsi que par le CRPV en charge du suivi national et prend toute mesure utile de manière à assurer la sécurité des patients et le bon usage du médicament,
- valide le résumé des rapports périodiques de synthèse établi par GILEAD SCIENCES SAS 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 Besançon est désigné responsable du suivi national des effets indésirables rapportés avec REMDESIVIR.

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

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

4. ATU nominatives

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

Pour ce faire, le médecin hospitalier adresse la demande d'ATU nominative par télétransmission via l'application esaturne (cf bonnes pratiques de demande d'ATU nominative avec e-saturne : www.ansm.sante.fr, rubrique ATU), en justifiant la demande et en précisant l'anamnèse et les traitements déjà utilisés.

Cette demande est accompagnée de la fiche de demande initiale d'accès au traitement par remdesivir dans le cadre de l'ATU de cohorte et du refus correspondant.

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

ANNEXES

Annexe A : Résumé des caractéristiques du produit dans le cadre de l'ATU de cohorte
(disponible sur le site internet de l'ANSM)

Annexe B : Note d'information destinée au patient

Annexe C : Fiche de demande de protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations
(le PUT est également disponible sur le site internet de l'ANSM)

Annexe D : Fiches de suivi médical

Annexe D1 : Fiche de demande d'accès au traitement

Annexe D2 : Fiche de suivi de fin de traitement

Annexe D3 : Fiche de suivi post-traitement à J28

Annexe D4 : Fiche de déclaration d'effet indésirable

Annexe D5 : Fiche de signalement de grossesse

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

(disponible sur le site internet de l'ANSM)

Annexe B: Notice d'information patient

Note d'informations 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 REMDESIVIR

Votre médecin vous a proposé un traitement par REMDESIVIR.

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

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

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

REMDESIVIR est disponible dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) dite de cohorte accordée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) le 02/07/2020. Il s'agit d'un dispositif qui permet la mise à disposition précoce en France d'un médicament ne disposant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM). La sécurité et l'efficacité du REMDESIVIR dans la maladie dont vous souffrez sont d'ores et déjà fortement présumées.

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

L'utilisation du médicament et la surveillance de tous les patients traités se fait en conformité avec le Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT) validé par l'ANSM. Des données concernant tous les patients traités seront collectées et transmises à l'ANSM sous forme d'un rapport tous les deux mois.

Confidentialité, droits et protection de vos données personnelles

Votre médecin devra remplir des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur l'efficacité et la sécurité d'emploi du REMDESIVIR lors de votre traitement. Toutes ces informations confidentielles seront transmises à GILEAD SCIENCES SAS, responsable du traitement de données personnelles, 65 Quai Georges Gorse, 92100 Boulogne Billancourt, immatriculée au registre du Commerce et des Sociétés de Nanterre sous le numéro 391 360 971 et pourront faire l'objet d'un traitement informatisé.

Gilead recueille et traite vos données personnelles conformément à la réglementation applicable en matière de protection des données personnelles, incluant le Règlement Général sur la Protection des Données Personnelles 2016/679 du 27 avril 2016 et la loi française N°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée dite loi « Informatique et Libertés ». Pour toute information complémentaire sur la façon dont Gilead traite vos données personnelles, veuillez adresser votre demande à notre Délégué à la Protection des Données joignable à l'adresse DPO@gilead.com.

Votre médecin devra compléter des informations vous concernant, notamment des informations sur votre santé, des informations sur le mode de prescription et d'utilisation de REMDESIVIR ainsi que de tolérance du traitement initié, la nature et la fréquence des effets indésirables, sa tolérance et son efficacité. 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 REMDESIVIR avec l'aide du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Besançon en charge du suivi national.

Conformément aux dispositions de la loi N°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée dite loi « Informatique et Libertés », et conformément au Règlement européen (UE) 2016/679 sur la protection des données

personnelles, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et de limitation du traitement des données informatisées vous concernant. Votre droit à l'effacement de vos données personnelles peut être limité afin de ne pas compromettre la validité des évaluations d'efficacité et de tolérance du médicament sous ATU. Vous pouvez exercer vos droits par l'intermédiaire de votre médecin à tout moment. Vous pouvez également introduire une réclamation auprès de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) par mail ou par courrier 3 Place de Fontenoy - TSA 80715 - 75334 PARIS CEDEX 07.

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

Vos informations peuvent être transférées à des destinataires ou prestataires de services de Gilead habilités ainsi qu'à des sociétés du groupe GILEAD, potentiellement situés dans des pays hors de l'Union européenne (UE) qui n'offrent pas un niveau de protection équivalent à celui appliqué au sein de l'UE. Afin d'assurer la protection de vos informations et de garantir un niveau de protection adéquat, Gilead s'engage à effectuer ce transfert sur la base soit (i) d'une décision de la Commission européenne qui l'autorise, (ii) de clauses contractuelles types, approuvées par Commission européenne.

Enfin, Gilead pourra être amené à transférer vos données aux autorités de santé publique en France, en Europe ou hors Union Européenne si ce transfert est justifié par un intérêt de santé publique.

2) **Informations sur REMDESIVIR (notice d'informations destinée au patient)**

Vous trouverez sur le site internet de l'ANSM www.ansm.sante.fr, rubrique ATU de cohorte le texte de la notice destinée au patient. Cette notice contient des informations importantes pour votre traitement et vous devez la montrer à tous les médecins que vous pouvez être amené à consulter.

3) **Procédures de déclaration-patient des effets indésirables**

Le patient ou son représentant mandaté (parent d'un enfant, associations agréées sollicitées par le patient) peut déclarer les effets indésirables 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'évènement sur le site internet 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 la déclaration.

**Annexe C : Fiche de demande de protocole d'utilisation thérapeutique
et de recueil d'informations**
(le PUT est également disponible sur le site internet de l'ANSM)

Fiche de demande de protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations	
<p>Veillez envoyer cette fiche à</p> <p>e-mail : atu-remdesivir@euraxipharma.fr Téléphone (numéro vert) : 0801 902 593 Fax-in mail : 02 46 99 03 85</p>	<p>REMDESIVIR (INN), solution pour perfusion</p> <p>ATU de cohorte</p>
Important : Les informations relatives au Médecin et Pharmaciens doivent impérativement être renseignées	
<p>Médecin prescripteur</p> <p>Nom : Prénom : Spécialité : Établissement : Adresse :</p> <p>Code postal : Ville Tél. : Fax : E-mail :</p>	<p>Pharmacien hospitalier</p> <p>Nom : Prénom : Établissement : Adresse :</p> <p>Code postal : Ville Tél. : Fax : E-mail :</p>
<p>Tampon et signature du médecin</p> <p>Date : _ _ _ _ _ _ _ _ </p>	<p>Tampon et signature du pharmacien</p> <p>Date : _ _ _ _ _ _ _ _ </p>
<p>Première demande : <i>Je souhaite recevoir copies du PUT :</i> <input type="checkbox"/> <i>par e-mail</i></p> <p>Renouvellement de fiches de suivi : <i>Je souhaite recevoir _____ copies de fiches de suivi</i> <input type="checkbox"/> <i>par e-mail</i></p>	

Il est rappelé que chaque demande d'utilisation du remdesivir doit faire l'objet d'une collégialité en tenant compte des limites de la démonstration clinique (voir rubrique 5.1 du RCP).

Annexe D : Fiches de suivi médical

Annexe D1 - FICHE DE DEMANDE D'ACCÈS AU TRAITEMENT

Merci d'adresser ce formulaire à la Cellule ATU REMDESIVIR

IDENTIFICATION DU PATIENT

Nom de famille (3 premières lettres) : / / Prénom (2 premières lettres) : /

Date de naissance (JJ/MM/AAAA) : / / Sexe : M F

Poids : / / kg et Taille : / / cm

Grossesse : Oui Non Ne sait pas sans objet

Allaitement : Oui Non Ne sait pas sans objet

Si le patient est une femme en âge de procréer, préciser le type de contraception :

STATUT COVID-19

Première date d'admission à l'hôpital pour le COVID-19 (JJ/MM/AAAA) : / /

Actuellement en Unité Soins intensifs (USI) : Oui Non

Date d'apparition des symptômes du COVID-19 (JJ/MM/AAAA) : / /

Confirmation du SARS-CoV-2 : Oui Non

PCR SARS-CoV-2 positive : Oui Non En Attente

Diagnostic de pneumopathie : Oui Non

SpO2 dans l'air ambiant à l'admission, préciser :

SIGNES VITAUX ET SOUTIEN CLINIQUE

Date du prélèvement (JJ/MM/AAAA) : / /

Température : / , °C

Fréquence respiratoire au repos (respirations/min) :

Fréquence cardiaque au repos (battements/min) :

PAS (mmHg) :

PAD (mmHg) :

SUPPLEMENTATION EN O2

L'indication du remdesivir est réservée aux patients oxygéo-réquerant, précisez les modalités de la supplémentation en O2 :

Oxygène d'appoint : Oui Non

Si oui, précisez le débit :

Précisez les modalités :

Veillez saisir une date de début : (JJ/MM/AAAA) : ___ / ___ / _____

Ventilation mécanique : Oui Non

Si Oui, veuillez saisir une date de début : (JJ/MM/AAAA) : ___ / ___ / _____

Assistance ECMO : Oui Non

Si Oui, veuillez indiquer le type : V-V V-A

Si Oui, veuillez saisir une date de début : (JJ/MM/AAAA) : ___ / ___ / _____

ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX

Principales maladies ayant un impact potentiel sur l'évolution du COVID-19

Obésité Oui Non

Hypertension artérielle Oui Non

Diabète de type 2 Oui Non

Autres Oui Non

Si oui, précisez lesquels :

MÉDICAMENTS PRIS AU COURS DES DERNIÈRES 48 HEURES (Notamment autre traitement à visée anti-infectieuse, corticoïdes,...)

Nom du médicament	Indication	Posologie	Voie d'administration	Date de début	Date de fin ou indiquer si En cours

DERNIÈRES MESURES EN LABORATOIRE^a

Rappel :
Remdesivir ne doit pas être administré aux patients dont le taux d'ALAT est ≥ 5 fois la limite supérieure de la normale (5 x LSN)
Le remdesivir ne doit pas être administré chez les patients dont le DFGe est <30 ml/min

Date du prélèvement de l'échantillon de chimie (JJ/MM/AAAA) : ___ / ___ / _____			
Paramètre	Résultat		Unités
Alanine aminotransférase (ALAT)^c	Préciser la borne supérieure		
Aspartate aminotransférase (ASAT)^c			
Phosphatases alcalines			
Bilirubine totale			
Potassium			
Sodium			
Chlorure			
Bicarbonate			
Créatinine^c			
Clairance de la créatinine – Cockcroft-Gault^{b,c}			
OU clairance de la créatinine – DFGe^{b,c}			
OU clairance de la créatinine – CKD-EPI^{b,c}			
Date du prélèvement de l'échantillon d'hématologie (JJ/MM/AAAA) : ___ / ___ / _____			
Nom du paramètre	Résultat		Unités
Leucocytes			
- Neutrophiles			
- Lymphocytes			
Hémoglobine			
Plaquettes			
Date du prélèvement de l'échantillon de coagulation (JJ/MM/AAAA) : ___ / ___ / _____			
Nom du paramètre	Résultat		Unités
Taux de prothrombine			
INR			
Si disponible, date de prélèvement PCR SARS-CoV-2 (JJ/MM/AAAA) : ___ / ___ / _____			
Nom du laboratoire	Provenance de l'échantillon (nasopharynx, oropharynx, LBA, expectoration, selles, sang)	Résultat	Unités
SARS-CoV-2 PCR - qualitative			
SARS-CoV-2 PCR - quantitative			

^a Modèle représentatif de déclaration au laboratoire. Peut aussi faire office de rapport de laboratoire (en retirant les informations d'identification personnelle)

^b Une seule mesure de la clairance de la créatinine est nécessaire

^c paramètres à renseigner obligatoirement

EXAMENS RADIOGRAPHIQUES

Si disponible, date d'examen d'imagerie médicale thoracique (JJ/MM/AAAA) : ___ / ___ / _____

Type d'imagerie	Résultats

DUREE DE TRAITEMENT ENVISAGEE :

Selon l'expérience clinique disponible, la durée totale du traitement doit être au minimum de 5 jours et ne pas être supérieure à 10 jours.

- 5 jours de traitement (soit 6 flacons de remdesivir) : Oui Non
- 10 jours de traitement (soit 11 flacons de remdesivir) : Oui Non

Je soussigné, Dr. _____, m'engage :

- à respecter l'ensemble des consignes du PUT et du RCP, notamment les obligations de pharmacovigilance et les modalités de signalement des effets indésirables,
 - à informer le patient avant le début du traitement et à lui remettre la notice, la note d'information, la carte d'alerte patient ainsi que les informations destinées au patient et à leurs aidants,
 - à transmettre à la cellule ATU REMDESIVIR l'ensemble des fiches de suivi y compris les fiches de déclaration d'effet indésirable et de grossesse.
- J'atteste avoir informé l'équipe médicale impliquée dans la prise en charge du patient (notamment le réanimateur et l'infectiologue) de la transmission de leurs informations personnelles à Gilead Sciences SAS, de leurs droits sur ces informations personnelles et de l'adresse de Gilead Sciences SAS à laquelle ils peuvent les exercer. Ces médecins ne s'opposent pas à la collecte et au traitement de leurs données dans le cadre de l'ATU.

<p>Médecin prescripteur</p> <p>Nom : Prénom : Spécialité : Établissement : Adresse :</p> <p>Tél. : Fax : E-mail :</p>	<p>Pharmacien hospitalier</p> <p>Nom : Prénom : Établissement : Adresse :</p> <p>Tél. : Fax : E-mail :</p>
<p>Tampon et signature du médecin</p> <p>Date : _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ </p>	<p>Tampon et signature du pharmacien</p> <p>Date : _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ </p>

PARTIE À COMPLÉTER PAR GILEAD
<p>DEMANDE D'INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p>
<p>DÉCISION :</p> <p><input type="checkbox"/> Demande refusée</p> <p>Motif :</p> <p>.....</p> <p>.....</p>
<p>Nom :</p> <p>Date : _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ </p> <p style="text-align: right;">Signature</p>

Annexe D2 : FICHE DE SUIVI DE FIN DE TRAITEMENT

Merci d'adresser ce formulaire de suivi de fin de traitement (fin de traitement prévu ou arrêt prématuré) à la Cellule ATU REMDESIVIR

IDENTIFICATION DU PATIENT

Nom de famille (3 premières lettres) : / / / Prénom (2 premières lettres) : / /

Date de naissance (JJ/MM/AAAA) : / / Sexe : M F

SUIVI FIN DE TRAITEMENT

Date de la première dose de remdesivir : (JJ/MM/AAAA) : / /

Date de la dernière dose de remdesivir : (JJ/MM/AAAA) : / /

Durée du traitement (nombre de jours) : jours

Préciser la ou les raisons en cas d'arrêt anticipé :

.....

S'il s'agit d'un arrêt prématuré du traitement en raison d'un effet indésirable, compléter et transmettre le formulaire de déclaration d'effet indésirable (Annexe D4)

ÉTAT DU PATIENT

Statut vital : Vivant Décédé

Supplémentation en O2 : Oui Non

Si non, préciser la date de fin : (JJ/MM/AAAA) : / /

Si oui, veuillez préciser le type de supplémentation en O2 :

Oxygène d'appoint : Oui Non

Si oui, précisez le débit :

Précisez les modalités :

Veuillez saisir une date de début : (JJ/MM/AAAA) : / /

Ventilation mécanique : Oui Non

Si Oui, veuillez saisir une date de début : (JJ/MM/AAAA) : / /

Assistance ECMO : Oui Non

Si Oui, veuillez indiquer le type : V-V V-A

Si Oui, veuillez saisir une date de début : (JJ/MM/AAAA) : / /

MÉDICAMENTS PRIS AU COURS DES DERNIÈRES 48 HEURES (Notamment autre traitement à visée anti-infectieuse, corticoïdes,...)

Nom du médicament	Indication	Posologie	Voie d'administration	Date de début	Date de fin ou indiquer si En cours

DERNIÈRES MESURES EN LABORATOIRE

Date du prélèvement de l'échantillon de chimie (JJ/MM/AAAA) : ___ / ___ / _____		
Nom du paramètre	Résultat	Unités
Alanine aminotransférase (ALAT)	Préciser la borne supérieure	
Aspartate aminotransférase (ASAT)		
Clairance de la créatinine – Cockcroft-Gault		
OU clairance de la créatinine – DFGe		
OU clairance de la créatinine – CKD-EPI		

EFFETS INDÉSIRABLES ET SITUATIONS PARTICULIÈRES :

Complétez le formulaire de déclaration d'EI (cf. Annexe D) en cas d'effet indésirable autre que ceux décrits ci-dessus ou bien une situation particulière (surdosage, abus/mésusage, erreur médicamenteuse potentielle ou avérée, exposition au cours de la grossesse (maternelle ou via le partenaire), exposition au cours de l'allaitement, exposition professionnelle, réclamation pharmaceutique associée à un effet indésirable) non déclaré précédemment, y compris la cause du décès, le cas échéant.

<p>Médecin prescripteur</p> <p>Nom : Prénom : Spécialité : Établissement : Adresse : Tél. : Fax : E-mail :</p>	<p>Pharmacien hospitalier</p> <p>Nom : Prénom : Établissement : Adresse : Tél. : Fax : E-mail :</p>
<p>Tampon et signature du médecin</p> <p>Date : _ _ _ _ _ _ _ _ </p>	<p>Tampon et signature du pharmacien</p> <p>Date : _ _ _ _ _ _ _ _ </p>

ANNEXE D3- FICHE DE SUIVI POST-TRAITEMENT À J28

Merci d'adresser ce formulaire de suivi post-traitement à la Cellule ATU REMDESIVIR

IDENTIFICATION DU PATIENTNom de famille (3 premières lettres) : / / / Prénom (2 premières lettres) : / /Date de naissance (JJ/MM/AAAA) : / / Sexe : M F**SUIVI POST-TRAITEMENT A J28**Date de la première dose de remdesivir : (JJ/MM/AAAA) : / / Date de la dernière dose de remdesivir : (JJ/MM/AAAA) : / / Durée du traitement (nombre de jours) : jours**ÉTAT DU PATIENT**Statut vital : Vivant DécédéActuellement hospitalisé : Oui NonSi Non, veuillez saisir la date de sortie de l'hôpital : Date (JJ/MM/AAAA) : / /

Si oui, veuillez compléter les renseignements ci-dessous

Supplémentation en O2 : Oui NonSi Non, précisez la date de fin : (JJ/MM/AAAA) : / /

Si Oui, veuillez préciser le type de supplémentation en O2 :

Oxygène d'appoint : Oui Non

Si Oui, précisez le débit :

Précisez les modalités :

Veuillez saisir une date de début : (JJ/MM/AAAA) : / / Ventilation mécanique : Oui NonSi Oui, veuillez saisir une date de début : (JJ/MM/AAAA) : / / Assistance ECMO : Oui NonSi Oui, veuillez indiquer le type : V-V V-ASi Oui, veuillez saisir une date de début : (JJ/MM/AAAA) : / / **EFFETS INDÉSIRABLES ET SITUATIONS PARTICULIÈRES :**

Complétez le formulaire de déclaration d'EI (cf. Annexe D) en cas d'effet indésirable autre que ceux décrits ci-dessus ou bien une situation particulière (surdosage, abus/mésusage, erreur médicamenteuse potentielle ou avérée, exposition au cours de la grossesse (maternelle ou via le partenaire), exposition au cours de l'allaitement, exposition professionnelle, réclamation pharmaceutique associée à un effet indésirable) non déclaré précédemment, y compris la cause du décès, le cas échéant.

<p>Médecin prescripteur</p> <p>Nom : Prénom : Spécialité : Établissement : Adresse :</p> <p>Tél. : Fax : E-mail :</p>	<p>Pharmacien hospitalier</p> <p>Nom : Prénom : Établissement : Adresse :</p> <p>Tél. : Fax : E-mail :</p>
<p>Tampon et signature du médecin</p> <p>Date : _ _ _ _ _ _ _ _ </p>	<p>Tampon et signature du pharmacien</p> <p>Date : _ _ _ _ _ _ _ _ </p>



ANNEXE D4
FICHE DE DECLARATION D'EFFETS INDESIRABLES DES ETUDES NON-INTERVENTIONNELLES MENEES PAR GILEAD (NOTAMMENT EN USAGE COMPASSIONNEL, PROGRAMMES D'ACCES ELARGI ET ETUDES PAR OBSERVATION)

GF-21043J (4.0)
(FRM-04849)

Veillez lire les instructions avec attention, puis remplir en caractères d'imprimerie. Joindre toute information complémentaire, le cas échéant.

Veillez déclarer dès que possible : atu-remdesivir@euraxipharma.fr

Non applicable

France

NUMÉRO DE L'ÉTUDE
(le cas échéant)

PAYS

N° NOTIFICATEUR
(le cas échéant)

Initiales PATIENT
(le cas échéant)

DATE DE LA DECLARATION INITIALE : DATE DE LA PREMIERE VISITE DE SUIVI :
DATE DE LA DEUXIEME VISITE : DATE DE LA TROISIEME VISITE :

1. INFORMATIONS SUR LE PATIENT

Année de naissance : _____ Sexe : Masculin Féminin Origine : Caucasienne Africaine Asiatique
AAAA
Poids : _____ lb kg Taille : _____ In cm
 Hispanique Autre – Préciser : _____

2. EFFET INDESIRABLE

Événement	Date de début (JJ/MM/AAAA)	Évolution	Critère de gravité Cocher ce qui est applicable à l'événement	Événement lié au Cocher ce qui est applicable	Autre causalité Cocher ce qui est applicable
	Date d'arrêt (JJ/MM/AAAA)	<input type="checkbox"/> En cours <input type="checkbox"/> Résolu <input type="checkbox"/> Résolu avec séquelles <input type="checkbox"/> Fatal <input type="checkbox"/> Inconnu	<input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital (<i>risque de décès immédiat</i>) <input type="checkbox"/> Hospitalisation/Prolongation d'hospitalisation <input type="checkbox"/> Invalidité/incapacité persistante ou significative <input type="checkbox"/> Anomalie congénitale/Anomalie à la naissance <input type="checkbox"/> Médicalement significatif <input type="checkbox"/> Aucune de ces propositions	Médicament(s) suspect(s) Remdesivir <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"/> Liée à la maladie à l'étude <input type="checkbox"/> Condition préexistante <input type="checkbox"/> Traitement concomitant : _____ <input type="checkbox"/> Maladie intercurrente : _____ <input type="checkbox"/> Autre : _____ <input type="checkbox"/> Protocole d'ATU
	Date d'arrêt (JJ/MM/AAAA)	<input type="checkbox"/> En cours <input type="checkbox"/> Résolu <input type="checkbox"/> Résolu avec séquelles <input type="checkbox"/> Fatal <input type="checkbox"/> Inconnu	<input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital (<i>risque de décès immédiat</i>) <input type="checkbox"/> Hospitalisation/Prolongation d'hospitalisation <input type="checkbox"/> Invalidité/incapacité persistante ou significative <input type="checkbox"/> Anomalie congénitale/Anomalie à la naissance <input type="checkbox"/> Médicalement significatif <input type="checkbox"/> Aucune de ces propositions	Médicament(s) suspect(s) Remdesivir <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"/> Liée à la maladie à l'étude <input type="checkbox"/> Condition préexistante <input type="checkbox"/> Traitement concomitant : _____ <input type="checkbox"/> Maladie intercurrente : _____ <input type="checkbox"/> Autre : _____ <input type="checkbox"/> Protocole d'ATU
	Date d'arrêt (JJ/MM/AAAA)	<input type="checkbox"/> En cours <input type="checkbox"/> Résolu <input type="checkbox"/> Résolu avec séquelles <input type="checkbox"/> Fatal <input type="checkbox"/> Inconnu	<input type="checkbox"/> Décès <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital (<i>risque de décès immédiat</i>) <input type="checkbox"/> Hospitalisation/Prolongation d'hospitalisation <input type="checkbox"/> Invalidité/incapacité persistante ou significative <input type="checkbox"/> Anomalie congénitale/Anomalie à la naissance <input type="checkbox"/> Médicalement significatif <input type="checkbox"/> Aucune de ces propositions	Médicament(s) suspect(s) Remdesivir <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"/> Liée à la maladie à l'étude <input type="checkbox"/> Condition préexistante <input type="checkbox"/> Traitement concomitant : _____ <input type="checkbox"/> Maladie intercurrente : _____ <input type="checkbox"/> Autre : _____ <input type="checkbox"/> Protocole d'ATU



FICHE DE DECLARATION D'EFFETS INDESIRABLES DES ETUDES NON-INTERVENTIONNELLES MENEES PAR GILEAD (NOTAMMENT EN USAGE COMPASSIONNEL, PROGRAMMES D'ACCES ELARGI ET ETUDES PAR OBSERVATION)

**GF-21043J (4.0)
(FRM-04849)**

*Veillez lire les instructions avec attention, puis remplir en caractères d'imprimerie.
Joindre toute information complémentaire, le cas échéant.*

Si le patient est décédé, veuillez indiquer :

Date de décès : ____/____/____ (JJ/MMM/AAAA) Une autopsie a-t-elle été réalisée ? Oui (Joindre une copie) Non

Si le patient a nécessité une hospitalisation ou la prolongation de son hospitalisation, veuillez indiquer :

Date d'admission : ____/____/____ (JJ/MMM/AAAA)
Date de sortie : ____/____/____ (JJ/MMM/AAAA)

3. ANTECEDENTS MEDICAUX

Antécédents médicaux pertinents Aucun Oui, préciser :

Allergies à des médicaments : Aucune _____ Oui, préciser :

Le patient a-t-il déjà participé à une étude Gilead ?

Non
 Oui, indiquer le N° de l'étude, le cas échéant :

4. DESCRIPTION DE L'EVENEMENT

Décrivez les signes et les symptômes, les causes possibles, la progression, les traitements, etc. L'événement s'est-il atténué après l'arrêt du médicament suspect ? L'événement est-il à nouveau survenu après la reprise du médicament suspect ?

5. MEDICAMENT(S) SUSPECT(S)

Médicament	Posologie	Voie d'administration	Fréquence	Date de début (JJ/MM/AAAA)	Date d'arrêt (JJ/MM/AAAA)	Mesure prise en raison de l'événement :
						<input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> Réduction de la dose <input type="checkbox"/> Interruption de la dose <input type="checkbox"/> Interruption définitive
						<input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> Réduction de la dose <input type="checkbox"/> Interruption de la dose <input type="checkbox"/> Interruption définitive
						<input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> Réduction de la dose <input type="checkbox"/> Interruption de la dose <input type="checkbox"/> Interruption définitive
						<input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> Réduction de la dose <input type="checkbox"/> Interruption de la dose <input type="checkbox"/> Interruption définitive
						<input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> Réduction de la dose <input type="checkbox"/> Interruption de la dose <input type="checkbox"/> Interruption définitive
						<input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> Réduction de la dose <input type="checkbox"/> Interruption de la dose <input type="checkbox"/> Interruption définitive

	FICHE DE DECLARATION D'EFFETS INDESIRABLES DES ETUDES NON-INTERVENTIONNELLES MENEES PAR GILEAD (NOTAMMENT EN USAGE COMPASSIONNEL, PROGRAMMES D'ACCES ELARGI ET ETUDES PAR OBSERVATION)					GF-21043J (4.0) (FRM-04849)
	<i>Veillez lire les instructions avec attention, puis remplir en caractères d'imprimerie. Joindre toute information complémentaire, le cas échéant.</i>					
						<input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> Réduction de la dose <input type="checkbox"/> Interruption de la dose <input type="checkbox"/> Interruption définitive

6. TRAITEMENTS CONCOMITANTS <input type="checkbox"/> Cocher si aucun traitement concomitant n'est pris <input type="checkbox"/> Joint			
Médicament <i>(Hormis ceux utilisés pour traiter l'événement)</i>	Date de début (JJ/MM/AAAA)	Date d'arrêt (JJ/MM/AAAA)	Indication
		En cours <input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/>	

7. RESULTATS D'ANALYSE PERTINENTS : <input type="checkbox"/> Cocher en l'absence d'informations <input type="checkbox"/> Joint							
Test	Plage normale (Unités)	Date (JJ/MM/AAAA)	Résultat	Date (JJ/MM/AAAA)	Résultat	Date (JJ/MM/AAAA)	Résultat

8. PROCEDURES DE DIAGNOSTIC PERTINENTES : <input type="checkbox"/> Cocher si aucune <input type="checkbox"/> Joint		
Procédure	Date (JJ/MM/AAAA)	Résultat

9. INFORMATIONS ET SIGNATURE DU NOTIFICATEUR		
Nom du notificateur : _____	Titre : _____	_____ Signature du notificateur _____ Date (JJ/MM/AAAA)
Adresse : _____	N° de téléphone _____	
	N° de fax : _____	
	E-mail : _____	

Gilead Sciences - 65 quai Georges Gorse, 92100 Boulogne Billancourt, dont le Délégué à la Protection des Données (DPD) est joignable à l'adresse DPO@gilead.com, vous informe de la collecte et du traitement informatisé de données personnelles vous concernant et concernant les patients dans le cadre de ses obligations légales de pharmacovigilance. Gilead traite vos données personnelles ainsi que des données personnelles ou sensibles des patients directement ou par votre intermédiaire conformément au règlement européen (UE) 2016/679 et à la loi « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978 telle que modifiée et à la politique de confidentialité de Gilead, qui peut être consultée sur www.gilead.com/privacy ou qui est disponible sur demande. Plus d'informations sur les droits dont vous et vos patients disposez concernant vos données personnelles sont disponibles dans le Gilead Privacy Statement (déclaration de Gilead concernant la vie privée) accessible à l'adresse suivante <http://www.gilead.com/Privacy/Privacy-Statement>. Pour exercer l'un de ces droits, veuillez adresser votre demande à FRSafety@gilead.com.

Instructions

GÉNÉRALITES

- Déclarer le(s) effet(s) indésirable(s) en première page de la fiche. Jusqu'à trois effets indésirables peuvent être déclarés sur la même fiche pour un même patient. Si plus de trois effets indésirables doivent être déclarés, utiliser d'autres fiches.
- Écrire en caractères d'imprimerie à l'aide d'un stylo à bille noir uniquement. Répondre aux questions aussi brièvement que possible.
- Pour répondre à une question ou une section lorsque les informations sont indisponibles, utiliser : **NA** (non applicable), **NI** (aucune information à ce jour) ou **UNK** (inconnu).
- Entrer les dates au format **jj/mm/aaaa** (par exemple 18/Mar/2003)
- Effectuer des modifications ou des corrections en barrant simplement l'ERREUR. **Dater et parapher toutes les modifications.** NE PAS utiliser de liquide correcteur.
- Le formulaire doit être signé à la page 3 par le notificateur ou la personne désignée.
- Ne pas oublier de masquer les informations relatives au patient sur les documents joints.
- Dans les sections Antécédents médicaux, Résultats d'analyse et Procédures de diagnostic, inclure des données pertinentes et essentielles à l'examen et à l'évaluation des effets indésirables.

INFORMATIONS SUR L'ÉTUDE

- Entrer (le cas échéant) le numéro de l'étude Gilead, le pays de résidence du site notificateur, le numéro du notificateur et l'ID de l'étude du patient sur chaque page de la fiche de déclaration d'effet indésirable.

RAPPORT INITIAL/DE SUIVI

- Vérifier le type et la date du rapport soumis.

INSTRUCTIONS COMPLÉMENTAIRES : RAPPORTS DE SUIVI

Les informations corrigées, mises à jour ou nouvelles doivent être saisies dans la fiche de déclaration d'origine en passant de « Rapport initial » à « Rapport de suivi ». Les informations incorrectes ou obsolètes doivent être barrées, datées et paraphées. Les nouvelles informations doivent être clairement indiquées, datées et paraphées.

BLOC 1 : INFORMATIONS SUR LE PATIENT

- Année de naissance (à l'exception des études pédiatriques où la mention du mois/de la date de naissance peut être décidée au cas par cas), sexe, origine, poids et taille (système métrique ou impérial ; cocher la case (✓) qui convient)

BLOC 2 : EFFET INDÉSIRABLE

(a) EFFET INDÉSIRABLE

- Saisir l'effet indésirable ou le DIAGNOSTIC FINAL. Fournir le diagnostic final plutôt que les signes et les symptômes, lorsque cela est possible.
- Relation entre l'effet et le médicament suspect : saisir l'évaluation du notificateur à propos du lien entre chaque événement et le médicament suspect. Cette section du formulaire ne doit pas être laissée vierge.
« **Oui** » – il existe une possibilité raisonnable de relation de causalité entre l'effet indésirable et le médicament suspect.
« **Non** » – il n'existe aucune possibilité raisonnable de relation de causalité entre l'effet indésirable et le médicament suspect. Une autre cause serait plus plausible à cet effet indésirable.

(b) **Durée de l'effet** : saisir la Date de début et de d'arrêt si l'effet s'est résorbé au moment où la déclaration est remplie.

(c) **Évolution** : cocher (✓) l'évolution de l'effet si elle est connue au moment de la déclaration.

(d) Critères de gravité

- Veuillez cocher (✓) tous les critères de gravité applicables à l'effet indésirable :
 - « **Décès** » doit être indiqué si le patient est décédé au moment de l'effet indésirable ou quelque temps après la survenue de l'effet indésirable.
 - *Veuillez noter que le décès est une évolution et non un effet ; indiquer l'événement clinique ou le diagnostic ayant entraîné la mort.*
 - Le terme « **mise en jeu du pronostic vital** » désigne un effet ayant posé un risque immédiat de décès au moment où l'effet est survenu ; il ne désigne pas un événement qui aurait hypothétiquement pu provoquer la mort s'il avait été plus grave.
 - Le terme « **hospitalisation** » doit être indiqué si l'effet indésirable a entraîné l'hospitalisation du patient ou une prolongation de son hospitalisation. Une visite aux urgences n'en fait pas partie.
 - « **Invalité/incapacité persistante ou significative** » doit être indiqué si l'effet indésirable a entraîné une incapacité du patient à vivre normalement et à exercer ses fonctions.
 - « **Anomalie congénitale/Anomalie à la naissance** » doit être indiqué si le développement du fœtus a été anormal lors de la grossesse d'une patiente (retard de croissance, déficit fonctionnel, malformation structurelle ou mort du fœtus).

– « **Autre** » – tout autre événement médical important doit être indiqué si, selon l'avis du clinicien, l'EI représente un danger pour le patient, et peut nécessiter une intervention médicale ou chirurgicale afin d'empêcher l'un des autres critères de gravité. Exemples : soin intensif aux urgences ou à domicile en cas de bronchospasme allergique, dyscrasie du sang ou convulsions n'entraînant pas d'hospitalisation ; développement d'une dépendance médicamenteuse ou d'une toxicomanie.

– « **Aucune des propositions ci-dessus** » – effets ne remplissant aucun critère de gravité ; effets non graves (études observationnelles, études non interventionnelles)

(e) Événement(s) lié(s) au :

Médicament suspect : Veuillez saisir le nom du médicament suspect et cocher « oui » ou « non »

(f) **Autre causalité** : cocher (✓) l'évaluation du notificateur d'une Autre causalité, le cas échéant (cocher tout ce qui s'applique) notamment la procédure de l'étude : effets indésirables se produisant à la suite de procédures mandatées par l'étude (par exemple, procédures invasives telles que ponction veineuse, biopsie, etc.)

BLOC 3 : ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX PERTINENTS

- Entrer la date et le(s) nom(s) de la/des maladie(s)/condition(s) considérée(s) comme liée(s) à l'effet indésirable.
- Entrer toutes les allergies médicamenteuses et manifestations (par ex. éruption cutanée).
- Le cas échéant, entrer le numéro de toute précédente étude menée par Gilead à laquelle le patient a participé.

BLOC 4 : DESCRIPTION DE L'ÉVÉNEMENT

- Fournir une description détaillée et chronologique de l'événement, y compris la cause possible, les facteurs aggravants, le(s) traitement(s) et le(s) médicament(s), l'évolution, l'étiologie probable/possible, et si l'effet s'est atténué à l'arrêt/réduction de la dose du médicament suspect ou si l'effet est survenu à nouveau à la reprise du médicament suspect, si ces informations sont disponibles.
- Joindre les rapports de décharge, les rapports d'autopsie, etc. le cas échéant et s'ils sont disponibles.

BLOC 5 : MÉDICAMENT(S) SUSPECT(S)

- Indiquer le nom du ou des médicament(s) suspect(s) lorsque plusieurs sont utilisés.
- Indiquer si le médicament suspect était administré en aveugle ou non.
- Compléter l'historique du médicament suspect en indiquant la posologie, la voie d'administration, la fréquence, les dates de début et de fin (si la dose ou le schéma posologique du médicament suspect a été modifié(e)).
- Entrer la mesure prise vis-à-vis du médicament suspect en réponse à l'effet indésirable. Lorsqu'une modification de la dose a été faite, veuillez indiquer la dose et la date à laquelle la modification a été apportée.

BLOC 6 : TRAITEMENTS CONCOMITANTS

- Entrer tous les traitements concomitants (y compris les médicaments en vente libre et les préparations à base de plantes) pris dans les 30 jours précédant l'effet.
- Si le traitement est toujours en cours le jour de l'effet, cocher ✓ « en cours ».
- Entrer l'indication.
- Ne pas entrer les médicaments utilisés pour traiter l'effet. Ceux-ci doivent être entrés dans la description de l'événement.

BLOC 7 : RÉSULTATS D'ANALYSE PERTINENTS

- Entrer les dates de toutes les analyses liées à l'effet indésirable.
- Préciser le type d'analyse et les résultats, en indiquant les unités et les plages de référence pour toutes les valeurs.
- Peut remplacer le dossier d'analyses de l'hôpital, le cas échéant.

BLOC 8 : PROCÉDURES DE DIAGNOSTIC PERTINENTES

- Entrer la date des procédures de diagnostic relatives à l'EI/EIG.
- Indiquer le nom et les résultats de la procédure de diagnostic.
- Peut remplacer le dossier d'analyses de l'hôpital, le cas échéant.

BLOC 9 : INFORMATIONS SUR LE NOTIFICATEUR

- Entrer le nom et le titre du notificateur, son adresse, son numéro de téléphone/fax/adresse e-mail (le cas échéant).
- Le formulaire doit être daté et signé par le notificateur.

ANNEXE D5 : FICHE DE SIGNALEMENT DE GROSSESSE

Veillez déclarer dès que possible : atu-remdesivir@euraxipharma.fr

MEDECIN / PHARMACIEN NOTIFICATEUR
<p>◆ Nom : ◆ Signature :</p> <p>◆ Service :</p> <p>◆ Hôpital / Adresse :</p> <p>◆ Téléphone ◆ Fax :</p>
PATIENTE EXPOSEE OU PARTENAIRE DU PATIENT EXPOSE
<p><u>Patient(e)</u></p> <p>◆ Sexe : M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/></p> <p>◆ Initiales du patient 3 premières lettres du nom 2 premières lettres du prénom</p> <p>◆ Taille (m) : Poids (kg) :</p> <p>◆ Date de naissance : / / Âge :</p> <p>◆ Date de début de traitement / /</p> <p>◆ Posologie</p> <p>◆ Si patiente : date de fin de traitement / /</p> <p><u>Patiente ou partenaire du patient</u></p> <p>◆ Date des dernières règles / /</p> <p>◆ Date présumée de l'accouchement / /</p> <p>◆ Issue de la grossesse</p>
COORDONNEES DU MEDECIN pour le suivi de la grossesse
<p>◆ Nom : ◆ Signature :</p> <p>◆ Adresse :</p> <p>◆ Téléphone ◆ Fax :</p>