

ATU DE COHORTE

PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE ET DE RECUEIL D'INFORMATIONS

« **BEROTRALSTAT** » 150 mg, gélule
(berotralstat)

Février 2021

<p>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) 143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex</p>	<p>Titulaire de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation de Cohorte</p> <p>BIOCRYST Ireland Limited Rocktwist House, Block 1, Western Business Park, Shannon Co. Clare, V14 FW97 IRELAND</p> <p>Tél : +353 (0) 1 963 1067 Email : safety@biocryst.com</p> <p>Représentant français de BIOCRYST (exploitant)</p> <p>INTSEL CHIMOS 162, Les bureaux de la Colline/1, Rue Royale Bât D - 9ème étage F-92213 SAINT-CLOUD Cedex France</p> <p>Tél : 01 49 11 66 80 Fax : 01 46 89 63 42 Email : atu.bero@intselchimos.com</p>
--	---

Table des matières

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
1.3	Information des patients.....	4
2	MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS	4
2.1	Rôle du médecin hospitalier prescripteur.....	5
2.1.1	Formalités avant tout traitement	5
2.1.2	Suivi médical des patients	5
2.1.3	Arrêt de traitement	7
2.2	Rôle du pharmacien d'établissement de santé	7
2.3	Rôle du laboratoire BIOCRYST	7
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 déclarer ?	8
3.1.5	A qui déclarer ?.....	9
3.2	Rôle des patients et/ou des associations de patients	9
3.3	Rôle de INTSEL CHIMOS.....	9
3.3.1	Transmission immédiate à l'ANSM des effets indésirables dont INTSEL CHIMOS a connaissance.....	9
3.3.2	Transmission des rapports périodiques de synthèse à l'ANSM	10
3.4	Rôle de l'ANSM.....	10
3.5	Rôle du CRPV désigné responsable du suivi de cette ATU	11
4	ATU nominatives	11
5	ANNEXES.....	12
	Annexe A : Note d'information destinée au patient	13
	Annexe B : Fiche de demande d'accès au protocole d'utilisation thérapeutique	15
	Annexes C : Fiches de suivi médical.....	16
	Annexes D : Echelles d'évaluation de l'angioedème héréditaire	38
	Annexe E : Résumé des Caractéristiques du Produit provisoire de Berotralstat.....	42

1 INTRODUCTION

1.1 Le médicament

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a accordé le 11/02/2021, une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) dite "de cohorte" [article L 5121-12 I - 1° du Code de la santé publique] à « BIOCRYST » pour « Berotralstat 150 mg gélule » dans l'indication :

« Prévention de routine des crises récurrentes d'angio-œdème héréditaire (AOH) chez les patients âgés de 12 ans et plus :

- Pour lesquels les situations cliniques ne permettent pas d'utiliser les options thérapeutiques actuellement recommandées OU
- Pour lesquels un traitement préventif par androgène, acide tranexamique, progestatifs (microprogestatifs ou macroprogestatifs), inhibiteurs de la C1-estérase ou lanadelumab n'est pas approprié (contre-indication, intolérance ou manque d'efficacité du traitement), OU
- Lorsqu'aucune alternative thérapeutique appropriée n'est disponible. »

Une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) a été déposée le 9 mars 2020 auprès de l'Agence Européenne du Médicament.

1.2 Autorisation temporaire d'utilisation

1.2.1 Généralités

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

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

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

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

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

1.2.2 Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT)

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

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

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

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

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

2. l'information pertinente sur l'utilisation de ce médicament afin d'en assurer un bon usage, avec notamment le résumé des caractéristiques du produit (RCP) qui fixe les critères d'utilisation du médicament, les modalités d'information des patients sur le médicament et sur l'ATU
3. la définition des critères d'utilisation et de dispensation du médicament ainsi que les modalités de surveillance des patients traités,
4. le rôle de tous les acteurs du présent dispositif.

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

1.3 Information des patients

Préalablement à la mise en route du traitement, chaque patient, son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée, doit être informé par le prescripteur sur le médicament et sur les modalités de la procédure de mise à disposition exceptionnelle et de déclaration des effets indésirables. Une note d'information destinée au patient (Annexe A) lui est remise par le médecin prescripteur avec les explications nécessaires à sa bonne compréhension. Le patient (son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée) devra lire cette note d'information et la montrer à tout médecin consulté. En outre, chaque conditionnement de ce médicament est assorti d'une notice d'information destinée aux patients.

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

L'Autorisation Temporaire d'Utilisation implique le strict respect des mentions définies dans le résumé des caractéristiques du produit (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

Indication : « Prévention de routine des crises récurrentes d'angio-œdème héréditaire (AOH) chez les patients âgés de 12 ans et plus :

- Pour lesquels les situations cliniques ne permettent pas d'utiliser les options thérapeutiques actuellement recommandées OU
- Pour lesquels un traitement préventif par androgène, acide tranexamique, progestatifs (microprogestatifs ou macroprogestatifs), inhibiteurs de la C1-estérase ou lanadelumab n'est pas approprié (contre-indication, intolérance ou manque d'efficacité du traitement), OU
- Lorsqu'aucune alternative thérapeutique appropriée n'est disponible. »

La dose recommandée pour les adultes et les enfants de 12 ans et plus est de 150mg de Berotralstat une fois par jour à heure fixe, avec un repas ou non. Le patient doit être informé qu'il est important de ne pas oublier ou sauter de prise : la dose oubliée doit être prise le plus rapidement après constatation de l'oubli, sans dépasser une prise par jour. Berotralstat ne constitue pas un traitement de la crise d'angioœdème.

Le RCP provisoire du produit est disponible sur le site internet de l'ANSM, rubrique ATU de cohorte. Dans le cadre de l'ATU, Berotralstat est soumis à une prescription hospitalière. La prescription est réservée aux spécialistes du diagnostic et de la prise en charge de l'AOH. Seuls les prescripteurs et les pharmaciens exerçant dans un établissement de santé public ou privé peuvent respectivement le prescrire et le dispenser.

2.1 Rôle du médecin hospitalier prescripteur

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 et vérifier les mises en garde et les précautions spéciales d'utilisation (utilisation de médicaments à marge thérapeutique étroite métabolisés par le CYP2D6 et le CYP3A4, contraceptifs oraux à base désogestel),
- compléter la fiche de demande d'accès au traitement (Annexe C1) et la transmettre au pharmacien de son établissement qui la valide et l'envoie à INTSEL CHIMOS.

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

2.1.2 Suivi médical des patients

Les patients seront pris en charge et suivis selon la pratique courante. Une première visite est prévue un mois après l'initiation du traitement, puis les visites suivantes s'effectuent tous les 3 mois. Les données seront collectées lors de ces visites. L'évaluation de la maladie et la réponse au traitement seront effectuées conformément à la pratique clinique courante. En plus, les évaluations obligatoires incluront le score d'activité de l'angioedème (AAS28), le questionnaire de qualité de vie spécifique à l'angioedème (AE-QoL), le questionnaire de qualité de vie généraliste SF-12 et l'évaluation clinique du médecin, tel qu'indiqué dans le calendrier des évaluations.

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

Évaluations et examens	Visites			
	Demande d'accès au traitement	Initiation du traitement (Visite J0)	Visites de suivi (1 mois après l'initiation puis tous les 3 mois)	Arrêt du traitement
Données évaluées par le médecin				
Accord du patient et information	X	X		
Vérification de l'indication et des contre-indications	X			
Diagnostic / Données de laboratoire	X (basé sur le dossier patient)			
Histoire de la maladie	X			
Traitements prophylactiques antérieurs	X			
Posologie prescrite		X	X	
Traitements concomitants prescrits		X	X	
Caractéristiques des crises (fréquence / localisation / gravité / traitement pris)	X	X	X	X
Raison de l'arrêt du traitement				X
Occurrence de tout événement	X	X	X	X

indésirable (et grossesse et projet de grossesse)				
Données rapportées par le patient				
Score d'activité de l'angioedème (AAS28)		X	X	X
Questionnaire sur la qualité de vie spécifique à l'angioedème (AE- QoL)		X	X	X
Questionnaire sur la qualité de vie généraliste SF-12		X	X	X

❖ Avant l'initiation du traitement

Avant de demander l'accès au traitement, le médecin doit obtenir l'accord oral du patient au traitement par Berotralstat. Cet accord peut être obtenu par téléphone et consigné dans le dossier médical du patient. Les centres participants au réseau Centre de Référence National des Angioedèmes (CREAK) pourront demander l'accès au traitement ainsi que les services de Médecine Interne, dermatologie/allergologie des Centres Hospitaliers Universitaires, qui n'appartiennent pas au réseau CREAK et prenant en charge des patients correspondants aux critères d'éligibilité.. Toutes les informations cliniques requises pour évaluer l'éligibilité du patient seront collectées dans le formulaire d'accès au traitement.

❖ Visite J0 : initiation du traitement

Après avoir obtenu de INTSEL CHIMOS l'accord d'accès au traitement, le médecin hospitalier prescripteur planifie une visite d'initiation du 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) et de la notice d'information disponible sur le site de l'ANSM, rubrique ATU et également fournie dans chaque conditionnement de médicament,
- explique le traitement au patient (ou à son représentant légal ou la personne de confiance), ses effets indésirables potentiels 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 Berotralstat,
- informe, si possible, le médecin traitant du patient,
- remplit la fiche d'initiation de traitement (cf. Annexe C2) et la transmet au pharmacien de l'établissement qui l'envoie à INTSEL CHIMOS.

❖ Visites de suivi

Les visites de suivi sont effectuées après le premier mois de traitement puis environ tous les 3 mois dans leur centre CREAK habituel ou leurs services de Médecine Interne, dermatologie/allergologie des Centres Hospitaliers Universitaires, qui n'appartiennent pas au réseau CREAK.

La réponse au traitement sera évaluée en fonction des résultats cliniques du patient (y compris le nombre de crises, le score AAS28, le score AE-QoL et le score SF-12).

Au cours de chaque visite de suivi, le prescripteur :

- recherche l'apparition d'une éventuelle contre-indication à la poursuite du traitement
- recherche la survenue d'effets indésirables et remplit une fiche de déclaration d'effets indésirables (Annexe C5), le cas échéant,
- remplit la fiche de signalement de grossesse (Annexe C6), le cas échéant,
- établit une ordonnance de Berotralstat,

- remplit la fiche de visite de suivi correspondante (Annexe C3),
- remplit la fiche d'arrêt de traitement (Annexe C4), le cas échéant.

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

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 C4). Il y sera précisé la raison de l'arrêt.

Si l'arrêt est lié à la survenue d'un effet indésirable ou à une grossesse, la fiche correspondante doit être également remplie (cf. Annexe C5 ou C6).

Ces fiches sont adressées sans délai à INTSEL CHIMOS.

2.2 Rôle du pharmacien d'établissement de santé

Lorsqu'un médecin hospitalier demande à INTSEL CHIMOS un PUT de Berotralstat, le pharmacien de son établissement en reçoit systématiquement un exemplaire.

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 l'adresse suivante :

<p>INTSEL CHIMOS 162, Les bureaux de la Colline/1, Rue Royale, Bât D - 9ème étage F-92213 SAINT-CLOUD Cedex France</p> <p>Tél : 01 49 11 66 80 Fax : 01 46 89 63 42 Email : atu.bero@intselchimos.com</p>
--

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

Le pharmacien assure une dispensation mensuelle de Berotralstat sur prescription du médecin. Les fiches de déclaration d'effets indésirables du PUT doivent lui permettre de déclarer au laboratoire tout effet indésirable qui lui serait rapporté lors de la dispensation.

Selon la commodité du patient, la dispensation de médicaments pourrait être effectuée dans leur établissement de santé habituel, qui peut ne pas faire partie du réseau CREAK.

L'approvisionnement et la livraison des médicaments seront gérés par INTSEL CHIMOS.

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

2.3 Rôle du laboratoire BIOCRYST

L'ATU est sous la responsabilité du laboratoire BIOCRYST. INTSEL CHIMOS remplit le rôle de coordinateur des différentes parties impliquées dans l'ATU de cohorte et est le point de contact privilégié des professionnels de santé. Il a pour mission de :

- Fournir 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.
- Réceptionner toutes les fiches de demande d'accès au traitement par Berotralstat dans le cadre de l'ATU de cohorte.
- Vérifier que les patients répondent aux critères de l'ATU de cohorte (notamment respect des indications et contre-indications).
- Adresser, par fax ou mail, au médecin prescripteur et au pharmacien de l'établissement l'avis

favorable d'accès au traitement signé, comprenant l'identification du patient par les trois premières lettres du nom et les deux premières lettres du prénom, la date de naissance ainsi que le numéro d'ATU attribué au patient. En cas de refus, celui-ci est adressé au médecin et au pharmacien. Une demande d'ATU nominative peut alors éventuellement être formulée pour ce patient à l'ANSM (cf. chapitre 4).

- Honorer, dès réception, les commandes émanant du pharmacien hospitalier pour les patients pouvant être inclus dans l'ATU de cohorte.
- Collecter toutes les informations recueillies dans le cadre du PUT, notamment les informations de pharmacovigilance
- Respecter et appliquer les obligations réglementaires de pharmacovigilance décrites au chapitre 3.3,
- Partager les informations de pharmacovigilance avec le CRPV de Grenoble chargé du suivi national,
- Analyser toutes les informations recueillies et transmettre un rapport de synthèse, tous les 6 mois, à l'ANSM ainsi qu'au CRPV en charge du suivi national,
- Rédiger tous les 6 mois, un résumé de ces rapports et le diffuser, après validation par l'ANSM aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information.

3 PHARMACOVIGILANCE

3.1 Rôle des professionnels de santé

3.1.1 Qui déclare ?

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

Tout autre professionnel de santé peut également déclarer.

Le patient ou son représentant mandaté (personne de confiance qu'il a désignée, associations agréées sollicitées par le patient) peuvent déclarer les effets indésirables qu'il, ou son entourage, suspecte d'être liés à l'utilisation du médicament, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, de grossesse, d'allaitement, d'exposition professionnelle.

3.1.2 Que déclarer ?

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

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

3.1.3 Quand déclarer ?

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

3.1.4 Comment déclarer ?

Pour les professionnels de santé : Pour tout effet indésirable, situation particulière ou grossesse, 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 ou à l'aide du formulaire de déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament disponible sur le site de l'ANSM www.ansm.sante.fr (rubrique Déclarer un effet indésirable).

Pour les patients : La déclaration se fait directement sur le site [signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr) ou à l'aide du formulaire de signalement patient d'événement(s) indésirable(s) lié(s) à un médicament disponible sur le site Internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr (rubrique Déclarer un effet indésirable). La prescription de berotralstat dans le cadre de l'ATU de cohorte doit être précisée.

La déclaration se fait à l'aide de la fiche de déclaration d'effets indésirables (cf. Annexe C5). En cas d'arrêt de traitement, remplir également la fiche d'arrêt de traitement (cf. Annexe C4). En cas de grossesse, remplir également la fiche de signalement de grossesse (cf. Annexe C6).

3.1.5 A qui déclarer ?

Tout effet indésirable doit être rapporté au CRPV dont dépend géographiquement le prescripteur ou le patient en utilisant le formulaire d'effet indésirable correspondant. Les coordonnées des CRPV sont accessibles sur le site Internet de l'ANSM (rubrique Déclarer un effet indésirable). Si la déclaration a été faite via le portail internet signalement-sante.gouv.fr, celle-ci a été automatiquement prise en compte et ne nécessite pas un envoi au CRPV. En cas d'exposition au cours de la grossesse même sans effet indésirable, contacter le CRPV dont vous dépendez géographiquement pour la déclaration.

Déclarer également à:

<p style="text-align: center;">INTSEL CHIMOS 162, Les bureaux de la Colline/1, Rue Royale, Bât D - 9ème étage F-92213 SAINT-CLOUD Cedex France</p> <p style="text-align: center;">Tél : 01 49 11 66 80 Fax : 01 46 89 63 42 Email : atu.bero@intselchimos.com</p>
--

3.2 Rôle des patients et/ou des associations de patients

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

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

Comment déclarer ?

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

3.3 Rôle de INTSEL CHIMOS

INTSEL CHIMOS collecte les informations de pharmacovigilance recueillies par les professionnels de santé et respecte les obligations réglementaires de pharmacovigilance :

3.3.1 Transmission immédiate à l'ANSM des effets indésirables dont INTSEL CHIMOS a connaissance

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

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

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 (SUSARs), survenus dans le cadre d'essais cliniques interventionnels.

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

3.3.2 Transmission des rapports périodiques de synthèse à l'ANSM

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

Ce rapport de synthèse accompagné d'un projet de résumé est transmis par INTSEL CHIMOS tous les 6 mois à l'ANSM par courrier et par mail (atu@ansm.sante.fr) et au CRPV de Grenoble en charge du suivi de cette ATU.

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

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

3.4 Rôle de l'ANSM

L'ANSM :

- prend connaissance des informations qui lui sont transmises par INTSEL CHIMOS 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 INTSEL CHIMOS de tout effet indésirable grave qui lui aurait été notifié ou déclaré directement,
- valide le résumé des rapports périodiques de synthèse établi par INTSEL CHIMOS 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 de cette ATU

Le CRPV de Grenoble est désigné responsable du suivi des effets indésirables rapportés avec Berotralstat dans le cadre de l'ATU.

Il est destinataire (via INTSEL CHIMOS) 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 INTSEL CHIMOS de lui fournir toute information complémentaire nécessaire à l'évaluation.

4 ATU nominatives

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

Pour ce faire, le médecin hospitalier adresse la demande d'ATU nominative par télétransmission via l'application e-saturne (cf bonnes pratiques de demande d'ATU avec e-saturne : www.ansm.sante.fr, 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 Berotralstat dans le cadre de l'ATU de cohorte et du refus correspondant.

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

5 ANNEXES

Sommaire

Annexe A : Note d'information destinée au patient

Annexe B : Fiche de demande d'accès au protocole d'utilisation thérapeutique

Annexes C : Fiches de suivi médical

Annexe C1 : Fiche de demande d'accès au traitement

Annexe C2 : Fiche d'initiation de traitement (J0)

Annexe C3 : Fiche de suivi de traitement (1 mois après la visite d'initiation puis tous les 3 mois)

Annexe C4 : Fiche d'arrêt de traitement

Annexe C5 : Fiche de déclaration d'effet indésirable

Annexe C6a : Fiche de signalement de grossesse

Annexe C6b : Fiche de suivi de grossesse

Annexes D : Echelles d'évaluation de l'angioedème héréditaire

Annexe D1 : Score d'activité de la maladie Angioedema Activity Score AAS28

Annexe D2 : Questionnaire de qualité de vie Angioedema Quality of Life AE-QoL

Annexe D3 : Questionnaire de qualité de vie généraliste SF-12

Annexe E : Résumé des Caractéristiques du Produit provisoire de Berotralstat

Annexe A : Note d'information destinée au patient

Note d'information destinée au patient

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

A remettre au patient avant toute prescription

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE

Berotralstat 150 mg, gélule

Votre médecin vous a proposé un traitement par Berotralstat.

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 Berotralstat (notice destinée au patient)
- 3) les modalités de signalement des effets indésirables par le patient

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

Berotralstat 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 **jour/02/2021**. Il s'agit d'un dispositif qui permet la mise à disposition précoce en France d'un médicament ne disposant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM). La sécurité et l'efficacité de Berotralstat 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 tous les 6 mois. Un résumé de ces rapports est régulièrement publié par l'ANSM sur son site internet (www.ansm.sante.fr).

Données personnelles et confidentialité

Votre médecin devra remplir des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur la sécurité d'emploi de Berotralstat lors de votre traitement. Toutes ces informations confidentielles seront transmises à INTSEL CHIMOS 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 (mois/année).

Les informations seront régulièrement transmises à l'ANSM qui assure une surveillance nationale de l'utilisation de Berotralstat avec l'aide du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Grenoble en charge du suivi de l'ATU.

En tant que responsable de traitement, INTSEL CHIMOS est tenu au respect des dispositions du Règlement 2016/679/UE du 27 avril 2016 (dit RGPD) et de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 « Informatique et Libertés » modifiée. Ce traitement de données personnelles a pour finalités : la collecte, l'enregistrement, l'analyse, le suivi, la documentation, la transmission et la conservation des données relatives à l'accès, au suivi et à l'arrêt des prescriptions de Berotralstat dans le cadre de l'ATU. La nature des données collectées : concernant votre santé, notamment l'historique de votre maladie, vos antécédents personnels, les pathologies ou événements associés, les traitements concomitants, les informations relatives à l'utilisation du médicament ainsi qu'à la conduite thérapeutique du médecin, les examens et leurs résultats, la tolérance du traitement initié, la nature et la fréquence des effets indésirables.

Vous bénéficiez par l'intermédiaire de votre médecin, d'un droit d'accès aux informations informatisées vous concernant et vous pourrez user de votre droit de rectification auprès de lui, mais également d'un droit de portabilité, d'effacement de vos données personnelles ou

une limitation du traitement. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission de vos données susceptibles d'être utilisées. Vous pouvez exercer les droits énoncés ci-avant et vous opposer au traitement de vos données par l'intermédiaire soit de votre médecin, soit par un autre médecin de votre choix. Vous avez également le droit de signaler une réclamation à l'autorité française de protection des données personnelles (la CNIL).

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

2) Informations sur Berotralstat (notice destinée au patient)

Vous trouverez la notice destinée au patient sur le site internet de l'ANSM, www.ansm.sante.fr, rubrique ATU de cohorte ainsi que dans chaque boîte de médicament.

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) Modalités de signalement des effets indésirables par le patient

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 indispensable que l'ANSM et le réseau des CRPV puissent avoir accès à l'ensemble des données médicales vous concernant pour procéder à une évaluation du lien entre le médicament et l'effet indésirable que vous avez constaté. Aussi, il est important que vous puissiez joindre à la déclaration tous les documents permettant de compléter votre signalement (comptes rendus d'hospitalisation, examens complémentaires...), sachant qu'ils seront utilisés dans le respect de la confidentialité.

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

Annexe B : Fiche de demande d'accès au protocole d'utilisation thérapeutique

ATU de cohorte

Nom du médicament : Berotralstat 150mg, gélule

Indication :

Prévention de routine des crises récurrentes d'angio-œdème héréditaire (AOH) chez les patients âgés de 12 ans et plus :

- Pour lesquels les situations cliniques ne permettent pas d'utiliser les options thérapeutiques actuellement recommandées OU
- Pour lesquels un traitement préventif par androgène, acide tranexamique, progestatifs (microprogestatifs ou macroprogestatifs), inhibiteurs de la C1-estérase ou lanadelumab n'est pas approprié (contre-indication, intolérance ou manque d'efficacité du traitement), OU
- Lorsqu'aucune alternative thérapeutique appropriée n'est disponible.

Important : les coordonnées précises du pharmacien et du médecin doivent impérativement être complétées

Médecin prescripteur

Nom / Prénom :

Spécialité :

Hôpital :

Département :

Ville :

Téléphone :

Fax :

Email : _____@_____

Pharmacien hospitalier

Nom / Prénom :

Hôpital :

Ville :

Téléphone :

Fax :

Email : _____@_____

Demande

Je souhaite recevoir _____ copies du protocole thérapeutique d'utilisation et des formulaires de recueil d'informations

Je souhaite recevoir _____ copies des formulaires de suivi de traitement

Par courrier à l'adresse suivante :

Par email à : _____@_____

Médecin

Signature : _____

Date : _____

Pharmacien

Signature : _____

Date : _____

Merci d'adresser cette demande au pharmacien de l'établissement. Il l'adressera par fax ou email à l'adresse suivante :

INTSEL CHIMOS
162, Les bureaux de la Colline/1, Rue Royale Bât D - 9ème étage
F-92213 SAINT-CLOUD Cedex France
Tél : 01 49 11 66 80
Fax : 01 46 89 63 42
Email : atu.bero@intselchimos.com

Annexes C : Fiches de suivi médical

Annexe C1 : Fiche de demande d'accès au traitement

Annexe C2 : Fiche d'initiation de traitement (J0)

Annexe C3 : Fiche de suivi de traitement (1 mois après la visite d'initiation puis tous les 3 mois)

Annexe C4 : Fiche d'arrêt de traitement

Annexe C5 : Fiche de déclaration d'effet indésirable

Annexe C6a : Fiche de signalement de grossesse

Annexe C6b : Fiche de suivi de grossesse

Annexe C1. Fiche de demande d'accès au traitement

Autorisation Temporaire d'Utilisation de Cohorte - Berotralstat

Page 1/3

Date de la demande : ___ / ___ / ____

Date de visite : ___ / ___ / ____

Visite n° | 1 |

Informations sur le patient

Nom (3 premières lettres)

Prénom (2 premières lettres)

Date de naissance (MM/AAAA)

Sexe : Homme Femme

Poids : |___| kg

Comorbidités : Hypertension

Insuffisance rénale

Insuffisance hépatique

Insuffisance cardiaque

Diabète

Grossesse : Oui

Non

Traitements concomitants :

Hormonothérapie

Inhibiteurs ACE

Médicament à marge thérapeutique étroite métabolisé par le CYP2D6 (ex. : pimozide, du CYP3A4 (ex. : ciclosporine, fentanyl), du CYP2C19 (ex. : désogestrel) ou substrats de la p-glycoprotéine (ex. : digoxine)

si oui, préciser lesquels : _____

Autres : _____

Histoire de la maladie

Diagnostic :

AOH type I

AOH type II

Autre type

Concentration de C1-INH : |___| g/L

Age au diagnostic : |___| ans

Activité fonctionnelle : |___| %

Antécédents familiaux d'AOH :

Oui

Non

Délai depuis la dernière crise :

|___| jours

|___| mois

Nombre de crises dans les 6 derniers mois : |___|

Merci de compléter les tableaux page suivante (un tableau par crise)

Traitements préventifs antérieurs :

Oui

Non

si Oui : Nom du traitement : _____ Durée |___|

Nom du traitement : _____ Durée |___|

Nom du traitement : _____ Durée |___|

Le patient a-t-il déjà bénéficié de berotralstat ?

Oui

Non

Si oui : Au cours d'une ATU nominative

Au cours d'un essai clinique

Autre : _____ (compléter)

Activité de la maladie et qualité de vie du patient.

Questionnaire d'activité de la maladie récent :

Oui

Non

Date : ___ / ___ / ____ Score AAS28 : |___|

Questionnaire de qualité de vie spécifique récent :

Oui

Non

Date : ___ / ___ / ____ Score AE-QoL : |___|

Questionnaire de qualité de vie généraliste récent :

Oui

Non

Date : ___ / ___ / ____ Score SF-12 : |___|

Annexe C1. Fiche de demande d'accès au traitement

Autorisation Temporaire d'Utilisation de Cohorte - Berotralstat

Page 2/3

Date de la demande : __ / __ / ____

Date de visite : __ / __ / ____

Visite n° | 1 |

Informations sur le patient

Nom (3 premières lettres)

Prénom (2 premières lettres)

Date de naissance (MM/AAAA)

Crise survenue au cours des 6 derniers mois – Crise # | __ |

Date de la crise : __ / __ / ____

Site : Abdominal Oro-facial / laryngé Périphérique
 Autre : _____

Intensité : Négligeable Légère Modérée Sévère

Facteurs de risque : Activité physique Anxiété / stress Maladie
 Traumatisme mineur Changements hormonaux Prise de médicaments
 Facteurs environnementaux Autres : _____

Action prise : Hospitalisation Traitement Autre : _____

si hospitalisation : Durée : |____| Jours passage aux urgences : Oui Non
passage en réanimation : Oui Non Durée : |____| Jours

si médicament : Médicament utilisé pour traiter la crise : _____

si autre, préciser : _____

Délai jusqu'à la résolution de la crise : |____| minutes des symptômes : |____| heures

Crise survenue au cours des 6 derniers mois – Crise # | __ |

Date de la crise : __ / __ / ____

Site : Abdominal Oro-facial / laryngé Périphérique
 Autre : _____

Intensité : Négligeable Légère Modérée Sévère

Facteurs de risque : Activité physique Anxiété / stress Maladie
 Traumatisme mineur Changements hormonaux Prise de médicaments
 Facteurs environnementaux Autres : _____

Action prise : Hospitalisation Traitement Autre : _____

si hospitalisation : Durée : |____| Jours passage aux urgences : Oui Non
passage en réanimation : Oui Non Durée : |____| Jours

si médicament : Médicament utilisé pour traiter la crise : _____

si autre, préciser : _____

Délai jusqu'à la résolution de la crise : |____| minutes des symptômes : |____| heures

Merci de remplir et de transmettre autant de pages 2 que nécessaire

Annexe C1. Fiche de demande d'accès au traitement

Autorisation Temporaire d'Utilisation de Cohorte - Berotralstat

Page 3/3

Date de la demande : __ / __ / ____

Date de visite : __ / __ / ____

Visite n° | 1 |

Informations sur le patient

Nom (3 premières lettres)			Prénom (2 premières lettres)		Date de naissance (MM/AAAA)		
---------------------------	--	--	------------------------------	--	-----------------------------	--	--

Médecin prescripteur

Je soussigné Dr/Pr

Spécialité : Service :

Établissement : Ville :

Tél : Fax :

Email :@.....

M'engage à :

- Prescrire une méthode de contraception pour toutes les patientes en âge de procréer ou pour tous les patients dont la partenaire est en âge de procréer pendant toute la durée de traitement par Berotralstat
- Faire réaliser un test de grossesse à toute patiente en âge de procréer dans les 7 jours précédant la mise sous traitement par Berotralstat et régulièrement tout au long du traitement.
- Fournir à INTSEL CHIMOS les fiches de suivi médical ainsi que, le cas échéant, la fiche de déclaration d'effet indésirable,
- Informer et remettre au représentant légal la note d'information accompagnée du formulaire de signalement d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament et de la notice destinée au patient
- Confirmer que l'information sur le patient rapportée ci-dessus est exacte au mieux de ma connaissance

Date : __ / __ / ____

Cachet et signature du médecin :

Pharmacien

Nom : Prénom :

Établissement :

Ville :

Tél : Fax :

Email :@.....

Date : __ / __ / ____

Cachet et signature du pharmacien :

INTSEL CHIMOS - Décision suite à la demande d'accès au traitement

DEMANDE D'ACCES AU TRAITEMENT :

ACCEPTEE

REFUSEE – raison :

ATU Nb# dédié au patient :

Date: __ / __ / ____

Signature :

Merci de remplir ce formulaire en ligne et l'adresser à :

INTSEL CHIMOS
162, Les bureaux de la Colline/1, Rue Royale Bât D - 9ème étage
F-92213 SAINT-CLOUD Cedex France
Tél : 01 49 11 66 80
Fax : 01 46 89 63 42
Email : atu.bero@intselchimos.com

Annexe C2. Fiche d'initiation de traitement (J0)

Autorisation Temporaire d'Utilisation de Cohorte - Berotralstat

Page 1/3

Date d'initiation du traitement : ___ / ___ / ____ Date de visite : ___ / ___ / ____ Visite n° | **2** |

Informations sur le patient

Nom (3 premières lettres)

Prénom (2 premières lettres)

Date de naissance (MM/AAAA)

Sexe : Homme Femme Poids : |___| kg Pouls : |___| BPM

Température : |___| °C Fréquence respiratoire : |___| respiration par minute

Pression artérielle systolique : |___| mmHg diastolique : |___| mmHg

Comorbidités : Pas de changement depuis la demande d'accès au traitement

Evolution de la situation clinique du patient : _____

Grossesse : Oui Non

Traitements concomitants : Pas de changement depuis la demande d'accès au traitement

Nouveaux traitements initiés : _____

Merci de faire remplir au patient pour la visite les échelles d'activité de la maladie et de qualité de vie présentées en Annexe D du présent PUT.

Activité de la maladie et qualité de vie

Questionnaire d'activité de la maladie : Score AAS28 : |___|

Le patient a-t-il eu une crise d'angioedème depuis la demande d'accès au traitement ? Oui Non

Nombre de crises : |___| **Merci de compléter les tableaux page suivante (un tableau par crise)**

Questionnaire de qualité de vie spécifique : Score AE-QoL : |___|

Questionnaire de qualité de vie généraliste : Score SF-12 : |___|

Annexe C2. Fiche d'initiation de traitement (J0)

Autorisation Temporaire d'Utilisation de Cohorte - Berotralstat

Page 2/3

Date d'initiation du traitement : __ / __ / ____ Date de visite : __ / __ / ____ Visite n° | 2 |

Informations sur le patient

Nom (3 premières lettres)

Prénom (2 premières lettres)

Date de naissance (MM/AAAA)

Crise survenue depuis la demande d'accès au traitement – Crise # | __ |

Date de la crise : __ / __ / ____

Site : Abdominal Oro-facial / laryngé Périphérique
 Autre : _____

Intensité : Négligeable Légère Modérée Sévère

Facteurs de risque : Activité physique Anxiété / stress Maladie
 Traumatisme mineur Changements hormonaux Prise de médicaments
 Facteurs environnementaux Autres : _____

Action prise : Hospitalisation Traitement Autre : _____

si hospitalisation : Durée : |____| Jours passage aux urgences : Oui Non
passage en réanimation : Oui Non Durée : |____| Jours

si médicament : Médicament utilisé pour traiter la crise : _____

si autre, préciser : _____

Délai jusqu'à la résolution de la crise : |____| minutes des symptômes : |____| heures

Crise survenue depuis la demande d'accès au traitement – Crise # | __ |

Date de la crise : __ / __ / ____

Site : Abdominal Oro-facial / laryngé Périphérique
 Autre : _____

Intensité : Négligeable Légère Modérée Sévère

Facteurs de risque : Activité physique Anxiété / stress Maladie
 Traumatisme mineur Changements hormonaux Prise de médicaments
 Facteurs environnementaux Autres : _____

Action prise : Hospitalisation Traitement Autre : _____

si hospitalisation : Durée : |____| Jours passage aux urgences : Oui Non
passage en réanimation : Oui Non Durée : |____| Jours

si médicament : Médicament utilisé pour traiter la crise : _____

si autre, préciser : _____

Délai jusqu'à la résolution de la crise : |____| minutes des symptômes : |____| heures

Merci de remplir et de transmettre autant de pages 2 que nécessaire

Annexe C2. Fiche d'initiation de traitement (J0)**Autorisation Temporaire d'Utilisation de Cohorte - Berotralstat****Page 3/3**Date d'initiation du traitement : ___ / ___ / ____ Date de visite : ___ / ___ / ____ Visite n° | **2** |**Informations sur le patient**

Nom (3 premières lettres)			Prénom (2 premières lettres)			Date de naissance (MM/AAAA)		
---------------------------	--	--	------------------------------	--	--	-----------------------------	--	--

Médecin prescripteur

Nom / Prénom :

Spécialité :

Hôpital :

Département :

Ville :

Téléphone :

Fax :

Email : _____@_____

Pharmacien hospitalier

Nom / Prénom :

Hôpital :

Ville :

Téléphone :

Fax :

Email : _____@_____

Merci de remplir ce formulaire en ligne et l'adresser à :

INTSEL CHIMOS
162, Les bureaux de la Colline/1, Rue Royale Bât D - 9ème étage
F-92213 SAINT-CLOUD Cedex France
Tél : 01 49 11 66 80
Fax : 01 46 89 63 42
Email : atu.bero@intselchimos.com

**Annexe C3. Fiche de suivi du traitement
(1 mois après la visite d'initiation puis tous les 3 mois)**

Autorisation Temporaire d'Utilisation de Cohorte - Berotralstat

Page 1/3

Date d'initiation du traitement : __ / __ / ____ Date de visite : __ / __ / ____ Visite n° | __ |

Informations sur le patient

Nom (3 premières lettres)				Prénom (2 premières lettres)			Date de naissance (MM/AAAA)		
Signes vitaux : <input type="checkbox"/> Pas de changement depuis la dernière visite <input type="checkbox"/> Evolution de la situation clinique du patient : _____									
Comorbidités : <input type="checkbox"/> Pas de changement depuis la dernière visite <input type="checkbox"/> Evolution de la situation clinique du patient : _____									
Traitements concomitants : <input type="checkbox"/> Pas de changement depuis la dernière visite <input type="checkbox"/> Nouveaux traitements initiés : _____ _____ _____									

Activité de la maladie et qualité de vie

Questionnaire d'activité de la maladie : Score AAS28 : |____|

Le patient a-t-il eu une crise d'angioedème depuis la dernière visite ? Oui Non

Nombre de crises : |____| **Merci de compléter les tableaux page suivante (un tableau par crise)**

Questionnaire de qualité de vie spécifique : Score AE-QoL : |____|

Questionnaire de qualité de vie généraliste : Score SF-12 : |____|

Informations sur la sécurité d'utilisation du Berotralstat

Le patient a-t-il rapporté un événement indésirable depuis la dernière visite ?
 Non Oui Si oui, préciser :.....
 Et remplir et adresser à INTSEL CHIMOS dans les 24H la fiche correspondante (Annexe C5)

La patiente est-elle enceinte ?
 Non Oui : Remplir et adresser à INTSEL CHIMOS dans les 24H la fiche correspondante (Annexe C6)

Le traitement par Berotralstat a-t-il été arrêté depuis la dernière visite ?
 Non Oui : raison :.....
 Date d'arrêt : __ / __ / ____
 Date de reprise, le cas échéant : __ / __ / ____
 - Si arrêt définitif, merci de remplir et adresser à INTSEL CHIMOS la fiche d'arrêt de traitement (Annexe C4)
 - Si l'arrêt est dû à un événement indésirable, merci de remplir et adresser à INTSEL CHIMOS la fiche correspondante (Annexe C5)

Le traitement par Berotralstat a-t-il été modifié depuis la dernière visite ?
 Non Oui Si la modification est liée à un événement indésirable merci de remplir et adresser à INTSEL CHIMOS la fiche correspondante (Annexe C5)
 Date : __ / __ / ____

Raison de la modification de traitement :
 Effet indésirable (remplir et adresser à INTSEL CHIMOS dans les 24H la fiche en Annexe C5)
 Niveau d'efficacité insatisfaisant (remplir et adresser à INTSEL CHIMOS dans les 24H la fiche en Annexe C5)
 Choix du patient
 Choix du praticien. Préciser :

**Annexe C3. Fiche de suivi du traitement
(1 mois après la visite d'initiation puis tous les 3 mois)**

Autorisation Temporaire d'Utilisation de Cohorte - Berotralstat

Page 2/3

Date d'initiation du traitement : __ / __ / ____ Date de visite : __ / __ / ____ Visite n° | __ |

Informations sur le patient

Nom (3 premières lettres)			Prénom (2 premières lettres)		Date de naissance (MM/AAAA)		
---------------------------	--	--	------------------------------	--	-----------------------------	--	--

Crise survenue depuis la dernière visite – Crise # | __ |

Date de la crise : __ / __ / ____

Site : Abdominal Oro-facial / laryngé Périphérique
 Autre : _____

Intensité : Négligeable Légère Modérée Sévère

Facteurs de risque : Activité physique Anxiété / stress Maladie
 Traumatisme mineur Changements hormonaux Prise de médicaments
 Facteurs environnementaux Autres : _____

Action prise : Hospitalisation Traitement Autre : _____

si hospitalisation : Durée : |____| Jours passage aux urgences : Oui Non
 passage en réanimation : Oui Non Durée : |____| Jours

si médicament : Médicament utilisé pour traiter la crise : _____

si autre, préciser : _____

Délai jusqu'à la résolution de la crise : |____| minutes des symptômes : |____| heures

Crise survenue depuis la dernière visite – Crise # | __ |

Date de la crise : __ / __ / ____

Site : Abdominal Oro-facial / laryngé Périphérique
 Autre : _____

Intensité : Négligeable Légère Modérée Sévère

Facteurs de risque : Activité physique Anxiété / stress Maladie
 Traumatisme mineur Changements hormonaux Prise de médicaments
 Facteurs environnementaux Autres : _____

Action prise : Hospitalisation Traitement Autre : _____

si hospitalisation : Durée : |____| Jours passage aux urgences : Oui Non
 passage en réanimation : Oui Non Durée : |____| Jours

si médicament : Médicament utilisé pour traiter la crise : _____

si autre, préciser : _____

Délai jusqu'à la résolution de la crise : |____| minutes des symptômes : |____| heures

Merci de remplir et de transmettre autant de pages 2 que nécessaire

**Annexe C3. Fiche de suivi du traitement
(1 mois après la visite d'initiation puis tous les 3 mois)**

Autorisation Temporaire d'Utilisation de Cohorte - Berotralstat

Page 3/3

Date d'initiation du traitement : __ / __ / ____ Date de visite : __ / __ / ____ Visite n° | __ |

Informations sur le patient

Nom (3 premières lettres)			Prénom (2 premières lettres)		Date de naissance (MM/AAAA)		
---------------------------	--	--	------------------------------	--	-----------------------------	--	--

Médecin prescripteur

Nom / Prénom :

Spécialité :

Hôpital :

Département :

Ville :

Téléphone :

Fax :

Email : _____ @ _____

Pharmacien hospitalier

Nom / Prénom :

Hôpital :

Ville :

Téléphone :

Fax :

Email : _____ @ _____

Merci de remplir ce formulaire en ligne et l'adresser à :

INTSEL CHIMOS
162, Les bureaux de la Colline/1, Rue Royale Bât D - 9ème étage
F-92213 SAINT-CLOUD Cedex France
Tél : 01 49 11 66 80
Fax : 01 46 89 63 42
Email : atu.bero@intselchimos.com

Annexe C4. Fiche d'arrêt de traitement

Autorisation Temporaire d'Utilisation de Cohorte - Berotralstat

Page 1/3

Date d'initiation du traitement : __ / __ / ____ Date de visite : __ / __ / ____ Visite n° | __ |

Informations sur le patient

Nom (3 premières lettres)				Prénom (2 premières lettres)			Date de naissance (MM/AAAA)		
Signes vitaux : <input type="checkbox"/> Pas de changement depuis la dernière visite <input type="checkbox"/> Evolution de la situation clinique du patient : _____									
Comorbidités : <input type="checkbox"/> Pas de changement depuis la dernière visite <input type="checkbox"/> Evolution de la situation clinique du patient : _____									
Traitements concomitants : <input type="checkbox"/> Pas de changement depuis la dernière visite <input type="checkbox"/> Nouveaux traitements initiés : _____ _____ _____									

Activité de la maladie et qualité de vie

Questionnaire d'activité de la maladie : Score AAS28 : |__|

Le patient a-t-il eu une crise d'angioedème depuis la dernière visite ? Oui Non

Nombre de crises : |__| **Merci de compléter les tableaux page suivante (un tableau par crise)**

Questionnaire de qualité de vie spécifique : Score AE-QoL : |__|

Questionnaire de qualité de vie généraliste : Score SF-12 : |__|

Date de dernière administration	__ / __ / ____				
Posologie à l'arrêt du traitement					
Raison de l'arrêt du traitement	<input type="checkbox"/> Effet indésirable (<i>remplir et adresser à INTSEL CHIMOS dans les 24H la fiche en Annexe C5</i>) <input type="checkbox"/> Niveau d'efficacité insatisfaisant (<i>remplir et adresser à INTSEL CHIMOS dans les 24H la fiche en Annexe C5</i>) <input type="checkbox"/> Patient perdu de vue <input type="checkbox"/> Grossesse (<i>remplir et adresser à INTSEL CHIMOS dans les 24H la fiche correspondante en Annexe C6</i>) <input type="checkbox"/> Choix du patient <input type="checkbox"/> Décès (<i>remplir et adresser à INTSEL CHIMOS dans les 24H la fiche en Annexe C5</i>) - Date du décès __ / __ / ____ - Cause du décès : _____ - Le décès est-il potentiellement relié au traitement par Berotralstat ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Décision médicale. Préciser : _____				
Traitements concomitants	Nom	Posologie	Date de début	Date de fin	Indication
Autre traitement utilisé en prophylaxie ?	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui, préciser : _____				

Annexe C4. Fiche d'arrêt de traitement

Autorisation Temporaire d'Utilisation de Cohorte - Berotralstat

Page 2/3

Date d'initiation du traitement : __ / __ / ____ Date de visite : __ / __ / ____ Visite n° | __ |

Informations sur le patient

Nom (3 premières lettres)				Prénom (2 premières lettres)			Date de naissance (MM/AAAA)		
---------------------------	--	--	--	------------------------------	--	--	-----------------------------	--	--

Crise survenue depuis la dernière visite – Crise # | __ |

Date de la crise : __ / __ / ____

Site : Abdominal Oro-facial / laryngé Périphérique
 Autre : _____

Intensité : Négligeable Légère Modérée Sévère

Facteurs de risque : Activité physique Anxiété / stress Maladie
 Traumatisme mineur Changements hormonaux Prise de médicaments
 Facteurs environnementaux Autres : _____

Action prise : Hospitalisation Traitement v Autre : _____

si hospitalisation : Durée : |____| Jours passage aux urgences : Oui Non
passage en réanimation : Oui Non Durée : |____| Jours

si médicament : Médicament utilisé pour traiter la crise : _____

si autre, préciser : _____

Délai jusqu'à la résolution de la crise : |____| minutes des symptômes : |____| heures

Crise survenue depuis la dernière visite – Crise # | __ |

Date de la crise : __ / __ / ____

Site : Abdominal Oro-facial / laryngé Périphérique
 Autre : _____

Intensité : Négligeable Légère Modérée Sévère

Facteurs de risque : Activité physique Anxiété / stress Maladie
 Traumatisme mineur Changements hormonaux Prise de médicaments
 Facteurs environnementaux Autres : _____

Action prise : Hospitalisation Traitement Autre : _____

si hospitalisation : Durée : |____| Jours passage aux urgences : Oui Non
passage en réanimation : Oui Non Durée : |____| Jours

si médicament : Médicament utilisé pour traiter la crise : _____

si autre, préciser : _____

Délai jusqu'à la résolution de la crise : |____| minutes des symptômes : |____| heures

Merci de remplir et de transmettre autant de pages 2 que nécessaire

Annexe C4. Fiche d'arrêt de traitement

Autorisation Temporaire d'Utilisation de Cohorte - Berotralstat

Page 3/3

Date d'initiation du traitement : __ / __ / ____ Date de visite : __ / __ / ____ Visite n° | __ |

Informations sur le patient

Nom (3 premières lettres)				Prénom (2 premières lettres)			Date de naissance (MM/AAAA)		
---------------------------	--	--	--	------------------------------	--	--	-----------------------------	--	--

Médecin prescripteur Nom / Prénom : Spécialité : Hôpital : Département : Ville : Téléphone : Fax : Email : _____@_____	Pharmacien hospitalier Nom / Prénom : Hôpital : Ville : Téléphone : Fax : Email : _____@_____
---	--

Merci de remplir ce formulaire en ligne et l'adresser à :

INTSEL CHIMOS
162, Les bureaux de la Colline/1, Rue Royale Bât D - 9ème étage
F-92213 SAINT-CLOUD Cedex France
Tél : 01 49 11 66 80
Fax : 01 46 89 63 42
Email : atu.bero@intselchimos.com

Annexe C5 : Fiche de déclaration d'effet indésirable

Rapport sur la sécurité de l'accès anticipé au Berotralstat de BioCryst							
Instructions : <ul style="list-style-type: none"> • Ce formulaire doit être utilisé pour signaler les événements indésirables (EI), les événements indésirables graves (EIG) et les situations spéciales liés à l'utilisation du Berotralstat (BCX7353) dans les programmes d'accès anticipé. <ul style="list-style-type: none"> ○ Parmi les situations particulières, citons : la grossesse, l'exposition néonatale par le lait maternel, le manque d'efficacité, le surdosage, le mésusage/l'abus, les erreurs de médication et l'exposition professionnelle. ○ Les EI, les EIG et les situations spéciales sont qualifiés d'« événements indésirables » ci-après. • Les rubriques 1 à 5 doivent être remplies pour tous les rapports. Si l'événement signalé est considéré comme grave, les rubriques 6 et 7 doivent être remplies. • Ce formulaire est conçu pour être rempli électroniquement au moyen des champs de texte et de date/heure remplitables. Remarque : si vous utilisez un ordinateur Apple, assurez-vous que le fichier est ouvert dans Adobe Acrobat ou Adobe Reader. • Une fois complété, en plus de le soumettre à votre autorité compétente spécifiée, nous vous demandons de bien vouloir transmettre ce formulaire à atu.bero@intselchimos.com afin que BioCryst puisse continuer à surveiller le profil de sécurité du médicament. 							
1. INFORMATIONS ADMINISTRATIVES							
Pays :				Type de rapport : Initial Suivi			
Nom du médecin :				Dans le cas d'un suivi, précisez le n° :			
Identifiant du patient :				Autre (préciser) :			
2. DÉTAILS DE LA PERSONNE REMPLISSANT LE RAPPORT							
Prénom du déclarant :				Rôle du déclarant : Médecin (préciser la spécialité) :			
Nom du déclarant :				Pharmacien Infirmier(e) Autre (préciser) :			
Adresse :							
Code postal :							
Pays :							
Adresse électronique :							
Numéro de téléphone :							
Numéro de fax :							
L'autorité réglementaire a-t-elle été informée Oui Non Inconnu Si oui, précisez la date : de ce rapport ?							
3. DÉTAILS DU PATIENT CONFORMÉMENT AUX RÉGLEMENTATIONS LOCALES							
Sexe : Homme Femme Inconnu	Date de naissance : ou Âge au moment de l'événement : Année(s) Mois	Poids (kg) :	Taille (cm) :				
4. PRODUIT D'ACCÈS ÉLARGI							
Nom du produit	Indication/Maladie	Dose et unité	Voie d'administration	Fréquence	Date de début <small>(première date de prise du Berotralstat)</small>	Date de la dernière dose avant l'événement	Date d'arrêt <small>(ou en cours)</small>
Berotralstat	Prévention des crises d'angio-œdème héréditaire	150 mg	Orale	Quotidienne			Ou en cours :
Numéro de lot/lot utilisé au moment de l'événement déclaré :							
Le berotralstat a-t-il été arrêté en raison de l'événement indésirable ? Oui Non				Le berotralstat a-t-il été réintroduit ? Oui Si Non			
Si oui, l'état du patient s'est-il rétabli/amélioré ? Oui Non Inconnu				oui, l'événement s'est-il reproduit ? Oui Inconnu Non			

5. ÉVÉNEMENT(S) INDÉSIRABLE(S)/ÉVÉNEMENT(S) INDÉSIRABLE(S) GRAVE(S) - Si nécessaire, passez à la rubrique 6, Informations pertinentes complémentaires										
Événement indésirable (EI) (citer en premier les événements primaires)	Date d'apparition	Heure de début (HH:mm)	Date de résolution/d'amélioration	Heure de résolution (HH:mm)	En cours	Gravité (saisir un chiffre tel qu'indiqué ci-dessous)	Causalité (préciser si un produit d'accès élargi peut avoir causé l'événement indésirable). Si inconnue, indiquez « I » et ajouter plus de détails dans la rubrique 6	Résultat (saisir un chiffre tel qu'indiqué ci-dessous). Si inconnu, indiquez le chiffre 7 et ajouter plus de détails dans la rubrique 6	Gravité (saisir un ou plusieurs chiffres [séparés par une virgule, par ex. « 3, 5 »] tel qu'indiqué ci-dessous)	Médicaments pris pour le traitement (Saisir les détails dans la rubrique 6 si la case est cochée)
					<input type="checkbox"/>					<input type="checkbox"/>
					<input type="checkbox"/>					<input type="checkbox"/>
					<input type="checkbox"/>					<input type="checkbox"/>
					<input type="checkbox"/>					<input type="checkbox"/>
					<input type="checkbox"/>					<input type="checkbox"/>
					<input type="checkbox"/>					<input type="checkbox"/>

Légende de la gravité : 1. Léger 2. Modéré 3. Grave 4. **Mettant en jeu le pronostic vital**

Légende de la causalité : O=Oui N=Non I=Inconnu NF=Non fourni

Légende du résultat :

1. Fatal	2. Non rétabli/Non résolu	3. Rétabli/Résolu avec séquelles	4. Rétabli/Résolu	5. Rétablissement/Résolution	6. En cours mais stable	7. Inconnu
----------	---------------------------	----------------------------------	-------------------	------------------------------	-------------------------	------------

Légende de la sévérité :

- Décès
- Menaçant le pronostic vital (à utiliser uniquement si le patient présente un risque immédiat de décès dû à un événement indésirable)
- Hospitalisation initiale/prolongée du patient
- Anomalie congénitale/malformation congénitale
- Invalidité persistante ou significative
- Médicalement significatif (événement médical important pouvant compromettre le patient et nécessiter une intervention médicale/chirurgicale pour prévenir les autres résultats)
- Non grave

En cas d'événements indésirables graves, veuillez remplir les rubriques 6 et 7. En cas de grossesse, veuillez remplir l'annexe C6 du présent PUT.

7. DÉTAILS DES EIG

Si plusieurs événements indésirables graves sont déclarés, veuillez fournir des détails pour chaque événement.

Fournir une description des événements indésirables, des pathologies concomitantes et des antécédents médicaux pertinents (y compris la date de début et de fin, le cas échéant), l'évolution clinique, la causalité (si connue), le traitement des événements indésirables et les résultats. En cas de grossesse, remplir le formulaire prévu à cet effet en Annexe C6 du présent PUT.

Date à laquelle l'événement est devenu grave (date d'hospitalisation) :

Date de sortie de l'hôpital (le cas échéant) :

En cas de décès, date du décès :

Cause du décès :

Détails cliniques de l'événement :

Merci de remplir ce formulaire en ligne et l'adresser à :

INTSEL CHIMOS
162, Les bureaux de la Colline/1, Rue Royale Bât D - 9ème étage
F-92213 SAINT-CLOUD Cedex France
Tél : 01 49 11 66 80
Fax : 01 46 89 63 42
Email : atu.bero@intselchimos.com

Annexe C6a : Fiche de signalement de grossesse

Protocole : ATU de cohorte Berotralstat	Promoteur : BioCryst Pharmaceuticals	Médecin déclarant :	Date du rapport :
			Page 1/3
Numéro de la patiente :		Initiales de la patiente :	
Date de naissance de la patiente :	Date de prise de la première dose de berotralstat :	Date de prise de la dernière dose de berotralstat :	
Consentement du partenaire :			
Date de consentement du partenaire :			
Choisissez un élément.	Date de naissance du partenaire* :	Initiales du partenaire* :	
<u>DONNÉES RELATIVES À LA MÈRE/AU FŒTUS</u>			
Date des dernières règles ?	<input type="checkbox"/> Date inconnue		
Date du test de grossesse positif ?	<input type="checkbox"/> Date inconnue		
Type du test de grossesse ?	Choisissez un élément.		
Date et résultats du BHCG sérique :		Résultats :	<input type="checkbox"/> Date / Résultats inconnus <input type="checkbox"/> Sans objet
Date, type et résultats des tests prénataux (c.-à-d. échographie)			
<u>Date</u>	<u>Type</u>	<u>Résultats</u>	<u>Autre</u>
			<input type="checkbox"/> Date / Résultats inconnus <input type="checkbox"/> Sans objet
			<input type="checkbox"/> Date / Résultats inconnus <input type="checkbox"/> Sans objet
			<input type="checkbox"/> Date / Résultats inconnus <input type="checkbox"/> Sans objet

Protocole :	Promoteur :	Médecin déclarant :	Date du rapport :
ATU de cohorte Berotralstat	BioCryst Pharmaceuticals		Page 2/3
Numéro de la patiente :		Initiales de la patiente :	
Date présumée de l'accouchement ?	<input type="checkbox"/> Date inconnue		
Date présumée de la conception ?	<input type="checkbox"/> Date inconnue		
Méthode(s) de contraception ?			
Grossesses antérieures ?	Choisissez un élément.		
Si oui :			
Nombre total		Nombre de grossesses à terme	
Nombre d'accouchements prématurés		Nombre d'avortements (spontanés et sélectifs)	
Nombre d'enfants vivants			
Une grossesse antérieure a-t-elle entraîné un avortement spontané ?	Choisissez un élément.	Si oui, combien :	
Cette grossesse sera-t-elle menée à terme ?	Choisissez un élément.	Si non, date d'avortement :	
Y a-t-il des signes d'anomalie congénitale après un test prénatal ?	Choisissez un élément.	<u>Si oui, remplir le formulaire des FIG</u>	
Si oui, indiquer quel(s) test(s) a/ont montré une anomalie congénitale			
<u>Test</u>		<u>Date</u>	
<input type="checkbox"/> Échographie			
<input type="checkbox"/> Amniocentèse			
<input type="checkbox"/> Alpha-fœtoprotéine			
<input type="checkbox"/> Autre :			

Numéro de protocole : ATU de cohorte Berotrastat	Promoteur : BioCryst Pharmaceuticals	Médecin déclarant :	Date du rapport :
			Page 3/3
Numéro de la patiente :		Initiales de la patiente :	
ÉTAT DE SANTÉ DE LA MÈRE			
Diabète pendant ou avant la grossesse ?	Choisissez un élément.	Si oui, contrôlé ? Choisissez un élément.	
Hypertension pendant ou avant la grossesse ?	Choisissez un élément.	Si oui, contrôlé ? Choisissez un élément.	
Autres problèmes de santé chez la mère ?	Choisissez un élément.	Si oui, veuillez les décrire dans la case ci-dessous.	
Autres problèmes de santé chez la mère :			
COMPORTEMENTS PENDANT CETTE GROSSESSE			
Tabagisme ?	Choisissez un élément.	Si oui, nombre de cigarettes par jour ?	
Consommation d'alcool ?	Choisissez un élément.		
Si oui :	Nombre de verres par semaine :	Problèmes de grossesse liés à la consommation d'alcool ?	
Utilisation de médicaments :	Choisissez un élément.	Si oui, merci de fournir des détails (confidentiel) :	
COMMENTAIRES DU MÉDECIN			
<input type="checkbox"/> Cochez cette case si des données supplémentaires ou des documents justificatifs sont joints au formulaire			
Veuillez indiquer ci-dessous si il existe des considérations particulières pouvant affecter l'issue de cette grossesse et si la patiente accepte d'être disponible pour le suivi.			
La patiente a-t-elle été hospitalisée pendant sa grossesse ?		Choisissez un élément.	

Merci de remplir ce formulaire en ligne et l'adresser à :

<p>INTSEL CHIMOS 162, Les bureaux de la Colline/1, Rue Royale Bât D - 9ème étage F-92213 SAINT-CLOUD Cedex France Tél : 01 49 11 66 80 Fax : 01 46 89 63 42 Email : atu.bero@intselchimos.com</p>
--

Annexe C6b : Fiche de suivi de grossesse

Numéro de protocole :	Promoteur :	Médecin déclarant :	Date du rapport :
ATU de cohorte Berotralstat	BioCryst Pharmaceuticals		Page 1/2
Numéro de la patiente :	Initiales de la patiente :	<i>Remarque : Un formulaire de notification de grossesse doit avoir été complété préalablement à ce rapport au moment où le médecin a pris connaissance de la grossesse. S'il n'a pas déjà été soumis, il doit accompagner ce formulaire de résultat de grossesse.</i>	
DONNÉES SUR LES RÉSULTATS CHEZ LA MÈRE/LE FŒTUS			
1. LA GROSSESSE A-T-ELLE ABOUTI À UN AVORTEMENT OU UNE FAUSSE COUCHE ?	Choisissez un élément.	Si oui, décrire :	
<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; width: fit-content;">Remplir le formulaire des EIG si la réponse est Oui.</div>			
2. L'AVORTEMENT/LA FAUSSE COUCHE ÉTAIT-IL SPONTANÉ ?	Choisissez un élément.	Si oui, décrire :	
3. DATE DE L'AVORTEMENT/DE LA FAUSSE COUCHE	<input type="checkbox"/> Date inconnue		
Ordre du nourrisson (pour les naissances multiples, soumettre un formulaire de résultat de grossesse distinct pour chaque nourrisson par ordre de naissance (p. ex. 1, 2, etc.))			
1. Problèmes liés à l'accouchement ?	Choisissez un élément.	Si oui, décrire :	
2. Date d'accouchement	<input type="checkbox"/> Date inconnue		
3. Âge gestationnel du bébé	Semaines :	<input type="checkbox"/> Inconnu	
4. Poids de naissance	Choisissez un élément.		<input type="checkbox"/> Inconnu

Numéro de protocole : ATU de cohorte Berotrastat	Promoteur : BioCryst Pharmaceuticals	Médecin déclarant :	Date du rapport :
			Page 2/2
Numéro de la patiente :	Initiales de la patiente :	<i>Remarque : Un formulaire de notification de grossesse doit avoir été complété préalablement à ce rapport au moment où le médecin a pris connaissance de la grossesse. S'il n'a pas déjà été soumis, il doit accompagner ce formulaire de résultat de grossesse.</i>	
5. Sexe du bébé	Choisissez un élément.		
6. Scores d'Apgar	À 1 minute :	À 5 minutes :	<input type="checkbox"/> Inconnu
7. Type d'accouchement	Choisissez un élément.	Dans le cas d'une césarienne, préciser les indications médicales :	
8. Anomalies congénitales ? <u>Remplir le formulaire des EIG si la réponse est Oui.</u>	Choisissez un élément.	Si oui, décrire :	
9. Le bébé présentait-il des problèmes d'ordre médical ? (p. ex. jaunisse néonatale) <u>Remplir le formulaire des EIG le cas échéant.</u>	Choisissez un élément.	Si oui, décrire :	
10. Maladie postpartum de la mère	<input type="checkbox"/> Inconnu		
Déclaration des commentaires du médecin :			
<input type="checkbox"/> Cochez cette case si des données supplémentaires ou des documents justificatifs sont joints au formulaire			
La patiente a-t-elle été hospitalisée pendant sa grossesse ? Si oui, veuillez fournir une copie du résumé d'admission et de sortie de l'hôpital et un formulaire de déclaration d'EIG dûment rempli si la patiente participait au programme au moment de son admission, ou si l'admission a eu lieu dans les 30 jours suivant la dernière dose de berotrastat.			Choisissez un élément.

Merci de remplir ce formulaire en ligne et l'adresser à :

<p>INTSEL CHIMOS 162, Les bureaux de la Colline/1, Rue Royale Bât D - 9ème étage F-92213 SAINT-CLOUD Cedex France Tél : 01 49 11 66 80 Fax : 01 46 89 63 42 Email : atu.bero@intselchimos.com</p>

Annexes D : Echelles d'évaluation de l'angioedème héréditaire

Annexe D1 : Score d'activité de la maladie Angioedema Activity Score AAS28

NOM :	PRENOM :	DATE :																																																																																																																																		
3. SCORE D'ACTIVITE DE L'ANGIOEDEME : AAS (ANGIOEDEMA ACTIVITY SCORE)																																																																																																																																				
Instructions: Veuillez documenter vos symptômes rétrospectivement, pour tous les jours.																																																																																																																																				
	P t s	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;"></th> <th colspan="7">Semaine 1 Jour:</th> <th colspan="7">Semaine 2 Jour:</th> <th colspan="7">Semaine 3 Jour:</th> <th colspan="7">Semaine 4 Jour:</th> </tr> <tr> <th></th> <th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th><th>5</th><th>6</th><th>7</th> <th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th><th>5</th><th>6</th><th>7</th> <th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th><th>5</th><th>6</th><th>7</th> <th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th><th>5</th><th>6</th><th>7</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Avez-vous eu un épisode de gonflement dans les dernières 24 heures?</td> <td>non</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>oui</td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </tbody> </table>		Semaine 1 Jour:							Semaine 2 Jour:							Semaine 3 Jour:							Semaine 4 Jour:								1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	Avez-vous eu un épisode de gonflement dans les dernières 24 heures?	non																																				oui																																		
	Semaine 1 Jour:							Semaine 2 Jour:							Semaine 3 Jour:							Semaine 4 Jour:																																																																																																														
	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7																																																																																																								
Avez-vous eu un épisode de gonflement dans les dernières 24 heures?	non																																																																																																																																			
	oui																																																																																																																																			
Si vous avez répondu «oui», répondez SVP aux questions suivantes en COCHANT les cases correspondant à vos réponses pour chaque question																																																																																																																																				
À quelle heure du jour cet épisode de gonflement était-il présent? (inscrire toutes les heures applicables)	Minuit à 8 h 8 h- 16h 16h- minuit	1 1 1																																																																																																																																		
Décrivez la sévérité / inconfort physique causé par cet/ces épisode(s)	aucun inconfort	0																																																																																																																																		
	léger inconfort	1																																																																																																																																		
	inconfort modéré	2																																																																																																																																		
	inconfort sévère	3																																																																																																																																		
Êtes-vous ou étiez-vous capable de faire vos activités quotidiennes durant cet épisode?	aucune restriction	0																																																																																																																																		
	légère restriction	1																																																																																																																																		
	restriction sévère	2																																																																																																																																		
	aucune activité possible	3																																																																																																																																		
Est-ce que votre apparence physique est ou a été affectée par cet épisode de gonflement?	non	0																																																																																																																																		
	légèrement	1																																																																																																																																		
	Modérément	2																																																																																																																																		
	sévèrement	3																																																																																																																																		
Comment décriez-vous la sévérité de cet épisode de gonflement, dans l'ensemble?	négligeable	0																																																																																																																																		
	léger	1																																																																																																																																		
	modéré	2																																																																																																																																		
	sévère	3																																																																																																																																		
TOTAL																																																																																																																																				
Quotidien :																																																																																																																																				
Hebdomadaire																																																																																																																																				
AAS7 :																																																																																																																																				

Annexe D2 : Questionnaire de qualité de vie Angioedema Quality of Life AE-QoL

Questionnaire sur la qualité de la vie des patients qui ont des épisodes d'angioedème récurrents

Initiales du patient : _____

Date du questionnaire: _____

Instructions: S'il vous plaît, lire attentivement chaque question et choisir parmi les cinq réponses proposées celle qui convient le mieux pour vous. Ne prenez pas trop de temps pour penser à vos réponses, et assurez-vous de répondre en donnant une seule réponse à chaque question, c'est-à-dire cocher une case seulement.

Indiquer combien de fois vous avez été gêné(e) dans vos activités quotidiennes à cause de vos oedèmes récurrents (angio-oedème) au cours des 4 dernières semaines (pour ce faire, la présence réelle d'un oedème pendant cette période n'est pas obligatoire).	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Très souvent
1. Travail					
2. Activité physique					
3. Passe-temps/Loisirs					
4. Relations avec les autres					
5. Alimentation					
Dans les questions suivantes, nous souhaitons aborder plus précisément les difficultés et les problèmes qui peuvent être liés à vos oedèmes (angio-oedème) récurrents (au cours des 4 dernières semaines).	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Très souvent
6. Avez-vous des difficultés pour vous endormir?					
7. Vous réveillez-vous au milieu de la nuit?					
8. Êtes-vous fatigué la journée parce que vous n'avez pas bien dormi la nuit?					

	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Très souvent
9. Avez-vous des problèmes de concentration?					
10. Vous sentez-vous déprimé?					
11. Est-ce que vous devez vous limiter dans vos choix de boissons ou de nourriture?					
12. Les gonflements qui apparaissent sur votre corps sont-ils un handicap pour vous ?					
13. Avez-vous peur de la survenue brusque d'un oedème?					
14. Avez-vous peur que la fréquence des oedèmes puisse augmenter?					
15. Etes-vous gêné(e) de fréquenter les lieux publics à cause de vos oedèmes récurrents?					
16. Vous sentez-vous gêné(e) ou embarrassé(e) par vos oedèmes récurrents?					
17. Craignez-vous que le traitement des oedèmes récurrents que vous prenez ait des effets négatifs à long terme?					

Annexe D3 : Questionnaire de qualité de vie SF-12

1) Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est :

- 1 Excellente 2 Très bonne 3 Bonne 4 Médiocre 5 Mauvaise

2) En raison de votre état de santé actuel, êtes-vous limité pour :

a) des efforts physiques modérés (déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules...)
?

- 1 Oui, beaucoup limité 2 Oui, un peu limité 3 Non, pas du tout limité

b) monter plusieurs étages par l'escalier ?

- 1 Oui, beaucoup limité 2 Oui, un peu limité 3 Non, pas du tout limité

3) Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état physique :

a) avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ?

- 1 Toujours 2 La plupart du temps 3 Souvent 4 Parfois 5 Jamais

b) avez-vous été limité pour faire certaines choses ?

- 1 Toujours 2 La plupart du temps 3 Souvent 4 Parfois 5 Jamais

4) Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état émotionnel (comme vous sentir triste, nerveux ou déprimé) :

a) avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ?

- 1 Toujours 2 La plupart du temps 3 Souvent 4 Parfois 5 Jamais

b) avez-vous eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire avec autant de soin et d'attention que d'habitude ?

- 1 Toujours 2 La plupart du temps 3 Souvent 4 Parfois 5 Jamais

5) Au cours de ces 4 dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont -elles limité dans votre travail ou vos activités domestiques ?

- 1 Pas du tout 2 Un petit peu 3 Moyennement 4 Beaucoup 5 Enormément

6) Les questions qui suivent portent sur comment vous vous êtes senti au cours de ces 4 dernières semaines. Pour chaque question, indiquez la réponse qui vous semble la plus appropriée.

a) y a-t-il eu des moments où vous vous êtes senti calme et détendu ?

- 1 Toujours 2 La plupart du temps 3 Souvent 4 Parfois 5 Jamais

b) y a-t-il eu des moments où vous vous êtes senti débordant d'énergie ?

- 1 Toujours 2 La plupart du temps 3 Souvent 4 Parfois 5 Jamais

c) y a-t-il eu des moments où vous vous êtes senti triste et abattu ?

- 1 Toujours 2 La plupart du temps 3 Souvent 4 Parfois 5 Jamais

7) Au cours de ces 4 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où votre état de santé physique ou émotionnel vous a gêné dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ?

- 1 Toujours 2 La plupart du temps 3 Souvent 4 Parfois 5 Jamais

Annexe E : Résumé des Caractéristiques du Produit provisoire de Berotralstat

Voir document séparé.