

ATU NOMINATIVE

PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE ET DE RECUEIL D'INFORMATIONS

**IDHIFA® 50 mg et 100 mg, comprimés pelliculés
(Enasidénib)**

Avril 2020 – Version 1

<p>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)</p> <p>ATU</p> <p>143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex</p> <p>Tél : 33 (0)1 55 87 44 88 Fax: 33 (0)1 55 87 36 12 mail : atu@ansm.sante.fr</p>	<p>Coordonnées du Laboratoire exploitant :</p> <p>Celgene SAS Tour EQHO 2 avenue Gambetta CS 60055 92066 PARIS LA DEFENSE France</p> <p>Contact :</p> <p>Cellule ATU IDHIFA®</p> <p>Tel : 0 800 94 38 26 Fax : 05 57 77 85 01</p>
--	--

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)	4
1.3	Information des patients	4
2	MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS	6
2.1	Rôle du médecin hospitalier prescripteur	6
2.1.1	Formalités pour l'obtention d'une ATU nominative	6
2.1.2	Suivi médical des patients	6
2.1.3	Arrêt de traitement	8
2.2	Rôle du pharmacien d'établissement de santé	8
2.3	Rôle de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des Produits de Santé (ANSM)	8
2.4	Rôle du laboratoire Celgene	9
3	PHARMACOVIGILANCE	10
3.1	Rôle des professionnels de santé	10
3.1.1	Qui déclare ?	10
3.1.2	Que déclarer ?	10
3.1.3	Quand déclarer ?	10
3.1.4	Comment déclarer ?	10
3.1.5	A qui déclarer ?	10
3.2	Rôle des patients et/ou des associations de patients	10
3.3	Rôle du laboratoire Celgene	11
3.3.1	Transmission immédiate à l'ANSM des effets indésirables dont Celgene a connaissance	11
3.3.2	Transmission des rapports périodiques de synthèse à l'ANSM	11
3.4	Rôle de l'ANSM	11
3.5	Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national	12
	Annexe A1 : Note d'information destinée aux professionnels de santé	14
	Annexe A2 : Note d'information destinée au patient	16
	Annexe B : Fiches de suivi médical	24
	Annexe C : Schéma récapitulatif du circuit de mise à disposition d'enasidenib	38
	Annexe D : Carte patient	39

1 INTRODUCTION

1.1 Le médicament

La leucémie myéloïde aiguë (LAM) est une pathologie maligne hématologique caractérisée par une infiltration de la moelle osseuse et d'autres tissus entraînant une insuffisance médullaire (avec une anémie, neutropénie et thrombocytopenie) et le décès, principalement à la suite d'infections ou de saignements. Cette infiltration est causée par l'expansion clonale de cellules précurseurs hématopoïétiques myéloïdes, non différenciées, qui présentent une hétérogénéité génétique significative.

Le séquençage du génome entier a permis de mettre en évidence l'implication de nombreux gènes dans la survenue de la LAM, dont la plupart sont rarement mutés. Des mutations somatiques de l'isocitrate déshydrogénase 2 (IDH2) ont été décrites dans divers cancers. Des mutations récurrentes de l'IDH2 sont observées chez environ 12 % des patients atteints de LAM.

L'IDH2 mutée métabolise l'isocitrate en un oncométabolite, 2-hydroxyglutarate (2-HG), qui entraîne une hyperméthylation de l'ADN et des histones et bloque ainsi la différenciation cellulaire myéloïde.

Enasidenib (AG-221, CC-90007) est le premier inhibiteur oral sélectif de l'enzyme IDH2 mutée, et représente une nouvelle approche ciblée pour le traitement de la LAM chez les patients présentant cette mutation.

L'inhibition directe de la hausse de l'activité fonctionnelle de la protéine IDH2 mutée dans la LAM limite la production du métabolite oncogène 2-HG et lève le blocage de différenciation des blastes en leucocytes fonctionnels normaux.

Le 1^{er} août 2017, énasidenib a été approuvé aux Etats-Unis sous le nom commercial d'IDHIFA® pour le traitement des patients adultes atteints de la LAM récidivante ou réfractaire (R/R) avec une mutation de l'IDH2 à une dose de 100 mg par jour jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.

IDHIFA® fait l'objet d'ATU nominatives depuis juin 2017 en France.

Une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) a été déposée le 1^{er} Juin 2018 auprès de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) dans la même indication. Le 6 Décembre 2019, le laboratoire a retiré sa demande d'AMM ne pouvant répondre aux objections majeures soulevées par le comité des médicaments à usage humain (CHMP) pour supporter le rapport bénéfice/risque positif. Le laboratoire Celgene a informé qu'il n'y aurait pas de conséquence sur les patients inclus dans les essais cliniques ou dans les programmes d'utilisation compassionnelle.

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^o 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 impliquant la personne humaine ;
- 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, établis par l'ANSM en concertation avec le laboratoire Celgene. 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 Celgene et transmis à l'ANSM selon une périodicité qu'elle fixe.

Le laboratoire Celgene 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. Toute l'information pertinente sur l'utilisation de ce médicament afin d'en assurer un bon usage, avec notamment 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 le laboratoire 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 A1) et une carte patient d'information sur un des effets indésirables possibles d'IDHIFA®, le syndrome de différenciation (Annexe D), 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

Les contre-indications, mises en gardes et précautions particulières d'emploi sont détaillées dans le RCP américain.

Dans le cadre de l'ATU, IDHIFA® est soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang.

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 IDHIFA® doit au préalable prendre connaissance du référentiel d'ATU nominatives, du RCP américain et de ce PUT.

2/ Le médecin adresse la demande d'ATU nominative par télétransmission via l'application e-saturne (cf bonnes pratiques de demande d'ATUn avec e-saturne : www.ansm.sante.fr rubrique ATU). Cette demande d'ATUn s'accompagne de la fiche de demande d'accès au traitement (cf. Annexe B1).

3/ Après évaluation par l'ANSM, un avis favorable est mis à disposition, via l'application e-saturne, du prescripteur et du pharmacien mentionnant 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.

4/ Cet avis de l'ANSM, après en avoir noirci les initiales patient, ainsi que la fiche de demande d'accès au traitement (Annexe B1), et le bon de commande, sont envoyés par fax par le pharmacien de l'établissement de santé à l'attention de :

<p>Cellule ATU IDHIFA® Tél: 0 800 94 38 26 Fax : 05 57 77 85 01</p>
--

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 (cf. 2.2 rôle du pharmacien d'établissement de santé).

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 désignée la note d'information destinée au patient (Annexe A2),
- Explique le traitement au patient (ou à son représentant légal ou la personne de confiance), ses effets indésirables, notamment via la remise de la carte patient sur le syndrome de différenciation (Annexe D) et s'assure de la bonne compréhension de ces informations,

- Établit une ordonnance d'IDHIFA® selon les informations données dans l'Annexe B1 et informe, si possible, le médecin traitant du patient.

Ces fiches sont envoyées au pharmacien de l'établissement de santé, pour transmission à la Cellule ATU IDHIFA® au numéro de fax suivant :

Cellule ATU IDHIFA®
Tél: 0 800 94 38 26
Fax : 05 57 77 85 01

2.1.2.2 Visites de suivi

Au cours de chacune des visites de suivi mensuelles, le prescripteur :

- Vérifie l'absence d'apparition d'une éventuelle contre-indication à la poursuite du traitement.
- Remplit une fiche de suivi de traitement (Annexe B2).
- Etablit une ordonnance d'IDHIFA® (dans le cadre de l'ATU en cours de validité).
- Prescrit la réalisation des examens de surveillance, si applicable.
- Remplit une fiche d'arrêt de traitement (Annexe B3), le cas échéant.

Remplit, le cas échéant, le formulaire de déclaration d'effet indésirable (Annexe B4) ou la fiche de déclaration de grossesse (Annexe B5).

Ces fiches sont envoyées au pharmacien de l'établissement de santé, pour transmission à la Cellule ATU IDHIFA® au numéro de fax suivant :

Cellule ATU IDHIFA®
Tél: 0 800 94 38 26
Fax : 05 57 77 85 01

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

- remplir une fiche de suivi de traitement (Annexe B2) ;
- soumettre à nouveau une demande d'ATU nominative selon les mêmes modalités que la demande initiale d'ATU.

Après évaluation, comme pour la demande initiale, un nouvel avis favorable est mis à disposition, via l'application e-saturne, du prescripteur et du pharmacien ou, le cas échéant, un avis défavorable de renouvellement dûment motivé.

Cet avis de l'ANSM (renouvellement de l'ATU, une fois les initiales du patient noircies) ainsi que la fiche de suivi de traitement (Annexe B2) sont envoyés par le pharmacien de l'établissement de santé à la Cellule ATU IDHIFA® au numéro de fax ci-dessous.

Il sera important de faire apparaître sur les documents transmis, le numéro de l'ATU précédemment octroyée pour ce patient.

Cellule ATU IDHIFA®
Tél: 0 800 94 38 26
Fax : 05 57 77 85 01

2.1.3 Arrêt de traitement

En cas d'arrêt de traitement, celui-ci devra être signalé au laboratoire Celgene à l'aide de la fiche d'arrêt de traitement (Annexe B3). 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 dès connaissance de l'information (Annexe B4 ou B5).

Ces fiches sont adressées sans délai par fax à :

<p>Cellule ATU IDHIFA® Tél: 0 800 94 38 26 Fax : 05 57 77 85 01</p>
--

2.2 Rôle du pharmacien d'établissement de santé

Lorsqu'un médecin hospitalier réalise une demande de PUT d'IDHIFA® auprès de la Cellule ATU IDHIFA® le pharmacien de son établissement en reçoit systématiquement un exemplaire. Le PUT est disponible sur le site internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr.

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 d'IDHIFA®.

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 la Cellule ATU IDHIFA® accompagnée d'une copie de l'ATU, après en avoir noirci les initiales, et d'une copie de la fiche de demande d'accès au traitement (Annexe B1).

Pour toute commande sur un renouvellement d'ATU, le pharmacien hospitalier devra joindre à sa commande, la copie de l'ATU (renouvellement) après en avoir noirci les initiales et une copie de la fiche de suivi (Annexe B2).

Dans le cas de commandes fractionnées sur une même ATU (toujours en cours de validité), le pharmacien devra joindre à sa commande la copie de l'ATU en cours de validité (initiale ou renouvellement), après en avoir noirci les initiales, ainsi qu'une copie de la fiche de suivi de traitement pour tout nouveau cycle de traitement (Annexe B2).

L'expédition d'IDHIFA® par le laboratoire Celgene sera conditionnée à la réception de ces documents par la Cellule ATU IDHIFA®

<p>Cellule ATU IDHIFA® Tél: 0 800 94 38 26 Fax : 05 57 77 85 01</p>
--

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

L'ANSM a mis en place avec le laboratoire Celgene ce protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations.

Le PUT est disponible sur le site de l'ANSM www.ansm.sante.fr.

Le rôle de l'ANSM réside en l'évaluation, puis l'octroi ou le refus des ATU nominatives d'IDHIFA®. 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 le laboratoire Celgene. Après validation par l'ANSM, un résumé de ces rapports sera transmis tous les 6 mois par le laboratoire Celgene 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 Celgene

Le laboratoire Celgene 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.

Le laboratoire Celgene honore les commandes d'IDHIFA® 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, les initiales patient étant noircies,
 - c. La copie de la fiche de demande d'accès au traitement dûment complétée (Annexe B1).
- 2- Pour les éventuelles commandes intermédiaires dans le cas où la première commande est faite pour une durée inférieure à la durée totale octroyée par l'ATU, 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, les initiales patient étant noircies,
 - c. La copie de la fiche de suivi de traitement (Annexe B2) dûment complétée pour tout nouveau cycle de traitement.
- 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, les initiales patient étant noircies,
 - c. La copie de la fiche de suivi de traitement dûment complétée (Annexe B2).

Le laboratoire Celgene :

- 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 Paris Fernand Widal chargé du suivi de l'ATU d'IDHIFA®.
- Analyse toutes les informations recueillies et transmet un rapport, tous les 6 mois, à l'ANSM ainsi qu'au CRPV de Paris Fernand Widal en charge du suivi de l'ATU.
- 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 événements indésirables graves ou non graves survenus lors de l'utilisation du médicament dans des conditions conformes ou non conformes aux conditions d'autorisation. Cela inclut les situations résultant d'effets iatrogènes d'IDHIFA[®], de surdosage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'exposition professionnelle, d'interactions médicamenteuses, de défauts qualité du médicament ou de médicaments falsifiés, d'exposition pendant la grossesse (maternelle ou via le sperme), d'exposition paternelle (altération potentielle des spermatozoïdes), d'exposition pendant l'allaitement, de suspicion de manque d'efficacité thérapeutique (partielle ou totale).

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 (Annexes B4).

En cas d'arrêt de traitement, remplir également la fiche d'arrêt de traitement (Annexes B3).

En cas de grossesse, remplir également la fiche de signalement de grossesse (Annexes B5).

3.1.5 A qui déclarer ?

Déclarer à:

Cellule ATU IDHIFA[®]

Tél: 0 800 94 38 26

Fax : 05 57 77 85 01

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 sur le site de l'ANSM, www.ansm.sante.fr, rubrique Déclarer un effet indésirable ou directement sur le site signalement-sante.gouv.fr.

3.3 Rôle du laboratoire Celgene

Celgene 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 Celgene a connaissance

Celgene a l'obligation de transmettre à l'ANSM (via EudraVigilance, module EVPM) tous les effets indésirables graves et non graves ayant été portés 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 de l'ATU sont définies par le CRPV et transmises au laboratoire Celgene.

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

3.3.2 Transmission des rapports périodiques de synthèse à l'ANSM

Celgene établit tous les 6 mois un rapport de synthèse comprenant la description des modalités d'utilisation d'IDHIFA® 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 d'IDHIFA®.

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

Après validation par l'ANSM, Celgene 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 Celgene 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 Celgene de tout effet indésirable grave qui lui aurait été notifié ou déclaré directement,

- valide le résumé des rapports périodiques de synthèse établi par Celgene avant sa diffusion par ce dernier,
- diffuse sur son site Internet (www.ansm.sante.fr) le RCP américain d'IDHIFA[®], le PUT ainsi que les résumés des rapports de synthèse.

3.5 Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national

Le CRPV de Paris Fernand Widal est désigné responsable du suivi de l'ATU et des effets indésirables rapportés avec IDHIFA[®].

Il est destinataire (via Celgene) des effets indésirables graves et non 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 Celgene de lui fournir toute information complémentaire nécessaire à l'évaluation.

ANNEXES

Annexe A1 : Note d'information destinée aux professionnels de santé

Annexe A2 : Note d'information destinée au patient

Annexes B : Fiches de suivi médical :

- Fiche de demande d'accès au traitement
- Fiches de suivi de traitement
- Fiche d'arrêt de traitement
- Fiche de déclaration d'effet indésirable
- Fiche de signalement d'une grossesse

Annexe C : Circuit de la demande d'ATU IDHIFA® à la réception des traitements

Annexe D : Carte patient

Données personnelles

Cette note a pour objectif de vous informer sur la manière dont Celgene traite vos données dans le cadre de la prescription de l'ATUn protocolisée d'IDHIFA®.

Dans le cadre de ce protocole, pour la prescription ou de la dispensation d'IDHIFA®, vous êtes amené à recueillir des informations sur les patients dont vous assurez le suivi et en particulier sur la sécurité d'emploi du médicament.

Toutes ces informations confidentielles seront transmises au laboratoire Celgene qui procédera à un traitement informatisé de vos données.

Par conséquent, en application de l'article 32-I de la loi N°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée, dite loi « Informatique et Libertés », nous vous informons :

- **De l'identité du responsable du traitement de vos données personnelles :** Le responsable du traitement de vos données est le laboratoire Celgene exploitant IDHIFA® dans le cadre de la présente ATUn (siège social : 2 Avenue Gambetta, CS 60055, 92066 Paris La Défense Cedex).

- **De la finalité poursuivie par le traitement de vos données personnelles :** Le traitement de vos données a pour finalité la fourniture du produit sous l'ATUn d'IDHIFA® à l'établissement dont vous dépendez et, dans ce cadre, la gestion des contacts que le laboratoire Celgene peut avoir avec vous en votre qualité de médecin prescripteur ou de pharmacien dispensateur du produit, poursuivant ainsi son intérêt légitime, sans toutefois porter atteinte à vos droits et libertés fondamentaux ; l'exécution des obligations légales lui incombant dans le cadre de la fourniture de médicaments sous ATU ; ainsi que la collecte, l'analyse et le suivi d'effets indésirables résultant de l'utilisation de ces médicaments, conformément à ses obligations légales en matière de pharmacovigilance.

- **De la nature des données traitées :**

- Données d'identification : votre identité, y compris votre numéro d'identification professionnelle ; votre titre et spécialité, ainsi que l'établissement et/ou le service au sein duquel vous exercez ; vos coordonnées professionnelles ;

- **Des destinataires de vos données personnelles et du transfert de vos données à l'étranger :**

Ont accès aux données traitées les personnels dûment habilités du laboratoire Celgene, en particulier les membres des services en charge de la pharmacovigilance, des affaires médicales, des affaires pharmaceutiques et de la gestion de la distribution d'IDHIFA®.

Vos informations seront régulièrement transmises par Celgene à l'ANSM qui assure une surveillance nationale de l'utilisation d'IDHIFA® avec l'aide du Centre Régional de Pharmacovigilance de Paris Fernand Widal en charge du suivi de cette ATU.

Peuvent également être destinataires des données :

- les prestataires de services du laboratoire Celgene intervenant dans la mise en œuvre de la présente ATUn ou d'activités de recherche,
- les autres sociétés du groupe auquel appartient le laboratoire Celgene qui participent à la mise en œuvre de la présente ATUn ou à des activités de recherche;
- les organismes publics communautaires, nationaux ou locaux en charge de la surveillance des médicaments sous ATU, notamment l'ANSM, les centres régionaux de pharmacovigilance et les centres anti-poisons ainsi que toute autre autorité compétente française ou étrangère (comme par exemple l'Agence européenne des médicaments ou la Food and Drug Administration des Etats-Unis d'Amérique).

Vos données personnelles peuvent être traitées, par Celgene et des tiers mandatés par Celgene comme indiqués ci-dessus, en dehors de votre pays et de l'Espace Economique Européen (par exemple aux Etats-Unis d'Amérique). Dans tel cas, des garanties appropriées seront mises en place, en particulier, sous la forme de clauses contractuelles types de protection des données adoptées par la Commission conclues avec les destinataires. Vous pouvez, le cas échéant, en demander une copie auprès de Celgene.

Les données personnelles traitées par le laboratoire Celgene et les destinataires indiqués ci-dessus demeureront strictement confidentielles.

- **De la durée de conservation de vos données personnelles** : Vos données sont conservées en base active dans la limite de deux ans maximums suivant la dernière approbation d'ATU qui vous aura été octroyée par l'ANSM, puis archivées en base intermédiaire pendant dix ans. A l'expiration de ce délai, les données sont supprimées ou archivées sous une forme anonyme, à moins que leur traitement ne soit permis par le droit applicable.

- **Des droits que vous détenez sur vos données personnelles** : vous pouvez demander à accéder aux informations qui vous concernent, pour en prendre connaissance, pour les faire rectifier, modifier, supprimer, ou pour vous opposer à leur traitement.

Une fois l'ATU terminée, vous pouvez demander une copie au format numérique des données personnelles que vous avez fournies pour l'ATU. Vous pouvez également définir les conditions d'utilisation, de conservation et de communication de vos données à caractère personnel en cas de décès.

Pour exercer ces droits, vous devez en faire la demande auprès du délégué à la protection des données de Celgene disponible à l'adresse PrivacyFrance@celgene.com

Veillez noter que soumettre une demande ne garantit pas nécessairement que cette dernière soit octroyée. Votre demande sera évaluée en prenant en considération le RGPD et les dispositions législatives et réglementaires qui encadrent cette ATU. Par exemple, les données collectées lors de la conduite de l'ATU ne peuvent généralement pas être supprimées même après la fin de l'ATU afin de garantir l'intégrité des résultats de l'ATU et respecter les obligations légales. Il peut y avoir d'autres raisons pour lesquelles votre demande n'aboutit pas, mais dans tous les cas vous recevrez une réponse à votre demande ainsi qu'une explication de la décision, si nécessaire. Par ailleurs, si vous n'êtes pas satisfait de la prise en charge de votre demande ou de la décision prise, vous avez le droit de contacter l'autorité chargée de la protection des données : la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), 3 Place de Fontenoy - TSA 80715 - 75334 PARIS CEDEX 07, France.

Annexe A2 : 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 (ATU)

IDHIFA® 50 mg et 100 mg, comprimés pelliculés Enasidénib

Votre médecin vous a proposé un traitement par IDHIFA®.

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

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

IDHIFA® est disponible dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative accordée par Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). La mission principale de cet établissement public français est d'évaluer les risques sanitaires présentés par les médicaments, et plus généralement ceux de tous les produits de santé destinés à l'homme.

Une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) est un dispositif qui permet la mise à disposition exceptionnelle en France d'un médicament n'ayant 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 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

Votre médecin devra remplir des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur la sécurité d'emploi d'IDHIFA® lors de votre traitement. Toutes ces informations confidentielles seront transmises au laboratoire Celgene qui procédera à un traitement informatisé de vos données.

Sur tout document vous concernant, vous ne serez identifié que par un code.

Par conséquent, en application de l'article 32-I de la loi N°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée, dite loi « Informatique et Libertés », nous vous informons :

- **De l'identité du responsable du traitement de vos données personnelles** : Le responsable du traitement de vos données est le laboratoire Celgene exploitant IDHIFA® dans le cadre de la présente ATUn (siège social : 2 Avenue Gambetta, CS 60055, 92066 Paris La Défense Cedex).

- **De la finalité poursuivie par le traitement de vos données personnelles** : Le traitement de vos données a pour finalité la collecte, l'enregistrement, l'analyse, le suivi, la documentation, la transmission et la conservation des données relatives à l'accès, à l'initiation, au suivi et à l'arrêt de prescription d'IDHIFA® dans le cadre de la présente ATUn. Vos données personnelles peuvent également être utilisées à des fins de recherche par Celgene et/ou des entités tierces, pour autant que le permette la loi applicable.

- **De la nature des données traitées** :

o Données d'identification : numéro, code alphanumérique ou code alphabétique, informations signalétiques (sexe, âge ou année et mois de naissance) ;

o Données de santé : indication, l'histoire de la maladie, données génétiques, les antécédents personnels ou familiaux, les pathologies ou événements associés, les traitements concomitants, les informations relatives au mode de prescription et d'utilisation du médicament ainsi qu'à la conduite thérapeutique du prescripteur, les examens et leurs résultats, la tolérance du traitement initié, la nature et la fréquence des effets indésirables.

- **Des destinataires de vos données personnelles et du transfert de vos données à l'étranger** :

Ont accès aux données traitées les personnels dûment habilités du laboratoire Celgene, en particulier les membres des services en charge de la pharmacovigilance, des affaires médicales, des affaires pharmaceutiques et de la gestion de la distribution d'IDHIFA®.

Vos informations seront régulièrement transmises par Celgene à l'ANSM qui assure une surveillance nationale de l'utilisation d'IDHIFA® avec l'aide du Centre Régional de Pharmacovigilance de Paris Fernand Widal en charge du suivi de cette ATU.

Peuvent également être destinataires des données :

- les prestataires de services du laboratoire Celgene intervenant dans la mise en œuvre de la présente ATUn ou d'activités de recherche,
- les autres sociétés du groupe auquel appartient le laboratoire Celgene qui participent à la mise en œuvre de la présente l'ATUn ou à des activités de recherche;
- les organismes publics communautaires, nationaux ou locaux en charge de la surveillance des médicaments sous ATU, notamment l'ANSM, les centres régionaux de pharmacovigilance et les centres anti-poisons ainsi que toute autre autorité compétente française ou étrangère (comme par exemple l'Agence européenne des médicaments ou la Food and Drug Administration des Etats-Unis d'Amérique).

Vos données personnelles peuvent être traitées, par Celgene et des tiers mandatés par Celgene comme indiqués ci-dessus, en dehors de votre pays et de l'Espace Economique Européen (par exemple aux Etats-Unis d'Amérique). Dans tel cas, des garanties appropriées seront mises en place, en particulier, sous la forme de clauses contractuelles types de protection des données adoptées par la Commission conclues avec les destinataires. Vous pouvez, le cas échéant, en demander une copie auprès de votre médecin traitant qui fera parvenir la requête à Celgene.

Les données personnelles traitées par le laboratoire Celgene et les destinataires indiqués ci-dessus demeureront strictement confidentielles.

- **De la durée de conservation de vos données personnelles** : Vos données sont conservées en base active dans la limite de deux ans maximums suivant la dernière approbation d'ATUn qui vous aura été octroyée par l'ANSM, puis archivées en base intermédiaire pendant 10 ans. A l'expiration de ce délai, les données sont supprimées ou archivées sous une forme anonyme, à moins que leur traitement ne soit permis par le droit applicable.

- **Des droits que vous détenez sur vos données personnelles** : vous pouvez demander à accéder aux informations qui vous concernent, pour en prendre connaissance, pour les faire rectifier, modifier, supprimer, ou pour vous opposer à leur traitement.

Une fois la période de votre traitement par IDHIFA® terminée, vous pouvez demander une copie au format numérique des données personnelles que vous avez fournies pour l'ATU. Vous pouvez également définir les conditions d'utilisation, de conservation et de communication de vos données à caractère personnel en cas de décès.

Bien sûr, votre décision d'accepter un traitement par IDHIFA® est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez. Pour exercer ces droits, vous devez en faire la demande au médecin prescripteur. Vous pouvez également exercer vos droits auprès du délégué à la protection des données de Celgene disponible à l'adresse PrivacyFrance@celgene.com

Veillez noter que soumettre une demande ne garantit pas nécessairement que cette dernière soit octroyée. Votre demande sera évaluée en prenant en considération le RGPD et les dispositions législatives et réglementaires qui encadrent cette ATU. Par exemple, les données collectées lors de la conduite de l'ATU ne peuvent généralement pas être supprimées même après la fin de l'ATU afin de garantir l'intégrité des résultats de l'ATU et respecter les obligations légales. Il peut y avoir d'autres raisons pour lesquelles votre demande n'aboutit pas, mais dans tous les cas vous recevrez une réponse à votre demande ainsi qu'une explication de la décision, si nécessaire. Par ailleurs, si vous n'êtes pas satisfait de la prise en charge de votre demande ou de la décision prise, vous avez le droit de contacter l'autorité chargée de la protection des données : la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), 3 Place de Fontenoy - TSA 80715 - 75334 PARIS CEDEX 07, France.

II. Informations sur IDHIFA® (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 destinée au patient IDHIFA®, comprimés pelliculés

Enasidénib

- Ce médicament n'ayant pas d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France, son utilisation est soumise à 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.

- 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 au pharmacien hospitalier qui vous a délivré IDHIFA®.

- Ce médicament 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.

Dans cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'IDHIFA® ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de commencer un traitement par IDHIFA® ?
3. Comment IDHIFA® vous est-il administré ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver IDHIFA® ?
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QU'IDHIFA® ?

Qu'est-ce qu'IDHIFA® ?

IDHIFA® contient la substance active « énasidénib », qui est un médicament anticancéreux qui inhibe (« bloque ») l'action d'une forme anormale de l'enzyme IDH2.

Dans quel cas IDHIFA® est-il utilisé ?

IDHIFA® est utilisé pour traiter les adultes ayant un type particulier de leucémie aiguë myéloïde (LAM), un type de cancer qui touche la moelle osseuse et qui peut altérer la formation de cellules sanguines normales, nécessaire à combattre les infections et arrêter les saignements.

Ce médicament est seulement utilisé chez les patients dont la LAM est en relation avec une modification (mutation) de l'enzyme IDH2. Il est donné lorsque la LAM :

- a récidivé (LAM en rechute), ou
- ne s'est pas améliorée avec un autre traitement (LAM réfractaire).

Avant de commencer le traitement, votre médecin demandera un test de dépistage de la mutation d'IDH2.

Comment agit IDHIFA® ?

L'enzyme IDH2 normale joue un rôle important dans la production d'énergie pour les cellules. Des modifications de l'enzyme ont été associées à des cancers tels que la LAM. En bloquant l'enzyme mutée, le médicament aide à augmenter le nombre de cellules sanguines normales et à contrôler la maladie.

Pour toutes questions sur la façon dont ce médicament agit ou la raison pour laquelle il vous a été prescrit, adressez-vous à votre médecin.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE COMMENCER UN TRAITEMENT PAR IDHIFA® ?

Ne prenez jamais IDHIFA®

- si vous êtes allergique à l'énasidénib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre ce médicament :

- si vous prenez des contraceptifs hormonaux systémiques (un type spécifique de contraceptifs hormonaux tels que les pilules contraceptives et les dispositifs transdermiques), car IDHIFA® peut les empêcher d'agir. Votre médecin vous conseillera sur la ou les méthode(s) de contraception appropriée(s).

Pendant le traitement par IDHIFA®

Si vous présentez un des symptômes ci-dessous, prévenez immédiatement votre médecin, vous pourriez avoir besoin de soins d'urgence.

- Essoufflement ou difficulté pour respirer, douleurs thoraciques, douleurs osseuses, toux, fièvre, ou frissons, œdème (gonflement) des jambes et des bras, prise de poids rapide. Ils peuvent être des signes de « syndrome de différenciation ».
- Nausées, vomissements, crampes ou contractures musculaires, faiblesse, confusion, diminution du volume des urines. Ils peuvent être des signes de « syndrome de lyse tumorale ».

Pour plus d'information voir la section 4.

Analyses de sang

Des analyses de sang seront effectuées avant le traitement par ce médicament et à intervalles réguliers pendant le traitement, car IDHIFA® peut provoquer une augmentation excessive du nombre de cellules sanguines qui contribuent à lutter contre les infections (globules blancs ou « leucocytes »).

Votre médecin demandera une analyse de sang :

- avant le traitement,
- puis toutes les deux semaines pendant au moins les trois premiers mois de traitement.

Enfants et adolescents

L'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans. C'est pourquoi ce médicament n'a pas été étudié dans ce groupe d'âge.

Autres médicaments et IDHIFA®

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, car IDHIFA® peut modifier la façon dont certains autres médicaments agissent. De même, certains autres médicaments peuvent modifier la façon dont IDHIFA® agit. Par exemple :

- Théophylline (utilisé dans le traitement de l'asthme et des difficultés respiratoires).
- Tizanidine (utilisé comme relaxant musculaire).
- Paclitaxel, irinotécan (utilisés dans le traitement du cancer).
- Phénytoïne et S-méphénytoïne (utilisées dans le traitement de l'épilepsie ou des crises convulsives).
- Warfarine (utilisé dans le traitement des caillots sanguins).
- Thioridazine (utilisé dans le traitement des troubles mentaux).
- Contraceptifs hormonaux (utilisés dans la prévention des grossesses).
- Ezétimibe (utilisé pour diminuer le cholestérol).
- Raloxifène (utilisé dans le traitement de l'ostéoporose).
- Raltégravir (utilisé dans le traitement contre le VIH).

Grossesse

- Si vous êtes une femme en âge de procréer, votre médecin vous demandera de faire un test de grossesse avant de commencer votre traitement.
- IDHIFA® n'est pas recommandé pendant la grossesse, car on ne sait pas quels peuvent être ses effets sur l'enfant.

Allaitement

- Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par ce médicament et pendant au moins deux mois après la fin du traitement. On ne sait pas si le médicament passe dans le lait maternel.

Contraception

- Vous devez ou votre partenaire doit éviter une grossesse pendant le traitement par ce médicament et pendant au moins deux mois après la fin du traitement, car on ne sait pas quels peuvent être les effets du médicament sur l'enfant.
- Vous et votre partenaire devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 8 semaines après l'arrêt du traitement.

Demandez à votre médecin quelles sont les méthodes contraceptives qui peuvent être appropriées pour vous et votre partenaire pendant votre traitement par ce médicament.

Fertilité

Ce médicament peut affecter votre capacité à concevoir. Demandez conseil à votre médecin avant le début du traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament peut avoir une influence sur votre aptitude à conduire des véhicules, à faire de la bicyclette ou à utiliser des outils ou machines. Si vous avez des nausées après avoir pris ce médicament, vous ne devez pas conduire, faire de la bicyclette ni utiliser des outils ou machines avant de vous sentir mieux.

IDHIFA® contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. COMMENT IDHIFA® VOUS EST-IL ADMINISTRE ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Posologie d'IDHIFA®

- La dose recommandée est de 100 mg une fois par jour.
- Votre médecin surveillera votre évolution et pourra modifier votre dose si nécessaire.

Comment prendre IDHIFA® ?

- Prenez ce médicament par voie orale au cours ou en dehors des repas.
- Prenez la dose à peu près à la même heure chaque jour.
- Les comprimés doivent être avalés entiers avec un verre d'eau.
- Les comprimés ne doivent pas être croqués, fractionnés ou écrasés.
- N'ingérez pas le sachet de déshydratant présent dans le flacon.

Durée du traitement par IDHIFA®

Vous devez continuer à prendre ce médicament jusqu'à ce que votre médecin vous dise d'arrêter.

Si vous avez pris plus d'IDHIFA® que vous n'auriez dû

Si vous avez pris une dose plus élevée de ce médicament que vous n'auriez dû, contactez immédiatement votre médecin.

Si vous vomissez ou si vous oubliez de prendre IDHIFA®

- Si vous vomissez immédiatement après avoir pris ce médicament, prenez une autre dose dès que possible le même jour.
- Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte le même jour.
- Prenez la dose le jour suivant à l'heure habituelle.
- Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

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

Effets indésirables graves

Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants – un traitement médical d'urgence pourrait être nécessaire :

Effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus de 1 patient sur 10)

- essoufflement ou difficultés pour respirer, douleurs thoraciques, douleurs osseuses, toux, fièvre ou frissons, œdème (gonflement) des jambes et des bras et prise de poids rapide. Ils peuvent être des signes de « syndrome de différenciation » ;
- température élevée, fatigue, nausées ou faiblesse, picotements ou douleurs dans les jambes, l'estomac ou les bras, difficultés pour respirer. Ils peuvent être des signes d'excès du nombre de globules blancs dans le sang (leucocytose) ;
- jaunissement de la peau, qui peut être causé par une augmentation de la quantité de « bilirubine » dans le sang (une substance produite dans le foie).

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10)

- nausées, vomissements, crampes ou contractures musculaires, faiblesse, confusion mentale, diminution du volume des urines. Ils peuvent être des signes de « syndrome de lyse tumorale » ;

Vous trouverez également des informations sur le syndrome de différenciation sur la carte patient. Il est important que vous portiez cette carte sur vous en permanence ; montrez-la à tout professionnel de santé que vous consultez si vous présentez l'un des signes et symptômes de syndrome de différenciation mentionnés ci-dessus.

Autres effets indésirables

Si vous ressentez l'effet indésirable **très fréquent** (peut affecter plus d'1 patient sur 10), ci-dessous, parlez-en à votre médecin :

- Modification du goût.
- Diarrhées, nausées, vomissements, diminution de l'appétit. Ces symptômes peuvent diminuer après le premier mois de traitement.
- Diminution du taux de calcium, potassium ou phosphore.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice ou si certains effets indésirables deviennent graves, veuillez en informer rapidement votre médecin ou votre pharmacien. Vous ne devez pas hésiter à poser des questions et à signaler tout ce qui vous perturbe ou vous dérange à votre médecin, même si vous pensez qu'il n'y a aucun lien avec la prise du médicament.

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.

Pour connaître les modalités de déclaration des effets indésirables, veuillez-vous reporter en section III de cette note d'information.

5. COMMENT CONSERVER IDHIFA® ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conserver le flacon soigneusement fermé. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que l'emballage est endommagé ou a été ouvert.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Ce que contient IDHIFA®

- La substance active est l'énasidénib.
Chaque comprimé pelliculé de 50mg contient 50 mg d'énasidénib (sous forme de mésylate).
Chaque comprimé pelliculé de 100mg contient 100 mg d'énasidénib (sous forme de mésylate).

- Les autres composants sont :
 - Comprimé : cellulose microcristalline (E460), glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylcellulose (E463), silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium (E572), succinate d'acétate d'hypromellose, laurilsulfate de sodium (E487). Voir la rubrique 2 « IDHIFA® contient du sodium ».
 - Pelliculage : alcool polyvinylique (E1203), dioxyde de titane (E171), macrogol (E1521), talc (E553b), oxyde de fer jaune (E172).

Qu'est-ce que IDHIFA® et contenu de l'emballage extérieur

- Les comprimés pelliculés d'IDHIFA® 50 mg sont des comprimés pelliculés ovales de couleur jaune pâle à jaune portant la mention « ENA » gravée sur une face et « 50 » sur l'autre face.
- Les comprimés pelliculés d'IDHIFA® 100 mg sont des comprimés pelliculés oblongs de couleur jaune pâle à jaune portant la mention « ENA » gravée sur une face et « 100 » sur l'autre face.
- Les comprimés pelliculés sont conditionnés dans un flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) contenant une cartouche de gel de silice (déshydratant) en PEHD et muni d'un opercule scellé par induction (inviolable) et d'un bouchon de sécurité enfant en polyéthylène. La cartouche de déshydratant présente dans le flacon ne doit pas être ingérée. Chaque flacon contient 30 comprimés.

III. 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 ou directement sur le site signalement-sante.gouv.fr.

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.

Annexes B : Fiches de suivi médical

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

<p>Cadre réservé à la Cellule ATU</p> <p>N° Patient :</p>	<p>Annexe B1 : Fiche de demande d'accès au traitement</p> <p>ATU nominative IDHIFA®</p>	<p>A retourner à la cellule ATU IDHIFA®</p> <p>Fax : 05 57 77 85 01</p>	<p>Page 1/4</p>
--	---	---	-----------------

Faire une demande d'ATU nominative auprès de l'ANSM en y joignant cette fiche de demande d'accès au traitement et d'initiation du traitement

<p>Date de demande : ___ / ___ / _____ (Jour/Mois/Année)</p>
<p>PATIENT</p>
<p>Sexe: <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M</p> <p>Mois et année de naissance: ___ / _____</p> <p>Patients précédemment inclus dans une étude clinique:</p> <p><input type="checkbox"/> Oui: <input type="checkbox"/> Etude AG-221-AML-004 <input type="checkbox"/> Etude AG-221-AML-005 <input type="checkbox"/> Etude AG-221-C-001</p> <p><input type="checkbox"/> Non</p> <p>Numéro d'ATU quand disponible :</p>
<p>CARACTERISTIQUES DU PATIENT</p>
<p>Date du diagnostic de la Leucémie Myéloïde Aiguë : ___ / ___ / _____</p> <p>Je confirme que la demande correspond à :</p> <p><input type="checkbox"/> Leucémie Aiguë Myéloïde en rechute ou réfractaire</p> <p><input type="checkbox"/> IDH 2 positive</p> <p><input type="checkbox"/> Patients en rechute cytologique confirmée</p> <p><input type="checkbox"/> A partir de la 3e ligne pour les patients éligibles à une chimiothérapie d'induction en vue d'une allogreffe (patients ayant reçu une 1ère ligne de traitement incluant un protocole d'induction à la greffe à base d'anthracycline + aracytine et une 2nde ligne de traitement incluant un traitement de re-induction ou un agent hypométylant)</p> <p><input type="checkbox"/> A partir de la 2e ligne pour les patients non éligibles à une chimiothérapie d'induction en vue d'une allogreffe (patients ayant reçu un agent hypométylant)</p> <p><input type="checkbox"/> En monothérapie</p> <p><input type="checkbox"/> Non, préciser l'indication :</p>
<p>Date de première rechute : ___ / ___ / _____ Date de dernière rechute : ___ / ___ / _____</p>
<p>Nombre total de rechutes : _ _ </p>
<p><u>Leucémie aiguë myéloïde:</u></p> <p><input type="checkbox"/> <i>de novo</i></p> <p><input type="checkbox"/> Secondaire :</p>
<p><u>Si secondaire, merci de préciser :</u></p> <p><input type="checkbox"/> Syndromes myélodysplasiques <input type="checkbox"/> Syndromes myéloprolifératifs</p> <p><input type="checkbox"/> Liés au traitement: <input type="checkbox"/> Chimiothérapie <input type="checkbox"/> Radiothérapie</p> <p><input type="checkbox"/> Autre : Préciser</p> <p>Risque cytogénétique (ELN 2017): <input type="checkbox"/> favorable <input type="checkbox"/> intermédiaire <input type="checkbox"/> défavorable</p>
<p>Traitement antérieurs de la LAM:</p> <p>Nombre de lignes de traitement antérieures (soit jusqu'à la dernière rechute) pour la LAM:</p> <p><input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> >4</p>

Cadre réservé à la Cellule ATU N° Patient :	Annexe B1 : Fiche de demande d'accès au traitement ATU nominative IDHIFA®	A retourner à la cellule ATU IDHIFA® Fax : 05 57 77 85 01	Page 2/4
---	--	--	----------

Traitements précédemment administrés* :

Protocole thérapeutique		Ligne (précisez le rang**)
Chimiothérapie intensive	<input type="checkbox"/>	n=
Chimiothérapie à faible dose	<input type="checkbox"/>	n=
Agent hypométhylant	<input type="checkbox"/>	n=
Soins de support	<input type="checkbox"/>	n=
Greffe de cellules souches	<input type="checkbox"/>	n=
Thérapie ciblée	<input type="checkbox"/>	n=
Essai clinique	<input type="checkbox"/>	n=
Autre :	<input type="checkbox"/>	n=

**Pour les sujets présentant une LAM secondaire à un syndrome myélodysplasique de haut risque (risque intermédiaire-2 ou risque élevé selon l'International Prognostic Scoring System) traité avec un agent hypométhylant [par exemple, azacitidine ou décitabine], la thérapie hypométhylante peut être comptée comme une ligne s'il y a progression de la maladie vers la LAM pendant ou peu après la thérapie hypométhylante (par exemple, dans les 60 jours).*
***Si le même schéma thérapeutique a été utilisé plusieurs fois, veuillez signaler plusieurs lignes de traitements.*

Mutation IDH2

Date d'examen: ___ / ___ / _____

Type d'examen : NGS PCR Séquençage Sanger

Type d'échantillon : Sang ou Moelle osseuse

Type de mutation: R140Q R172K

Autre, veuillez préciser:

Nombre de co-mutations : 0 1 2 3 4 5 6 >6

Co-mutation: NPM1 FLT3-ITD FLT3-TKD DNMT3 IDH1 TP53 N-RAS

Autre, veuillez préciser :

TESTS AVANT L'INITIATION DU TRAITEMENT (datant de moins d'un mois)

ETAT DE SANTE GENERAL DU PATIENT

Indice de performance ECOG (selon un test effectué dans le mois précédent la demande d'ATU)	Résultats : <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4
---	--

<p>Cadre réservé à la Cellule ATU</p> <p>N° Patient :</p>	<p>Annexe B1 : Fiche de demande d'accès au traitement</p> <p>ATU nominative IDHIFA®</p>	<p>A retourner à la cellule ATU IDHIFA®</p> <p>Fax : 05 57 77 85 01</p>	<p>Page 4/4</p>
--	---	---	-----------------

<p>Je soussigné, Dr, confirme :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Avoir vérifié que le patient ne présente pas de contre-indication au traitement par IDHIFA®. • Avoir remis au patient la note d'information et la carte patient • Avoir informé les femmes en âge de procréer ou les hommes dont la partenaire féminine est en âge de procréer, qu'une méthode très efficace de contraception doit être utilisée pendant le traitement par IDHIFA® et pendant au moins 8 semaines après l'arrêt du traitement. • Avoir lu et compris les exigences du RCP américain, la gestion du syndrome de différenciation et les recommandations relatives à la grossesse. • Utiliser IDHIFA® conformément aux recommandations de bon usage du RCP américain. • Etre habilité à prescrire IDHIFA® en tant que spécialiste en hématologie ou en tant que médecin compétent en maladies du sang. 	
<p>MEDECIN PRESCRIPTEUR:</p> <p>Nom/ Prénom</p> <p>Adresse:</p> <p>Téléphone:</p> <p>Fax:</p> <p>e-mail:</p> <p>Tampon et signature du médecin :</p> <p>Date</p>	<p>Veillez retourner ce formulaire au pharmacien Hospitalier.</p>
<p>PHARMACIEN:</p> <p>Nom/ Prénom :</p> <p>Hôpital:</p> <p>Téléphone:</p> <p>Fax:</p> <p>e-mail:</p> <p>Signature et tampon du pharmacien :</p> <p>Date</p>	

- Le médecin doit envoyer ce formulaire B1 **au Pharmacien de l'Etablissement** pour tous les patients, ainsi que la demande d'ATU nominative via e-Saturne ou par fax.
- Le Pharmacien adresse les documents complétés à l'ANSM
- Après réponse de l'ANSM et réception de l'ATU nominative pour ce patient, le pharmacien :
 - Ajoute le numéro d'ATU sur ce formulaire B1
 - Envoie ce formulaire B1 + la copie de l'ATU (après en avoir noirci les initiales) + le bon de commande de traitement à :

<p>Cellule ATU IDHIFA®</p> <p>Tel: 0 800 94 38 26</p> <p>Fax : 05 57 77 85 01</p>
--

Cadre réservé à la Cellule ATU N° Patient :	Annexe B2 : Fiche de suivi de traitement ATU nominative IDHIFA® Mensuel	A retourner à la Cellule ATU IDHIFA Fax : 05 57 77 85 01	Page 1/3
---	--	--	----------

Date de la visite ____/____/_____ (JJ/MM/AAAA) <input type="checkbox"/> M1 <input type="checkbox"/> M2 <input type="checkbox"/> M3 <input type="checkbox"/> M4 <input type="checkbox"/> Autre, veuillez préciser :mois	Mois et année de naissance: ____/____	Numéro d'ATU : Pour les renouvellements d'ATU, n° de l'ATU précédente :
--	---	---

INFORMATIONS SUR LE TRAITEMENT PAR L'ENASIDENIB DEPUIS LA DERNIÈRE VISITE.

Date de début de traitement : ____/____/____ (à remplir uniquement pour le 1^{er} formulaire de suivi)

Posologie prescrite pour IDHIFA® (posologie initiale (si M1) ou précédente visite) :

100 mg par jour Autre, veuillez préciser:

Autres traitements de la pathologie associés à IDHIFA® (à détailler) :

<input type="checkbox"/> Renouvellement du traitement		Dose inchangée : 100 mg
<input type="checkbox"/> Arrêt temporaire du traitement*	Date d'interruption ____/____/_____	Raison :
<input type="checkbox"/> Reprise de traitement	Date de la reprise ____/____/_____	Posologie:
<input type="checkbox"/> Traitement définitivement arrêté* (Veuillez remplir le formulaire d'arrêt de traitement)	Date d'arrêt ____/____/_____	Raison :
<input type="checkbox"/> Posologie modifiée depuis la dernière visite*	Date de modification ____/____/_____	Raison: Posologie actuelle:

* En cas d'effet indésirable, remplir le formulaire de déclaration des effets indésirables.

EVALUATION CLINIQUE

Date d'évaluation de la réponse : ____/____/_____

Réponse (Selon les critères ELN 2017):

Rémission Complète (RC) sans maladie résiduelle minimale

Rémission complète avec maladie résiduelle minimale ou non évaluée

RC avec récupération hématologique incomplète

Etat morphologique sans leucémie Rémission partielle Maladie stable

Réponse non évaluée

Cadre réservé à la Cellule ATU N° Patient :	Annexe B2 : Fiche de suivi de traitement ATU nominative IDHIFA® Mensuel	A retourner à la Cellule ATU IDHIFA Fax : 05 57 77 85 01	Page 2/3
---	--	--	----------

EFFET INDESIRABLE

- Un effet indésirable, une aggravation des symptômes préexistants ou des anomalies d'examen biologique cliniquement significatives se sont-ils produits depuis la dernière visite ? oui* non
*Si oui, veuillez remplir le formulaire de déclaration d'effet indésirable B4

Soyez vigilant sur les symptômes du syndrome de différenciation. Si un syndrome de différenciation est suspecté, veuillez suivre les recommandations et les modifications de dose décrites dans le RCP américain.

ÉTAT DE SANTÉ GÉNÉRAL DU PATIENT

	Date (JJ/MM/AAAA)	Résultats
Indice de performance ECOG	___ / ___ / _____	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4

PRELEVEMENT SANGUIN après la dernière administration du médicament

Date d'examen: ___ / ___ / _____

	Valeur	Unité	Normal	Anormal	Cliniquement Significatif (oui*/non)
Globules blancs			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> oui / <input type="checkbox"/> non
Neutrophiles			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> oui / <input type="checkbox"/> non
Hémoglobine			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> oui / <input type="checkbox"/> non
Plaquettes			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> oui / <input type="checkbox"/> non
Pourcentage de blastes	Numération dans le sang périphérique : %		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> oui / <input type="checkbox"/> non
	Numération dans la moelle osseuse : %		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> oui / <input type="checkbox"/> non

* Veuillez remplir le formulaire de déclaration des effets indésirables B4.

Cadre réservé à la Cellule ATU N° Patient :	Annexe B2 : Fiche de suivi de traitement ATU nominative IDHIFA® Mensuel	A retourner à la Cellule ATU IDHIFA Fax : 05 57 77 85 01	Page 3/3
---	--	--	----------

DÉCISION THÉRAPEUTIQUE DE POURSUIVRE LE TRAITEMENT

Poursuite du traitement Oui Non*

*Si non, veuillez remplir et envoyer la fiche d'arrêt du traitement (Annexe B3) et, en cas d'effet indésirable, remplir la fiche de déclaration des effets indésirables B4.

Posologie prescrite pour le renouvellement: 100mg par jour 50 mg par jour

Je soussigné, Dr, confirme être habilité à prescrire IDHIFA® en tant que spécialiste en hématologie ou en tant que médecin compétent en maladies du sang.

MEDECIN PRESCRIPTEUR: Nom/ Prénom : Adresse: Téléphone: Fax: e-mail: Tampon et signature du médecin: Date	PHARMACIEN: Nom/ Prénom: Hôpital: Téléphone: Fax: e-mail: Tampon et signature du pharmacien: Date
---	---

- **Le médecin** doit envoyer ce formulaire B2 (toutes les pages) **au pharmacien de l'Établissement** pour tous les patients :
 - quand un nouveau cycle est initié
 - en *cas d'arrêt définitif d'IDHIFA®* : cette fiche de suivi mensuel B2 est à joindre à la fiche d'arrêt de traitement B3.
- Si une ATU nominative a expiré, le médecin doit aussi refaire une demande d'ATU nominative.
- **Le pharmacien** adresse les documents complétés à l'ANSM si applicable (i.e. si l'ATU précédente a expiré).
- Après réponse de l'ANSM et réception du renouvellement de l'ATU nominative pour ce patient (si applicable), le pharmacien :
 - Ajoute le nouveau numéro d'ATU sur ce formulaire B2
- Et pour tous les nouveaux cycles, le pharmacien envoie ce formulaire B2 + la copie de l'ATU (après en avoir noirci les initiales) + le bon de commande de traitement.

<ul style="list-style-type: none"> ➤ Cellule ATU IDHIFA® ➤ Tel: 0 800 94 38 26 ➤ Fax : 05 57 77 85 01

Cadre réservé à la Cellule ATU N° Patient :	Annexe B3 : Fiche d'arrêt de traitement ATU nominative IDHIFA®	A retourner à la Cellule ATU IDHIFA® Fax : 05 57 77 85 01	Page 1/1
--	---	---	----------

A Remplir obligatoirement pour tout arrêt de traitement en plus de la fiche de suivi de traitement B2

Numéro d'ATU du patient:		Mois et année de naissance: ____/____	
Date de début de traitement	____/____/____		
Date d'arrêt de traitement	____/____/____		
Posologie au moment de l'arrêt	<input type="checkbox"/> 100mg par jour <input type="checkbox"/> 50 mg par jour		
Motif de l'arrêt	<input type="checkbox"/> Progression de la maladie* <input type="checkbox"/> Effet indésirable* Préciser, Description : Relié à IDHIFA® : <input type="checkbox"/> Oui, <input type="checkbox"/> Non Gravité : <input type="checkbox"/> grave , <input type="checkbox"/> non grave <input type="checkbox"/> Allogreffe programmée avec donneur disponible <input type="checkbox"/> Décision du patient <input type="checkbox"/> Patient perdu de vue Date du dernier contact avec le patient : ____/____/____ <input type="checkbox"/> Décès* Date du décès : ____/____/____ Cause : Relié à IDHIFA® : <input type="checkbox"/> Oui, <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Grossesse (Veuillez compléter le formulaire de signalement de grossesse B5) <input type="checkbox"/> Autre, veuillez préciser : * Veuillez remplir le formulaire de signalement des effets indésirables B4.		
MEDECIN PRESCRIPTEUR:		PHARMACIEN:	
Nom/ Prénom :		Nom/ Prénom:	
Adresse:		Hôpital :	
Téléphone:		Téléphone:	
Fax:		Fax:	
e-mail:		e-mail:	
Tampon et signature du médecin:		Tampon et signature du pharmacien:	
Date		Date	

Veuillez retourner ce formulaire au pharmacien de l'hôpital pour transmission à :	Cellule ATU IDHIFA® Tel: 0 800 94 38 26 Fax : 05 57 77 85 01
--	---

Cadre réservé à la Cellule ATU N° Patient :	Annexe B4 : Fiche de déclaration d'effet indésirable	A retourner à la Cellule ATU IDHIFA® Fax : 05 57 77 85 01	
---	---	---	--

**RAPPORT D'EVENEMENT INDESIRABLE
POUR LES ATU [FR]PRE-APPROVAL/SINGLE
PATIENT REQUEST ADVERSE EVENT REPORT)**

NUMERO DE CAS (CASE NO): _____

NOUVEAU (NEW)
SUIVI (FOLLOW-UP)

Réservé à l'usage de Celgene exclusivement (For company use only) Reçu par (Received by): _____ Date de réception (Date of receipt) <table style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width:33%; border: 1px solid black; height: 20px;"></td> <td style="width:33%; border: 1px solid black; height: 20px;"></td> <td style="width:33%; border: 1px solid black; height: 20px;"></td> </tr> <tr> <td align="center">Jour (Day)</td> <td align="center">Mois (Month)</td> <td align="center">Année (Year)</td> </tr> </table> (Nom et organisation - par exemple, CRO, ou employé de la société) (Name and organization - eg CRO, or company representative) Règle de déclaration locale (Local reporting requirement) <input type="checkbox"/> Spontané (Spontaneous) <input type="checkbox"/> Sollicité (Solicited)				Jour (Day)	Mois (Month)	Année (Year)	Si sollicité (If solicited) Numéro de protocole de l'ATU: _____ (Pre-approval/Single Patient Request Protocol No. :)
Jour (Day)	Mois (Month)	Année (Year)					

MÉDICAMENT SUSPECT (SUSPECT DRUG)						
Nom du produit, forme galénique, concentration, voie d'administration (Drug, Dosage-form, Strength, Route) (eg. Tab 5mg, oral)	Posologie (Dose & frequency)	Numéro de lot (Batch no.)	Date de début de traitement (Therapy Start date) (jj.mmm.aa) (dd.mmm.yy)	Date de fin de traitement (Therapy Stop date) (jj.mmm.aa) (dd.mmm.yy)	Causalité médicament-événement 1 = Non Suspect 2 = Suspect (Causal relationship 1 = Not related 2 = Related)	indication d'utilisation du produit (Indication for use of drug)

MESURES PRISES, MEDICAMENT SUSPECT (ACTION TAKEN, SUSPECT DRUG)

<input type="checkbox"/> Aucun (None)	<input type="checkbox"/> Inconnu (Unknown)	<input type="checkbox"/> Non applicable (Not applicable)
<input type="checkbox"/> Diminution de dose, précisez (Dose decreased, specify)	<input type="checkbox"/> Arrêt définitif (Permanently discontinued)	
<input type="checkbox"/> Augmentation de dose, précisez (Dose increased, specify)	<input type="checkbox"/> Interruption temporaire (Temporarily interrupted)	

DONNÉES DU PATIENT (PATIENT DATA)

Initiales: (Initials)	Date de naissance: (Date of Birth) <table style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width:33%; border: 1px solid black; height: 20px;"></td> <td style="width:33%; border: 1px solid black; height: 20px;"></td> <td style="width:33%; border: 1px solid black; height: 20px;"></td> </tr> <tr> <td align="center">Jour (Day)</td> <td align="center">Mois (Month)</td> <td align="center">Année (Year)</td> </tr> </table>				Jour (Day)	Mois (Month)	Année (Year)	Âge: (Age)	Poids: (Weight) <input type="checkbox"/> kg	Taille: (Height) <input type="checkbox"/> cm	Genre: (Gender) Homme (Male): <input type="checkbox"/> Femme (Female): <input type="checkbox"/>
Jour (Day)	Mois (Month)	Année (Year)									

EVENEMENT INDESIRABLE (ADVERSE EVENT)

Description de l'événement indésirable (précisez le diagnostic si possible) - symptômes et traitements (Description of Adverse Event (provide diagnosis if available) - symptoms and treatment)	Date de début de l'événement: (Event onset date) <table style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width:33%; border: 1px solid black; height: 20px;"></td> <td style="width:33%; border: 1px solid black; height: 20px;"></td> <td style="width:33%; border: 1px solid black; height: 20px;"></td> </tr> <tr> <td align="center">Jour (Day)</td> <td align="center">Mois (Month)</td> <td align="center">Année (Year)</td> </tr> </table> Date de fin de l'événement: (Event stop date) <table style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width:33%; border: 1px solid black; height: 20px;"></td> <td style="width:33%; border: 1px solid black; height: 20px;"></td> <td style="width:33%; border: 1px solid black; height: 20px;"></td> </tr> <tr> <td align="center">Jour (Day)</td> <td align="center">Mois (Month)</td> <td align="center">Année (Year)</td> </tr> </table> Evolution des événements indésirables (Outcome of adverse event) <input type="checkbox"/> Résolu (Recovered) <input type="checkbox"/> Résolu avec séquelles (Recovered with sequelae) <input type="checkbox"/> Non résolu (Not recovered) <input type="checkbox"/> Inconnu (Unknown) <input type="checkbox"/> Décès (Death) Date du décès: (Date of death) <table style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width:33%; border: 1px solid black; height: 20px;"></td> <td style="width:33%; border: 1px solid black; height: 20px;"></td> <td style="width:33%; border: 1px solid black; height: 20px;"></td> </tr> <tr> <td align="center">Jour (Day)</td> <td align="center">Mois (Month)</td> <td align="center">Année (Year)</td> </tr> </table> Cause(s) du décès: (Cause(s) of Death) <p align="center">Si une autopsie est faite, merci de fournir le rapport (If autopsy is performed please forward report)</p> <p align="center">Merci de joindre les bilans biologiques et examens complémentaires pertinents pour confirmer l'événement (Please attach relevant clinical laboratory assessments to confirm the event)</p>				Jour (Day)	Mois (Month)	Année (Year)				Jour (Day)	Mois (Month)	Année (Year)				Jour (Day)	Mois (Month)	Année (Year)
Jour (Day)	Mois (Month)	Année (Year)																	
Jour (Day)	Mois (Month)	Année (Year)																	
Jour (Day)	Mois (Month)	Année (Year)																	

L'événement a-t-il entraîné ou prolongé une hospitalisation ? (Did the event result in hospitalization or prolonged hospitalization?) <input type="checkbox"/> Oui (Yes) <input type="checkbox"/> Non (No)	ENVOYER À: (Send to) CELLULE ATU IDHIFA® Tel: 0 800 94 38 26 Fax : 05 57 77 85 01
--	---

NO: _____

ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX (MEDICAL HISTORY)

Histoire médicale pertinente passée ou actuelle (y compris maladie concomitante, allergie, tabagisme, abus d'alcool)
Current or past relevant medical history (incl. concurrent illness, allergy, smoking, alcohol abuse)

Oui (merci de préciser) (Yes (please specify)) Aucun (None) Inconnu (Unknown)

AUTRES MÉDICAMENTS (OTHER MEDICATION) MÉDICAMENTS ADMINISTRÉS AU COURS DES 3 MOIS PRÉCÉDENTS L'ÉVÉNEMENT (MEDICATION TAKEN DURING THE PAST 3 MONTHS PRIOR TO THE EVENT)

Nom du produit, forme galénique, concentration voie d'administration (Drug, Dosage-form, Strength, Route) (eg. Tab 5mg, oral)	Posologie (Dose & frequency)	Date de début de traitement jj.mmm.aa (Therapy Start date dd.mmm.yy)	Date de fin de traitement jj.mmm.aa (Therapy Stop date dd.mmm.yy)	indication d'utilisation du produit (Indication for use of drug)

NOTIFICATEUR Médecin Infirmière Pharmacien Patient Parent
 Autre, merci de préciser

(Reporter) Physician Nurse Pharmacist Patient Relative Other, please specify

Nom: _____ Pays: _____ Fax: _____

(Name) (Country) (Fax)

Adresse: _____ Téléphone: _____

(Address) (Phone)

Email: _____
 (email)

Nom de la pharmacie (le cas échéant) _____
 (Pharmacy name) (if applicable)

Email _____
 (email)

Signature _____
 (Signature)

Date de prise de connaissance de l'événement indésirable _____
 (Date of AE Awareness)

NUMERO DE CAS (CASE

NO): _____

Cette rubrique s'applique uniquement si la personne signalant l'effet indésirable est le patient ou toute personne qui n'est pas le prescripteur/médecin/professionnel de santé.

Veillez choisir une des options applicables :

j'autorise Celgene à contacter le prescripteur/médecin/professionnel de santé m'ayant dispensé des soins ou ayant dispensé des soins au patient concerné lorsque le ou les effet(s) indésirable(s) s'est ou se sont déclaré(s). J'autorise cette personne à communiquer des données figurant dans mon dossier médical liées à cet ou ces évènement(s).

je n'autorise pas Celgene à contacter le prescripteur/médecin/professionnel de santé m'ayant dispensé des soins ou ayant dispensé des soins au patient.

Si vous autorisez Celgene à le contacter, veuillez préciser les coordonnées du prescripteur/médecin/professionnel de santé.

Nom: _____ Pays: _____ Fax: _____

Adresse: _____

Téléphone: _____ Email: _____

Layout WWPS v1.0 8/04/2020

Cadre réservé à la Cellule ATU N° Patient :	Annexe B5 : Fiche de signalement de grossesse	A retourner à la Cellule ATU IDHIFA® Fax : 05 57 77 85 01	Page 1/1
--	--	---	----------

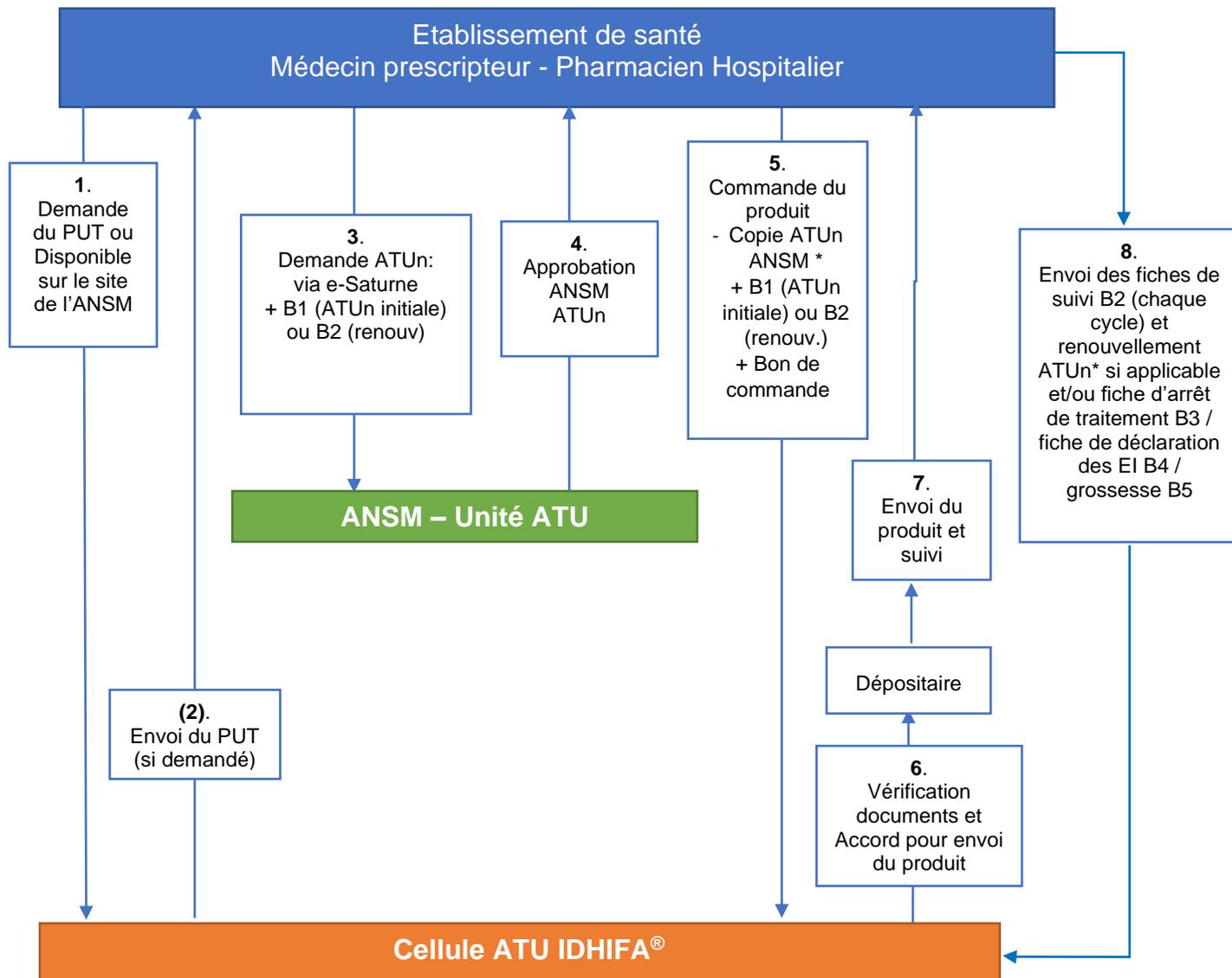
NOTIFICATEUR			
Nom :		<input type="checkbox"/> Médecin (spécialité) :	
Adresse :		<input type="checkbox"/> Pharmacien	
Ville :		Téléphone :	
Adresse Email :		Fax :	
PATIENTE			
Nom (1 initiale) :		Date de naissance (ou âge) :	
Prénom (1 initiale):			
PARTENAIRE D'UN PATIENT TRAITE			
Nom (1 initiale) :		Date de naissance (ou âge) :	
Prénom (1 initiale):			
TRAITEMENT : IDHIFA®			
No de lot :		Posologie quotidienne (mg/m²) :	
Date de début de traitement :		Date d'arrêt de traitement :	
Indication thérapeutique :			
GROSSESSE			
Date des dernières règles :		Date de conception :	
Date du test de grossesse positif :		Date estimée de fin de grossesse :	
CIRCONSTANCES DE SURVENUE DE LA GROSSESSE :			
CONTRACEPTION :			
<input type="checkbox"/> Aucune (préciser la raison) :			
<input type="checkbox"/> Stérilet (type à préciser) :			
<input type="checkbox"/> Contraception hormonale (type à préciser) :			
<input type="checkbox"/> Stérilisation (type à préciser : masculine, féminine) :			
<input type="checkbox"/> Contraception locale (type à préciser) :			
<input type="checkbox"/> Autre :			
TESTS AYANT CONFIRME LA GROSSESSE (β-HCG plasmatiques, Echographie fœtale)			
Tests :	Dates :	Résultats :	
SUIVI DE LA GROSSESSE			
La patiente a-t-elle été adressée à un gynécologue-obstétricien ? NON <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/>			
Si oui, préciser son nom et ses coordonnées :			
DATE ET SIGNATURE DE LA PERSONNE QUI A REMPLI CE QUESTIONNAIRE			

Compléter et adresser par fax immédiatement à :

CELLULE ATU IDHIFA® Tel: 0 800 94 38 26/Fax : 05 57 77 85 01
--

pour toute grossesse survenant chez une patiente traitée ou chez la partenaire d'un patient traité par IDHIFA®. Il est essentiel que toutes les grossesses soient suivies, vous serez recontacté afin d'obtenir toutes les informations concernant l'exposition fœtale à IDHIFA®.

Annexe C : Circuit de la demande d'ATU IDHIFA® à la réception des traitements



(*) Les initiales patient ayant été noircies

CARTE PATIENT

IDHIFA[®]
enasidenib

Informations destinées au patient

Cette carte patient contient des informations importantes à propos de votre traitement.

- Portez cette carte sur vous en permanence afin d'informer les professionnels de santé de votre traitement par IDHIFA[®].
- Montrez cette carte à tout professionnel de santé que vous consultez au cours du traitement par IDHIFA[®].

À propos de votre traitement

- **IDHIFA[®] peut provoquer des effets indésirables graves, notamment un syndrome de différenciation.**
- Le **syndrome de différenciation** est une affection qui touche les cellules sanguines et qui, en l'absence de traitement, peut engager le pronostic vital ou entraîner le décès.
- Le syndrome de différenciation **peut survenir dans les 10 jours suivant le début du traitement par IDHIFA[®] et jusqu'à 5 mois après le début du traitement.**

Quels sont les signes et symptômes du syndrome de différenciation ?

- Essoufflement ou difficultés respiratoires, douleur thoracique, douleurs osseuses, toux, fièvre ou frissons, gonflement des bras et des jambes et prise de poids rapide.

Contactez immédiatement votre médecin prescripteur de votre traitement IDHIFA[®] si vous présentez l'un des signes et symptômes de syndrome de différenciation mentionnés ci-dessus pendant le traitement par IDHIFA[®].

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé www.signalement-sante.gouv.fr.

Voir la notice d'IDHIFA[®] pour plus d'informations.

Informations destinées aux professionnels de santé

- Des patients traités par IDHIFA[®] ont présenté des symptômes de syndrome de différenciation, qui peut être d'issue fatale en l'absence de traitement.
- Les symptômes peuvent être : fièvre, dyspnée, détresse respiratoire aiguë, infiltrats pulmonaires, épanchement pleural ou péricardique, prise de poids rapide ou œdème périphérique, adénopathie, douleurs osseuses et insuffisance hépatique, rénale ou défaillance multiviscérale.
- En cas de suspicion d'un syndrome de différenciation, instaurer rapidement une corticothérapie et une surveillance hémodynamique jusqu'à la résolution des symptômes. Veuillez consulter le RCP américain pour plus d'informations sur la prise en charge de ce syndrome.
- Contactez immédiatement le médecin qui a prescrit le traitement par IDHIFA[®] afin de s'assurer que la prise en charge est adaptée.

Voir le Résumé des Caractéristiques du Produit Américain d'IDHIFA® disponible sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr), pour plus d'informations.

Veillez remplir cette section.

Nom du/de la patient(e) :

Date de naissance :

Date de début du traitement par IDHIFA® et dose (50 mg/100 mg) :

N° de tél. du prescripteur/de l'hôpital en cas d'urgence :