

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION NOMINATIVE

Résumé du rapport périodique n°2 de l'ATU non protocolisée
IDHIFA® (énasidénib)
Période du 1 janvier 2019 au 14 juin 2020

I. Introduction

IDHIFA®, énasidénib (DCI), 100 mg et 50 mg, comprimés pelliculés, fait l'objet d'Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU) nominatives depuis le 8 juin 2017.

L'énasidénib est une petite molécule inhibant l'enzyme isocitrate déshydrogénase 2 (IDH2) mutée. Les mutations IDH2 confèrent un gain de fonction grâce auquel l'enzyme anormale peut catalyser la production de l'onco-métabolite 2-hydroxyglutarate (2-HG). Le 2-HG induit un blocage de la différenciation cellulaire en empêchant les histones déméthylases et les ADN déméthylases de modifier la chromatine.

Aujourd'hui, IDHIFA® est autorisé dans 3 pays à travers le monde (Etats-Unis, Canada et Australie).

Aux Etats-Unis, IDHIFA® a obtenu une Autorisation de mise sur le marché (AMM) le 1^{er} août 2017 pour le traitement des patients adultes atteints d'une Leucémie Aiguë Myéloïde récidivante ou réfractaire avec une mutation de l'IDH2 à une dose de 100 mg par jour jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.

Les présentations américaines d'IDHIFA® 100 mg et 50 mg, comprimés pelliculés sont mises à disposition dans le cadre des ATU nominatives en France.

Une demande d'AMM a été soumise à l'Agence Européenne du médicament (EMA) le 1 juin 2018 dans le traitement des patients adultes atteints d'une Leucémie Aiguë Myéloïde récidivante ou réfractaire avec une mutation de l'IDH2. Cette demande a été retirée le 6 décembre 2019 par Celgene du fait que le demandeur n'était pas en mesure de répondre pleinement aux principales objections soulevées par le CHMP pour soutenir une évaluation positive du rapport bénéfice/risque dans l'indication revendiquée.

Depuis le 15 juin 2020, IDHIFA®, énasidénib (DCI), 100 mg et 50 mg, comprimés pelliculés sont encadrés par un protocole d'utilisation thérapeutique (PUT).

II. Données collectées sur la période

II.1. Données cliniques et démographiques recueillies

IDHIFA®, énasidénib, 100 mg et 50 mg, comprimés pelliculés, font l'objet d'ATU nominatives non encadrées par un protocole. Les données recueillies sur la population traitée sont donc limitées.

Depuis le rapport périodique de synthèse précédent du 1^{er} janvier 2019 au 14 Juin 2020, 194 patients supplémentaires ont bénéficié d'une ATU sur cette période.

Depuis le début de l'ATU nominative, et au 14 juin 2020, une ATU initiale a été octroyée à 293 patients. Selon les commandes des établissements de soins, on estime que seulement 286 patients ont été exposés au produit.

La 1^{ère} ATU nominative a été octroyée le 08 juin 2017. Deux ATUs ont été octroyées par l'ANSM mais les patients n'ont pas été exposés au produit, les commandes n'ayant jamais été reçues de la part des pharmacies. Pour les 5 autres ATU octroyées par l'ANSM, les patients sont décédés avant de recevoir le traitement.

II.2. Données de pharmacovigilance sur la période et en cumulé

II.2.a/ Sur la période considérée

Pendant la période couverte par ce rapport (du 01-Janvier-2019 to 14-Juin-2020), 97 cas de pharmacovigilance ont été reçus par Celgene (correspondant à 153 effets indésirables) dont 96 notifications initiales et 1 suivi de cas. Cinquante-six cas étaient graves dont 12 d'évolution fatale et 41 cas étaient non graves.

Les SOC les plus représentés étaient : les affections hématologiques et du système lymphatique ; les troubles généraux et anomalies au site d'administration ; les tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) ; les investigations ; les affections hépatobiliaires ; et les affections gastro-intestinales.

Les effets indésirables les plus représentés (PT) étaient : les thrombopénies, les syndromes de différenciations, les décès, les leucémies aiguës myéloïdes, la pyrexie, la diminution de l'appétit, les neutropénies.

Parmi les cas d'évolution fatale, il y avait :

- 8 cas dont l'effet indésirable notifié était « décès » et raison non mentionnée.
- Un cas de « choc septique » et « affection pulmonaire ».
- Un cas de « hématome cérébral », « hématome sous-dural » et « augmentation de la pression intracrânienne ». Un cas de « choc septique ».
- Un cas d'« arthrite bactérienne » et « sepsis ».

Les données rapportées au laboratoire Celgene France pendant la période de ce rapport **n'ont pas mis en évidence de modification du profil de tolérance connu d'IDHIFA®**.

Aucune grossesse ou suspicion de grossesse sous IDHIFA® n'a été notifiée.

L'analyse effectuée dans ce rapport ne justifie pas de modification du PUT, ni de la note d'information au prescripteur et de la note d'information au patient actuellement en vigueur (Avril 2020 - version 1.0).

II.2.b/ En cumulé

En cumulé depuis le 08-Juin-2017, 124 cas de pharmacovigilance ont été reçus par Celgene (correspondant à 223 effets indésirables). Soixante-douze cas étaient graves dont 17 d'évolution fatale, et 52 cas étaient non graves.

Les SOC les plus représentés étaient : les troubles généraux et anomalies au site d'administration ; les affections hématologiques et du système lymphatique ; les tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes) ; les affections hépatobiliaires ; et les affections gastro-intestinales.

Les effets indésirables les plus représentés (PT) étaient : les thrombopénies, les syndromes de différenciations, les décès, les leucémies aiguës myéloïdes, la pyrexie, et l'asthénie.

Les données cumulées depuis le 08-Juin-2017 rapportées au laboratoire Celgene France **n'ont pas mis en évidence de signal de sécurité et ne modifie pas le profil de tolérance connu d'IDHIFA®**.

Conclusion

Les données rapportées au laboratoire Celgene France ainsi que les données internationales de pharmacovigilance pendant la période de ce rapport **n'ont pas montré de changement dans le profil de tolérance connu d'IDHIFA®**.