

ATU NOMINATIVE

PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE ET DE RECUEIL D'INFORMATIONS

**GS-101 0,86 mg/ml, collyre en solution en récipient unidose
(aganirsen)**

Version 2 – Juillet 2016

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ATU 143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex Tél : 33 (0)1 55 87 35 91 Fax: 33 (0)1 55 87 33 32 mail : atuneurho@ansm.sante.fr	STRAGEN FRANCE 60 avenue Rockefeller Bâtiment Adénine 69008 Lyon Tel : 04 82 53 75 82 Fax : 04 82 53 32 25 Mail : atu@stragen.fr
---	---

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	4
2.1.1	Formalités pour l'obtention d'une ATU nominative	4
2.1.2	Suivi médical des patients	5
2.1.3	Arrêt de traitement	5
2.2	Rôle du pharmacien d'établissement de santé	6
2.3	Rôle de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des Produits de Santé (ANSM)	6
2.4	Rôle du laboratoire Stragen France	6
3	PHARMACOVIGILANCE	7
3.1	Rôle des professionnels de santé	7
3.1.1	Qui déclare ?	7
3.1.2	Que déclarer ?	7
3.1.3	Quand déclarer ?	7
3.1.4	Comment déclarer ?	8
3.1.5	A qui déclarer ?	8
3.2	Rôle des patients et/ou des associations de patients	8
3.3	Rôle du laboratoire Stragen France	8
3.3.1	Transmission immédiate à l'ANSM des effets indésirables graves dont Stragen France a connaissance	8
3.3.2	Transmission des rapports périodiques de synthèse	9
3.4	Rôle de l'ANSM	9
3.5	Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national	9
	ANNEXES	10

1 INTRODUCTION

1.1 Le médicament

GS-101 (aganirsen) est un oligonucléotide anti-sens qui a fait l'objet d'essais cliniques. Il ne bénéficie actuellement d'aucune autorisation de mise sur le marché (AMM).

GS-101 a été utilisé chez des patients (hors volontaires sains) dans les essais cliniques suivants :

- Une étude de phase II¹ : « Etude multicentrique, randomisée, contrôlée versus placebo, en double issu, réalisée pour évaluer l'efficacité et la tolérance de 3 doses de GS-101 collyre en solution sur l'inhibition de la néovascularisation, risque majeur de rejet de greffe de cornée ». Cette étude est clôturée. Au cours de cette étude, 41 patients ont été traités avec GS-101. La durée de traitement au cours de l'étude était de 6 mois.
- Une étude de phase III² : « Etude de phase III, multicentrique, randomisée, contrôlée versus placebo, en double issu, réalisée pour évaluer l'efficacité et la tolérance de GS-101 collyre en solution sur l'inhibition de la néovascularisation, risque majeur de rejet de greffe de cornée ». Cette étude est clôturée. Au cours de cette étude, 34 patients ont été traités avec le GS-101. La durée de traitement au cours de l'étude était de 3 mois.

1.2 Autorisation temporaire d'utilisation

1.2.1 Généralités

L'ATU dite "nominative" permet, avant l'obtention de l'AMM, une mise à disposition exceptionnelle de certains médicaments lorsqu'ils répondent aux critères définis au 2° du I de l'article L.5121-12 du Code de la Santé Publique (CSP) c'est-à-dire lorsque les conditions suivantes sont réunies :

- Ils sont destinés à traiter des patients nommément désignés qui ne peuvent participer à une recherche biomédicale ;
- Ils sont destinés à traiter des maladies graves ou rares ;
- Il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché ;
- L'efficacité et la sécurité du médicament sont présumées en l'état des connaissances scientifiques ;
- Le médicament est susceptible de présenter un bénéfice réel ;
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

L'ATU nominative est autorisée, pour une durée limitée, par l'ANSM, à la demande du médecin prescripteur et est subordonnée à la mise en place d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations.

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

L'ATU peut être suspendue ou retirée si les conditions prévues ci-dessus ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

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 nominative est accompagnée d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations, établi par l'ANSM en concertation avec le laboratoire Stragen France. 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 Stragen France et transmises à l'ANSM selon une périodicité qu'elle fixe.

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

¹ Référence EudraCT 2004-005015-29

² Référence EudraCT 2008-005388-33

- 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. toute l'information pertinente sur l'utilisation de ce médicament afin d'en assurer un bon usage, avec notamment la note d'information destinée aux prescripteurs et les modalités d'information des patients sur le médicament et sur l'ATU

3. les modalités de dispensation du médicament et 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 B) lui est remise par le médecin prescripteur avec les explications nécessaires à sa bonne compréhension. Le patient (son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée) devra lire cette note d'information et la montrer à tout médecin consulté.

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

Dans le cadre de l'ATU, GS-101 est soumis à prescription hospitalière, réservé à l'usage des ophtalmologues. 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 pour l'obtention d'une ATU nominative

1/ Tout médecin hospitalier souhaitant prescrire GS-101 dans le cadre d'une ATU doit faire une demande préalable de ce PUT auprès de Stragen France.

Stragen France l'adresse en retour au prescripteur et au pharmacien de l'établissement concerné.

2/ Pour initier la demande d'autorisation nominative, le médecin adresse à son pharmacien d'établissement de santé les éléments suivants, dûment remplis :

- Le formulaire de demande d'ATU nominative (cf. Annexe C) ;
- La fiche de demande d'accès au traitement (cf. Annexes D).

3/ Ces fiches sont adressées par fax à l'ANSM par le pharmacien de l'établissement de santé à l'attention de :

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

ATU/DP3 NEURHO

143-147 Bd Anatole France - 93285 Saint Denis Cedex

tel : 33 (0)1 55 87 35 91 - fax: 33 (0)1 55 87 33 32

4/ Après avoir pris connaissance de la demande, et après évaluation, l'ANSM envoie au prescripteur et au pharmacien un avis favorable avec notamment les initiales du patient ainsi que le numéro d'autorisation de l'ATU nominative et pour une durée de traitement précise ou, le cas échéant, un avis défavorable dûment motivé.

2.1.2 Suivi médical des patients

2.1.2.1 Visite d'initiation de traitement

Après avoir obtenu l'avis favorable de l'ANSM, le médecin hospitalier prescripteur planifie une visite d'initiation de traitement à la date à laquelle le médicament sera disponible auprès de la pharmacie hospitalière.

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

- vérifie l'absence d'une contre-indication au traitement,
- remet au patient ou à son représentant légal ou à la personne de confiance qu'il a désigné la note d'information destinée au patient accompagnée du formulaire de signalement-patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament (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,
- établit une ordonnance de GS-101 et informe, si possible, le médecin traitant du patient,

2.1.2.2 Visites de suivi

À échéance de l'ATU nominative, si le médecin prescripteur désire poursuivre le traitement, il devra remplir :

- Une fiche de suivi médical (cf. Annexes D) ;
- Un formulaire de demande d'ATU nominative (cf. Annexe C).

Ces fiches sont adressées par fax à l'ANSM par le pharmacien de l'établissement de santé à l'attention de :

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

ATU/DP3 NEURHO

143-147 Bd Anatole France - 93285 Saint Denis Cedex

tel : 33 (0)1 55 87 35 91- fax: 33 (0)1 55 87 33 32

Après avoir pris connaissance de la demande ainsi que la fiche médicale de suivi, et comme pour la demande initiale, l'ANSM adressera au prescripteur et au pharmacien un avis favorable (nouvelle autorisation) avec les initiales du patient ainsi qu'un nouveau numéro d'autorisation d'ATU nominative ou, le cas échéant, un avis défavorable de renouvellement dûment motivé.

En l'état actuel des connaissances disponibles, la durée totale de traitement par GS-101 ne devrait pas excéder 6 mois.

2.1.3 Arrêt de traitement

En cas d'arrêt de traitement, celui-ci devra être signalé à Stragen France à l'aide de la fiche d'arrêt de traitement (cf. Annexes D). 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.

Ces fiches sont adressées sans délai à :

STRAGEN FRANCE
 60 avenue Rockefeller
 Bâtiment Adénine
 69008 Lyon
Tel : 04 82 53 75 82
Fax : 04 82 53 32 25
Mail : atu@stragen.fr

2.2 Rôle du pharmacien d'établissement de santé

Lorsqu'un médecin hospitalier réalise une demande de PUT de GS-101, le pharmacien de son établissement en reçoit systématiquement un exemplaire. Les fiches de déclaration d'effets indésirables doivent lui permettre de déclarer au laboratoire tout effet indésirable qui lui serait rapporté lors de la dispensation.

Pour chaque patient, le pharmacien doit s'assurer qu'il dispose d'une ATU nominative de l'ANSM valide avant toute dispensation de GS-101.

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

Pour la commande initiale de traitement, le pharmacien d'établissement de santé doit adresser la commande de médicament à Stragen France accompagnée d'une copie de l'ATU et d'une copie de la fiche de demande initiale de traitement (cf. Annexes D).

Pour tout renouvellement, le pharmacien hospitalier devra joindre à sa commande, la copie de l'ATU (renouvellement) et une copie de la fiche de suivi (cf. Annexes D).

L'expédition de GS-101 par Stragen France sera conditionnée à la réception de ces documents.

Toutes les commandes devront être adressées à :

STRAGEN FRANCE
 60 avenue Rockefeller
 Bâtiment Adénine
 69008 Lyon
Tel : 04 82 53 75 82
Fax : 04 82 53 32 25
Mail : atu@stragen.fr

2.3 Rôle de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des Produits de Santé (ANSM)

L'ANSM a mis en place avec Stragen France ce protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations.

Le rôle de l'ANSM réside en l'évaluation, puis l'octroi ou le refus des ATU nominatives de GS-101. Cela s'applique pour les demandes initiales mais aussi pour les demandes de renouvellement.

L'ANSM évalue tous les 6 mois le rapport de synthèse de l'ATU réalisé par Stragen France. Après validation par l'ANSM, un résumé de ces rapports sera transmis tous les 6 mois par Stragen France aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ayant dispensé le médicament ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information et sera diffusé sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr)

2.4 Rôle du laboratoire Stragen France

Stragen France fournit un exemplaire de ce protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations aux médecins qui en font la demande et pharmaciens concernés exerçant dans un établissement de santé

public ou privé ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information.

Stragen France honore les commandes de GS-101 émanant des pharmaciens dans les conditions suivantes :

- 1- Pour une première commande pour tout nouveau patient, la commande est honorée sur la base de la réception des documents suivants :
 - a. Le bon de commande,
 - b. La copie de l'ATU octroyée,
 - c. La copie de la fiche de demande initiale de traitement dûment complétée (cf. Annexes D).
- 2- Pour les éventuelles commandes intermédiaires dans le cas où la première commande est faite pour un mois de traitement alors que l'ATU est octroyée pour une durée supérieure, la commande est honorée sur la base de la réception des documents suivants :
 - a. Le bon de commande,
 - b. La copie de l'ATU octroyée.
- 3- Pour une ATU renouvelée par l'ANSM, la commande est honorée sur la base de la réception des documents suivants :
 - a. Le bon de commande,
 - b. La copie de l'ATU nouvellement octroyée,
 - c. La copie de la dernière fiche de suivi médical dûment complétée (cf. Annexes D).

Stragen France :

- collecte toutes les informations recueillies dans le cadre du PUT, notamment les informations de pharmacovigilance et respecte les obligations réglementaires de pharmacovigilance,
- partage les informations de pharmacovigilance avec le CRPV de Marseille chargé du suivi national de GS-101,
- analyse toutes les informations recueillies et transmet un rapport, tous les 6 mois, à l'ANSM ainsi qu'au CRPV en charge du suivi national,
- diffuse, tous les 6 mois, le résumé de ces rapports validé par l'ANSM aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information.

3 PHARMACOVIGILANCE

3.1 Rôle des professionnels de santé

3.1.1 Qui déclare ?

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

Tout autre professionnel de santé peut également déclarer.

3.1.2 Que déclarer ?

Tous les effets indésirables, 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 ?

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

3.1.5 A qui déclarer ?

Déclarer à:

STRAGEN FRANCE 60 avenue Rockefeller Bâtiment Adénine 69008 Lyon Tel : 04 82 53 75 82 Fax : 04 82 53 32 25 Mail : atu@stragen.fr

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 ?

Le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables :

- compléter le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables, le formulaire* de déclaration par le patient d'évènement(s) indésirable(s) lié(s) aux médicaments ou aux produits de santé
- le transmettre par email ou par courrier au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement* (cf. Annexe B)

3.3 Rôle du laboratoire Stragen France

Stragen France 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 graves dont Stragen France a connaissance

Stragen France a l'obligation de transmettre à l'ANSM (par voie électronique directement ou via EudraVigilance module EVPM) tous les effets indésirables graves 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.

Les modalités pratiques de transmission de ces cas au CRPV chargé du suivi national sont définies par le CRPV et transmises à Stragen France.

* ces documents sont disponibles sur le site de l'ANSM : www.ansm.sante.fr

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

3.3.2 Transmission des rapports périodiques de synthèse

Stragen France établit tous les 6 mois un rapport de synthèse comprenant la description des modalités d'utilisation de GS-101 et une partie relative à la pharmacovigilance qui comprend l'ensemble des effets indésirables et toute information utile à l'évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'emploi de GS-101.

Ce rapport de synthèse accompagné d'un projet de résumé est transmis par Stragen France tous les 6 mois à l'ANSM par courrier et par mail (atuneurho@ansm.sante.fr) et au CRPV en charge du suivi national.

Après validation par l'ANSM, Stragen France 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 sera 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 Stragen France ainsi que par le CRPV en charge du suivi national et prendra toute mesure utile de manière à assurer la sécurité des patients et le bon usage du médicament.
- informe Stragen France de tout effet indésirable grave qui lui aurait été notifié ou déclaré directement,
- valide le résumé des rapports périodiques de synthèse établi par Stragen France avant sa diffusion par ce dernier,
- diffuse sur son site Internet (www.ansm.sante.fr) le PUT ainsi que les résumés des rapports de synthèse.

3.5 Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national

Le CRPV de Marseille a été désigné responsable du suivi national des effets indésirables rapportés avec GS-101.

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

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

ANNEXES

Annexe A : Note d'information thérapeutique destinée au prescripteur

Annexe B : Note d'information destinée au patient

Annexe C : Formulaire de demande d'ATU nominative

Annexes D : Fiches de suivi médical :

D1 : Fiche de demande d'accès au traitement

D2 : Fiche de suivi

D3 : Fiche de signalement de grossesse

D4 : Fiche d'arrêt de traitement

D5 : Fiche de déclaration d'effet indésirable grave ou inattendu

Annexe A : Note d'information destinée au prescripteur

Note d'information thérapeutique destinée au prescripteur

GS-101 0.86 mg/ml collyre en solution, en récipient unidose
(Aganirsen)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

GS-101 (aganirsen) 0,86mg/ml : collyre en recipient unidose

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

GS-101	<i>pour une unidose</i>
aganirsen	0,86 mg
Solution aqueuse de Chlorure de Sodium à 0,9%	Qsp 1 mL

Chaque goutte contient 43 µg d'aganirsen.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre en solution, en récipient unidose.

4. DONNEES CLINIQUES

GS-101 est un nucléotide anti-sens inhibant l'expression des récepteurs à l'insuline (IRS-1). L'implication de ces récepteurs dans les processus de néovascularisation de la cornée a été démontrée au cours d'études in vitro et in vivo³.

Les données d'efficacité et de tolérance sont très limitées et portent sur les résultats :

- d'un essai randomisé de phase II⁴ qui comparait 3 doses de GS 101, administrées pendant 6 mois, au placebo chez 56 patients (dont 41 patients dans le groupe traité). Le but de cette étude était d'évaluer la sécurité de l'aganirsen et son efficacité dans la progression de la néovascularisation,
- d'un essai de phase III⁵ qui comparait GS-101 0,86 mg/mL, administré pendant 3 mois, au placebo chez 69 patients (dont 34 patients dans le groupe traité avec GS101) afin d'évaluer le bénéfice clinique de l'aganirsen (acuité visuelle, la qualité de vie et le recours à la greffe de cornée).

4.1. Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié et surveillé sous le contrôle d'un médecin hospitalier, spécialisé en ophtalmologie, ayant l'expérience des traitements de la néovascularisation cornéenne.

Posologie

La posologie recommandée de GS-101 est une goutte le matin et une goutte le soir, à 12 heures d'intervalle.

En l'état actuel des connaissances disponibles, la durée totale de traitement par GS-101 ne devrait pas excéder 6 mois.

La tolérance et l'efficacité du traitement administré simultanément dans les deux yeux n'ont pas été étudiées. En cas d'atteinte bilatérale, il convient donc de ne pas traiter simultanément les 2 yeux.

Population pédiatrique

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez l'enfant.

Mode d'administration

Instiller une goutte de collyre dans le cul de sac conjonctival inférieur de l'œil à traiter en tirant sur la paupière inférieure légèrement vers le bas et en regardant vers le haut.

³ Andrieu-Soler, Berdugo et al. 2005, Al-Mahmood, Colin et al. 2009

⁴ Référence EudraCT : 2004-005015-29

⁵ Référence EudraCT : 2008-005388-33

Utiliser l'unidose immédiatement après ouverture et jeter après usage.
Ne pas réutiliser une unidose entamée.

Pour des raisons techniques, l'unidose contient plusieurs gouttes, il est donc normal qu'il reste du produit après avoir mis une goutte dans l'œil. Jeter le flacon après usage.

4.2 Contre-indications

Hypersensibilité connue à l'aganirsen (25mer phosphorothioate oligonucléotide).

4.3 Mises en garde et précautions d'emploi

Mises en garde

En cas de gêne lors de l'instillation du GS-101, il peut être nécessaire de revoir régulièrement le patient afin de s'assurer que le phénomène est transitoire.

4.4 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée aussi bien avec des traitements systémiques que des traitements administrés localement.

4.5 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

Il n'existe aucune donnée de GS-101 sur la fertilité humaine

Grossesse

Il n'existe pas actuellement de données cliniques pertinentes sur un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique, chez l'Homme, du GS-101. En conséquence, il ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse.

Allaitement

Compte tenu de l'absence de donnée sur le passage dans le lait maternel, l'allaitement doit être arrêté pendant le traitement.

4.6 Effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le traitement peut entraîner des troubles visuels temporaires pouvant affecter l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines (voir rubrique 4.6). Dans ce cas, les patients ne doivent pas conduire ni utiliser de machines jusqu'à ce que la vision redevienne normale.

4.7 Effets indésirables

Les essais cliniques conduits chez des volontaires sains et chez des patients présentant une néovascularisation cornéenne n'ont pas mis en évidence de toxicité locale ou générale liée à l'administration de GS-101 pour une durée allant jusqu'à 6 mois.

Au total, plus de 300 sujets ont reçu au moins une dose de GS-101 au cours des essais cliniques (89) ou dans le cadre d'un usage compassionnel (plus de 200). Les événements considérés comme possiblement reliés au traitement ont été des réactions locales de type douleur, brûlure, sensation de pression. Ces événements indésirables ont été rapportés avec une fréquence similaire chez les patients du groupe GS-101 et chez les patients du groupe placebo.

4.8 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacocinétiques

Des études chez l'animal ont montré qu'après application topique, le produit restait principalement au niveau cornéen. Il existe une faible diffusion dans la chambre antérieure de l'œil. Que ce soit chez l'animal ou chez le volontaire sain, le passage systémique a été considéré comme négligeable, les quantités retrouvées dans le plasma étant en dessous des limites de quantification.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Eau pour préparations injectables

NaCl 0.9%

6.2 Durée de conservation

36 mois

6.3 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur entre +2 et + 8 °C dans son emballage d'origine

6.4 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte de 70 unidoses

.

Annexe B : Note d'information destinée au patient

Annexe B : Note d'information destinée au patient

Dans le cas où le patient serait dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, celle-ci sera 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 (ATU)

GS-101

Votre médecin vous a proposé un traitement par GS-101.

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 médicament (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)

GS-101 est disponible dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative accordée par l'ANSM

Il s'agit d'un dispositif qui permet la mise à disposition exceptionnelle en France d'un médicament ne disposant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM). La sécurité et l'efficacité de ce médicament dans la maladie dont vous souffrez sont 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).

Confidentialité

Votre médecin devra remplir des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur la sécurité d'emploi de GS-101 lors de votre traitement. Toutes ces informations confidentielles seront transmises à Stragen France et pourront faire l'objet d'un traitement informatisé. Sur tout courrier vous concernant, vous ne serez identifié que par les trois premières lettres de votre nom et les deux premières lettres de votre prénom, ainsi que par votre date de naissance. Les informations seront régulièrement transmises à l'ANSM qui assure une surveillance nationale de l'utilisation de GS-101 avec l'aide du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Marseille en charge du suivi national.

En application de la loi N°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée, dite loi « Informatique et Libertés », vous pouvez à tout moment avoir accès, par l'intermédiaire de votre médecin, aux informations informatisées vous concernant et vous pourrez user de votre droit de rectification auprès de lui. Bien sûr, votre décision d'accepter un traitement par GS-101 est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez.

2) Informations sur GS-101 (notice destinée au patient)

Vous trouverez ci-après le texte de la notice destinée au patient qui contient des informations importantes pour votre traitement. Vous devez la montrer à tous les médecins que vous pouvez être amené à consulter

Notice d'information pour les patients

GS-101 – 0,86 mg/ml, collyre en solution, en récipient unidose)

- **GS-101 ne bénéficie pas d'Autorisation de Mise sur le marché (AMM) et son utilisation est soumise à une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) et à une procédure de surveillance étroite par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM), concernant notamment les effets gênants qu'il peut provoquer.**
- **Votre médecin pourra éventuellement être amené à interrompre ce traitement à tout moment, pour des raisons d'inefficacité ou d'intolérance.**
- **Lisez attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament : elle contient des informations importantes sur votre traitement.**
- *Si vous avez des questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.*
- *GS-101 vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques.*
- *Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.*
- *Si vous ressentez un des effets indésirables mentionnés comme grave, ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.*
- *Vous pouvez également signaler vous-même cet effet indésirable à l'aide du formulaire signalement-patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament.*

1. QU'EST-CE QUE GS-101 ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ ?

La substance active du GS-101 est un oligonucléotide (aganirsen). GS-101 se présente sous forme de collyre en solution, en récipient unidose.

Il est utilisé dans le but de réduire les néovascularisations de la cornée, c'est-à-dire limiter l'apparition de nouveaux vaisseaux sur la cornée.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT D'UTILISER GS-101 ?

Suivez les instructions de votre médecin.

La durée de traitement ne devrait pas dépasser 6 mois.

Le traitement simultané des deux yeux n'ayant pas été étudié, il est recommandé de ne traiter qu'un seul œil à la fois.

Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas d'allergie à l'aganirsen

Mises en garde spéciales

Prévenez votre médecin si vous ressentez une gêne lors de l'utilisation du GS-101.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Demandez l'avis de votre médecin avant de prendre d'autres médicaments, même ceux obtenus sans ordonnance et y compris les médicaments destinés à la voie oculaire (collyre).

Grossesse et allaitement

En l'absence de donnée, ce médicament ne doit pas être utilisé durant la grossesse.

En l'absence de donnée sur le passage dans le lait maternel, vous ne devez pas allaiter pendant le traitement.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

Votre vue pourra être modifiée pendant le traitement. Dans ce cas, il est déconseillé de conduire ou d'utiliser des machines jusqu'à ce que la vision redevienne normale.

3. COMMENT UTILISER GS-101 ?

Respectez toujours exactement la posologie indiquée par votre médecin

La posologie du traitement est deux gouttes par jour, une goutte le matin et une goutte le soir. Utiliser une nouvelle unidose à chaque fois. **Ne jamais conserver une unidose entamée pour une utilisation ultérieure.**

Pour des raisons techniques, l'unidose contient plusieurs gouttes, il est donc normal qu'il reste du produit après avoir mis une goutte dans votre œil. Ne cherchez donc jamais à vider complètement l'unidose lorsque vous utilisez le produit. Jetez le flacon après usage.

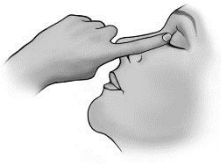
Mode d'emploi

Suivez attentivement ce mode d'emploi et demandez à votre médecin ou à votre pharmacien s'il y a quelque chose que vous ne comprenez pas.

1. Lavez-vous les mains avant d'instiller le collyre.
2. Ouvrez un récipient unidose du sachet. Pour l'ouvrir enlevez le capuchon en le tournant.
3. Tirez votre paupière inférieure vers le bas avec un doigt.
4. Renversez votre tête en arrière et regardez le plafond.
5. Placez le haut du récipient unidose à proximité de l'œil atteint, sans le toucher.
6. Pressez légèrement le récipient unidose afin de déposer une goutte de médicament dans votre œil.
7. Ne touchez pas votre œil ou votre paupière ou les zones avoisinantes ou d'autres surfaces avec le récipient unidose.



8. Clignez des yeux plusieurs fois afin que le collyre se répartisse sur toute la surface de l'œil.
9. Appuyez avec un doigt sur le coin de l'œil, près du nez, pendant 2 minutes ; cela évite le passage du produit dans le reste de votre organisme.



10. Jetez le récipient unidose immédiatement après utilisation, même s'il reste du produit
11. Lavez vous les mains en fin d'opération

Si vous oubliez de prendre GS101 : ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre

Si vous arrêtez de prendre GS101 : informer immédiatement votre médecin

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce produit, demandez à votre médecin ou votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, GS-101 peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables observés ont été : douleur, brûlure, sensation de pression de l'œil traité.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si certains effets indésirables deviennent graves, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Vous pouvez également déclarer :

- les effets indésirables que vous-même ou votre entourage, suspectez 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 ?

Le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables :

- compléter le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables, le formulaire* de déclaration par le patient d'évènement(s) indésirable(s) lié(s) aux médicaments ou aux produits de santé
- le transmettre par email ou par courrier au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement*

5. COMMENT CONSERVER GS-101 ?

- Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.
- À conserver au réfrigérateur. (2°C/8°C)
- À conserver dans son emballage d'origine.
- Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette.
- Ne pas utiliser ce médicament en cas d'emballage endommagé ou qui montre des dégradations visibles.
- Rapporter les doses non utilisées à votre pharmacien.

6. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Que contient GS-101 ?

La substance active du médicament GS-101 est un 25mer phosphorothioate oligonucléotide.
L'autre composant contenu dans ce produit est le chlorure de sodium en solution aqueuse à 0,9%.

Qu'est ce que GS-101 et contenu de l'emballage extérieur ?

Les collyres se présentent sous forme de barrette de 10 unidoses.
Ces collyres unidoses sont fournis en boîte de 7 barrettes de 10 unidoses, soit 70 unidoses par boîte, ce qui correspond au traitement habituel pour un mois.

Exploitant

STRAGEN FRANCE
60 avenue Rockefeller
Bâtiment Adénine
69008 Lyon
Tel : 04 82 53 75 82
Fax : 04 82 53 32 25

Fabricant

AMATSI
17, Parc des Vautes
34980 Saint Gély du Fesc
France

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.

Afin de vous permettre de signaler cet effet indésirable et d'indiquer toutes les informations qui seront nécessaires pour son évaluation, vous trouverez ci-après un formulaire mis en place par l'ANSM et également disponible sur le site de l'ANSM : ansm.sante.fr

Une fois rempli, vous devrez l'envoyer par email ou par courrier au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement et dont les coordonnées sont jointes.

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 ce formulaire 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.

DÉCLARATION PAR LE PATIENT D'ÉVÉNEMENT(S) INDÉSIRABLE(S) LIÉ(S) AUX MÉDICAMENTS OU AUX PRODUITS DE SANTÉ

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, **le CRPV veillera à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration en les anonymisant**. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexacts, incomplètes ou équivoques.

Déclaration à adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement.

Saisir le numéro du département (ex : 01)

Personne ayant présenté l'événement indésirable Nom Prénom E-mail Téléphone Adresse Code postal Commune Sexe ☐ F ☐ M Poids Taille Date de Naissance Ou Age au moment de l'effet Antécédents du patient	Déclarant (si différent de la personne ayant présenté l'événement indésirable) Nom Prénom E-mail Téléphone Adresse Code postal Commune Si la déclaration concerne un nouveau-né, comment a été pris le médicament : par le nouveau-né directement ☐ par la mère pendant l'allaitement ☐ par la mère durant la grossesse lors du trimestre(s) si disponible, indiquer la date des dernières règles par le père ☐	Médecin traitant du patient ou autre professionnel de santé, de préférence celui ayant constaté l'événement indésirable Nom Prénom E-mail Téléphone Adresse Code postal Commune Qualification
--	--	---

	Médicament	N° Lot	Mode d'utilisation (orale, cutanée, nasale, ...)	Dose/jour utilisée	Début d'utilisation du médicament	Fin d'utilisation du médicament	Motif de l'utilisation du médicament
1							
2							
3							
5							
6							

Si vous utilisez d'autres médicaments, vous pouvez continuer la liste sur une autre feuille annexe

Événement indésirable Date de survenue Jour mois année Durée de l'effet Nature et description de l'effet : <i>Utiliser le cadre ci-après</i>	Évolution Guérison sans séquelle ☐ avec séquelles, lesquelles ☐ en cours ☐ Sujet non encore rétabli Conséquences sur la vie quotidienne (arrêt de travail, impossibilité de sortir de chez soi, ...) NON ☐ OUI ☐ Préciser :
--	--

Description de l'événement indésirable et de son évolution

Bien décrire l'événement indésirable, les conditions de survenue (progressivement, du jour au lendemain, après le repas...), l'évolution en étant précis sur le déroulement des événements. Préciser également si :

- après la survenue de l'événement indésirable, un (ou plusieurs) médicament(s) ont été arrêtés (préciser lesquels)
- il y a eu disparition de l'événement après arrêt ou diminution de posologie du (ou des) médicament(s) (préciser lesquels)
- un ou plusieurs médicaments ont été repris (préciser lesquels) avec l'évolution de l'événement indésirable après reprise
- d'autres médicaments / produits (compléments alimentaires, phytothérapie ...) sont en cours d'utilisation ou ont été utilisés récemment.

Joindre une copie des documents médicaux disponibles (résultats d'examens biologiques, comptes rendus d'hospitalisation etc ...)

- Pour que votre signalement puisse être pris en compte, il est indispensable que soient indiqués au minimum le nom du médicament suspecté, la nature de l'événement indésirable, ainsi que l'âge, le sexe et le code postal de la personne ayant présenté ledit événement.
- Vous pouvez remplir cette fiche, vous-même directement ou via une association de patients, et l'adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement.

NB : Le signalement que vous effectuez à l'aide de cette fiche ne peut en aucun cas se substituer à une consultation médicale. En cas de doute sur les symptômes ressentis, leur évolution ou simplement pour avoir plus d'informations, il faut en parler à votre médecin. Le signalement n'a pas pour objectif d'obtenir une réparation des conséquences de l'événement indésirable, mais de contribuer à la surveillance des risques liés aux médicaments. Pour en savoir plus sur le système national de pharmacovigilance, consultez le site www.ansm.sante.fr.

Coordonnées des Centres Régionaux de Pharmacovigilance

Centre Régional de Pharmacovigilance	Département de résidence	Adresse	Téléphone / Adresse e-mail
AMIENS	02, 60, 80	CRPV, CHU Hôpital Sud, 80054 AMIENS CEDEX 01	03 22 08 70 96 pharmacovigilance@chu-amiens.fr
ANGERS	49, 53, 72	CRPV, CHRU, 4, rue Larrey, 49033 ANGERS CEDEX 01	02 41 35 45 54 pharmacovigilance@chu-angers.fr
BESANCON	25, 39, 70, 90	CRPV, CHR 2, Place St-Jacques Bt L, 25030 BESANCON CEDEX	03 81 21 83 99 pharmacovigilance@chu-besancon.fr
BORDEAUX	24, 33, 40, 47, 64, 97	CRPV, Hôpital Pellegrin, 33076 BORDEAUX CEDEX	05 56 98 16 07 pharmacovigilance@u-bordeaux2.fr
BREST	29, 56	CRPV, CHU Hôpital de la Cavale Blanche, Bd Tanguy Prigent, 29609 BREST CEDEX	02 98 34 79 75 crpv.brest@chu-brest.fr
CAEN	14, 50, 61	CRPV CHRU/Niveau 3, Avenue de la Côte de Nacre, CS30001 14033 CAEN CEDEX 09	02 31 06 46 72 pharmacovigilance@chu-caen.fr
CLERMONT-FERRAND	03, 15, 43, 63	CRPV, CHU-Centre de Biologie, 58, rue Montalembert BP 69 63003 CLERMONT-FERRAND CEDEX 01	04 73 75 48 31 pharmacovigilance@chu-clermontferrand.fr
DIJON	21, 58, 71, 89	CRPV, Pôle des Vigilances, 14 rue Paul Gaffarel, B.P. n°77908 21079 DIJON CEDEX	03 80 29 37 42 pharmacovigilance@chu-dijon.fr
GRENOBLE	38	CRPV, CHU Pavillon E, CS10217 38043 GRENOBLE CEDEX 09	04 76 76 51 45 pharmacovigilance@chu-grenoble.fr
LILLE	59, 62	CRPV, CHRU, 1 Place de Verdun 59045 LILLE CEDEX	03 20 96 18 18 pharmacovigilance@chru-lille.fr
LIMOGES	19, 23, 36, 87	CRPV, Hôpital Dupuytren, 2 avenue Martin Luther King, 87042 LIMOGES CEDEX	05 55 05 67 43 pharmacovigilance@chu-limoges.fr
LYON	01, 07, 26, 69, 73, 74	CRPV, Hospices civils de Lyon, 162 avenue Lacassagne Bt A 69424 LYON CEDEX 03	04 72 11 69 97 centre.pharmacovigilance@chu-lyon.fr
MARSEILLE	04, 2A, 2B, 13, 84	CRPV, Hôpital Sainte-Marguerite AP-HM, 270 Bd de Ste-Marguerite 13009 MARSEILLE CEDEX 09	04 91 74 75 60 marie-josephe.jean-pastor@ap-hm.fr
MONTPELLIER	11, 30, 34, 48, 66	CRPV, Hôpital Lapeyronie, 371 avenue du Doyen G.Giraud 34295 MONTPELLIER CEDEX 05	04 67 33 67 57 pharmacovigilance@chu-montpellier.fr
NANCY	54, 55, 57, 88	CRPV, Hôpital Central, 29 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 54035 NANCY CEDEX	03 83 85 27 60 crpv@chu-nancy.fr
NANTES	44, 85	CRPV CHR Hôtel-Dieu, Institut de biologie, 9 quai Moncousu 44093 NANTES CEDEX 01	02 40 08 40 96 pharmacovigilance@chu-nantes.fr
NICE	05, 06, 83	CRPV, Pavillon Victoria, Hôpital de Cimiez 4, avenue Reine Victoria, CS 91179, 06003 NICE CEDEX 01	04 92 03 47 08 pharmacovigilance@chu-nice.fr
PARIS HEGP	75 (1, 14, 15, 16), 92	CRPV, HEGP, 20-40 rue Leblanc 75015 PARIS	01 56 09 39 88 crpv.hegp@egp.aphp.fr
PARIS HENRI MONDOR	77, 94	CRPV, Hôpital Henri Mondor, 51 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny 94010 CRETEIL CEDEX	01 49 81 47 00 pharmacovigilance.henri-mondor@hmn.aphp.fr
PARIS FERNAND-WIDAL	75 (2, 9, 10, 17, 18, 19), 78, 95	CRPV, Hôpital Fernand Widai, 200 rue du faubourg St-Denis 75475 PARIS CEDEX 10	01 40 05 43 34 pharmacovigilance.fwd@lrp.aphp.fr
PARIS PITIE-SALPETRIERE	75 (5, 8, 13), 28	CRPV, CHU Pitié-Salpêtrière, Service de Pharmacologie 47-83 Bd de l'Hôpital 75013 PARIS	01 42 16 16 79 pharmaco.vigilance@psl.aphp.fr
PARIS SAINT-ANTOINE	75 (3, 4, 11, 12, 20), 93	CRPV, 184, rue du faubourg St-Antoine, 75571 PARIS CEDEX 12	01 43 47 54 69 pharmacovigilance.huep@sat.aphp.fr
PARIS COCHIN-PORT ROYAL	75 (6, 7), 91	CRPV, Gpe Hospitalier Cochin, bât Lavoisier, 27 rue du faubourg Saint Jacques, 75014 PARIS	01 58 41 34 79 / 01 43 35 59 16 pvigilance.bavoux@cch.aphp.fr
POITIERS	16, 17, 79, 86	CRPV, CHRU Pavillon.Le Blaye, Secteur Nord N°6 BP 577 86021 POITIERS CEDEX	05 49 44 44 53 pharmaco.clin@chu-poitiers.fr
REIMS	8, 10, 51, 52	CRPV, Hôpital Robert Debré, Avenue du Général Koenig 51092 REIMS CEDEX	03 26 78 77 80 pharmacovigilance@chu-reims.fr
RENNES	22, 35	CRPV CHRU Hôpital Pontchaillou, 2 rue Henri Le Guilloux 35033 RENNES CEDEX 09	02 99 28 24 26 pharmacovigilance@chu-rennes.fr
ROUEN	27, 76	CRPV, Institut de Biologie clinique, Hôpital Charles Nicolle 76031 ROUEN CEDEX	02 32 88 90 79 pharmacovigilance@chu-rouen.fr
SAINT-ETIENNE	42	CRPV, CHU Hôpital Nord, Bt A Niveau 0, avenue Albert Raimond, 42055 SAINT-ETIENNE CEDEX 02	04 77 12 77 37 pharmacovigilance@chu-st-etienne.fr
STRASBOURG	67, 68	CRPV, Hôpital Civil, 1 place de l'Hôpital, BP 426 67091 STRASBOURG CEDEX	03 88 11 64 80 pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr
TOULOUSE	9, 12, 31, 32, 46, 65, 81, 82	CRPV, CHU-Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde 31000 TOULOUSE	05 61 25 51 12 pharmacovigilance@chu-toulouse.fr
TOURS	18, 37, 41, 45	CRPV, CHRU, 2 Bd Tonnellé 37044 TOURS CEDEX 09	02 47 47 37 37 crpv@chu-tours.fr

Annexe C : Formulaire de demande d'ATU nominative

Disponible sur le site internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr

Ce formulaire peut être rempli directement en ligne
--

DEMANDE D'ATU NOMINATIVE

Q11ADOC025 v01

Tous les champs sont obligatoires. Veillez à la lisibilité des informations.

Document à faxer à l'ANSM, à la direction concernée. En cas de doute : 01 55 87 36 12 (fax)

Pour garantir le traitement de votre demande dans les meilleurs délais, utilisez ce formulaire électronique disponible sur www.ansm.sante.fr

Onco/Hémato/Néphro	01 55 87 34 52	Cardio/Endocrino/Gynéco/Uro	01 55 87 30 53
Neuro/Psy/Analgie/Rhumato/Pneumo/ORL/Oph	01 55 87 33 32	Anti-infectieux/Gastro-Hépat/Dermato/Mal.métab.rares	01 55 87 34 02
Médicaments Dérivés du Sang (MDS) et analogues recombinants/immunosérums/vaccins			01 55 87 34 92

► Patient NOM (3 prem. lettres) PRENOM (2 prem. lettres) Date de naissance(JJ/MM/AAAA) Poids Sexe ☐ F ☐ M ► Médicament demandé NOM / DCI Forme et dosage Posologie Durée demandée Association thérapeutique prévue ? ☐ Oui ☐ Non Si oui, laquelle ► Informations supplémentaires en cas de renouvellement Date de début du traitement (JJ/MM/AAAA) Données relatives à l'efficacité du traitement instauré Des effets indésirables ont-ils été observés ? ☐ Non ☐ Oui ► Précisez (nature, intensité, durée...) Si oui, avez-vous déclaré cet effet indésirable ? ☐ Oui ☐ Non www.ansm.sante.fr	► Indication/Pathologie/Domaine thérapeutique pour lesquels est demandée l'ATU ► Justification de la demande (pathologie, histoire clinique du patient, traitement(s) antérieur(s) et leur durée, traitement(s) actuel(s), absence d'alternatives thérapeutiques, ...) Joindre toutes pièces utiles.
---	---

Partie réservée au médecin prescripteur NOM Service Tél Date, signature et cachet Fax Email Je m'engage à informer le patient désigné ci-dessus sur le médicament et la portée exacte de l'autorisation. Je m'engage à fournir à l'ANSM toute information relative à l'efficacité et à la tolérance du médicament pour ce patient.	Partie réservée au pharmacien de l'établissement de Santé NOM Date, signature et cachet Tél Fax Email ☐ Initiation ☐ Renouvellement ► n° ATU précédente
--	--

Conformément à l'article 34 et 38 à 43 de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, veille à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. Par ailleurs, toute personne concernée par cette déclaration dispose d'un droit d'accès lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies la concernant et de corriger d'éventuelles données inexacts, incomplètes ou équivoques.

ANNEXES D

D1 : Fiche de demande d'accès au traitement

D2 : Fiche de suivi de traitement

D3: Fiche de signalement de grossesse

D4 : Fiche d'arrêt de traitement

D5 : Fiche de déclaration d'effet indésirable grave ou inattendu

D1 - FICHE DE DEMANDE INITIALE

GS-101 – ATU Nominative
FICHE DE DEMANDE INITIALE **1/2**

Patient

Nom (3 premières lettres) |_|_|

Prénom (2 premières lettres) |_|

Sexe ☐ Homme ☐ Femme

Age |_|_| ans

Date de la visite (jj/mm/aaaa) |_|_| |_|_| |_|_|_|

DIAGNOSTIC

Néovascularisation cornéenne

Néovascularisation évolutive (confirmée par deux examens répétés dans le temps)

☐ Oui ☐ Non

Etiologie de la néovascularisation :

Oeil concerné

☐ Gauche ☐ Droit

Nombre de cadrans atteints

☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4

Remplir également le formulaire « demande d'Autorisation Temporaire d'Utilisation d'un médicament »

BILAN AVANT MISE SOUS TRAITEMENT

Traitements antérieurs

☐ Oui ☐ Non

Si oui lesquels

1
2
3

Acuité visuelle (ETDRS)

œil gauche |_|_| œil droit |_|_|

Kératoplastie

Kératoplastie réalisée

☐ Oui ☐ Non

Si oui

Oeil

☐ Gauche ☐ Droit

Date de la kératoplastie (jj/mm/aaaa) :

|_|_| |_|_| |_|_|_|

Si non

Kératoplastie envisagée

☐ Oui ☐ Non

Oeil

☐ Gauche ☐ Droit

Date prévisionnelle (jj/mm/aaaa) :

|_|_| |_|_| |_|_|_|

GS-101 – ATU Nominative
FICHE DE DEMANDE INITIALE

2/2

SCHEMA THERAPEUTIQUE ENVISAGE

Traitement	Posologie prescrite	Durée de traitement
GS-101 – 0,86mg/ml	1 goutte matin et soir	I_I mois
Traitements associés 1..... 2..... 3.....		I_I_I jours I_I mois I_I_I jours I_I mois I_I_I jours I_I mois

A noter : aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Se référer à la note d'information thérapeutique.

Nom du Médecin prescripteur Spécialité..... Hôpital : Service : Tel : Fax : m'engage avoir pris connaissance du PUT et à transmettre la note d'information destinée au patient Cachet et signature du Médecin Date I_I_I_I_I_I_I_I_I_I	Nom du Pharmacien Hôpital : Tel : Fax : Cachet et signature du Pharmacien Date I_I_I_I_I_I_I_I_I_I
---	---

A transmettre au pharmacien de l'établissement qui l'adresse par télécopie :

à l'ANSM (FAX : 01 55 87 33 32) accompagné du formulaire de demande d'ATU nominative

Puis après accord de l'ANSM

à STRAGEN FRANCE (Fax: 04 82 53 32 25 ou Mail : atu@stragen.fr) pour commande, accompagné d'un bon de commande et de la copie de l'ATU nominative délivrée par l'ANSM

D2 - FICHE DE SUIVI MEDICAL DU PATIENT

GS-101 – ATU Nominative

Fiche de suivi de traitement

Patient

Nom (3 premières lettres) |_|_|_|

Prénom (2 premières lettres) |_|_|

Sexe ☐ Homme ☐ Femme

Age |_|_| ans

Date de la visite (n) |_|_| |_|_| |_|_|_| - Date de la précédente visite (n-1) |_|_| |_|_| |_|_|_|

BILAN

Régression de la néovascularisation cornéenne ?

☐ Oui ☐ Non

Préciser : Œil concerné

☐ Gauche ☐ Droit

Nombre de cadrans atteints

☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4

Amélioration de l'acuité visuelle (ETDRS) ?

☐ Oui ☐ Non

Acuité visuelle lors de la précédente visite (n-1)

Acuité visuelle lors de la visite (n)

Si la kératoplastie n'avait pas été possible en raison de la néovascularisation cornéenne, est-elle réalisable à ce jour ? ☐ Oui ☐ Non ☐ Non applicable

Depuis la dernière visite, une interruption de traitement a-t-elle eu lieu ? ☐ Oui ☐ Non

Si oui, pour quelle(s) raison(s) ?

EFFETS INDESIRABLES

Survenue d'effets indésirables depuis la dernière visite ?

☐ Oui* ☐ Non

Le(s)quel(s) :

** si le patient a présenté un ou plusieurs effet(s) indésirable(s) ou une aggravation des symptôme(s) pré-existant(s) : compléter la fiche de déclaration d'effet indésirable.*

SCHEMA THERAPEUTIQUE

ATTENTION : en cas d'arrêt définitif du traitement, veuillez compléter la fiche d'arrêt de traitement

Traitement	Posologie prescrite	Durée de traitement
GS-101 – 0,86mg/ml	1 goutte matin et soir	 _ _ mois
Traitements associés		
1.....		_ _ jours _ _ mois
2.....		_ _ jours _ _ mois
3.....		_ _ jours _ _ mois

A noter : aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Se référer à la note d'information thérapeutique.

Nom du Médecin prescripteur Spécialité..... Hôpital : Service : Tel : Fax : Cachet et signature du Médecin Date _ _ _ _ _ _ _	Nom du Pharmacien Hôpital : Tel : Fax : Cachet et signature du Pharmacien Date _ _ _ _ _ _ _
--	---

A transmettre au pharmacien de l'établissement qui l'adresse par télécopie :

- à l'ANSM (FAX : 01 55 87 33 32) accompagnée du formulaire de demande d'ATU nominative (renouvellement)
- à STRAGEN FRANCE (Fax: 04 82 53 32 25 ou par mail : atu@stragen.fr) pour commande, accompagnée d'un bon de commande et de la copie de l'ATU nominative délivrée par l'ANSM

D3 - FICHE DE SIGNALEMENT DE GROSSESSE

GS-101 – ATU Nominative

Fiche de signalement de grossesse

Patient

Nom (3 premières lettres) |_|_|_|

Prénom (2 premières lettres) |_|_|

Sexe ☐ Homme ☐ Femme

Age |_|_| ans

Date de la visite (jj/mm/aaaa)

|_|_| |_|_| |_|_|_|

Date des dernières règles (jj/mm/aaaa)

|_|_| |_|_| |_|_|_|

Confirmation de la grossesse par HCG plasmatiques
Si oui : résultats

☐ Oui ☐ Non

Date de début de traitement par GS-101 (jj/mm/aaaa)

|_|_| |_|_| |_|_|_|

Posologie actuelle

|_|_|_| goutte(s)/j

Décision thérapeutique :

Arrêt de GS-101

☐ Oui ☐ Non

Modification de la posologie

☐ Oui ☐ Non

Si oui, nouvelle posologie

|_|_|_| goutte(s)/j

Pas de modification de la prescription actuelle ☐ Oui ☐ Non

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

**A adresser au pharmacien de l'établissement qui l'adresse par télécopie
à STRAGEN FRANCE (Fax: 04 82 53 32 25 ou par mail : atu@stragen.fr)**

D4 - FICHE D'ARRET DE TRAITEMENT

GS-101 – ATU Nominative

Fiche d'arrêt de traitement

Patient

Nom (3 premières lettres) |_|_|

Prénom (2 premières lettres) |_|

Sexe ☐ Homme ☐ Femme

Age |_|_| ans

Date de début de traitement par GS-101 (jj/mm/aaaa)

|_|_| |_|_| |_|_|_|

Posologie de GS-101 au moment de l'arrêt

|_|_| goutte(s)/jour

Date d'arrêt du traitement (jj/mm/aaaa)

|_|_| |_|_| |_|_|_|

Motif de l'arrêt du traitement

Effet indésirable grave* ☐

Effet indésirable * ☐

Décès ☐

merci de préciser la date et la cause :

Décision du patient/famille ☐

Disparition ou diminution

de la néovascularisation cornéenne ☐

Autre ☐

préciser :

* compléter la fiche de déclaration d'effet indésirable

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

A adresser au pharmacien de l'établissement qui l'adresse par télécopie :
à l'ANSM (Fax : 01 55 87 33 32)
à STRAGEN FRANCE (Fax: 04 82 53 32 25 ou par mail : atu@stragen.fr)

D5 - FICHE DE DECLARATION D'EFFET INDESIRABLE

**A adresser au pharmacien de l'établissement qui l'adresse par télécopie
à STRAGEN FRANCE (Fax: 04 82 53 32 25 ou par mail : atu@stragen.fr)**

Les données recueillies dans le cadre de la pharmacovigilance sont susceptibles de faire l'objet d'un traitement informatique et, à ce titre, conformément à la loi n°78.17 « Informatique et Libertés » du 06 Janvier 1978, elles sont accessibles aux patients par votre seul intermédiaire

N° de dossier:

1. NOTIFICATEUR

Nom: _____ Prénom: _____ ☐ Patient ☐ Médecin ☐ Pharmacien ☐ Infirmière ☐ Autre : _____ Téléphone/Fax: _____ Email: _____ Adresse: _____	Tampon
--	---------------

2. PATIENT

Nom (3 premières lettres): _ _ _	Sexe: ☐ F ☐ M	Date de naissance: _ - / - - / - - - -	Age: _____	Poids: _____	Taille: _____
Prénom (première lettre): _					

Antécédents médicaux, chirurgicaux, médicamenteux/ Facteurs de risque/ Allergies/ Pathologies associées:

3. MEDICAMENT SUSPECTE

N°	Nom	Voie d'administration	Posologie	Date de début	Date d'arrêt	N° de lot	Indication
1							
2							

- Le médicament suspecté a-t-il été arrêté?

☐ Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas

Si oui, quel(s) produit(s) (N°):

Si oui, évolution du patient :

- Le médicament suspecté a-t-il été réintroduit?

☐ Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas

Si oui, quel(s) produit(s) (N°):

Si oui, évolution du patient :

- Ce traitement ou un traitement similaire avait-il déjà été utilisé ?

☐ Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas

Si oui, lequel:

4. MEDICAMENTS CONCOMITANTS

N°	Nom	Voie d'administration	Posologie	Date de début	Date d'arrêt	Indication
3						
4						
5						

5. EFFET(S) INDESIRABLE(S) / EVENEMENT (mésusage, surdosage, abus, erreur médicamenteuse, inefficacité ou suspicion de transmission d'agent infectieux)

Date de survenue: __ / __ / ____

Date de résolution: __ / __ / ____

Heure: _____

Ou réaction toujours en cours: ☐ Oui

Nature et description de l'effet indésirable ou l'évènement (inclure les symptômes et les caractéristiques, l'intensité, les dates, les tests complémentaires, les données de laboratoire)

Si nécessaire, utiliser une autre page blanche

GRAVITE☐ Décès (indiquer la date): __ / __ / ____☐ Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation☐ Incapacité ou un handicap important ou permanent☐ Autre raison médicalement importante☐ Anomalie congénitale☐ Pronostic vital mis en jeu

Un traitement correcteur a-t-il été introduit ?

☐ Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas

Si oui, quel(s) produit(s):

Date de début: __ / __ / ____

Date d'arrêt: __ / __ / ____

EVOLUTION☐ Guérison sans séquelles☐ Amélioration☐ Persistance☐ Guérison avec séquelles☐ Inconnue☐ Décès**LIEN DE CAUSALITE (IMPUTABILITE)**☐ Inconnu ☐ Non relié ☐ Douteux ☐ Possible ☐ Probable ☐ Très probable**6. NOTIFICATION**

Ce signalement a-t-il été rapporté à l'ANSM?

☐ Oui☐ Non**7. COMMENTAIRES**Merci de renvoyer ce formulaire complété à :
STRAGEN FRANCE (Fax: 04 82 53 32 25 ou par mail : atu@stragen.fr)