

ATU NOMINATIVE

PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE ET DE RECUEIL D'INFORMATIONS

**ISTODAX® 10 mg, poudre pour solution pour perfusion
(Romidepsine)**

Octobre 2019 – Version 1

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 44 88 Fax : 33 (0)1 55 87 36 12 e-mail : atu@ansm.sante.fr	Coordonnées du Laboratoire exploitant : Celgene SAS Tour EQHO 2 avenue Gambetta CS 60055 92066 PARIS LA DEFENSE France Contact : Cellule ATU ISTODAX® Tel : 0800 943 823 Fax : 05 57 77 85 01
---	---

Table des matières

1	INTRODUCTION	3
1.1	Le médicament	3
1.2	Autorisation temporaire d'utilisation	4
1.2.1	Généralités	4
1.2.2	Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT)	4
1.3	Information des patients	5
2	MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS	5
2.1	Rôle du médecin hospitalier prescripteur	5
2.1.1	Formalités pour l'obtention d'une ATU nominative	5
2.1.2	Suivi médical des patients	6
2.1.3	Arrêt de traitement	7
2.2	Rôle du pharmacien d'établissement de santé	7
2.3	Rôle de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des Produits de Santé (ANSM)	8
2.4	Rôle du laboratoire Celgene	8
3	PHARMACOVIGILANCE	9
3.1	Rôle des professionnels de santé	9
3.1.1	Qui déclare ?	9
3.1.2	Que déclarer ?	9
3.1.3	Quand déclarer ?	9
3.1.4	Comment déclarer ?	9
3.1.5	A qui déclarer ?	9
3.2	Rôle des patients et/ou des associations de patients	10
3.3	Rôle du laboratoire Celgene	10
3.3.1	Transmission immédiate à l'ANSM des effets indésirables graves et non graves dont le laboratoire Celgene a connaissance	10
3.3.2	Transmission des rapports périodiques de synthèse	10
3.4	Rôle de l'ANSM	11
3.5	Rôle du CRPV désigné responsable du suivi de l'ATU (si applicable)	11
	Annexe A1 : Note d'information destinée aux professionnels de santé	13
	Annexe A2 : Note d'information destinée au patient	15
	Annexe B1 : Fiche de demande d'accès au traitement et d'initiation du traitement	26
	Annexe B2 : Fiche de suivi de traitement destinée à tous les patients	31
	Annexe B3 : Fiche d'arrêt de traitement	34
	Annexe B4 : Fiche de déclaration d'effet indésirable	36
	Annexe B5 : Fiche de signalement de grossesse	39
	Annexe C : Circuit de la demande d'ATU ISTODAX® à la réception des traitements	40

1 INTRODUCTION

1.1 Le médicament

La romidepsine est un inhibiteur des histones-désacétylases.

ISTODAX® a reçu le statut de médicament orphelin au niveau européen :

- En date du 27 mai 2005 dans le traitement du lymphome T cutané ;
- En date du 28 octobre 2005 dans le traitement du lymphome T périphérique (nodal, extra-nodal et leucémique/disséminé).

Statut d'autorisation de mise sur le marché dans le monde :

ISTODAX® (romidepsine) 10 mg, poudre pour solution pour perfusion, détient une Autorisation de mise sur le marché (AMM) aux États-Unis dans les indications suivantes :

- Traitement du lymphome T cutané chez des patients adultes qui ont déjà reçu au moins un traitement antérieur (AMM en date du 5 Novembre 2009) ;
- Traitement du lymphome T périphérique chez des patients adultes qui ont déjà reçu au moins un traitement antérieur (AMM en date du 16 Juin 2011).

Autres pays :

Pays	Indication	Date d'approbation (première approbation)
Australie	Lymphome T périphérique chez les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur	07 août 2013
Israël	Lymphome T périphérique, lymphome T cutané chez les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur	09 octobre 2013
Canada	Lymphome T périphérique en rechute ou réfractaire non éligible à la greffe	16 octobre 2013 (avec conditions)
Japon	Lymphome T périphérique en rechute ou réfractaire	03 juillet 2017

ISTODAX® n'est pas autorisé dans l'Union Européenne.

Historique :

Un dossier de demande d'AMM en procédure centralisée avait été déposé à l'European Medicines Agency (EMA) le 2 Mars 2011 dans l'indication suivante :

- Traitement des patients adultes atteints de lymphome T périphérique ayant rechuté après ou étant devenu réfractaire à au moins un traitement.

Cette demande d'AMM a été évaluée et refusée par l'EMA en date du 12 Février 2013. Un ratio bénéfice/risque favorable n'a pu être établi sur les données d'efficacité alors que la tolérance avait été évaluée comme globalement gérable malgré l'absence de bras contrôle actif au cours des essais cliniques présentés. L'EPAR est disponible sur le site de l'EMA :

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002122/human_med_001590.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.

ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) :

En parallèle de la demande d'enregistrement européenne et au vu du besoin médical important, ISTODAX® 10 mg, poudre pour solution pour perfusion, fait l'objet d'ATU nominatives depuis le 18 février 2011 en France, dans les indications suivantes :

- Traitement du lymphome T cutané en rechute ou réfractaire,
- Traitement du lymphome T périphérique en rechute ou réfractaire.

La présentation américaine d'ISTODAX® 10 mg, poudre pour solution pour perfusion est mise à disposition dans le cadre des ATU nominatives.

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 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 12 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 A2) 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, la prescription d'ISTODAX® est réservée aux spécialistes en hématologie ou oncologie ou aux médecins compétents en maladies du sang ou en cancérologie.

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 ISTODAX® 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'ATU avec e-saturne : www.ansm.sante.fr rubrique ATU) ou à titre exceptionnel via le formulaire en vigueur de demande d'ATU par fax (au 01 55 87 44 88). Cette demande d'ATU s'accompagne de la fiche de demande d'accès au traitement (cf. Annexes 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 et d'initiation du traitement (B1), et le bon de commande, sont envoyés par fax par le pharmacien de l'établissement de santé à l'attention de :

Cellule ATU ISTODAX®

Tel : 0800 943 823

Fax : 05 57 77 85 01

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 (cf. Annexe A2),
- 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 d'ISTODAX® selon les informations données dans l'Annexe B1 et informe, si possible, le médecin traitant du patient.

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 (cf. Annexe B2).
- Etablit une ordonnance d'ISTODAX® (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 ISTODAX® au numéro de fax suivant :

Cellule ATU ISTODAX®

Tel : 0800 943 823

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 (cf. 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 (B2) sont envoyés par le pharmacien de l'établissement de santé à la Cellule ATU ISTODAX® 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 ISTODAX®

Tel : 0800 943 823
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 (cf. Annexes 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 :

Cellule ATU ISTODAX®

Tel : 0800 943 823
Fax : 05 57 77 85 01

2.2 Rôle du pharmacien d'établissement de santé

Lorsqu'un médecin hospitalier réalise une demande de PUT d'ISTODAX® auprès de la Cellule ATU ISTODAX® 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'ISTODAX®.

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 ISTODAX® 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 et d'initiation du traitement (cf. 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 (cf. 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 (cf Annexe B2).

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

Toutes les commandes devront être adressées à :

Cellule ATU ISTODAX®

Tel : 0800 943 823

Fax : 05 57 77 85 01

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'ISTODAX®. Cela s'applique pour les demandes initiales mais aussi pour les demandes de renouvellement.

L'ANSM évalue tous les 12 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 12 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'ISTODAX® 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 et d'initiation du traitement dûment complétée (cf. 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 (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 (cf. 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 Poitiers chargé du suivi de l'ATU d'ISTODAX® (si applicable).
- Analyse toutes les informations recueillies et transmet un rapport, tous les 12 mois, à l'ANSM ainsi qu'au CRPV de Poitiers en charge du suivi de l'ATU (si applicable).
- Diffuse, tous les 12 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 immédiatement la déclaration.

Tout autre professionnel de santé ayant eu connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû au médicament en ATU peut également déclarer.

3.1.2 Que déclarer ?

Tous les effets indésirables (graves et non graves), survenant dans des conditions d'utilisation conforme ou non conforme aux termes de l'autorisation ou de l'enregistrement du médicament.

Sont ainsi concernées les situations résultant : d'un surdosage, d'un mésusage, d'un abus, d'une erreur médicamenteuse, d'une exposition professionnelle, d'une interaction médicamenteuse, d'un défaut de qualité du médicament ou de médicaments falsifiés, d'une exposition en cours de grossesse (maternelle ou via le sperme), d'une exposition paternelle (altération potentielle des spermatozoïdes), d'une exposition au cours de l'allaitement, de suspicion d'inefficacité thérapeutique (partielle ou totale), d'utilisation pédiatrique.

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 B4).

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

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

3.1.5 A qui déclarer ?

Déclarer à :

Cellule ATU ISTODAX®

Tel : 0800 943 823

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

Le laboratoire 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 graves et non graves dont le laboratoire Celgene a connaissance

Le laboratoire 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 (si applicable).

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

3.3.2 Transmission des rapports périodiques de synthèse

Le laboratoire Celgene établit tous les 12 mois un rapport de synthèse comprenant la description des modalités d'utilisation d'ISTODAX® 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'ISTODAX®.

Ce rapport de synthèse accompagné d'un projet de résumé est transmis par le laboratoire Celgene tous les 12 mois à l'ANSM par courrier et par e-mail (atu@ansm.sante.fr) et au CRPV en charge du suivi de l'ATU (si applicable).

Après validation par l'ANSM, le laboratoire Celgene transmet tous les 12 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 le laboratoire Celgene ainsi que par le CRPV en charge du suivi national (si applicable) et prendra toute mesure utile de manière à assurer la sécurité des patients et le bon usage du médicament ;
- informe le laboratoire Celgene de tout effet indésirable grave qui lui aurait été notifié ou déclaré directement ;
- valide le résumé des rapports périodiques de synthèse établi par le laboratoire Celgene avant sa diffusion par ce dernier ;
- diffuse sur son site Internet (www.ansm.sante.fr) le PUT, le RCP US d'ISTODAX® ainsi que les résumés des rapports de synthèse.

3.5 Rôle du CRPV désigné responsable du suivi de l'ATU (si applicable)

Le CRPV de Poitiers a été désigné responsable du suivi de l'ATU des effets indésirables rapportés avec ISTODAX®.

Il est destinataire (via le laboratoire Celgene) des effets indésirables graves et non 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 au laboratoire 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 :

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

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

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

Page 1/2

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'ISTODAX®.

Dans le cadre de ce protocole, pour la prescription ou de la dispensation d'ISTODAX®, 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 ISTODAX® 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 ISTODAX® 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'ISTODAX®.

Vos informations seront régulièrement transmises par Celgene à l'ANSM qui assure une surveillance nationale de l'utilisation d'ISTODAX® avec l'aide du Centre Régional de Pharmacovigilance de Poitiers 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 Celgene.

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

Page 2/2

- **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 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

Veuillez 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 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)

ISTODAX® 10 mg, poudre pour solution pour perfusion (romidepsine)

Votre médecin vous a proposé un traitement par ISTODAX®.

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 :

- I. une information générale sur les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU)
- II. une information sur le médicament (notice destinée au patient)
- III. les modalités de signalement des effets indésirables par le patient

Conformément aux recommandations du Plan Cancer III (Action 5.4.), ce document a été soumis pour relecture, avis et conseil au Comité de Patients de la Ligue nationale contre le cancer.

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

ISTODAX® 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 12 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'ISTODAX® 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 ISTODAX® dans le cadre de la présente ATU (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'ISTODAX® 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, poids, taille, surface corporelle, âge ou année et mois de naissance) ;

o Données de santé : indication, l'histoire de la maladie, 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'ISTODAX®.

Vos informations seront régulièrement transmises par Celgene à l'ANSM qui assure une surveillance nationale de l'utilisation d'ISTODAX® avec l'aide du Centre Régional de Pharmacovigilance de Poitiers 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 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 ISTODAX® 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 ISTODAX® 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

Veuillez 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 ISTODAX® (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

ISTODAX® 10 mg, poudre pour solution pour perfusion (romidepsine)

- *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 ISTODAX®.*

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

1. QU'EST-CE QU'ISTODAX® ?

QU'EST-CE QU'ISTODAX® ?

ISTODAX® appartient à un groupe de médicaments anti-cancéreux appelés cytostatiques qui agissent en empêchant la croissance des cellules cancéreuses. Le mécanisme d'action d'ISTODAX® passe par l'inhibition des histones désacétylases (HDAC), qui sont impliquées dans la régulation de l'expression génique. Le principe actif de ce médicament est la romidepsine. ISTODAX® dispose d'une autorisation de mise sur le marché en Corée du Sud, Australie, Israël, Japon, Canada et aux Etats-Unis.

Dans quel cas ISTODAX® est-il utilisé ?

ISTODAX® est utilisé pour traiter les patients adultes souffrant d'un type de cancer du sang appelé lymphome à cellules T, ayant déjà bénéficié d'au moins une autre prise en charge thérapeutique. ISTODAX® peut être utilisé pour traiter le lymphome T périphérique ou le lymphome T cutané.

Qu'est-ce que le lymphome à cellules T ?

Le lymphome T périphérique (LTP) est une maladie caractérisée par la transformation de certaines cellules du système lymphatique appelées lymphocytes T en des cellules cancéreuses qui se développent et croissent anormalement. Le terme périphérique signifie que ce cancer se

développe dans des lymphocytes T à maturité à l'extérieur de la moëlle osseuse, notamment dans les ganglions lymphatiques, la rate, les voies digestives, la peau. On ignore souvent pour quelle raison une personne développera un LTP.

Le lymphome T cutané se développe principalement dans la peau. Lorsqu'un lymphocyte qui se déplace en permanence vers la peau, mute et croit de manière incontrôlée, il donne naissance à un lymphome cutané.

Pour toute autre question sur votre pathologie, veuillez-vous adresser à votre médecin.

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

Contre-indications :

Ne prenez jamais ISTODAX® dans les cas suivants :

Si vous êtes allergique à la romidepsine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionné dans la rubrique 6).

Mises en garde spéciales :

Avant de débuter votre traitement par ISTODAX®, prévenez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous présentez les éléments suivants :

- Tous problèmes cardiaques, y compris des battements cardiaques irréguliers ou rapides, ou une anomalie de l'activité électrique du cœur appelée allongement de l'intervalle QT ;
- Des problèmes rénaux ;
- Des problèmes de foie, dont un antécédent d'hépatite B ;
- Des déséquilibres des taux sanguins de potassium et/ou magnésium ;
- Nausées, vomissements ou diarrhée ;
- Tout autre problème de santé ;
- Grossesse en cours ou planifiée ;
- Allaitement en cours ou planifié.

Enfants et adolescents :

L'utilisation d'ISTODAX® n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

Utilisation d'autres médicaments :

Certains médicaments peuvent affecter l'action d'ISTODAX®. De même, ISTODAX® peut affecter l'action d'autres médicaments. C'est pourquoi vous devez informer votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Cela inclut les médicaments obtenus sur prescription médicale, les médicaments obtenus sans ordonnance, les vitamines et les médicaments à base de plantes.

En particulier, informez votre médecin ou pharmacien avant de prendre ISTODAX® si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- Des médicaments utilisés pour fluidifier le sang (tels que la warfarine) ou tout autre médicament anticoagulant. Informez-vous auprès de votre médecin si vous n'êtes pas certain de prendre ce type de médicament. Votre médecin pourrait demander des analyses de sang plus fréquentes ;
- Des médicaments pour traiter les troubles cardiaques ;
- Des contraceptifs contenant des oestrogènes (notamment pilule, implants) ;
- Du millepertuis ;
- De la dexaméthasone (corticoïde) ;
- Des médicaments contre :
 - o La tuberculose ;
 - o Les crises d'épilepsie ;
 - o Les infections bactériennes (antibiotiques) ;
 - o Les infections fongiques (antifongiques) ;

- Le virus du SIDA (VIH) ;
- La dépression.

Aliments qui interagissent avec ISTODAX® :

Attention, le pamplemousse sous toutes ses formes peut également interagir avec ISTODAX®, sa consommation est donc à proscrire.

Fonction sexuelle / reproduction :

Vous devez être informés qu'un traitement avec ISTODAX® pourrait compromettre les fonctions sexuelle et reproductive masculine et féminine.

Il n'existe pas d'études chez l'humain sur l'effet d'ISTODAX® sur la fertilité. Les études menées chez l'animal (souris, rat, chien) ont permis d'observer des modifications morphologiques et fonctionnelles des organes reproducteurs, pouvant être irréversibles.

Vous devez informer votre médecin si vous désirez concevoir un enfant.

Grossesse et allaitement :

a/ Pour les femmes recevant ISTODAX® :

Grossesse :

ISTODAX® peut être nocif pour l'enfant à naître. Vous ne devez pas débuter une grossesse lorsque vous prenez ce médicament et vous devez utiliser une contraception efficace, comme les préservatifs, ou les dispositifs intra-utérin (DIU), pendant le traitement par ISTODAX® et pendant 1 mois après la fin du traitement. L'efficacité des contraceptifs à base d'œstrogènes (notamment pilule, implants) peut être diminuée lors du traitement par ISTODAX®, c'est pourquoi votre médecin vous prescrira un autre moyen de contraception.

Si vous êtes en âge de procréer, votre médecin vous fera réaliser un test de grossesse 7 jours avant de débuter le traitement par ISTODAX®.

Allaitement :

Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement et durant au moins 1 semaine après la dernière administration d'ISTODAX® car on ne sait pas si la substance active, la romidepsine, passe dans le lait maternel.

Informez votre médecin si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, ou si vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter.

b/ Pour les hommes recevant ISTODAX® :

On ignore si ISTODAX® est présent dans le sperme. Vous devez utiliser des préservatifs pendant le traitement et durant au moins 1 mois après la dernière administration d'ISTODAX® en cas de rapport sexuel avec une femme enceinte ou une femme en âge de procréer, même si vous avez subi une vasectomie.

Vous devez informer votre médecin si vous désirez concevoir un enfant. Vous devez informer immédiatement votre médecin si votre partenaire est enceinte lorsque vous prenez ce médicament.

Aptitude à conduire les voitures :

Aucune étude n'a mesuré les effets d'ISTODAX® sur votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Toutefois, le traitement par ISTODAX® est souvent associé à de l'asthénie et de la fatigue (voir rubrique EFFETS INDESIRABLES).

3. COMMENT ISTODAX® VOUS EST-IL ADMINISTRÉ ?

Les doses prescrites par votre médecin doivent être respectées.

ISTODAX® est habituellement utilisé à la dose de 14mg/m² de surface corporelle. Cette dose d'initiation peut être diminuée notamment en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère. En fonction de votre tolérance, votre médecin pourra modifier cette dose, suspendre provisoirement le traitement, ou l'arrêter.

Respectez attentivement les instructions de votre médecin. Elles peuvent être différentes des informations générales présentées dans cette notice

ISTODAX® vous sera administré par un professionnel de santé en perfusion intraveineuse d'une durée habituelle de quatre heures chacune.

ISTODAX® est administré 3 fois sur des périodes de 4 semaines (28 jours).

- Chaque période de 28 jours est appelée un « cycle de traitement ».
- ISTODAX® est habituellement administré aux jours 1, 8, et 15 d'un cycle de traitement de 28 jours.
- Après avoir terminé chaque cycle de 28 jours, vous devrez commencer un nouveau « cycle » pendant les 28 jours suivants.

Votre médecin décidera de la dose qui vous sera administrée et de la durée de votre traitement par ISTODAX®.

Pendant votre traitement par ISTODAX®, votre médecin vérifiera régulièrement vos numérations sanguines, pourra effectuer d'autres examens et vérifiera avec vous les éventuels effets indésirables.

En fonction de ces résultats, votre médecin pourra modifier la dose de votre traitement, arrêter votre traitement ou vous prescrire d'autres médicaments.

Dose oubliée :

Ce médicament doit être administré régulièrement les jours prévus de chaque cycle. Si vous manquez un rendez-vous, appelez votre médecin pour recevoir ses directives.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

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

ISTODAX® peut entraîner des effets indésirables graves, notamment :

- Baisse du nombre de cellules sanguines : votre médecin vérifiera régulièrement vos numérations sanguines au moyen d'analyses de sang :
 - o Baisse du nombre de plaquettes : peut provoquer des saignements inhabituels ou des ecchymoses (bleus) sur la peau,
 - o Baisse du nombre de globules rouges : vous pouvez vous sentir fatigué ou vous fatiguer facilement. Vous pouvez être pâle et vous sentir essoufflé,
 - o Baisse du nombre de globules blancs : vous pouvez être plus sujet à des infections qui peuvent être graves.
- Infections graves : les patients recevant ISTODAX® peuvent contracter des infections graves, parfois mortelles. Ces infections peuvent survenir pendant le traitement et jusqu'à 30 jours après le traitement par ISTODAX®. Le risque d'infection peut être plus important si vous avez été traité précédemment par une chimiothérapie. Les symptômes associés peuvent inclure (informez votre médecin si vous présentez l'un de ces symptômes) :
 - o Fièvre,
 - o Toux,
 - o Essoufflement avec ou sans douleur thoracique,
 - o Symptômes pseudo-grippaux et douleurs musculaires,
 - o Sensation de brûlure lors de l'émission des urines.
 - o Aggravation de problèmes cutanés

- **Modifications des battements du cœur** : Le médecin pourra vérifier l'état de votre cœur à l'aide d'un ECG (électrocardiogramme) et contrôler la quantité de potassium et de magnésium dans votre sang, avant et pendant le traitement par ISTODAX®. Si vos battements de cœur sont anormaux, que vous êtes pris(e) de vertiges ou que vous vous évanouissez, que vous avez des douleurs thoraciques ou que vous êtes essoufflé(e), avertissez votre médecin. Il pourrait s'agir de symptômes liés aux modifications de votre ECG.
- **Syndrome de lyse tumorale (SLT)** : Le SLT est une dégradation rapide des cellules cancéreuses qui peut survenir pendant votre traitement par ISTODAX®. Il est conseillé de boire une grande quantité de liquide pendant les 3 jours suivant le début du traitement par ISTODAX®. Votre médecin peut demander des analyses de sang afin de rechercher le SLT et vous donner des médicaments pour prévenir ou traiter ce syndrome.

Vous trouverez ci-après une liste non exhaustive des effets qui ont été observés avec ISTODAX®. Votre médecin, pharmacien ou infirmier(ère) pourra répondre à toute question que vous pourriez vous poser et vous donnera de plus amples informations.

Classe de systèmes d'organes / Terme préférentiel	Effets indésirables de tous grades / Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	<u>Très fréquent</u> : ○ Diminution du nombre de globules rouges (anémie) qui peut entraîner une sensation de faiblesse ou de fatigue ○ Diminution des globules blancs, numération anormale des globules blancs ou des lymphocytes ○ Diminution du nombre de plaquettes (cellules qui favorisent la coagulation du sang) <u>Fréquent</u> : Neutropénie fébrile (diminution des globules blancs associée à une fièvre)
Affections cardiaques	<u>Très fréquent</u> : - Accélération du rythme cardiaque - Variations de l'électrocardiogramme <u>Fréquent</u> : - Battements de cœur anormaux,
Affections gastro-intestinales	<u>Très fréquent</u> : - Douleur abdominale, constipation, diarrhée, nausée, inflammation de la muqueuse buccale, vomissements
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<u>Très fréquent</u> : - Fatigue, frissons, gonflement des tissus (œdème périphérique), fièvre <u>Fréquent</u> : Douleur dans la poitrine, gonflement (œdème)

Classe de systèmes d'organes / Terme préférentiel	Effets indésirables de tous grades / Fréquence
Affections du système immunitaire	<u>Fréquent</u> : Hypersensibilité
Infections et infestations	<u>Très fréquent</u> : Infections* <u>Fréquent</u> : Infections liées à un dispositif (Infections liées au cathéter, cellulite, infection liée au cathéter central), pneumonie*, sepsis* (infection sévère du sang), réactivation du virus de l'hépatite B (récurrence virale d'infection antérieure du foie)
Investigations	<u>Très fréquent</u> : - Analyses hépatiques anormales ; - Perte de poids <u>Fréquent</u> : - Résultats d'analyse de sang anormaux : augmentation du taux de bilirubine et de créatinine
Troubles du métabolisme et de la nutrition	<u>Très fréquent</u> : - Anorexie, - Déséquilibre du bilan électrolytique sanguin (hyperglycémie : taux de sucre élevé, hypermagnésémie : taux de magnésium élevé, hyperuricémie : taux d'acide urique élevé, hypoalbuminémie : taux d'albumine faible, hypocalcémie : taux de calcium faible, hypokaliémie : taux de potassium faible, hypomagnésémie : taux de magnésium faible, hyponatrémie* : taux de sodium faible, hypophosphatémie : taux de phosphate faible) <u>Fréquent</u> : - Déshydratation, - Syndrome de lyse tumorale : mort rapide des cellules cancéreuses, au cours de laquelle l'accumulation du contenu des cellules cancéreuses mourantes entraîne un déséquilibre biochimique de l'organisme pouvant aboutir à une lésion rénale
Affections du système nerveux	<u>Très fréquent</u> : - Maux de tête, goût anormal ou métallique dans la bouche <u>Fréquent</u> : - Perte de connaissance
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	<u>Très fréquent</u> : - Toux, essoufflement, <u>Fréquent</u> : - Réduction de l'apport d'oxygène dans les tissus, - Caillot sanguin dans les poumons (embolie pulmonaire)

Classe de systèmes d'organes / Terme préférentiel	Effets indésirables de tous grades / Fréquence
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<u>Très fréquent :</u> - Dermatite (inflammation de la peau) / dermatite exfoliative (inflammation de la peau avec desquamation), démangeaisons
Affections vasculaires	<u>Très fréquent :</u> Hypotension (faible tension artérielle) <u>Fréquent :</u> Thrombose veineuse profonde (Caillots sanguins dans les grandes veines du corps)

* Des cas d'issue fatale ont été rapportés pour ces événements indésirables.

Par ailleurs, des cas d'issue fatale ont été également rapportés pour les événements indésirables suivants :

- Choc cardiogénique (défaillance cardiaque),
- Ischémie myocardique (insuffisance de l'apport sanguin au cœur),
- Insuffisance cardio-pulmonaire (arrêt cardiaque),
- Sepsis à candida (infection sévère du sang dû à un agent infectieux Candida),
- Choc septique (infection très sévère du sang)
- Syndrome de détresse respiratoire
- Insuffisance rénale aiguë (arrêt de la fonction du rein)
- Défaillance multiviscérale (défaillance touchant plusieurs organes)
- Augmentation du taux d'aspartate aminotransférase dans un contexte d'une réactivation du virus Epstein Barr (augmentation d'une enzyme du foie dans un contexte d'une récurrence du virus Epstein Barr)

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 ISTODAX® ?

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

Date de péremption

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et le flacon après EXP.

La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conditions de conservation

Conserver à une température entre 20°C et 25°C (excursions permises entre 15°C et 30°C) dans l'emballage extérieur afin de le protéger de la lumière.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

Chaque flacon d'ISTODAX® 10 mg contient : 11 mg de romidepsine (substance active) et 2,2 mL d'agent de charge, povidone (QSP).

Diluant : Propylène glycol, éthanol anhydre

Forme pharmaceutique et contenu

Présentation : 1 kit contenant 1 flacon de poudre et 1 flacon de diluant

- 1 flacon à usage unique en verre de type I contenant de la poudre lyophilisée stérile (11 mg de romidepsine et 22 mg d'agent de charge, povidone (QSP)
- 1 flacon contenant 2,2 mL de diluant composé à 80 % (v/v) de Propylène glycol QSP et 20 % (v/v) d'éthanol anhydre QSP.

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

B1 : Fiche de demande d'accès au traitement et d'initiation du traitement

B2 : Fiche de suivi de traitement

B3 : Fiche d'arrêt de traitement

B4 : Fiche de déclaration d'effet indésirable

B5 : Fiche de signalement de grossesse

Cadre réservé à la Cellule ATU	Annexe B1 : ATU nominative Istodax®	Page 1/4
N° Patient :	Fiche de demande d'accès au traitement et d'initiation du traitement	

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

DATE DE LA VISITE : ____ / ____ / _____, numéro ATU quand disponible

DATE DE NAISSANCE (mois, année) : ____ / _____, SEXE : ☐ M ☐ F

POIDS : _____ kg, TAILLE : _____ cm, SURFACE CORPORELLE : _____ m²

PATHOLOGIE DU PATIENT

Lymphome T périphérique) ou cutané en rechute et/ou réfractaire après au moins une première ligne de traitement :

☐ Lymphome T Périphérique ☐ Lymphome T Angioimmunoblastique (AITL) ☐ Lymphome T Not Otherwise Specified (NOS) ☐ Autre, préciser :	☐ Lymphome T Cutané ☐ Mycosis Fongoïde ☐ Syndrome de Sezary ☐ Autre, préciser :	☐ Autre Si autre, préciser la raison et la pathologie :
--	--	--

Relecture LymphoPath : ☐ Oui ☐ Non ☐ NA

Incluable dans un essai clinique : ☐ Oui ☐ Non

Traitements antérieurs (dont essai clinique) :

- Anthracycline : ☐ Oui ☐ Non

Si oui, traitement en cours : ☐ Oui ☐ Non

Durée de traitement :

- Autres traitements :

.....

.....

.....

.....

.....

INFORMATION DU PATIENT

Information du patient et compréhension par le patient des risques potentiels liés à ISTODAX®, de la surveillance et des contraintes particulières : ☐ Oui ☐ Non

La patiente est-elle enceinte au moment de l'initiation ? : ☐ Oui ☐ Non ☐ NA

En raison du risque potentiel pour le fœtus, les patientes en âge de procréer doivent réaliser un test de grossesse 7 jours avant l'initiation du traitement et doivent être informées du risque, et de la nécessité d'éviter toute grossesse pendant le traitement et d'utiliser une méthode de contraception efficace jusqu'à 1 mois après l'arrêt du traitement par ISTODAX®.

Le traitement par ISTODAX® pouvant réduire l'efficacité des contraceptifs à base d'oestrogènes, une autre méthode de contraception efficace doit leur être conseillée/prescrite.

Cadre réservé à la Cellule ATU	Annexe B1 : ATU nominative Istodax®	Page 2/4
N° Patient :	Fiche de demande d'accès au traitement et d'initiation du traitement	

Les patients de sexe masculin doivent utiliser des préservatifs pendant le traitement et durant au moins 1 mois après la dernière administration d'ISTODAX® en cas de rapport sexuel avec une femme enceinte ou une femme en âge de procréer, même s'ils ont subi une vasectomie.

SCHÉMA THÉRAPEUTIQUE

TRAITEMENT	POSOLOGIE	
ISTODAX®	☐ 14 mg/m ² aux J1, J8, J15 de chaque cycle de 28 jours ☐ 7 mg/m ² aux J1, J8, J15 de chaque cycle de 28 jours (en cas d'insuffisance hépatique modérée) ☐ 5 mg/m ² aux J1, J8, J15 de chaque cycle de 28 jours (en cas d'insuffisance hépatique sévère) ☐ Autre, préciser : _ _ mg/m ² aux jours : J..... Raison :	Date prévisionnelle du J1 ____ / ____ / ____
Autres traitements de la pathologie associés à ISTODAX® (à détailler)		
Prophylaxie antiémétique	☐ Oui ☐ Non	Si oui, laquelle:
Supplémentation en Potassium ?	☐ Oui ☐ Non	
Supplémentation en Magnésium ?	☐ Oui ☐ Non	
Autres traitements concomitants (préciser)		

Cadre réservé à la Cellule ATU	Annexe B1 : ATU nominative Istodax®	Page 3/4
N° Patient :	Fiche de demande d'accès au traitement et d'initiation du traitement	

BILAN AVANT LA MISE SOUS TRAITEMENT

	Date	Résultat
Surveillance cardiaque : à réaliser pour tous les patients. En particulier chez les patients présentant un syndrome du QT long congénital, les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire importante et les patients précédemment traités ou en cours de traitement par anti-arythmiques ou par des médicaments pouvant entraîner un allongement significatif du QT (ex : anthracyclines).		
ECG	___ / ___ / ____	☐ Normal ☐ Anormal, préciser :
Echographie cardiaque à réaliser en cas d'anomalie cardiaque	___ / ___ / ____	☐ Normal ☐ Non réalisé, préciser : ☐ Anormal, préciser :
Potassium à contrôler selon les valeurs normales	___ / ___ / ____	☐ Normal ☐ Anormal, préciser :
Magnésium à contrôler selon les valeurs normales	___ / ___ / ____	☐ Normal ☐ Anormal, préciser :
Surveillance hématologique		
PNN Le traitement ne doit pas être initié chez les patients dont le taux de neutrophiles est $< 1,5 \times 10^9/L$	___ / ___ / ____	☐ Normal ☐ Anormal, préciser :
Plaquettes Le traitement ne doit pas être initié chez les patients dont le taux de plaquettes est $< 75 \times 10^9/L$	___ / ___ / ____	☐ Normal ☐ Anormal, préciser :
Hémoglobine	___ / ___ / ____	☐ Normal ☐ Anormal, préciser :
Surveillance risque infectieux		
Antécédent d'Hépatite B		☐ Oui ☐ Non Si oui, surveillance des signes et symptômes de réactivation, et envisager une prophylaxie. Si oui, méthode utilisée : PCR : ☐ Oui ☐ Non [PCR à privilégier]
Surveillance syndrome de lyse tumorale		
Maladie de stade avancé et/ou charge tumorale élevée	☐ Oui ☐ Non Si oui, surveillance étroite de ces patients et prendre les précautions appropriées ; un traitement doit être instauré selon le cas.	

Cadre réservé à la Cellule ATU N° Patient :	Annexe B1 : ATU nominative Istodax® Fiche de demande d'accès au traitement et d'initiation du traitement	Page 4/4
--	---	-----------------

AUTRES EXAMENS RÉALISÉS

Type d'examen	Date de réalisation	Résultat
	___ / ___ / _____	☐ Normal ☐ Anormal, <i>préciser</i> :
	___ / ___ / _____	☐ Normal ☐ Anormal, <i>préciser</i> :
	___ / ___ / _____	☐ Normal ☐ Anormal, <i>préciser</i> :

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

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

- 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 :

Cellule ATU ISTODAX® Tel : 0800 943 823 / Fax : 05 57 77 85 01

Cadre réservé à la Cellule ATU N° Patient :	Annexe B2 : ATU nominative Istodax® Fiche de suivi de traitement destinée à tous les patients	Page 1/4
--	--	-----------------

Fiche à compléter lors des visites de suivi mensuelles

DATE DE LA VISITE : ____ / ____ / ____ N° ATU :

Pour les renouvellements d'ATU, n° de l'ATU précédente :

DATE DE NAISSANCE (mois, année): ____ / ____

POIDS : kg, TAILLE : cm, SURFACE CORPORELLE : m²

SURVEILLANCE EN COURS DE TRAITEMENT

(*) : Compléter le formulaire de déclaration d'Effet Indésirable (B4) le cas échéant

	Date	Résultat	Cliniquement significatif
Surveillance cardiaque : à réaliser pour tous les patients. En particulier chez les patients présentant un syndrome du QT long congénital, les patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire importante et les patients précédemment traités ou en cours de traitement par anti-arythmiques ou par des médicaments pouvant entraîner un allongement significatif du QT (ex : anthracyclines).			
Potassium	____ / ____ / ____	☐ Normal ☐ Anormal,	☐ Oui* ☐ Non
Magnésium	____ / ____ / ____	☐ Normal ☐ Anormal,	☐ Oui* ☐ Non
ECG	____ / ____ / ____	☐ Normal ☐ Anormal	☐ Oui* ☐ Non
Surveillance hématologique			
PNN	____ / ____ / ____	☐ Normal ☐ Anormal	☐ Oui* ☐ Non
Plaquettes	____ / ____ / ____	☐ Normal ☐ Anormal	☐ Oui* ☐ Non
Hémoglobine	____ / ____ / ____	☐ Normal ☐ Anormal	☐ Oui* ☐ Non
Surveillance risque infectieux			
Antécédent d'Hépatite B		Réactivation: ☐ Oui* ☐ Non ☐ NA	
Surveillance syndrome de lyse tumorale*			
Maladie de stade avancé et/ou charge tumorale élevée à l'initiation		Si oui, surveillance étroite du patient et prendre les précautions appropriées, un traitement doit être instauré selon le cas.	
Surveillance insuffisance hépatique*			
Insuffisance hépatique modérée ou sévère		Si oui, les toxicités doivent être surveillées plus fréquemment, spécialement au cours du premier cycle de traitement	

Cadre réservé à la Cellule ATU	Annexe B2 : ATU nominative Istodax®	Page 2/4
N° Patient :	Fiche de suivi de traitement destinée à tous les patients	

ADMINISTRATION DU TRAITEMENT LORS DU DERNIER CYCLE

Numéro de Cycle : __

J1	Date : __ / __ / ____	• Si adaptation de posologie, Posologie = [] [] [] mg/m² Raison (*) :
		• Si non administré, Raison (*) :
J8	Date : __ / __ / ____	• Si adaptation de posologie, Posologie = [] [] [] mg/m² Raison (*) :
		• Si non administré, Raison (*) :
J15	Date : __ / __ / ____	• Si adaptation de posologie, Posologie = [] [] [] mg/m² Raison (*) :
		• Si non administré, Raison (*) :

(*) : si applicable, compléter le formulaire de déclaration d'Effet Indésirable (B4)

SIGNALEMENT / NOTIFICATION D'EFFETS INDESIRABLES

Depuis la visite précédente, le patient a-t-il présenté un ou plusieurs effet(s) indésirable(s) ou une aggravation de symptôme(s) pré-existant(s) ou des anomalies du bilan biologique cliniquement significatives ?

☐ oui (*)

☐ non

(*) si oui, compléter le formulaire de déclaration d'Effet Indésirable (B4)

Cadre réservé à la Cellule ATU	Annexe B2 : ATU nominative Istodax®	Page 3/4
N° Patient :	Fiche de suivi de traitement destinée à tous les patients	

BENEFICE DU TRAITEMENT

(*) : Compléter le formulaire de déclaration d'Effet Indésirable (B4) le cas échéant		
Le patient présente-t-il un bénéfice du traitement ?	Précisions (par ex : réponse partielle/ complète, maladie stable, éléments insuffisants)	Date évaluation (si applicable)
☐ Oui préciser :		___/___/____
☐ Non évaluable, préciser :		
☐ Non réalisé		
☐ Non*		

DECISION THERAPEUTIQUE 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.

TRAITEMENT	POSOLOGIE	
ISTODAX®	☐ 14 mg/m ² aux J1, J8, J15 de chaque cycle de 28 jours ☐ 7 mg/m ² aux J1, J8, J15 de chaque cycle de 28 jours (en cas d'insuffisance hépatique modérée) ☐ 5 mg/m ² aux J1, J8, J15 de chaque cycle de 28 jours (en cas d'insuffisance hépatique sévère) ☐ Autre, préciser : __ mg/m ² aux jours J : Raison (*) :	Numéro de Cycle de traitement : __ Date prévisionnelle du J1 : ___/___/____
Autres traitements de la pathologie associés à ISTODAX® (à détailler)		
Autres traitements concomitants (préciser)		

(*) si applicable, compléter le formulaire de déclaration d'Effet Indésirable (B4)

Cadre réservé à la Cellule ATU N° Patient :	Annexe B2 : ATU nominative Istodax® Fiche de suivi de traitement destinée à tous les patients	Page 4/4
--	--	-----------------

AUTRES RENSEIGNEMENTS

Grossesse : ☐ oui (**) ☐ non ☐ NA

(**) En cas de grossesse, compléter le formulaire de déclaration de grossesse (B5)

-- Eviter toute grossesse pendant le traitement par ISTODAX®

Je soussigné, Dr, confirme être habilité à prescrire ISTODAX® en tant que spécialiste en hématologie ou oncologie ou en tant que médecin compétent en maladies du sang ou en cancérologie.	
Nom du Médecin prescripteur : Etablissement : Service : Tel : Fax : Cachet et signature du Médecin : Date	Nom du Pharmacien : Etablissement : Tel : Fax : Cachet et signature du Pharmacien : Date

- **Le médecin** doit envoyer ce formulaire B2 (toutes les pages) **au pharmacien de l'Etablissement** pour tous les patients :
 - quand un nouveau cycle est initié
 - en *cas d'arrêt définitif d'ISTODAX®* : 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 à :

Cellule ATU ISTODAX®

Tel : 0800 943 823 / Fax : 05 57 77 85 01

Cadre réservé à la Cellule ATU	Annexe B3 : ATU nominative Istodax®	Page 1/2
N° Patient :	Fiche d'arrêt de traitement	

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

DATE DE LA VISITE : ___/___/____ ,

N° ATU :

DATE DE NAISSANCE (mois/année) : ___/____

POIDS : [] [] [] kg, **TAILLE :** [] [] [] cm, **SURFACE CORPORELLE :** [] [] [] m²

ARRET DEFINITIF DE TRAITEMENT

Date de début de traitement : J1 du 1^{er} cycle : ___/___/____

Posologie d'ISTODAX® au moment de l'arrêt : [] [] mg /m² tous les 28 jours

Date de la dernière administration d'ISTODAX® : ___/___/____

Motif de l'arrêt du traitement :

➤ Effet indésirable (*)

☐ Préciser : Description :

.....

• Relié à ISTODAX® : ☐ oui ☐ non

• Gravité de l'évènement : ☐ grave ☐ non grave

➤ Décès (*)

☐ Merci de préciser :

• La date du décès : ___/___/____

• La cause du décès :

• Décès relié au traitement : ☐ oui ☐ non

➤ Grossesse (**)

☐

➤ Décision du patient /famille

☐ Merci de préciser :

➤ Progression de la maladie (*) ☐

➤ Autre

☐ Préciser :

.....

(*) Compléter le formulaire de déclaration d'effet indésirable B4

() Compléter la fiche de signalement de grossesse B5**

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

Cadre réservé à la Cellule ATU N° Patient :	Annexe B3 : ATU nominative Istodax® Fiche d'arrêt de traitement	Page 2/2
---	--	-----------------

- Ce document (toutes les pages) est à adresser **au Pharmacien de l'Etablissement** pour tous les patients.
- Le Pharmacien doit envoyer sans délai le document complété à :

Cellule ATU ISTODAX®

Tel : 0800 943 823 / Fax : 05 57 77 85 01

Cadre réservé à la Cellule ATU N° Patient :	Annexe B4 : Fiche de déclaration d'effet indésirable	
---	---	--

RAPPORT D'EVENEMENT INDESIRABLE [FR] (CELGENE ADVERSE EVENT REPORT)

NUMERO DE CAS (CASE NO):
RESERVE A L'USAGE DE CELGENE EXCLUSIVEMENT
(For Celgene use only)

NOUVEAU (NEW) ☐
SUIVI (FOLLOW-UP) ☐

Réservé à l'usage de Celgene exclusivement (For company use only)		Reçu par (Received by):		Pour les études, indiquez (For clinical trials enter)	
Date de réception (Date of receipt)				Protocole: (Protocol)	
Jour (Day)	Mois (Month)	Année (Year)			Numéro de centre: (Site number)
					Numéro de patient: (Patient number)
(Nom et organisation - par exemple, CRO, ou employé de la société) (Name and organization - eg CRO, or company representative)					
Source ☐ Spontané (Spontaneous) ☐ ATU (Comp. Use) ☐ Littérature (Lit) (Source) ☐ Autre, Spécifier (Other, Specify)					

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 jj.mm.aa (Therapy Start date dd.mm.yy)	Date de fin de traitement jj.mm.aa (Therapy Stop date dd.mm.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)

☐ Aucun (None)	☐ Inconnu (Unknown)	☐ Non applicable (Not applicable)
☐ Diminution de dose, précisez (Dose decreased, specify)	☐ Arrêt définitif (Permanently discontinued)	
☐ Augmentation de dose, précisez (Dose increased, specify)	☐ Interruption temporaire (Temporarily interrupted)	

DONNÉES DU PATIENT (PATIENT DATA)

Initiales: (Initials)	Date de naissance: (Date of Birth)	Âge: (Age)	Poids: (Weight)	Taille: (Height)	Genre Gender:
	Jour (Day)	Mois (Month)	Année (Year)	kg cm	Homme (Male): ☐ Femme (Female): ☐

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)	Jour (Day)	Mois (Month)	Année (Year)
	Date de fin de l'événement: (Event stop date)	Jour (Day)	Mois (Month)	Année (Year)
	Evolution des événements indésirables (Outcome of adverse event)			
☐ Résolu (Recovered) ☐ Résolu avec séquelles (Recovered with sequelae) ☐ Non résolu (Not recovered) ☐ Inconnu (Unknown) ☐ Décès (Death) Date du décès: (Date of death)				
Cause(s) du décès : (Cause(s) of Death) Si une autopsie est faite, merci de fournir le rapport (If autopsy is performed please forward report) Merci de joindre les bilans biologiques et examens complémentaires pertinents pour confirmer l'événement (Please attach relevant clinical laboratory assessments to confirm the event)				
L'événement a-t-il entraîné ou prolongé une hospitalisation ? (Did the event result in hospitalization or prolonged hospitalization?)		ENVOYER À: (Send to)		
☐ Oui (Yes) ☐ Non (No)		CELLULE ATU ISTODAX® Tel : 0800 943 823 Fax : 05 57 77 85 01		

ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX (MEDICAL HISTORY)				
Histoire médicale pertinente passée ou actuelle (y compris maladie concomitante, allergie, tabagisme, abus d'alcool) <i>Current or past relevant medical history (incl. concurrent illness, allergy, smoking, alcohol abuse)</i>				
☐ Oui (Yes) ☐ Si oui, merci de préciser (If 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.mm.aa (Therapy Start date dd.mm.yy)	Date de fin de traitement jj.mm.aa (Therapy Stop date dd.mm.yy)	Indication d'utilisation du produit (Indication for use of drug)

Le patient a-t-il parlé de cet évènement avec un professionnel de santé?
(Has the patient discussed this event with their health care professional?)

☐ Oui (Yes)
 ☐ Non (No)
 ☐ Inconnu (Unknown)

Si oui, pouvez-vous préciser les coordonnées du professionnel de santé?
(If yes, would you please provide their health care professional's contact information?)

Nom: _____ Pays: _____ Fax: _____
(Name) (Country) (Fax)

Adresse: _____
(Address)

Téléphone: _____ Email: _____
(Phone) (Email)

NOTIFICATEUR
(Reporter)

☐ Médecin
 ☐ Infirmière
 ☐ Pharmacien
 ☐ Patient
 ☐ Parent
 ☐ Autre, merci de préciser *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'évènement indésirable _____
(Date of AE Awareness)

Cadre réservé à la Cellule ATU N° Patient :	Annexe B5 : Fiche de signalement de grossesse	Page 1/1
---	--	-----------------

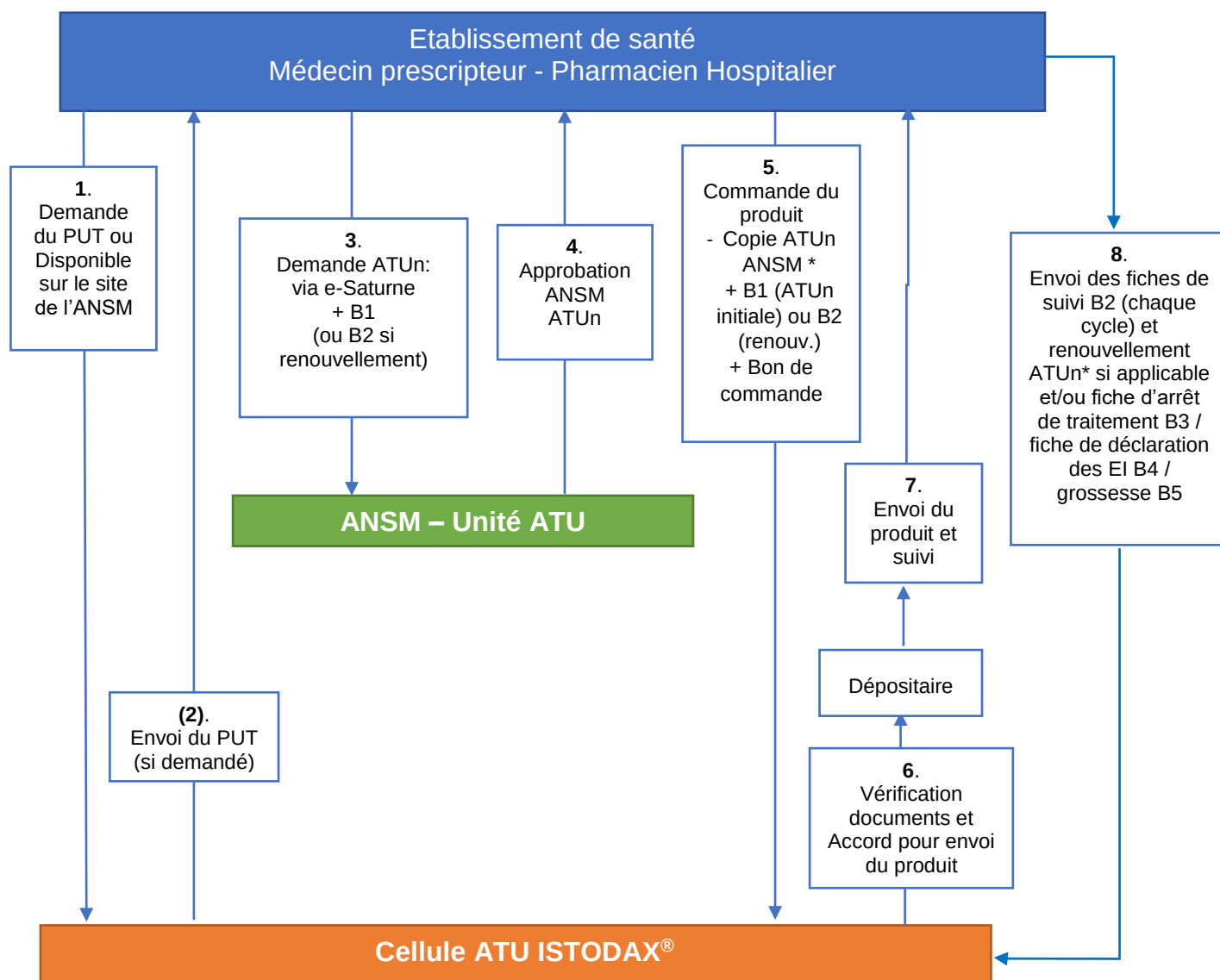
NOTIFICATEUR		
Nom :	☐ Médecin (spécialité) : ☐ Pharmacien	
Adresse :	Ville :	
Téléphone :	Adresse Email :	
Fax:		
PATIENTE		
Nom (1 initiale) :		Date de naissance (ou âge) :
Prénom (1 initiale):		
PARTENAIRE D'UN PATIENT TRAITE		
Nom (1 initiale) :		Date de naissance (ou âge) :
Prénom (1 initiale):		
TRAITEMENT : ISTODAX®		
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 : ☐ Aucune (préciser la raison) : ☐ Stérilet (type à préciser) : ☐ Contraception hormonale (type à préciser) : ☐ Stérilisation (type à préciser : masculine, féminine) : ☐ Contraception locale (type à préciser) : ☐ 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 ☐ OUI ☐ 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 ISTODAX® Tel : 0800 943 823 / Fax : 05 57 77 85 01

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

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



(*) Les initiales patient ayant été noircies