

AUTORISATION D'ACCES COMPASSIONNEL

PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE ET DE RECUEIL D'INFORMATIONS

Ivosidenib 250 mg, comprimés pelliculés

Décembre 2021 – version 0.6

<p>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)</p> <p>Accès compassionnel</p> <p>143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex</p> <p>Tél : 33 (0)1 55 87 30 00 mail : aac@ansm.sante.fr</p>	<p>Titulaire de l'Autorisation d'Accès Compassionnel</p> <p>Les Laboratoires Servier 50 rue Carnot 92284 Suresnes cedex</p> <p>Contact : Cellule accès précoces Servier France -Mail : drug-access-france@servier.com -Application dédiée : servier-emap.com</p>
---	---

1	INTRODUCTION	4
1.1	Le médicament	4
1.2	Autorisation d'accès compassionnel	5
1.2.1	Généralités	5
1.2.2	Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT)	6
1.3	Information des patients	7
2	MODALITÉS PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DÉLIVRANCE DU MÉDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS	7
2.1	Rôle du médecin hospitalier prescripteur	7
2.1.1	Formalités pour l'obtention d'une AAC	7
2.1.2	Suivi médical des patients	7
2.1.3	Arrêt de traitement	10
2.2	Rôle du pharmacien d'établissement de santé	10
2.3	Rôle de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des Produits de Santé (ANSM)	11
2.4	Rôle des Laboratoires Servier	11
3	PHARMACOVIGILANCE	11
3.1	Rôle des professionnels de santé	11
3.1.1	Qui déclare ?	11
3.1.2	Que déclarer ?	12
3.1.3	Quand déclarer ?	12
3.1.4	Comment déclarer ?	12
3.1.5	À qui déclarer ?	12
3.2	Rôle des patients et/ou des associations de patients	12
3.3	Rôle de Les Laboratoires Servier	12
3.3.1	Transmission immédiate à l'ANSM des effets indésirables dont Les Laboratoires Servier ont connaissance	13
3.3.2	Transmission des rapports périodiques de synthèse à l'ANSM	13
3.4	Rôle de l'ANSM	13
3.5	Rôle du CRPV désigné responsable du suivi de l'AAC	13
	Annexe A : Note d'information destinée aux professionnels de santé	15
	RESUME DES CARACTERISTIQUES d'ivosidenib	16
1.	DENOMINATION DU MEDICAMENT	16
2.	COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE	16
3.	FORME PHARMACEUTIQUE	16
4.	DONNEES CLINIQUES	16
4.1.	Indications thérapeutiques	16
4.2.	Posologie et mode d'administration	16
4.3.	Contre-indications	19
4.4.	Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	20
4.5.	Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions	21
4.6.	Fertilité, grossesse et allaitement	22
4.7.	Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines	22
4.8.	Effets indésirables	23
4.9.	Surdosage	27
5.	PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES	27
5.1.	Propriétés pharmacodynamiques	27
5.2.	Propriétés pharmacocinétiques	32

5.3. Données de sécurité préclinique _____	34
6. DONNEES PHARMACEUTIQUES _____	34
6.1. Liste des excipients _____	34
6.2. Incompatibilités _____	34
6.3. Durée de conservation _____	34
6.4. Précautions particulières de conservation _____	34
6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur _____	34
6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation _____	34
CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE _____	35
Annexe B : Note d'information destinée au patient _____	36
Annexes C : Fiches de suivi de traitement _____	46
Annexe C1 : Fiche d'initiation du traitement _____	47
Annexe C2 : Fiche de suivi de traitement _____	54
Annexe C2 – LAM R/R : Leucémie myéloïde aiguë récidivante ou réfractaire _____	54
Annexe C2 - CCA : Cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique _____	60
Annexe C2 - indication : autre _____	65
Annexe C3 : Fiche d'arrêt de traitement _____	71
Annexe C4 : Fiche de déclaration d'évènement / effet indésirable _____	74
Annexe C5 : Fiche de signalement de grossesse _____	77
Annexe D : Schéma récapitulatif du circuit de mise à disposition d'ivosidenib _____	82

1 INTRODUCTION

1.1 Le médicament

L'ivosidenib (également connu sous le nom de AG-120/AGI-16678/S95031) est un inhibiteur de petites molécules actif par voie orale, sélectif et puissant, qui cible l'enzyme isocitrate déshydrogénase-1 (IDH1) mutée. L'ivosidenib a fait l'objet d'études non cliniques approfondies et il a été montré *in vitro* et *in vivo* qu'il inhibe efficacement l'activité de gain de fonction de la protéine mutée, conduisant à une inhibition > 95 % de la production de l'onco-métabolite potentiel 2-hydroxyglutarate (2-HG).

Le 20 juillet 2018, l'ivosidenib a été approuvé aux États-Unis sous le nom commercial de Tibsovo® pour le traitement des patients adultes atteints d'une Leucémie Myéloïde Aigüe (LAM) en rechute ou réfractaire (R/R) avec mutation sensible de l'IDH1 détectée par un test approuvé par la FDA. L'ivosidenib a également été approuvé aux États-Unis le 02 mai 2019 pour le traitement de la LAM nouvellement diagnostiquée avec mutation sensible de l'IDH1 détectée par un test approuvé par la FDA chez les patients âgés de 75 ans ou plus ou présentant des comorbidités qui interdisent le recours à une chimiothérapie d'induction intensive et le 26 août 2021 dans le cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique et précédemment traité. Une demande d'extension d'indication dans la LAM en association à l'azacitidine en première ligne de traitement chez les patients non éligibles à une chimiothérapie intensive sera déposée prochainement auprès de la FDA (date prévisionnelle : janvier 2022). Une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) a été déposée le 19 décembre 2018 auprès de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) pour le traitement des patients adultes atteints de LAM R/R avec une mutation IDH1. Le 13 octobre 2020, le laboratoire a retiré sa demande d'AMM suite au retour du comité des médicaments à usage humain (CHMP) qui précise que les données cliniques disponibles issues d'une étude de phase I à un seul bras ne permettent pas au comité de conclure à une balance bénéfice/risque positive dans l'indication proposée. Une demande d'autorisation de mise sur le marché va être déposée en Mars 2022 auprès de l'EMA dans le traitement du cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique précédemment traité et dans le traitement de la LAM en association à l'azacitidine en première ligne de traitement chez les patients non éligibles à une chimiothérapie intensive.

Les contre-indications, les mises en garde et les précautions d'utilisation sont décrites dans la note d'information destinée aux professionnels de santé (Annexe A).

Un ECG avec un intervalle QT \leq 480 msec est requis avant l'initiation d'ivosidenib et en poursuite de traitement.

Leucémie aiguë myéloïde récidivante ou réfractaire :

La leucémie aiguë myéloïde (LAM) est un cancer hématologique caractérisé par une infiltration de la moelle osseuse et d'autres tissus, ayant pour résultat une insuffisance médullaire (avec anémie, neutropénie et thrombopénie) et le décès, le plus souvent à la suite d'infections ou de saignements. Cette infiltration est causée par une expansion de cellules précurseurs hématopoïétiques myéloïdes non différenciées clonales, qui présentent une hétérogénéité génétique significative.

Des mutations associées au cancer ont été identifiées dans l'IDH1 et l'IDH2. Dans pratiquement tous les cas, ces mutations s'excluent mutuellement et surviennent à un stade précoce du développement tumoral, ce qui suggère qu'elles favorisent la formation et la progression des tumeurs. Il a été estimé récemment que la fréquence globale des mutations de l'IDH1 dans la LAM est comprise entre 6 % et 10 %, ce qui fait de la LAM positive pour les mutations de l'IDH1 une maladie rare au sein d'une affection orpheline reconnue.

L'ivosidenib est le premier médicament de sa catégorie, ciblant l'inhibition de l'enzyme IDH1 mutée pour en faire un candidat thérapeutique hautement ciblé pour le traitement des patients présentant une LAM avec mutation de l'IDH1. L'inhibition par une petite molécule de l'enzyme IDH mutante constitue une nouvelle approche du traitement du cancer. L'inhibition directe de l'activité de gain de fonction de la protéine IDH1 mutée vise à inhiber la production du métabolite oncogène 2-HG et à induire une différenciation des blastes en leucocytes fonctionnels normaux. L'inhibition par une petite molécule de l'enzyme IDH1 mutante constitue une nouvelle approche ciblée du traitement de la LAM.

L'ivosidenib fait l'objet d'ATU nominative en France depuis 2017 (puis d'autorisation d'accès compassionnel depuis le 01/07/21) dans le traitement de la LAM selon les critères suivants :

Traitement en monothérapie des patients adultes atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) avec une mutation du gène IDH1 R132 :

- en rechute :
 - à partir de la 3ème ligne
 - ou à partir de la 2ème ligne pour les patients non éligibles à une chimiothérapie intensive de rattrapage
- ou réfractaires.

Un ECG avec un intervalle QT \leq 480 msec est requis avant l'initiation d'ivosidenib.

Cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique :

L'étude ClarIDHY¹ est une étude randomisée de phase 3, en double aveugle, internationale, contrôlée par placebo, portant sur l'ivosidenib qui a inclus des patients de plus de 18 ans, atteints de cholangiocarcinome avancé (CCA), confirmé histologiquement, avec mutation de l'IDH1 ayant progressé sous un traitement antérieur, ayant reçu jusqu'à 2 lignes de traitement antérieurs pour la maladie avancée, présentant un indice de performance de l'*Eastern Cooperative Oncology Group* de 0 ou 1 et une lésion mesurable telle que définie par les critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) version 1.1. Les patients ont été randomisés (selon un rapport de 2 :1) pour recevoir soit l'ivosidenib à la dose de 500 mg par voie orale, soit un placebo administré dans les mêmes conditions, en cycles continus de 28 jours. Le passage du placebo au traitement par l'ivosidenib (« crossover ») était autorisé en cas de progression radiologique selon l'avis de l'investigateur. Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression (SSP) d'après une revue centrale indépendante. La durée de suivi moyenne pour la SSP était de 6,9 mois. La SSP a été améliorée de façon significative avec l'ivosidenib par rapport au placebo, avec des valeurs médianes de 2,7 contre 1,4 mois (hazard ratio : 0,37 ; IC à 95 % : 0,25 à 0,54). Chez les patients ayant reçu l'ivosidenib, 32 % ont présenté une SSP à 6 mois et 22 % à 12 mois, tandis qu'aucun patient du groupe placebo n'a survécu sans progression pendant 6 mois ou plus. La survie globale médiane (SGm) a été numériquement plus élevée pour le groupe ivosidenib, mais n'a pas montré de différence statistiquement significative par rapport au groupe placebo (10,3 mois pour l'ivosidenib contre 7,5 mois pour le placebo)². Il faut cependant tenir compte du taux de « crossover » de 70 % entre le groupe placebo et le groupe ivosidenib. Un modèle statistique (analyse RPSFT ou *rank-preserving structural failure time*³) a été utilisé afin d'ajuster le résultat du groupe placebo en fonction de ce taux de crossover, ce qui donne une SGm finale de 10,3 mois pour ivosidenib vs 5,1 mois pour le placebo (le hazard ratio final ajusté³ était de 0,49 ; IC à 95 % : 0,34 à 0,70, p-value unilatérale < 0,0001). Enfin, 51 % des patients ont présenté une maladie stable dans le groupe ivosidenib par rapport à 28 % dans le groupe placebo. Un suivi étroit des patients était fait à l'initiation du traitement puis durant le traitement par ivosidenib : les visites étaient faites toutes les 2 semaines pendant les cycles 1 à 3 (à jour (J) 1 et J15) puis à J1 de chaque cycle par la suite.

L'ivosidenib fait l'objet d'ATU en France depuis 2020 (puis d'autorisation d'accès compassionnel depuis le 01/07/21) dans le traitement du cholangiocarcinome selon les critères suivants :

Traitement en monothérapie des patients adultes atteints de cholangiocarcinome avancé non résécable ou métastatique avec une mutation IDH1 en progression après 2 lignes de traitement pour la maladie avancé non résécable et/ou métastatique

Un ECG avec un intervalle QT \leq 480 msec est requis avant l'initiation d'ivosidenib.

¹ Andrew X. Zhu, Teresa Macarulla, Milind M. Javle, *et al.* Final results from ClarIDHy, a global, phase III, randomized, double-blind study of ivosidenib (IVO) versus placebo (PBO) in patients (pts) with previously treated cholangiocarcinoma (CCA) and an isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) mutation. *Journal of Clinical Oncology* 39, n° 3_suppl (20 janvier 2021), 266-266. DOI:10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.266

² Zhu *et al.* Final results from ClarIDHy, a global, phase 3, randomized, double-blind study of ivosidenib (IVO) versus placebo (PBO) in patients (pts) with previously treated cholangiocarcinoma (CCA) and an isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) mutation. *J Clin Oncol.* 2021; 39(Suppl. 3):4069

³ Adjusted according to rank-preserving structural failure time (RPSFT) model

PUT accès compassionnel IVOSIDENIB (LAM R/R et CCA)

1.2 Autorisation d'accès compassionnel

1.2.1 Généralités

L'Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC) permet, avant l'obtention de l'AMM, une mise à disposition exceptionnelle de certains médicaments lorsqu'ils répondent aux critères définis à l'article L.5121-12-1 du Code de la Santé Publique (CSP) c'est-à-dire lorsque les conditions suivantes sont réunies :

- la maladie est grave, rare ou invalidante ;
- il n'existe pas de traitement approprié ;
- l'efficacité et la sécurité de ce médicament, pour l'indication considérée, sont présumées favorables au regard des données cliniques disponibles (résultats des essais thérapeutiques) ;
- la mise en œuvre du traitement ne peut être différée.
- le patient ne peut participer à une recherche impliquant la personne humaine
- et, lorsque le médicament fait l'objet d'une recherche impliquant la personne humaine, le laboratoire s'est engagé à demander une autorisation d'accès précoce (= équivalent des anciennes ATU de cohorte) auprès de la HAS et de l'ANSM.

L'AAC est autorisée, pour une durée maximale d'un an renouvelable, 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'AAC, 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'AAC 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 AAC est accompagnée d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations, établi par l'ANSM en concertation avec Les laboratoires Servier. Le protocole décrit :

1. Le suivi et la surveillance des patients traités : tous les patients recevant le traitement dans le cadre de cette AAC 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 Les laboratoires Servier et transmises à l'ANSM selon une périodicité qu'elle fixe.

Les Laboratoires Servier ont l'obligation de transmettre à l'ANSM, tous les 6 mois un rapport de synthèse sur cette AAC 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 Les Laboratoires Servier aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ayant dispensé le médicament ainsi qu'aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et aux Centres Anti-Poison (CAP) pour information et est publié sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr).

2. Toute l'information pertinente sur l'utilisation de ce médicament afin d'en assurer un bon usage, avec notamment la note d'information destinée aux professionnels de santé (Annexe A) et les modalités d'information des patients sur le médicament et sur l'AAC.

PUT accès compassionnel IVOSIDENIB (LAM R/R et CCA)

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 Les Laboratoires Servier 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 (<https://ansm.sante.fr/tableau-atun/ivosidenib-250-mg-comprime>).

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

2 MODALITÉS PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DÉLIVRANCE DU MÉDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS

Dans le cadre de l'AAC, l'ivosidenib est soumis à prescription hospitalière.

Seuls les prescripteurs et les pharmaciens exerçant dans un établissement de santé public ou privé peuvent respectivement le prescrire et le dispenser.

Sa prescription est réservée aux médecins spécialisés en oncologie, en hématologie ou médecins compétents en cancérologie ou maladies du sang.

2.1 Rôle du médecin hospitalier prescripteur

2.1.1 Formalités pour l'obtention d'une AAC

1/ Tout médecin hospitalier souhaitant prescrire l'ivosidenib doit au préalable prendre connaissance du référentiel d'AAC et de ce PUT.

2/ Le médecin adresse la demande d'AAC par télétransmission via l'application e-saturne.

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'AAC et pour une durée de traitement précise ou, le cas échéant, un avis défavorable dûment motivé.

4/ A l'issue de l'octroi de l'AAC par l'ANSM, le médecin transmet la fiche d'accès au traitement au laboratoire (fiche C1) selon les modalités décrites en section 2.1.2.1.

2.1.2 Suivi médical des patients

Le calendrier des visites de demande d'accès au traitement, d'initiation du traitement et de suivi des patients, ainsi que les examens réalisés au cours de ces visites est indiqué dans le tableau ci-dessous.

Leucémie aiguë myéloïde récidivante ou réfractaire :

	Visites de demande d'accès au traitement et d'initiation du traitement (Annexe C1)	Visite de suivi (mensuelles) (Annexe C2)
Examen clinique	X	X
NFS (avec plaquettes)	X	X ^(a)
Biochimie sanguine, créatinine phosphokinase	X	X ^(b, c)
ECG	X	X une fois/semaine les 3 1 ^{ère} semaines, 1f/mois ensuite ^(d)
Indice de performance ECOG	X	X
Test de grossesse (s'il y a lieu)	X	X (s'il y a lieu)

NFS : Numération-Formule Sanguine ; ECG : électrocardiogramme ; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

Une surveillance accrue est nécessaire lors des deux premiers mois :

- a) une numération de la formule sanguine est à réaliser avant l'initiation du traitement par ivosidenib, au moins une fois par semaine le premier mois, une fois toutes les deux semaines le second mois puis une fois par mois pendant toute la durée du traitement.
- b) une biochimie sanguine est à réaliser avant l'initiation du traitement par ivosidenib, au moins une fois par semaine le premier mois, une fois toutes les deux semaines le second mois puis une fois par mois pendant toute la durée du traitement.
- c) Le taux de créatinine phosphokinase sera surveillé chaque semaine lors du premier mois de traitement.
- d) Un ECG doit être réalisé avant le démarrage du traitement. Surveiller les ECG au moins une fois par semaine pendant les 3 premières semaines de traitement, puis une fois par mois pendant toute la durée du traitement.

Cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique :

	Visites de demande d'accès au traitement et d'initiation du traitement (Annexe C1)	Visite de suivi (mensuelles) (Annexe C2)
Examen clinique	X	X
Biochimie sanguine		X ^(a)
ECG	X	X une fois/semaine les 3 1 ^{ère} semaines, 1f/mois ensuite ^(b)
Évaluation de la réponse selon RECIST		X
Indice de performance ECOG	X	X
Test de grossesse (s'il y a lieu)	X	X (s'il y a lieu)

ECG : électrocardiogramme ; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

- a) Une biochimie sanguine est à réaliser une fois par mois pendant toute la durée du traitement

- b) Un ECG doit être réalisé avant le démarrage du traitement. Surveiller les ECG au moins une fois par semaine pendant les 3 premières semaines de traitement, puis une fois par mois pendant toute la durée du traitement.

2.1.2.1 Visite d'initiation de traitement

Après avoir obtenu l'avis favorable de l'ANSM, le médecin hospitalier prescripteur remplit la fiche d'initiation de traitement à l'aide du formulaire de demande d'accès au traitement (C1) dans l'application dédiée et 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 :

- confirme l'absence de contre-indication au traitement depuis la demande d'accès au traitement (cf. annexe C1),
- remet au patient et/ou à son représentant légal et/ou à la personne de confiance qu'il a désigné la note d'information destinée au patient (cf. Annexe B),
- explique le traitement au patient (ou à son représentant légal ou la personne de confiance), ses effets indésirables et s'assure de la bonne compréhension de ces informations, et inscrit la procédure d'information suivie dans le dossier du patient,
- établit une ordonnance d'ivosidenib,
- informe, si possible, le médecin traitant du patient.

Le bon de commande et l'avis de l'ANSM obtenu comme indiqué en 2.1.1, sont envoyés par le pharmacien de l'établissement de santé à l'attention de :

Cellule Accès Précoces Servier France

→ fiche de d'initiation de traitement (Annexe C1) à compléter dans l'application dédié : servier-emap.com

→ bon de commande et avis ANSM par mail : drug-access-france@servier.com

En cas d'indisponibilité de l'application :

→ fiche d'initiation de traitement (Annexe C1): drug-access-france@servier.com

2.1.2.2 Visites de suivi

Des visites de suivi doivent avoir lieu conformément aux normes de l'établissement. Il est recommandé que les patients aient au moins une visite par mois (plus souvent lors des 2 premiers mois). Au cours de chacune des visites de suivi, le prescripteur :

- recherche l'apparition d'une éventuelle contre-indication à la poursuite du traitement
- recherche la survenue d'évènements indésirables, remplit une fiche de déclaration d'effet/évènement indésirable (Annexe C4), le cas échéant,
- remplit la fiche de signalement de grossesse (Annexe C5), le cas échéant,
- établit une ordonnance d'ivosidenib,
- remplit la fiche de visite de suivi correspondante (Annexe C2 – LAM R/R ou CCA – selon l'indication de l'AAC),
- remplit la fiche d'arrêt de traitement (Annexe C3), le cas échéant.

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

Cellule Accès Précoces Servier France

→ bon de commande et si applicable, fiche de signalement de grossesse (Annexe C5) par mail : drug-access-france@servier.com

→ fiche de visite de suivi (Annexe C2) et si applicable, fiche d'arrêt de traitement (Annexe C3) et/ou fiche de déclaration d'effet/évènement indésirable (Annexe C4), à compléter dans l'application dédié : servier-emap.com

En cas d'indisponibilité de l'application :

→ fiche de visite de suivi (Annexe C2) et si applicable, fiche d'arrêt de traitement (Annexe C3) : drug-access-france@servier.com
→ fiche de déclaration d'effet/événement indésirable (Annexe C4) : mail.pharmvigi.france@servier.com

À échéance de l'AAC, si le médecin prescripteur désire poursuivre le traitement, il devra remplir :
- La fiche de visite de suivi correspondante (Annexe C2 – LAM R/R ou CCA) dans l'application dédiée servier-emap.com;
- Un nouveau formulaire de demande d'AAC selon les mêmes modalités que la demande initiale d'AAC.

Ces fiches sont adressées via eSaturne à l'ANSM.

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

Cet avis de l'ANSM (renouvellement de l'AAC) accompagné d'un bon de commande est envoyé par le pharmacien de l'établissement de santé à :

Cellule Accès Précoces Servier France

→ mail : drug-access-france@servier.com

2.1.3 Arrêt de traitement

En cas d'arrêt de traitement, celui-ci devra être signalé à l'aide de la fiche d'arrêt de traitement (cf. Annexe C3). Il y sera précisé la raison de l'arrêt.

Si l'arrêt est lié à la survenue d'un événement indésirable (Annexe C4) ou à une grossesse (Annexe C5), la fiche correspondante doit être également remplie.

Ces fiches sont adressées sans délai à :

Cellule Accès Précoces Servier France

→ fiche d'arrêt de traitement (Annexe C3) et si applicable, fiche de déclaration d'effet/événement indésirable (Annexe C4), à compléter dans l'application dédié : servier-emap.com

→ si applicable, fiche de signalement de grossesse (Annexe C5) par mail : drug-access-france@servier.com

En cas d'indisponibilité de l'application :

→ fiche d'arrêt de traitement (Annexe C3) : drug-access-france@servier.com

→ fiche de déclaration d'effet/événement indésirable (Annexe C4) : mail.pharmvigi.france@servier.com

2.2 Rôle du pharmacien d'établissement de santé

Lorsqu'un médecin hospitalier réalise une demande de PUT Ivosidenib, 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'effet/événement indésirable doivent lui permettre de déclarer au laboratoire tout événement indésirable qui lui serait rapporté lors de la dispensation.

Pour chaque patient, le pharmacien doit s'assurer qu'il dispose d'une AAC de l'ANSM valide avant toute dispensation d'Ivosidenib.

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

L'expédition d'ivosidenib sera conditionnée à la réception de ces documents par Cellule Accès Précoces Servier France et à la complétion de l'application dédiée :

Cellule Accès Précoces Servier France

→ mail : drug-access-france@servier.com

→ application dédiée : servier-emap.com

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

L'ANSM a mis en place avec Les Laboratoires Servier ce protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations.

Le PUT est disponible sur le site de l'ANSM <https://ansm.sante.fr/tableau-atun/ivosidenib-250-mg-comprime>.

Le rôle de l'ANSM réside en l'évaluation, puis l'octroi ou le refus des AAC Ivosidenib. 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'AAC réalisé par Les Laboratoires Servier. Après validation par l'ANSM, un résumé de ces rapports sera transmis tous les 6 mois par Les Laboratoires Servier 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 (<https://ansm.sante.fr/tableau-atun/ivosidenib-250-mg-comprime>).

2.4 Rôle des Laboratoires Servier

Les Laboratoires Servier via Cellule Accès Précoces Servier France :

- fournissent un exemplaire de ce PUT aux médecins exerçant dans un établissement de santé public ou privé qui en font la demande et aux pharmaciens concernés ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information dès sa mise en place.
- réceptionnent toutes les fiches de demande d'accès au traitement pour l'ivosidenib dans le cadre de l'AAC.
- honorent, dès réception, les commandes émanant du pharmacien hospitalier pour les patients pouvant être inclus dans l'AAC.
- collectent toutes les informations recueillies dans le cadre du PUT, notamment les informations de pharmacovigilance
- respectent et appliquent les obligations réglementaires de pharmacovigilance décrites au chapitre 3.3,
- partagent les informations de pharmacovigilance avec le CRPV de Paris Fernand Widal chargé du suivi de l'AAC,
- analysent toutes les informations recueillies et transmettent un rapport de synthèse, tous les 6 mois, à l'ANSM ainsi qu'au CRPV en charge du suivi de l'AAC,
- rédigent tous les 6 mois, un résumé de ces rapports et le diffusent, après validation par l'ANSM aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information.

3 PHARMACOVIGILANCE

3.1 Rôle des professionnels de santé

3.1.1 Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d'un évènement indésirable susceptible d'être dû au médicament en AAC, doit en faire la déclaration immédiatement. Tout autre professionnel de santé peut également déclarer.

3.1.2 Que déclarer ?

Tous les évènements indésirables, graves et non graves, survenant pendant l'utilisation du médicament dans des conditions conformes ou non conformes aux termes de l'autorisation. Cela inclut les situations résultant d'un effet iatrogène de l'ivosidenib, de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'exposition professionnelle, d'interactions médicamenteuses, de défaut de qualité ou de falsification du médicament, d'exposition pendant la grossesse (maternelle ou à travers le sperme), d'exposition paternelle (altération potentielle des spermatozoïdes), d'exposition pendant la grossesse, de suspicion d'une absence d'efficacité thérapeutique (partielle ou totale), de la transmission suspectée d'agents infectieux et toute information supplémentaire pertinente relative à la sécurité.

3.1.3 Quand déclarer ?

Tous les évènements 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'évènement/effet indésirable (cf. Annexe C4) via l'application dédiée (voir détails ci-dessous).

En cas d'arrêt de traitement, remplir également via l'application dédiée la fiche d'arrêt de traitement (cf. Annexe C3).

En cas de grossesse, remplir également la fiche de signalement de grossesse (cf. Annexe C5) et la transmettre par mail (voir détails ci-dessous).

3.1.5 À qui déclarer ?

Déclarer à :

Dans l'application dédiée : servier-emap.com

→ fiche de déclaration d'évènement/effet indésirable (Annexe C4)

→ fiche d'arrêt de traitement (Annexe C3)

Pharmacovigilance Servier France, par mail : mail.pharmvigi.france@servier.com:

→ fiche de grossesse (Annexe C5)

En cas d'indisponibilité de l'application :

→ fiche de déclaration d'évènement/effet indésirable (Annexe C4) : mail.pharmvigi.france@servier.com

→ fiche d'arrêt de traitement (Annexe C3) : drug-access-france@servier.com

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 évènements 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 ?

PUT accès compassionnel IVOSIDENIB (LAM R/R et CCA)

Le plus tôt possible, après la survenue du ou des événements indésirables sur le site de l'ANSM, <https://ansm.sante.fr/documents/referance/declarer-un-effet-indesirable> ou directement sur le site signalement-sante.gouv.fr.

3.3 Rôle de Les Laboratoires Servier

Les Laboratoires Servier collectent les informations de pharmacovigilance recueillies par les professionnels de santé et respectent les obligations réglementaires de pharmacovigilance.

3.3.1 Transmission immédiate à l'ANSM des effets indésirables dont Les Laboratoires Servier ont connaissance

Les Laboratoires Servier ont l'obligation de transmettre à l'ANSM (via EudraVigilance module EVPM) tous les effets indésirables graves et non graves ayant été portés à leur connaissance et survenus :

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

Le laboratoire et le CRPV en charge du suivi de l'AAC définissent ensemble les modalités pratiques de transmission de ces cas.

Ces modalités ne concernent pas la transmission d'observations d'effets indésirables suspects, inattendus et graves (SUSARs), survenus dans le cadre d'essais cliniques interventionnels.

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

3.3.2 Transmission des rapports périodiques de synthèse à l'ANSM

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

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

Après validation par l'ANSM, Les Laboratoires Servier transmettent 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 Les Laboratoires Servier ainsi que par le CRPV en charge du suivi de l'AAC et prend toute mesure utile de manière à assurer la sécurité des patients et le bon usage du médicament,
- informe Les Laboratoires Servier de tout effet indésirable grave qui lui aurait été notifié ou déclaré directement,
- valide le résumé des rapports périodiques de synthèse établi par Les Laboratoires Servier avant sa diffusion par ces derniers,
- diffuse sur son site Internet (<https://ansm.sante.fr/tableau-atun/ivosidenib-250-mg-comprime>), le PUT contenant le résumé des caractéristiques d'ivosidenib et la notice destinée au patient ainsi que les résumés des rapports de synthèse.

3.5 Rôle du CRPV désigné responsable du suivi de l'AAC

Le CRPV de Paris Fernand Widal est désigné responsable du suivi national des effets indésirables rapportés avec l'ivosidenib.

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

Il peut demander aux Laboratoires Servier de lui fournir toute information complémentaire nécessaire à l'évaluation.

ANNEXES

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

Annexe B : Note d'information destinée au patient

Annexes C : Fiches de suivi médical :

- C1 : Fiche d'initiation de traitement
- C2 : Fiche de suivi de traitement
 - C2 LAM R/R : Fiche de suivi de traitement pour la leucémie myéloïde aigüe récidivante ou réfractaire
 - C2 CCA : Fiche de suivi de traitement pour le cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique
- C3 : Fiche d'arrêt de traitement
- C4 : Fiche de déclaration d'effet/évènement indésirable
- C5 : Fiche de signalement de grossesse

Annexe D : Schéma récapitulatif du circuit de mise à disposition d'ivosidenib

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

L'objectif de cette note est de vous informer sur la façon dont les Laboratoires Servier vont gérer vos données dans le contexte de ce PUT et vous donner un résumé des caractéristiques d'Ivosidenib.

Responsable de traitement et finalités :

Les informations recueillies seront traitées par la société Les Laboratoires Servier, dont le siège social est situé 50, rue Carnot - 92284 Suresnes Cedex, France, en qualité de responsable de traitement, pour permettre la délivrance du produit sous l'AAC Ivosidenib à l'établissement dont vous dépendez, le suivi des patients dans le cadre de l'AAC et la gestion de la pharmacovigilance, ainsi que la gestion des contacts que Les laboratoires Servier peuvent avoir avec vous en votre qualité de médecin prescripteur ou de pharmacien dispensateur du produit.

Base légale :

La base légale de ces traitements est une obligation légale à laquelle est soumise le responsable de traitement.

Données collectées :

L'ensemble des données collectées (nom, prénom, spécialité, adresse postale, numéro de téléphone et de fax, adresse email, signature) est nécessaire à des fins réglementaires.

Destinataires :

Les données collectées sont destinées au personnel habilité de la société Les Laboratoires Servier et ses sous-traitants (pour la gestion des demandes d'AAC, l'approvisionnement d'Ivosidenib, ainsi que la pharmacovigilance) et pourront être communiquées aux autorités de santé appropriées si besoin (notamment les Centres régionaux de pharmacovigilance, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et le Centre antipoison).

Transferts de données hors de l'Espace Economique Européen (EEE) :

Ces données personnelles font l'objet d'un transfert vers des sous-traitants situés aux Etats-Unis. Ce transfert se fait sur la base des clauses contractuelles types de la Commission européenne pour le transfert de données personnelles vers des entreprises établies dans des pays tiers. Ces clauses contractuelles types sont disponibles, sur demande, auprès du Délégué à la protection des données de la société Les Laboratoires Servier.

Durée de conservation :

Les données personnelles sont conservées en base active pendant deux ans suivant la fin de l'AAC. Les données sont ensuite archivées en base intermédiaire pendant la durée de l'autorisation de mise sur le marché d'Ivosidenib et jusque dix ans après l'expiration de cette autorisation. En cas de refus d'autorisation de mise sur le marché d'Ivosidenib, les données personnelles sont archivées en base intermédiaire pendant 10 ans suivant la fin de l'AAC. A l'expiration de ce délai, les données sont supprimées ou archivées sous une forme anonyme.

Droits des personnes :

Vous bénéficiez d'un droit d'accès, de rectification de vos données, ainsi que d'un droit à la limitation du traitement. Vous disposez également du droit de définir des lignes directrices relatives au sort de vos données après votre décès. Pour exercer ces droits vous pouvez envoyer un courriel à protectiondesdonnees@servier.com ou un courrier à l'attention du Délégué à la Protection des Données, Hervé FORTIN, Les Laboratoires Servier - 50, rue Carnot - 92284 Suresnes Cedex – France. Vous disposez également du droit de déposer une réclamation auprès de la CNIL si la société Les Laboratoires Servier ne donne pas suite à votre demande d'exercice de droits.

RESUME DES CARACTERISTIQUES D'IVOSIDENIB

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ivosidenib

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 250mg d'ivosidenib

Excipient à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé contient du lactose monohydraté

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés ovales de couleur bleue, portant la mention « IVO » sur une face et « 250 » sur l'autre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Leucémie aiguë myéloïde récidivante ou réfractaire

L'ivosidenib fait l'objet d'Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC) en France pour le traitement en monothérapie des patients adultes atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) avec une mutation du gène IDH1 R132 :

- en rechute :
 - à partir de la 3ème ligne
 - ou à partir de la 2ème ligne pour les patients non éligibles à une chimiothérapie intensive de rattrapage
- ou réfractaires.

Un ECG avec un intervalle QT \leq 480 ms est requis avant l'initiation d'ivosidenib.

Cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique

L'ivosidenib fait l'objet d'AAC en France pour le traitement en monothérapie des patients adultes atteints de cholangiocarcinome avancé non résécable ou métastatique avec une mutation IDH1 en progression après 2 lignes de traitement pour la maladie avancée non résécable et/ou métastatique.

Un ECG avec un intervalle QT \leq 480 ms est requis avant l'initiation d'ivosidenib.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

La dose recommandée d'ivosidenib est de 500mg administrés par voie orale une fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.

Pour les patients atteints de leucémie myéloïde aiguë sans progression de la maladie et sans toxicité inacceptable, traiter pendant 6 mois au minimum afin de laisser suffisamment de temps pour obtenir une réponse clinique.

En cas d'oubli d'une dose

Si une dose d'ivosidenib est oubliée ou n'est pas prise à l'heure habituelle, elle devra être prise dès que possible et au moins 12 heures avant la dose programmée suivante. Reprendre le calendrier normal d'administration le lendemain. Ne pas administrer 2 doses en moins de 12 heures.

Si une dose d'ivosidenib est vomie, ne pas administrer de dose de remplacement ; attendre l'heure prévue pour la dose programmée suivante.

Surveillance et modifications posologiques en cas de toxicités

PUT accès compassionnel IVOSIDENIB (LAM R/R et CCA)

Un électrocardiogramme (ECG) doit être réalisé avant le démarrage du traitement puis une fois par semaine pendant les 3 premières semaines de traitement, puis une fois par mois pendant toute la durée du traitement. Traiter rapidement toutes les anomalies.

En cas de toxicité, interrompre l'administration ou réduire la dose. Se reporter au tableau 1 pour connaître les recommandations de modification posologique.

Tableau 1. Modifications posologiques recommandées pour l'ivosidenib

Effets indésirables	Action recommandée
<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome de différenciation 	<ul style="list-style-type: none"> • En cas de suspicion d'un syndrome de différenciation, administrer des corticoïdes par voie systémique et démarrer une surveillance hémodynamique jusqu'à la résolution des symptômes et pendant 3 jours au minimum. • Interrompre l'ivosidenib si les signes et/ou symptômes sévères persistent pendant plus de 48 heures après le début du traitement par corticoïdes par voie systémique. • Reprendre l'ivosidenib lorsque les signes et symptômes sont revenus à un Grade 2* ou moins.
<ul style="list-style-type: none"> • Leucocytose non infectieuse (nombre de globules blancs [GB] supérieur à $25 \times 10^9/L$ ou augmentation absolue des GB totaux de plus de $15 \times 10^9/L$ par rapport à la valeur initiale) 	<ul style="list-style-type: none"> • Initier un traitement par hydroxyurée conformément aux pratiques standard de l'établissement et une leucaphérèse si le tableau clinique le justifie. • Ne réduire progressivement la dose d'hydroxyurée qu'après amélioration ou résolution de la leucocytose. • En l'absence d'amélioration de la leucocytose avec l'hydroxyurée, interrompre l'ivosidenib, puis reprendre l'ivosidenib à la dose de 500 mg par jour après résolution de la leucocytose.
<ul style="list-style-type: none"> • Intervalle QTc supérieur à 480 msec mais inférieur ou égal à 500 msec 	<ul style="list-style-type: none"> • Surveiller les taux d'électrolytes et compléter si le tableau clinique le justifie. • Examiner et adapter les médicaments concomitants ayant des effets connus d'allongement de l'intervalle QTc. • Interrompre l'ivosidenib. • Redémarrer l'ivosidenib à 500 mg une fois par jour après le retour de l'intervalle QTc à 480 msec ou moins. • Surveillance de l'ECG au moins une fois par semaine pendant 2 semaines après la résolution de l'allongement de l'intervalle QTc.
<ul style="list-style-type: none"> • Intervalle QTc supérieur à 500 msec 	<ul style="list-style-type: none"> • Prévoir la mise en place d'une surveillance ECG rapprochée et adaptée (en continu) en

Effets indésirables	Action recommandée
	<p>milieu hospitalier jusqu'à l'avis d'un cardiologue</p> <ul style="list-style-type: none"> • Surveiller les taux d'électrolytes, compléter si le tableau clinique le justifie et demander l'avis d'un cardiologue • Examiner et adapter les médicaments concomitants ayant des effets connus d'allongement de l'intervalle QTc • Interrompre l'ivosidenib. • Reprendre l'ivosidenib à une dose réduite de 250 mg une fois par jour lorsque l'intervalle QTc revient dans une fourchette de plus ou moins 30 msec par rapport à la valeur initiale ou à un niveau inférieur ou égal à 480 msec et après l'avis d'un cardiologue. • Surveillance de l'ECG au moins une fois par semaine pendant 2 semaines après la résolution de l'allongement de l'intervalle QTc. • Envisager de ré-augmenter progressivement la dose d'ivosidenib à 500 mg par jour si une autre étiologie de l'allongement de l'intervalle QTc a pu être identifiée.
<ul style="list-style-type: none"> • Allongement de l'intervalle QTc avec signes / symptômes d'arythmie menaçant le pronostic vital 	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêter l'ivosidenib définitivement
<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome de Guillain-Barré 	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêter l'ivosidenib définitivement
<ul style="list-style-type: none"> • Autre toxicité de Grade 3* ou plus 	<p>Leucémie aiguë myéloïde récidivante ou réfractaire</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interrompre l'ivosidenib jusqu'à résolution de la toxicité à un Grade 2* ou moins. • Reprendre l'ivosidenib à 250 mg une fois par jour ; la dose peut être augmentée à 500 mg une fois par jour en cas de résolution des toxicités à un Grade 1* ou moins. • Si une toxicité de Grade 3* ou plus réapparaît, arrêter l'ivosidenib. <p>Cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interrompre l'ivosidenib jusqu'à résolution de la toxicité à un Grade 1* ou moins, ou retour à la valeur initiale, puis reprendre l'ivosidenib à 500 mg par jour (Grade 3) ou à 250 mg par jour (Grade 4). • Si une toxicité de Grade 3* réapparaît (une 2^{ème} fois), réduire la dose d'ivosidenib à 250 mg par jour jusqu'à résolution des toxicités puis reprendre à 500 mg par jour. • Si une toxicité de Grade 3* réapparaît (une 3^{ème} fois) ou si une toxicité de Grade 4 réapparaît, arrêter l'ivosidenib.

*Grade 1 : léger, Grade : modéré, Grade 3 : sévère, Grade 4 : mettant en jeu le pronostic vital

Leucémie aiguë myéloïde récidivante ou réfractaire

Pour les patients atteints de leucémie aiguë myéloïde, évaluer les résultats de la numération de la formule PUT accès compassionnel IVOSIDENIB (LAM R/R et CCA)

sanguine et de la biochimie sanguine avant de commencer le traitement par ivosidenib, au moins une fois par semaine pendant le premier mois, une fois toutes les deux semaines pendant le second mois, puis une fois par mois pendant toute la durée du traitement. Pour les patients atteints de leucémie aiguë myéloïde, surveiller les taux sanguins de créatine phosphokinase toutes les semaines pendant le premier mois de traitement.

Cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique

Evaluer les résultats de la biochimie sanguine une fois par mois pendant toute la durée du traitement.

Populations particulières

Patients traités avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4

Si un inhibiteur puissant du CYP3A4 doit être coadministré, réduire la dose d'ivosidenib à 250 mg une fois par jour. Si l'inhibiteur puissant est arrêté, augmenter la dose d'ivosidenib (après au moins 5 demi-vies de l'inhibiteur puissant du CYP3A4) à la dose recommandée de 500 mg une fois par jour.

Insuffisance rénale et hépatique

Le traitement par ivosidenib n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique sévère préexistante. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique sévère préexistante, tenir compte des risques et des bénéfices potentiels avant d'initier le traitement par ivosidenib.

Aucune modification de la dose de départ n'est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) ≥ 30 mL/min/1,73m², « Modification of Diet in Renal Disease » [MDRD]). La pharmacocinétique et la sécurité de l'ivosidenib chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73m², MDRD) ou une insuffisance rénale nécessitant une dialyse sont inconnues. Pour les patients ayant une insuffisance rénale sévère préexistante ou nécessitant une dialyse, tenir compte des risques et des bénéfices potentiels avant de démarrer un traitement par ivosidenib.

Aucune modification de la dose de départ n'est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh A ou B). La pharmacocinétique et la sécurité de l'ivosidenib chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) sont inconnues. Pour les patients ayant une insuffisance hépatique sévère préexistante, tenir compte des risques et des bénéfices potentiels avant de démarrer un traitement par ivosidenib.

Population âgée

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés (≥ 65 ans, voir rubrique 5.2). D'une manière générale, il n'a pas été observé de différences d'efficacité ou de sécurité entre les patients âgés de ≥ 65 ans et les patients plus jeunes.

Aucune différence globale sur le plan de l'efficacité ou de la sécurité n'a été observée chez les patients atteints de leucémie aiguë myéloïde récidivante ou réfractaire, ni chez ceux atteints de cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique, entre les patients âgés de 65 ans et plus et les patients plus jeunes. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire pour ivosidenib chez les patients âgés de 65 ans et plus.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'ivosidenib dans la population pédiatrique n'ont pas été établies.

Mode d'administration

Voie orale

Les comprimés d'ivosidenib doivent être pris par voie orale à peu près au même moment de la journée.

Ivosidenib peut être pris avec ou sans nourriture.

Ne pas prendre ivosidenib avec un repas riche en graisses en raison d'une augmentation de la concentration d'ivosidenib [rubrique 5.2].

Ne pas couper ni écraser les comprimés d'ivosidenib. Les comprimés doivent être avalés en entier.

4.3. Contre-indications

PUT accès compassionnel IVOSIDENIB (LAM R/R et CCA)

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Co-administration avec des inducteurs puissants du CYP3A4 ou avec dabigatran (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Syndrome de différenciation dans la leucémie aiguë myéloïde

Le syndrome de différenciation peut mettre en cause le pronostic vital ou être mortel s'il n'est pas traité. Le syndrome de différenciation est associé à une prolifération rapide et à une différenciation des cellules myéloïdes.

En cas de suspicion d'un syndrome de différenciation, commencer un traitement par dexaméthasone 10 mg par voie IV toutes les 12 heures (ou une dose équivalente d'un autre corticostéroïde par voie orale ou IV) et instaurer une surveillance hémodynamique jusqu'à l'amélioration. En cas d'observation d'une leucocytose non infectieuse concomitante, commencer un traitement par hydroxyurée ou effectuer une leucaphérèse, selon ce qui est cliniquement indiqué. Réduire progressivement les corticostéroïdes et l'hydroxyurée après la résolution des symptômes et administrer les corticostéroïdes pendant au moins 3 jours. En cas d'arrêt prématuré de la corticothérapie et/ou de l'hydroxyurée, les symptômes du syndrome de différenciation peuvent réapparaître. Si des signes et/ou symptômes sévères persistent pendant plus de 48 heures après l'instauration de la corticothérapie, suspendre ivosidenib jusqu'à ce que ces signes et symptômes ne soient plus sévères [voir rubrique 4.2].

Lors de l'essai clinique, 25 % (7/28) des patients atteints d'une leucémie aiguë myéloïde nouvellement diagnostiquée et 19 % (34/179) de ceux atteints d'une leucémie aiguë myéloïde récidivante ou réfractaire traités par ivosidenib ont eu un syndrome de différenciation. Le syndrome de différenciation est associé à une prolifération rapide et à une différenciation des cellules myéloïdes ; il peut mettre en cause le pronostic vital ou être mortel s'il n'est pas traité. Les symptômes du syndrome de différenciation chez les patients traités par ivosidenib comprennent : leucocytose non infectieuse, œdème périphérique, pyrexie, dyspnée, épanchement pleural, hypotension, hypoxie, œdème pulmonaire, pneumopathie inflammatoire, épanchement péricardique, rash, surcharge liquidienne, syndrome de lyse tumorale et hausse des taux de créatinine. Sur les 7 patients atteints d'une leucémie aiguë myéloïde nouvellement diagnostiquée qui ont eu un syndrome de différenciation, 6 (86 %) se sont rétablis. Sur les 34 patients atteints de leucémie aiguë myéloïde récidivante ou réfractaire qui ont eu un syndrome de différenciation, 27 (79 %) se sont rétablis après le traitement ou après une suspension du traitement par ivosidenib. Le syndrome de différenciation est parfois survenu dès le premier jour et parfois jusqu'à 3 mois après le début du traitement par ivosidenib ; il a été observé avec ou sans leucocytose concomitante.

Allongement de l'intervalle QT

Les patients traités par ivosidenib peuvent présenter un allongement de l'intervalle QTc [voir rubrique 5.1] et des arythmies ventriculaires.

Parmi les 258 patients atteints d'hémopathies malignes et traités par ivosidenib au cours de l'essai clinique (AG120-C-001), 9 % ont présenté un allongement de l'intervalle QTc au-delà de 500 ms et 14 % ont présenté un allongement du QTc de plus de 60 ms par rapport à la valeur initiale. Un patient a développé une fibrillation ventriculaire attribuée à ivosidenib. L'essai clinique excluait les patients présentant un QTc initial ≥ 450 ms (sauf si ce QTc ≥ 450 ms était dû à un bloc de branche pré-existant) ou ayant des antécédents de syndrome du QT long ou de maladie cardiovasculaire non contrôlée ou significative.

Parmi les 123 patients atteints de cholangiocarcinome et traités par ivosidenib dans l'essai clinique (étude AG120-C-005), 2 % ont présenté un allongement de l'intervalle QTc au-delà de 500 ms et 5 % ont présenté un allongement du QTc de plus de 60 ms par rapport à la valeur initiale. L'essai clinique excluait les patients présentant un intervalle QT corrigé de la fréquence cardiaque (à l'aide de la formule de Fridericia) (QTcF) ≥ 450 ms ou d'autres facteurs augmentant le risque d'allongement du QT ou d'événements arythmiques (par ex. insuffisance cardiaque, hypokaliémie, antécédents familiaux de syndrome du QT long).

L'administration concomitante d'ivosidenib avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc (par ex, médicaments anti-arythmiques, fluoroquinolones, triazolés antifongiques, antagonistes des récepteurs 5-HT₃) et des inhibiteurs du CYP3A4 peut augmenter le risque d'allongement de l'intervalle QTc [voir rubrique 4.5, rubrique 5.1]. Surveiller les ECG et les taux d'électrolytes [voir rubrique 4.2].

Chez les patients présentant un syndrome congénital du QTc long, une insuffisance cardiaque congestive, des anomalies des taux d'électrolytes, ou chez ceux qui prennent des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc, une surveillance plus fréquente peut être nécessaire.

Si l'intervalle QTc atteint un niveau compris entre 480 ms et 500 ms, suspendre l'administration d'ivosidenib. Si le QTc dépasse les 500 ms, suspendre l'administration et réduire la dose d'ivosidenib. Cesser définitivement le traitement par ivosidenib chez les patients qui présentent un allongement de l'intervalle QTc avec signes ou symptômes d'arythmie mettant en cause le pronostic vital [voir rubrique 4.2].

Syndrome de Guillain-Barré

Un syndrome de Guillain-Barré est survenu chez < 1 % (2/258) des patients traités par ivosidenib lors de l'étude clinique (AG120-C-001).

Surveiller les patients lors de l'administration d'ivosidenib afin de détecter toute apparition de nouveaux signes ou symptômes de neuropathie motrice et/ou sensorielle tels qu'une faiblesse unilatérale ou bilatérale, des altérations sensorielles, des paresthésies ou des difficultés respiratoires. Cesser définitivement le traitement par ivosidenib chez les patients diagnostiqués d'un syndrome de Guillain-Barré [voir rubrique 4.2].

Intolérance au lactose

L'ivosidenib contient du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'une intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou de malabsorption du glucose et du galactose doivent éviter ce médicament.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effets des autres médicaments sur l'ivosidenib

Inducteurs puissants du CYP3A4	
Impact clinique	<ul style="list-style-type: none"> La co-administration d'ivosidenib avec des inducteurs puissants du CYP3A4 entraîne une diminution de la concentration plasmatique d'ivosidenib.
Prévention ou prise en charge	<ul style="list-style-type: none"> La co-administration d'inducteurs puissants du CYP3A4 avec ivosidenib est contre-indiquée.
Inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4	
Impact clinique	<ul style="list-style-type: none"> La co-administration d'ivosidenib avec des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 entraîne une hausse de la concentration plasmatique d'ivosidenib. La hausse de la concentration plasmatique d'ivosidenib peut augmenter le risque d'allongement de l'intervalle QTc.
Prévention ou prise en charge	<ul style="list-style-type: none"> Envisager des traitements alternatifs qui ne sont pas des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 pendant le traitement par ivosidenib. Si la co-administration d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 ne peut être évitée, réduire la dose de ivosidenib à 250 mg une fois par jour. Surveiller les patients afin de détecter toute augmentation du risque d'allongement de l'intervalle QTc.
Médicaments allongeant l'intervalle QTc	
Impact clinique	<ul style="list-style-type: none"> La co-administration d'ivosidenib avec des médicaments allongeant l'intervalle QTc peut augmenter le risque d'allongement de l'intervalle QTc.
Prévention ou prise en charge	<ul style="list-style-type: none"> Éviter la co-administration de médicaments allongeant l'intervalle QTc avec ivosidenib ou les remplacer par d'autres traitements. Si la co-administration d'un médicament allongeant l'intervalle QTc ne peut être évitée, surveiller les patients afin de détecter toute augmentation du risque d'allongement de l'intervalle QTc.

Effets de l'ivosidenib sur les autres médicaments

L'ivosidenib induit le CYP3A4 et peut induire le CYP2C9. La co-administration fait baisser les concentrations de médicaments qui sont des substrats sensibles du CYP3A4 et peut faire baisser les concentrations de médicaments qui sont des substrats sensibles du CYP2C9 [voir rubrique 5.2]. Utiliser d'autres traitements qui ne sont pas des substrats sensibles du CYP3A4 et du CYP2C9 lors du traitement par ivosidenib. Ne pas administrer ivosidenib avec de l'itraconazole ou du kétoconazole (substrats du CYP3A4) : une perte de leur efficacité antifongique est prévisible. La co-administration d'ivosidenib peut faire baisser les concentrations de contraceptifs hormonaux ; envisager des moyens de contraception alternatifs chez les patientes recevant ivosidenib. Si la co-administration d'ivosidenib avec des substrats sensibles du CYP3A4 ou CYP2C9 ne peut être évitée, surveiller les patients afin de détecter toute perte de l'effet thérapeutique de ces médicaments. La co-administration d'ivosidenib avec des inducteurs puissants du CYP3A4 est contre-indiquée.

PUT accès compassionnel IVOSIDENIB (LAM R/R et CCA)

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

Il n'existe pas de données adéquates sur l'effet de l'ivosidenib sur la fertilité.

Résumé des risques

Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée sur l'ivosidenib. L'ivosidenib ne s'est pas avéré mutagène lors d'un essai in vitro de mutation réverse sur bactéries (Ames). L'ivosidenib ne s'est pas avéré clastogène lors d'un test in vitro du micronoyau sur des lymphocytes humains, ni lors d'un test in vivo du micronoyau sur la moelle osseuse de rat. Aucune étude de fertilité chez l'animal n'a été menée sur l'ivosidenib. Lors d'études de toxicité à doses répétées pour des périodes maximales de 90 jours avec administration d'ivosidenib deux fois par jour par voie orale chez le rat, une atrophie de l'utérus a été observée chez les femelles à des niveaux de dose non tolérés.

Grossesse

Il n'existe pas de données adéquates sur l'utilisation d'ivosidenib chez la femme enceinte ni sur l'effet de l'ivosidenib sur la fertilité. Les femmes ayant un risque de débuter une grossesse doivent utiliser une contraception efficace pendant la prise d'ivosidenib et pendant au moins un mois après la dernière prise d'ivosidenib.

Résumé des risques

D'après les études de toxicité fœtale et embryonnaire chez l'animal, ivosidenib peut avoir des effets nocifs sur le fœtus en cas d'administration chez la femme enceinte. Il n'existe aucune donnée disponible sur l'usage d'ivosidenib chez la femme enceinte qui permettrait de renseigner le risque de malformations congénitales majeures et de fausses couches liées au médicament. Lors des études de toxicité fœtale et embryonnaire chez l'animal, l'administration d'ivosidenib par voie orale à des rates et à des lapines gestantes pendant l'organogénèse a été associée à une mortalité embryo-fœtale et à des altérations de la croissance à partir de 2 fois l'exposition clinique à l'état d'équilibre calculée d'après l'aire sous la courbe (ASC) à la dose humaine recommandée. Si ce médicament est pris au cours d'une grossesse, ou si la patiente devient enceinte pendant son traitement avec ce médicament, la patiente doit être avertie du risque potentiel pour le fœtus. Le risque de base des malformations congénitales majeures et des fausses couches pour la population indiquée est inconnu. Des issues de grossesse indésirables se produisent indépendamment de l'état de santé de la mère ou de sa prise de médicaments. Dans la population générale aux États-Unis, le risque de base des malformations congénitales majeures et des fausses couches est, respectivement, de 2 % à 4 % et de 15 % à 20 % parmi les grossesses cliniquement confirmées.

Données chez l'animal

L'administration d'ivosidenib à des rates gestantes à la dose de 500 mg/kg/jour au cours de l'organogénèse (du 6e au 17e jour de gestation) a été associée à des effets embryo-fœtaux indésirables, notamment à une diminution du poids du fœtus et à des variations squelettiques. Ces effets sont survenus chez le rat à environ 2 fois l'exposition humaine à la dose recommandée de 500 mg par jour. Chez des lapines gestantes traitées au cours de l'organogénèse (du 7e au 20e jour de gestation), l'ivosidenib s'est révélé toxique pour la mère aux doses de 180 mg/kg/jour (exposition égale à environ 3,9 fois l'exposition humaine à la dose recommandée de 500 mg par jour) et a provoqué des avortements spontanés ainsi qu'une diminution du poids du fœtus, des variations squelettiques et viscérales.

Allaitement

Il n'existe pas de données sur la présence d'ivosidenib ou de ses métabolites dans le lait humain.

Résumé des risques

Il n'existe aucune donnée concernant la présence de l'ivosidenib ou de ses métabolites dans le lait maternel humain, ses effets sur le nourrisson allaité ou ses effets sur la production de lait. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait humain et en raison du risque potentiel d'effets indésirables chez le nourrisson allaité, il doit être conseillé aux patientes de ne pas allaiter pendant leur traitement par ivosidenib et pendant au moins 1 mois après leur dernière dose.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'ivosidenib n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables cliniquement significatifs suivants sont décrits dans la rubrique 4.4 :

- Syndrome de différenciation dans la leucémie aiguë myéloïde
- Allongement de l'intervalle QTc
- Syndrome de Guillain-Barré

Les essais cliniques étant menés dans des conditions extrêmement variables, les taux d'effets indésirables observés lors des essais cliniques sur un médicament ne sont pas directement comparables à ceux observés dans les essais cliniques d'un autre médicament et peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique.

Leucémie aiguë myéloïde

La sécurité d'ivosidenib administré en monothérapie à la dose de 500 mg par jour a été évaluée chez 213 patients atteints de leucémie aiguë myéloïde dans l'étude AG120-C-001 - NCT02074839 [voir rubrique 5.1]. L'âge médian des patients traités par ivosidenib était de 68 ans (intervalle : 18 à 87) dont 68 % avaient un âge \geq 65 ans, 51 % d'hommes, 66 % de patients blancs, 6 % de patients noirs ou afro-américains, 3 % patients d'origine asiatiques, 0,5 % de patients natifs d'Hawaï ou autres îles du Pacifique, 0,5 % de patients amérindiens ou natifs de l'Alaska et 24 % patients d'origine ethnique autre/inconnue. Parmi les 213 patients ayant reçu ivosidenib, 37 % y ont été exposés pendant 6 mois ou plus et 14 % y ont été exposés pendant 12 mois ou plus. Les effets indésirables les plus fréquents, incluant les résultats d'analyse anormaux chez \geq 20 % des 213 patients ayant reçu ivosidenib, étaient les suivants : diminution du taux d'hémoglobine, fatigue, arthralgie, diminution du calcium, diminution du sodium, leucocytose, diarrhée, diminution du magnésium, œdème, nausées, dyspnée, augmentation de l'acide urique, diminution du potassium, augmentation de la phosphatase alcaline, mucite, augmentation de l'aspartate aminotransférase, diminution de la phosphatase, allongement de l'intervalle QT à l'ECG, rash, augmentation de la créatinine, toux, diminution de l'appétit, myalgie, constipation et fièvre.

Leucémie aiguë myéloïde récidivante ou réfractaire

Le profil de sécurité d'ivosidenib en monothérapie a été étudié chez 179 adultes atteints d'une leucémie aiguë myéloïde récidivante ou réfractaire et traités à la dose de 500 mg par jour (étude AG120-C-001) [voir rubrique 5.1].

La durée d'exposition médiane à ivosidenib était de 3,9 mois (intervalle : 0,1 à 39,5 mois). Soixante-cinq patients (36 %) ont été exposés à ivosidenib pendant au moins 6 mois et 16 patients (9 %) y ont été exposés pendant au moins 1 an.

Les effets indésirables graves (\geq 5 %) sont le syndrome de différenciation (10 %), la leucocytose (10 %) et l'allongement de l'intervalle QT à l'ECG (7 %). Un cas de leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) a été signalé.

Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné une suspension de la dose sont les suivants : allongement de l'intervalle QT à l'ECG (7 %), syndrome de différenciation (3 %), leucocytose (3 %) et dyspnée (3 %). Cinq (5) des 179 patients (3 %) ont nécessité une réduction de dose en raison d'un effet indésirable. Les effets indésirables ayant entraîné une réduction de dose comprennent : allongement de l'intervalle QT à l'ECG (1 %), diarrhée (1 %), nausée (1 %), diminution de l'hémoglobine (1 %) et augmentation des transaminases (1 %). Les effets indésirables ayant entraîné une cessation définitive du traitement comprennent syndrome de Guillain-Barré (1 %), rash (1 %), stomatite (1 %) et augmentation de la créatinine (1 %).

Les effets indésirables les plus fréquents signalés lors de l'essai sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Effets indésirables signalés chez $\geq 10\%$ (tous grades confondus) ou chez $\geq 5\%$ (grade ≥ 3) des patients atteints de leucémie aiguë myéloïde récidivante ou réfractaire

Système Organe/Classe Effet indésirable	Ivosidenib (500 mg par jour) N = 179	
	Tous grades confondus n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fatigue ¹	69 (39)	6 (3)
Œdème ²	57 (32)	2 (1)
Fièvre	41 (23)	2 (1)
Douleur thoracique ³	29 (16)	5 (3)
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Leucocytose ⁴	68 (38)	15 (8)
Syndrome de différenciation ⁵	34 (19)	23 (13)
Affections musculo-squelettiques et systémiques		
Arthralgie ⁶	64 (36)	8 (4)
Myalgie ⁷	33 (18)	1 (1)
Affections gastro-intestinales		
Diarrhée	60 (34)	4 (2)
Nausée	56 (31)	1 (1)
Mucite ⁸	51 (28)	6 (3)
Constipation	35 (20)	1 (1)
Vomissement ⁹	32 (18)	2 (1)
Douleur abdominale ¹⁰	29 (16)	2 (1)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Dyspnée ¹¹	59 (33)	16 (9)
Toux ¹²	40 (22)	1 (< 1)
Épanchement pleural	23 (13)	5 (3)
Investigations		
Allongement de l'intervalle QT à l'ECG	46 (26)	18 (10)
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés		
Rash ¹³	46 (26)	4 (2)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Appétit diminué	33 (18)	3 (2)
Syndrome de lyse tumorale	14 (8)	11 (6)
Affections du système nerveux		
Céphalée	28 (16)	0
Neuropathie ¹⁴	21 (12)	2 (1)
Affections vasculaires		
Hypotension ¹⁵	22 (12)	7 (4)

1 Terme générique regroupant asthénie et fatigue.

2 Terme générique regroupant œdème périphérique, œdème, surcharge liquidienne, rétention liquidienne et œdème facial

3 Terme générique regroupant angor, douleur thoracique, gêne thoracique et douleur thoracique non -cardiaque

4 Terme générique regroupant leucocytose, hyperleucocytose et augmentation de la numération des globules blancs.

5 Le syndrome de différenciation peut être associé à d'autres événements fréquemment signalés tels qu'œdème périphérique, leucocytose, fièvre, dyspnée, épanchement pleural, hypotension, hypoxie, œdème pulmonaire, pneumonie, épanchement péricardique, rash, surcharge liquidienne, syndrome de lyse tumorale et hausse du taux de créatinine.

6 Terme générique regroupant arthralgie, dorsalgie, raideur musculosquelettique, cervicalgie et extrémités douloureuses

7 Terme générique regroupant myalgie, faiblesse musculaire, douleur musculosquelettique, douleur musculosquelettique du thorax, gêne musculosquelettique et myalgie intercostale.

8 Terme générique regroupant ulcère aphteux, douleur œsophagienne, œsophagite, douleur gingivale, gingivite, ulcération buccale, inflammation muqueuse, douleur buccale, douleur oropharyngée, proctalgie et stomatite.

9 Terme générique regroupant vomissement et efforts de vomissement

10 Terme générique regroupant douleur abdominale, douleur abdominale haute, gêne abdominale et abdomen sensible

11 Terme générique regroupant dyspnée, insuffisance respiratoire, hypoxie et dyspnée à l'effort.

12 Terme générique regroupant toux, toux productive et syndrome de toux d'origine des voies aériennes supérieures.

13 Terme générique regroupant dermatite acnéiforme, dermatite, rash, rash maculopapuleux, urticaire, rash érythémateux, rash maculeux, rash prurigineux, rash généralisé, rash papuleux, exfoliation cutanée et ulcère cutané.

14 Terme générique regroupant ataxie, sensation de brûlure, trouble de la démarche, syndrome de Guillain-Barré, neuropathie périphérique, paresthésie, neuropathie périphérique sensitive, neuropathie motrice périphérique et trouble sensoriel.

15 Terme générique regroupant hypotension et hypotension orthostatique

Les modifications de certains résultats d'analyse après la visite initiale observées chez les patients atteints d'une leucémie aiguë myéloïde récidivante ou réfractaire sont présentées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Résultats d'analyse anormaux nouvellement apparus ou en aggravation les plus fréquents (≥ 10 %) ou ≥ 5 % (grade ≥ 3) signalés chez les patients atteints d'une leucémie aiguë myéloïde récidivante ou réfractaire

Paramètre	Ivosidenib (500 mg par jour) N = 179	
	Tous grades confondus n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
Diminution du taux d'hémoglobine	108 (60)	83 (46)
Diminution du sodium	69 (39)	8 (4)
Diminution du magnésium	68 (38)	0
Augmentation de l'acide urique	57 (32)	11 (6)
Diminution du potassium	55 (31)	11 (6)
Augmentation de la phosphatase alcaline	49 (27)	1 (1)
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	49 (27)	1 (1)
Diminution du phosphate	45 (25)	15 (8)
Augmentation de la créatinine	42 (23)	2 (1)
Augmentation de l'alanine aminotransférase	26 (15)	2 (1)
Augmentation de la bilirubine	28 (16)	1 (1)

Une anomalie des résultats d'analyse est définie comme l'apparition ou l'aggravation d'une anomalie d'au moins un grade par rapport à la valeur initiale, ou si la valeur initiale est inconnue.

Cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique

Le profil de sécurité d'ivosidenib a été étudié chez les patients atteints de cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique et précédemment traité dans l'étude AG120-C-005 - NCT02989857) [voir rubrique 5.1]. Les patients ont reçu au moins une dose soit d'ivosidenib à la dose de 500 mg par jour (n=123) soit un placebo (n=59). La durée d'exposition médiane à ivosidenib était de 2,8 mois (intervalle : 0,1 à 34,4 mois).

Des effets indésirables graves sont survenus chez 34% des patients recevant ivosidenib. Les effets indésirables graves signalés chez ≥ 2 % des patients dans le groupe recevant ivosidenib sont pneumonie, ascite, hyperbilirubinémie et ictère cholestatique. Les effets indésirables ayant entraîné un décès sont survenus chez 4.9% des patients recevant ivosidenib, comprenant sepsis (1.6%) et pneumonie, obstruction intestinale, embolie pulmonaire et encéphalopathie hépatique (0.8% chacun).

Un arrêt définitif d'ivosidenib a été observé pour 7% des patients. L'effet indésirable le plus fréquent ayant entraîné l'arrêt définitif d'ivosidenib a été l'insuffisance rénale aiguë.

Une interruption de dose due à des effets indésirables a été observée chez 29% des patients recevant ivosidenib. Les effets indésirables les plus fréquents ($>2\%$) ayant entraîné l'interruption de la dose dans le groupe recevant ivosidenib sont : hyperbilirubinémie, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, ascite et fatigue. Une réduction de dose en raison d'un effet indésirable a été observé pour 4.1% des patients recevant ivosidenib. Les effets indésirables ayant entraîné une réduction de dose comprennent allongement de l'intervalle QTc à l'ECG (3.3 %) et neuropathie périphérique (0.8 %).

Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 15 %), sont les suivants : fatigue, nausée, douleur abdominale, diarrhée, toux, perte d'appétit, ascite et vomissement, anémie et rash. Les effets indésirables signalés lors de l'essai (étude AG120-C-005) sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Effets indésirables signalés chez $\geq 10\%$ dans l'étude AG120-C-005.

Système Organe/Classe Effet indésirable	Ivosidenib (500 mg par jour) N = 123		Placebo N = 59	
	Tous grades confondus n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	Tous grades confondus n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue ¹	53 (43)	4 (3)	18 (31)	3 (5)
Affections gastro-intestinales				
Nausée	51 (41)	3 (2)	17 (29)	1 (2)
Diarrhée	43 (35)	0	10 (17)	0
Douleur abdominale ²	43 (35)	3 (2)	13 (22)	2 (3)
Ascite	28 (23)	11 (9)	9 (15)	4 (7)
Vomissement ³	28 (23)	3 (2)	12 (20)	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Toux ⁴	33 (27)	0	5 (9)	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Appétit diminué	30 (24)	2 (2)	11 (19)	0
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Anémie	22 (18)	8 (7)	3 (5)	0
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés				
Rash ⁵	19 (15)	1 (1)	4 (7)	0
Affections du système nerveux				
Céphalée	16 (13)	0	4 (7)	0
Neuropathie périphérique ⁶	13 (11)	0	0	0
Investigations				
Allongement de l'intervalle QT à l'ECG	12 (10)	2 (2)	2 (3)	0

¹ Terme générique regroupant asthénie et fatigue.

² Terme générique regroupant douleur abdominale, douleur abdominale haute, gêne abdominale, douleur abdominale basse, gêne épigastrique, abdomen sensible et douleur gastro-intestinale

³ Terme générique regroupant vomissement et efforts de vomissement.

⁴ Terme générique regroupant toux et toux productive.

⁵ Terme générique regroupant rash, rash maculo-papuleux, érythème, rash maculeux, dermatite exfoliative généralisée, éruption d'origine médicamenteuse et hypersensibilité médicamenteuse.

⁶ Terme générique regroupant neuropathie périphérique, neuropathie périphérique sensitive et paresthésie.

Les modifications de certains résultats d'analyse après la visite initiale observées chez les patients atteints d'un cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique sont présentées dans le tableau 5.

Tableau 5 : Résultats d'analyse anormaux les plus fréquents ($\geq 10\%$) dans l'étude AG120-C-005

Paramètre	Ivosidenib (500 mg par jour) N = 123		Placebo N = 59	
	Tous grades confondus n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	Tous grades confondus n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	41 (34)	5 (4)	14 (24)	1 (2)
Augmentation de la bilirubine	36 (30)	15 (13)	11 (19)	2 (3)
Diminution de l'hémoglobine	48 (40)	8 (7)	14 (25)	0

Une anomalie des résultats d'analyse est définie comme l'apparition ou l'aggravation d'une anomalie d'au moins un grade par rapport à la valeur initiale, ou si la valeur initiale est inconnue.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

En cas de surdosage, la toxicité est susceptible de se manifester par une exacerbation des effets indésirables associés à l'ivosidenib. Les patients doivent être étroitement surveillés et recevoir des soins de support appropriés. Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage d'ivosidenib.

L'expérience au-dessus de la dose recommandée de 500 mg d'ivosidenib une fois par jour est limitée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, autres agents antinéoplasiques code ATC : L01XX62.

Mécanisme d'action

L'ivosidenib est un inhibiteur de petites molécules qui cible l'enzyme isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1) mutante. Dans la leucémie aiguë myéloïde, les mutations IDH1 sensibles sont définies comme des mutations entraînant une augmentation des taux de 2-hydroxyglutarate (2-HG) dans les cellules leucémiques et pour lesquelles une efficacité est attendue en raison de 1) rémissions cliniquement significatives avec la dose recommandée d'ivosidenib et/ou 2) une inhibition de l'activité enzymatique IDH1 mutante lorsque les concentrations d'ivosidenib sont maintenues à la posologie recommandée conformément aux méthodes validées. Parmi ces mutations, les plus fréquentes sont les substitutions R132H et R132C.

Il a été démontré que l'ivosidenib inhibait certains mutants IDH1-R132 à des concentrations bien plus faibles que l'IDH1 de type sauvage *in vitro*. Dans des modèles murins de xéno greffe de leucémie aiguë myéloïde avec mutation IDH1, l'inhibition de l'enzyme IDH1 mutante par l'ivosidenib a entraîné une diminution des taux de 2-HG et a induit une différenciation des cellules myéloïdes *in vitro* et *in vivo*. Dans les prélèvements sanguins de patients atteints de leucémie aiguë myéloïde avec IDH1 mutée, l'ivosidenib a entraîné une diminution des taux de 2-HG *ex-vivo*, une diminution du nombre de blastes et une augmentation des pourcentages de cellules myéloïdes matures.

Dans des modèles murins de xéno greffe de cholangiocarcinome intra-hépatique d'origine humaine avec mutation IDH1, l'ivosidenib a conduit à une diminution des taux de 2-HG.

Effets pharmacodynamiques

Il a été observé que l'administration de plusieurs doses d'ivosidenib à 500 mg par jour faisait baisser les concentrations plasmatiques de 2-HG chez les patients atteints d'hémopathies malignes et de cholangiocarcinome jusqu'à des niveaux semblables aux valeurs initiales observées chez des sujets sains. Les concentrations de 2-HG dans la moelle osseuse de patients atteints d'hémopathies malignes et dans les biopsies tumorales de patients atteints de cholangiocarcinome sont réduites en moyenne [coefficient de variation (%CV)] de 93.1% (11.1%) et de 82.2% (32.4%) respectivement.

Électrophysiologie cardiaque

Un allongement moyen de l'intervalle QTc de 17 ms (borne supérieure de l'IC : 20 ms) a été observé après l'administration d'une dose de 500 mg par jour d'ivosidenib chez des patients atteints d'une leucémie aiguë myéloïde nouvellement diagnostiquée ou d'une leucémie aiguë myéloïde récidivante ou réfractaire. L'augmentation de l'intervalle QTc est dépendant des concentrations (voir rubrique 4.4). Un allongement moyen similaire de l'intervalle QTc de 17 ms a été observé après l'administration d'une dose de 500 mg par jour d'ivosidenib, chez des patients ayant une tumeur solide, comprenant des patients atteints de cholangiocarcinome. Il est attendu que la co-administration avec des inhibiteurs du CYP3A modérés ou puissants augmentera encore l'allongement de l'intervalle QTc par rapport à la valeur initiale [voir rubrique 4.4].

Efficacité et sécurité clinique

Leucémie aiguë myéloïde récidivante ou réfractaire

L'efficacité d'ivosidenib a été évaluée lors d'un essai clinique multicentrique ouvert à groupe unique (étude AG120-C-001, NCT02074839) portant sur 174 patients adultes atteints d'une leucémie aiguë myéloïde récidivante ou réfractaire avec mutation IDH1. Les mutations IDH1 ont été identifiées à l'aide d'un test diagnostique local ou centralisé, puis confirmées rétrospectivement à l'aide du test « RealTime™ IDH1 » d'Abbott. Ivosidenib a été administré par voie orale à la dose initiale de 500 mg par jour jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou une transplantation de cellules-souches hématopoïétiques. Vingt-et-un (21) des 174 patients (12 %) ont eu une transplantation de cellules souches après avoir été traités par ivosidenib.

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie initiales sont présentées le tableau 6.

Tableau 6 : Données démographiques et caractéristiques de la maladie initiales chez les patients atteints d'une leucémie aiguë myéloïde récidivante ou réfractaire (étude AG120-C-001)

Données démographiques et caractéristiques de la maladie	Ivosidenib (500 mg par jour) N = 174
Données démographiques	
Âge (ans) médian (mini, maxi)	67 (18, 87)
Tranches d'âge, n (%)	
< 65 ans	63 (36)
≥ 65 ans à < 75 ans	71 (41)
≥ 75 ans	40 (23)
Sexe, n (%)	
Hommes	88 (51)
Femmes	86 (49)
Origine ethnique, n (%)	
Blancs	108 (62)
Noirs ou Afro-Américains	10 (6)
Asiatiques	6 (3)
Natifs d'Hawaï/autres îles du Pacifique	1 (1)
Origine ethnique autre/inconnue	49 (28)
Caractéristiques de la maladie	
Indice de performance ECOG, n (%)	
0	36 (21)
1	97 (56)
2	39 (22)
3	2 (1)
Mutation de l'IDH1, n (%)¹	
R132C	102 (59)
R132H	43 (25)
R132G	12 (7)
R132S	10 (6)
R132L	7 (4)
Risque cytogénétique, n (%)	
Intermédiaire	104 (60)
Faible	47 (27)
Manquant/inconnu	23 (13)
Type de récidence	
Réfractaire primaire	64 (37)
Récidence réfractaire	45 (26)
Récidence non traitée	65 (37)
Nombre de récurrences	
0	64 (37)
1	83 (48)
2	21 (12)
≥ 3	6 (3)
Transplantation de cellules souches antérieure pour une LAM, n (%)	40 (23)
Dépendant de transfusions avant l'étude², n (%)	110 (63)
Nombre médian de traitements antérieurs (min, max)	2 (1, 6)

Données démographiques et caractéristiques de la maladie	Ivosidenib (500 mg par jour) N = 174
Type de LAM, n (%)	
LAM <i>de novo</i>	116 (67)
LAM secondaire	58 (33)

Indice de performance ECOG : Indice de performance selon l'Eastern Cooperative Oncology Group.

¹ A l'aide de résultats confirmatoires du test RealTime IDH1 d'Abbott.

² Les patients sont définis comme « dépendants aux transfusions avant l'étude » s'ils avaient reçu une transfusion dans les 56 jours précédant la première administration d'ivosidenib.

L'efficacité a été établie d'après le taux de rémission complète (RC) et de rémission complète avec récupération hématologique partielle (RCh), la durée de la RC+RCh et le taux de passage de la dépendance aux transfusions à l'indépendance aux transfusions. Les résultats d'efficacité sont présentés le tableau 7. La période de suivi médiane est de 8,3 mois (intervalle : 0,2 à 39,5 mois) et la durée de traitement médiane est de 4,1 mois (intervalle : 0,1 à 39,5 mois).

Tableau 7 : Résultats d'efficacité chez les patients atteints de leucémie aiguë myéloïde récidivante ou réfractaire (étude AG120-C-001)

Critère d'évaluation	Ivosidenib (500 mg par jour) N = 174
RC ¹ n (%)	43 (24,7)
IC à 95 %	(18,5;31,8)
DRC médiane ² (mois)	10,1
IC à 95 %	(6,5;22,2)
RCh ³ n (%)	14 (8,0)
IC à 95 %	(4,5;13,1)
DRCh médiane ² (mois)	3,6
IC à 95 %	(1,5;5)
RC+RCh ⁴ n (%)	57 (32,8)
IC à 95 %	(25,8;40,3)
DRC+RCh médianes ² (mois)	8,2
IC à 95 %	(5,6;12)

IC : intervalle de confiance

¹ La RC (rémission complète) est définie comme < 5 % de blastes dans la moelle osseuse, aucun signe de la maladie et rétablissement complet des numérations globulaires du sang périphérique (plaquettes > 100 000/μL et du nombre absolu de neutrophiles [NAN] > 1 000/μL).

² La DRC (durée de la RC), la DRCh (durée de la RCh) et la DRC+RCh (durée de la RC+RCh) sont définies, respectivement, comme le temps écoulé entre la première réponse de RC, de RCh ou de CR/RCh et la récurrence ou le décès, selon le premier de ces événements.

³ La RCh (rémission complète avec récupération hématologique partielle) est définie comme < 5 % de blastes dans la moelle osseuse, aucun signe de la maladie et récupération partielle des numérations globulaires du sang périphérique (plaquettes > 50 000/μL et NAN > 500/μL).

⁴ Le taux de RC+RCh apparaît comme étant cohérent parmi toutes les données démographiques et les caractéristiques de la maladie initiales, à l'exception du nombre de schémas thérapeutiques antérieurs.

Pour les patients ayant obtenu une RC ou une RCh, le temps médian jusqu'à la RC ou la RCh est de 2 mois (intervalle : 0,9 à 5,6 mois). Parmi les 57 patients ayant obtenu une RC ou une RCh en tant que meilleure réponse, tous ont obtenu une première réponse de RC ou de RCh dans les 6 mois suivant l'initiation du traitement par ivosidenib.

Parmi les 110 patients qui étaient dépendants de transfusions de globules rouges (GR) et/ou de plaquettes avant l'étude, 41 (37,3%) sont devenus indépendants des transfusions de GR/plaquettes au cours d'une période de 56 jours après la valeur initiale. Sur les 64 patients qui étaient indépendants à la fois des transfusions de GR et de plaquettes avant l'étude, 38 (59,4%) le sont restés au cours d'une période de 56 jours après la valeur initiale.

Cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique

L'efficacité d'ivosidenib a été évaluée lors d'un essai clinique randomisé (2 :1), multicentrique, contrôlé par placebo, à double insu (étude AG120-C-005, NCT02989857) portant sur 185 patients adultes atteints de cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique avec mutation IDH1 dont la maladie avait progressé et ayant reçu antérieurement au moins 1 mais pas plus de 2 lignes de traitements. Les patients ont été randomisés pour recevoir soit ivosidenib en commençant à la dose de 500 mg par voie orale une fois par jour, soit un placebo administré dans les mêmes conditions, jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Les patients éligibles randomisés dans le groupe placebo ont été

PUT accès compassionnel IVOSIDENIB (LAM R/R et CCA)

autorisés à passer sous traitement par ivosidenib (« cross-over ») après une progression de la maladie documentée radiologiquement. Les mutations IDH1 ont été identifiées à l'aide d'analyses diagnostiques centralisées et confirmées rétrospectivement.

Les données démographiques et les caractéristiques initiales de la maladie sont présentées dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Données démographiques et caractéristiques basales de la maladie chez les patients atteints d'un cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique

Données démographiques et caractéristiques de la maladie	Ivosidenib (500 mg par jour) N = 124	Placebo N = 61
Données démographiques		
Âge (ans) médian (mini, maxi)	61 (33, 80)	63 (40, 83)
Âge, n (%)		
< 65 ans	78 (63)	36 (59)
≥ 65 ans	46 (37)	25 (41)
Sexe, n (%)		
Hommes	44 (35)	24 (39)
Femmes	80 (65)	37 (61)
Origine ethnique, n (%)		
Blancs	70 (56)	35 (57)
Noirs ou Afro-Américains	1 (1)	1 (2)
Asiatiques	15 (12)	8 (13)
Natifs d'Hawaï / autres îles du Pacifique	1 (1)	0
Amérindiens ou natifs de l'Alaska	1 (1)	0
Origine ethnique autre/inconnue	36 (29)	17 (28)
Caractéristiques de la maladie		
Lignes de traitement antérieures, n (%)		
1 ligne	66 (53)	33 (54)
2 lignes	58 (47)	28 (46)
Indice de performance ECOG, n (%)		
0	49 (39)	19 (31)
1	74 (60)	41 (67)
2	0	1 (2)
3	1 (1)	0
Mutation de l'IDH1, n (%)¹		
R132C	84 (68)	45 (74)
R132L	21 (17)	7 (11)
R132G	17 (14)	6 (10)
R132S	2 (2)	1 (2)
R132H 0 2 (3)	0	2 (3)
Type de cholangiocarcinome lors du diagnostic initial, n (%)		
Intrahépatique	111 (90)	58 (95)
Extrahépatique	1 (1)	1 (2)
Périhilaire	4 (3)	0
Inconnu	8 (6)	2 (3)
Étendue initiale de la maladie		
Locale/régionale	9 (7)	5 (8)
Métastatique	115 (93)	56 (92)
Cirrhose du foie sous-jacente à la sélection, n (%)		
Oui	6 (5)	3 (5)
Non	118 (95)	58 (95)
Présence d'une endoprothèse biliaire à la sélection		
Oui	14 (11)	7 (12)
Non	110 (89)	54 (88)
Présence d'une ascite à la sélection		
Oui	34 (27)	13 (21)
Non	90 (73)	48 (78)

Indice de performance ECOG : Indice de performance selon l'Eastern Cooperative Oncology Group.

¹ D'après des analyses biologiques centralisées effectuées à l'aide du test de l'essai clinique.

L'efficacité a été établie par la survie sans progression (SSP) évaluée par le centre radiologique indépendant (IRC) selon les critères RECIST v1.1, définie comme le temps écoulé de la randomisation jusqu'à la progression de la maladie ou au décès, toutes causes confondues. L'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de la SSP selon l'évaluation de l'IRC (Tableau 9 et Figure 1). Les taux de SSP à 6 mois et 12 mois sont respectivement de 32 % et de 21,9 % pour les patients ayant reçu ivosidenib, et sont non estimables pour le groupe placebo étant donné qu'aucun des patients sous placebo n'a présenté une SSP de 6 mois ou plus à la date limite de recueil des données. Les résultats de l'analyse de la SSP fondés sur l'évaluation de l'IRC sont en cohérence avec l'évaluation de l'investigateur. Le bénéfice sur la SSP a été observé de façon cohérente dans les sous-groupes définis par la stratification de la randomisation (1 ou plus d'1 ligne de traitement antérieure).

Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 9. La durée de traitement médiane est de 2,8 mois (intervalle : 0,1 à 34,4 mois) pour les patients recevant ivosidenib et de 1,6 mois (intervalle : 0 à 6,9 mois) pour ceux recevant le placebo.

Tableau 9 : Résultats d'efficacité chez les patients atteints de cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique

Critère d'évaluation	Ivosidenib (500 mg par jour)	Placebo
Survie sans progression selon l'évaluation de l'IRC	N = 124	N = 61
Événements, n (%)	76 (61)	50 (82)
Progression de la maladie	64 (52)	44 (72)
Décès	12 (10)	6 (10)
SSP médiane, mois (IC à 95 %)	2,7 (1,6;4,2)	1,4 (1,4;1,6)
Hazard ratio (IC à 95 %)¹	0,37 (0,25;0,54)	
Valeur p²	< 0,0001	
Survie globale³	N = 126	N = 61
Décès, n (%)	100 (79)	50 (82)
SG médiane (mois, IC à 95 %)	10,3 (7,8;12,4)	7,5 (4,8;11,1)
Hazard ratio (IC à 95 %)¹	0,79 (0,56;1,12)	
Valeur p²	0,093	

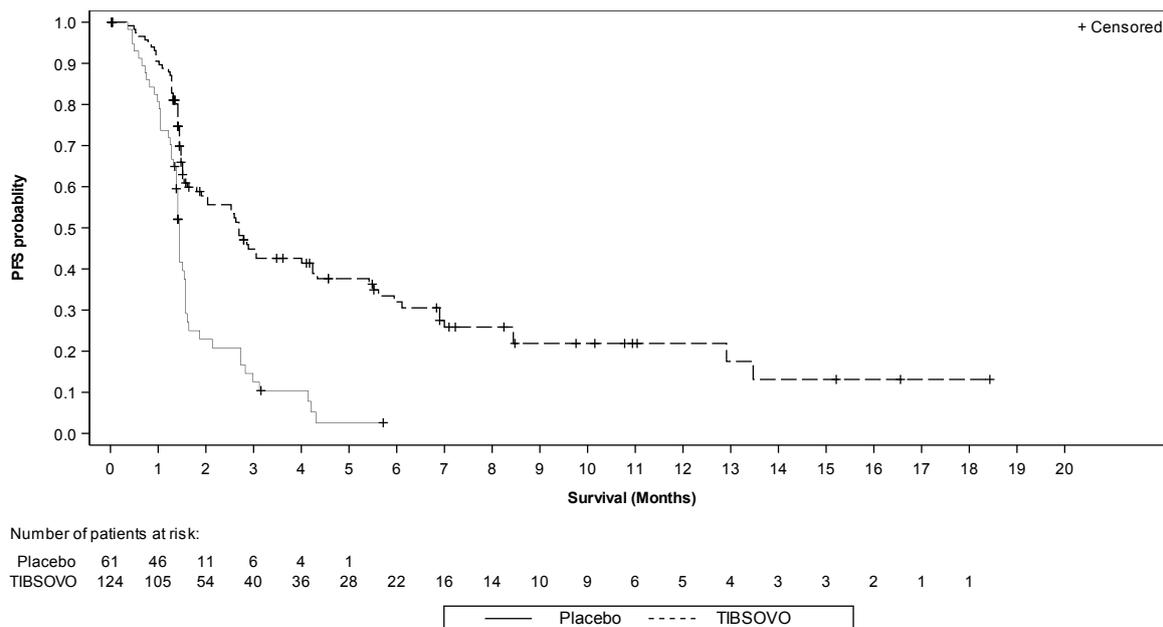
IRC : Independent Review Committee [Comité de revue indépendant] ; CI : intervalle de confiance

¹Le hazard ratio est calculé à partir d'un modèle de régression de Cox stratifié. Le facteur de stratification est le nombre de lignes de traitement antérieures au moment de la randomisation.

²La valeur p est calculée à partir d'un test Mantel-Haenzel [test logarithmique par rangs] stratifié unilatéral. Le facteur de stratification est le nombre de lignes de traitement antérieures au moment de la randomisation.

³Les résultats de survie globale (SG) sont fondés sur l'analyse finale de la SG (après 150 décès) effectuée 16 mois après l'analyse finale de la SSP. Lors de l'analyse de la SG, 70 % des patients randomisés pour recevoir le placebo étaient passés sous traitement par ivosidenib (« cross-over ») après une progression de la maladie confirmée radiologiquement.

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression (évaluation selon les critères de l'IRC)



+Censored	+ : Données censurées
PFS probability	Probabilité de SSP
Survival (Months)	Survie (mois)
Number of patients at risk	Nombre de patients à risque

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques suivants de l'ivosidenib ont été observés après l'administration d'ivosidenib à la dose de 500 mg en dose unique ou en dose quotidienne (à l'état d'équilibre), sauf mention contraire. La pharmacocinétique de l'ivosidenib à 500 mg à l'état d'équilibre est comparable entre les patients atteints d'une leucémie aiguë myéloïde nouvellement diagnostiquée, d'une leucémie aiguë myéloïde récidivante ou réfractaire ou d'un cholangiocarcinome.

Chez les patients atteints de leucémie aiguë myéloïde, la concentration plasmatique maximale moyenne (C_{max}) est de 4 503 ng/mL [% du coefficient de variation (% CV : 38)] après l'administration d'une dose unique et de 6 551 ng/mL (% CV : 44) à l'état d'équilibre. L'aire sous la courbe (ASC) concentration/temps à l'état d'équilibre est de 117 348 ng-hr/mL (% CV : 50). Chez les patients atteints de cholangiocarcinome, la C_{max} est de 4 060 ng/mL (% CV : 45) après l'administration d'une dose unique et de 4 799 ng/mL (% CV : 33) à l'état d'équilibre. L'ASC à l'état d'équilibre est de 86 382 ng-hr/mL (% CV : 34).

L'ASC et la C_{max} d'ivosidenib augmentent de 200 mg à 1 200 mg par jour (soit de 0,4 à 2,4 fois la posologie recommandée approuvée) de façon moins que proportionnelle à la dose. Les rapports d'accumulation sur une période d'un mois sont d'environ 1,9 pour l'ASC et de 1,5 pour la C_{max} chez les patients atteints de leucémie aiguë myéloïde, et d'environ 1,5 pour l'ASC et de 1,2 pour la C_{max} chez les patients atteints de cholangiocarcinome. Les taux plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteints en 14 jours.

Absorption

Le temps médian jusqu'à la C_{max} est d'environ 3 heures chez les patients atteints de leucémie aiguë myéloïde et d'environ 2 heures chez les patients atteints de cholangiocarcinome.

Effet de la nourriture : Après l'administration d'une dose unique à des sujets sains, un repas riche en graisses (environ 900 à 1 000 calories, dont 500 à 600 provenant de lipides, 250 d'origine glucidique et 150 d'origine protéique) a entraîné une augmentation de la C_{max} d'ivosidenib de 98 % (IC à 90 % : 79 % - 119 %) et de l'ASC_{inf} d'environ 25 %.

Distribution

Le volume de distribution apparent moyen de l'ivosidenib à l'état d'équilibre est de 234 L (% CV : 47) chez les patients atteints de leucémie aiguë myéloïde et de 222 L (% CV : 26) chez les patients atteints de

cholangiocarcinome. In vitro, le pourcentage de fixation aux protéines de l'ivosidenib s'échelonne de 92 à 96 %.

Biotransformation

L'ivosidenib est le composant prédominant (> 92 %) de la radioactivité totale dans le plasma. L'ivosidenib est principalement métabolisé par le CYP3A4, avec des contributions mineures de la N-désalkylation et des voies de l'hydrolyse.

Élimination

Chez les patients atteints de leucémie aiguë myéloïde, l'ivosidenib a une demi-vie d'élimination terminale de 58 h (% CV : 42) et une clairance apparente (CL/F) de 5.6 L/h (% CV : 35). Chez les patients atteints de cholangiocarcinome, l'ivosidenib a une demi-vie d'élimination terminale de 129 h (% CV : 102) et une clairance apparente (CL/F) de 6.1 L/heure (% CV : 31).

Après une administration unique par voie orale d'ivosidenib radiomarqué à des sujets sains, 77 % de l'ivosidenib sont éliminés dans les selles (67 % sous forme inchangée) et 17 % dans les urines (10 % sous forme inchangée).

Populations particulières

Aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'ivosidenib n'a été observé en fonction de l'âge (18 à 89 ans), du sexe, de l'origine ethnique (patients blancs, asiatiques, noirs ou afro-américains), du poids corporel (38 à 150 kg), de l'indice de performance ECOG [Eastern Cooperative Oncology Group] ou d'une atteinte légère ou modérée de la fonction rénale (DFGe ≥ 30 mL/min/1,73m², selon l'équation MDRD). La pharmacocinétique de l'ivosidenib chez les patients présentant une atteinte sévère de la fonction rénale (DFGe <30 mL/min/1,73m², selon l'équation MDRD) ou une atteinte de la fonction rénale nécessitant une dialyse est inconnue.

Patients présentant une déficience hépatique : Après l'administration d'une dose unique d'ivosidenib 500 mg, le rapport de la moyenne géométrique (intervalle de confiance de 90 %) de l'exposition systémique à l'ivosidenib (ASC_{0-INF}) chez les patients présentant une déficience hépatique légère (Child-Pugh A) est de 0,85 (0,62 à 1,15), et de 0,71 (0,48 à 1,05) chez ceux présentant une déficience hépatique modérée (Child-Pugh B) par rapport à celui des patients présentant une fonction hépatique normale. La pharmacocinétique de l'ivosidenib chez les patients présentant une déficience hépatique sévère (Child-Pugh C) est inconnue.

Études sur les interactions médicamenteuses

Études cliniques et approches fondées sur des modèles

Effet des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 sur l'ivosidenib

Lors d'une étude sur les interactions médicamenteuses chez le sujet sain, l'itraconazole a été utilisé en tant qu'inhibiteur puissant de l'indice de CYP3A4 afin d'évaluer l'effet de l'inhibition du CYP3A4 sur la pharmacocinétique de l'ivosidenib administré en dose unique. La co-administration de 250 mg d'ivosidenib avec l'itraconazole (200 mg d'itraconazole une fois par jour pendant 18 jours) a augmenté l'ASC de l'ivosidenib administré en dose unique jusqu'à 269 % de la valeur témoin (IC à 90 % : 245 % - 295 %), sans modification de la C_{max}. En ce qui concerne l'administration en doses répétées, il est à noter que, en raison de l'induction du métabolisme des substrats du CYP3A4 suite à l'administration d'ivosidenib en plusieurs doses, il n'est pas recommandé d'administrer aux patients de l'itraconazole (un substrat du CYP3A4) de façon concomitante avec ivosidenib [voir Effet de l'ivosidenib sur les substrats du CYP3A4].

Selon des modélisations pharmacocinétiques fondées sur la physiologie, il est anticipé que la co-administration de 500 mg d'ivosidenib avec le fluconazole, inhibiteur modéré du CYP3A4 (posologie permettant d'atteindre l'état d'équilibre), fera augmenter l'ASC de l'ivosidenib administré en dose unique jusqu'à 173 % de la valeur témoin, sans modification de la C_{max}. En ce qui concerne l'administration en doses répétées, il est anticipé que la co-administration d'ivosidenib et de fluconazole augmentera la C_{max} de l'ivosidenib à l'état d'équilibre jusqu'à 152 % de la valeur témoin, et son ASC jusqu'à 190 % de la valeur témoin [voir Rubrique 4.5].

Effet des inducteurs puissants du CYP3A4 sur l'ivosidenib

Il est anticipé que la co-administration d'ivosidenib et d'un inducteur puissant du CYP3A4 (600 mg de rifampicine une fois par jour pendant 15 jours) diminuera l'ASC de l'ivosidenib à l'état d'équilibre de 33 % [voir Rubrique 4.3 et 4.5].

Effet de l'ivosidenib sur les substrats du CYP3A4

PUT accès compassionnel IVOSIDENIB (LAM R/R et CCA)

L'ivosidenib induit le CYP3A4, y compris son propre métabolisme. Il est attendu que la co-administration de l'ivosidenib et de substrats du CYP3A4 tels que l'itraconazole diminuera l'ASC de l'itraconazole à l'état d'équilibre d'une manière cliniquement pertinente [voir Rubrique 4.5].

Effet des réducteurs d'acide gastrique sur l'ivosidenib

Les réducteurs d'acide gastrique (inhibiteurs de la pompe à protons, antihistaminiques H2, antiacides) n'affectent pas les taux de concentration d'ivosidenib.

Études in vitro

Voies métaboliques

L'ivosidenib peut induire le CYP2B6, le CYP2C8 et le CYP2C9 et peut, par conséquent, affecter la pharmacocinétique des substrats sensibles de ces enzymes [voir Rubrique 4.5].

Systèmes transporteurs de médicaments

L'ivosidenib est un substrat de la P-glycoprotéine (P-gp). L'ivosidenib n'est pas un substrat de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP) ni des transporteurs hépatiques OATP1B1 et OATP1B3.

L'ivosidenib n'inhibe pas la BCRP, l'OATP1B1, l'OATP1B3, l'OAT1 ni l'OCT2 à des concentrations cliniquement pertinentes. L'ivosidenib est un inhibiteur de l'OAT3 et de la P-gp.

5.3. Données de sécurité préclinique

Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée sur l'ivosidenib. L'ivosidenib ne s'est pas avéré mutagène lors d'un essai in vitro de mutation réverse sur bactéries (Ames). L'ivosidenib ne s'est pas avéré clastogène lors d'un test in vitro du micronoyau sur des lymphocytes humains, ni lors d'un test in vivo du micronoyau sur la moelle osseuse de rat. Aucune étude de fertilité chez l'animal n'a été menée sur l'ivosidenib. Lors d'études de toxicité à doses répétées pour des périodes maximales de 90 jours avec administration d'ivosidenib deux fois par jour par voie orale chez le rat, une atrophie de l'utérus a été observée chez les femelles à des niveaux de dose non tolérés.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Chaque comprimé contient les ingrédients inactifs suivants : dioxyde de silicium colloïdal, croscarmellose sodique, succinate d'acétate d'hypromellose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et laurylsulfate de sodium.

Le film qui recouvre le comprimé contient le colorant FD&C Bleu n° 2, hypromellose, lactose monohydraté, dioxyde de titane et triacétine.

6.2. Incompatibilités

Sans objet

6.3. Durée de conservation

La durée de conservation d'ivosidenib est de 36 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver entre 20 °C et 25 °C ; passages autorisés entre 15 °C et 30 °C

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon blanc en polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture sécurité enfant en polypropylène (PP) et couvercle thermoscellable par induction enduit de polyéthylène (PE). Chaque flacon contient 60 comprimés pelliculés et un absorbeur d'humidité à base de gel de silice dans une boîte en PEHD. Les bouteilles sont conditionnées dans une boîte en carton ; chaque boîte contient 1 bouteille.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, et aux médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Annexe B : Note d'information destinée au patient

Note d'information destinée au patient

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

À remettre au patient avant toute prescription

AUTORISATION D'ACCÈS COMPASSIONNEL

IVOSIDENIB 250 mg, comprimés

Votre médecin vous a proposé un traitement par IVOSIDENIB.

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 d'Accès Compassionnels (AAC)
- 2) une information sur IVOSIDENIB (notice destinée au patient)
- 3) les modalités de signalement des effets indésirables par le patient
- 4) des informations sur le traitement de vos données à caractère personnel

1) Informations générales sur les Autorisations d'Accès Compassionnels (AAC)

IVOSIDENIB est disponible dans le cadre d'une Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC) accordée par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Il s'agit d'un dispositif qui permet la mise à disposition exceptionnelle en France d'un médicament ne disposant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM). La sécurité et l'efficacité de l'ivosidenib dans la maladie dont vous souffrez sont d'ores et déjà présumées.

Ce médicament n'ayant pas encore d'AMM en France, son utilisation dans le cadre de l'AAC 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.anism.sante.fr).

Confidentialité

Votre médecin devra remplir des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur la sécurité d'emploi d'IVOSIDENIB lors de votre traitement. Toutes ces informations sont confidentielles.

Votre décision d'accepter un traitement par l'IVOSIDENIB est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez.

2) Informations sur IVOSIDENIB (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.

3) Modalités de signalement des effets indésirables par le patient

Le patient ou son représentant mandaté (parent d'un enfant, associations agréées sollicitées par le patient) peut déclarer les effets indésirables qu'il, ou son entourage, suspecte d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement.

Les cas d'abus, de mésusage, de pharmacodépendance, d'erreurs médicamenteuses et de surdosages font également l'objet d'une déclaration.

La déclaration doit-être faite le plus tôt possible après la survenue de l'évènement, sur le site internet de l'ANSM, www.ansm.sante.fr, rubrique déclarer un effet indésirable.

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

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

4) Informations sur le traitement de vos données à caractère personnel

Si vous acceptez d'être traité(e) par IVOSIDENIB, dans le contexte de cette AAC, votre médecin devra collecter des informations à votre sujet. Nous vous informons ci-dessous des traitements effectués dans ce cadre.

Responsable de traitement et finalités :

Les informations recueillies seront traitées par la société Les Laboratoires Servier, dont le siège social est situé 50, rue Carnot - 92284 Suresnes Cedex, France, en qualité de responsable de traitement, pour permettre la délivrance d'IVOSIDENIB, votre suivi dans le cadre de l'AAC et à des fins de gestion de la pharmacovigilance.

Données collectées :

Vos données sont collectées par le biais du médecin prescripteur qui vous suit. Vos données d'identification (nom/prénom) sont codées. Ce code d'identification est composé des trois premières lettres de votre nom (si votre nom ne comporte que 2 ou 3 lettres, seule la 1ère lettre doit être notée) et des deux premières lettres de votre prénom. Seul votre médecin prescripteur a la possibilité d'associer ce code à votre identité. Votre sexe, votre date de naissance, votre taille et votre poids sont également collectés, ainsi que des données concernant votre santé (notamment votre pathologie, vos antécédents médicaux, vos traitements actuels, la méthode de prescription et l'utilisation d'IVOSIDENIB, les tests à effectuer et leurs résultats, la sécurité et la tolérance du traitement mis en place, ainsi que la nature et la fréquence des effets indésirables). L'ensemble de ces données collectées est nécessaire à des fins réglementaires.

Dans l'hypothèse où une grossesse est signalée, les données personnelles (initiales, date de naissance, antécédents médicaux, poids et dates de dernières règles) de votre partenaire seront collectées. Veuillez informer votre partenaire que ses données personnelles peuvent faire l'objet d'un traitement par la société Les Laboratoires Servier et lui transmettre une copie de la présente note d'information.

Bases légales :

La base légale des traitements relatifs à la délivrance d'IVOSIDENIB, au suivi dans le cadre de l'AAC et à la pharmacovigilance est une obligation légale à laquelle est soumise le responsable de traitement.

Le traitement de vos données de santé est nécessaire pour des motifs d'intérêt public dans le domaine de la santé publique.

Destinataires :

Les données, sous forme codée, collectées pour la délivrance d'IVOSIDENIB, votre suivi dans le cadre de l'AAC et à des fins de pharmacovigilance sont destinées au personnel habilité de la société Les Laboratoires Servier et ses sous-traitants (pour la gestion des demandes d'AAC, l'approvisionnement d'IVOSIDENIB, ainsi que la pharmacovigilance) et pourront être communiquées aux autorités de santé appropriées si besoin, notamment l'ANSM qui assure une surveillance nationale de l'utilisation d'Ivosidenib avec l'aide du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Paris Fernand Widal en charge du suivi de l'AAC.

PUT accès compassionnel IVOSIDENIB (LAM R/R et CCA)

Transferts de données hors de l'Espace Economique Européen (EEE) :

Ces données personnelles font l'objet d'un transfert aux Etats-Unis. Ce transfert se fait sur la base des clauses contractuelles types de la Commission européenne pour le transfert de données personnelles vers des entreprises établies dans des pays tiers. Ces clauses contractuelles types sont disponibles, sur demande, auprès du Délégué à la protection des données de Les Laboratoires Servier.

Durée de conservation :

Les données personnelles sont conservées en base active pendant deux ans suivant la fin de l'AAC. Les données sont ensuite archivées en base intermédiaire pendant la durée de l'autorisation de mise sur le marché d'IVOSIDENIB et jusque dix ans après l'expiration de cette autorisation. En cas de refus d'autorisation de mise sur le marché d'IVOSIDENIB, les données personnelles sont archivées en base intermédiaire pendant 10 ans suivant la fin de l'AAC. A l'expiration de ce délai, les données sont supprimées ou archivées sous une forme anonyme.

Les données de l'AAC pourront être analysées et pourront faire l'objet de publications scientifiques qui, en aucun cas, ne contiendront d'informations permettant de vous identifier.

Droits des personnes :

Vous bénéficiez d'un droit d'accès, de rectification de vos données, ainsi que d'un droit à la limitation du traitement. Vous disposez également du droit de définir des lignes directrices relatives au sort de vos données après votre décès.

Pour exercer ces droits vous devez prendre contact avec votre médecin prescripteur, seule personne ayant accès à vos données personnelles sous forme identifiante.

Vous pouvez également contacter le Délégué à la protection des données de la société Les Laboratoires Servier par courriel à protectiondesdonnees@servier.com ou par courrier à l'attention du Délégué à la Protection des Données, Hervé FORTIN, Les Laboratoires Servier - 50, rue Carnot - 92284 Suresnes Cedex – France qui transmettra à votre médecin prescripteur votre demande.

Vous disposez également du droit de déposer une réclamation auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) en ligne ou par courrier au 3 Place de Fontenoy - TSA 80715 - 75334 PARIS CEDEX 07, si la société Les Laboratoires Servier ne donne pas suite à votre demande d'exercice de droits.

NOTICE DESTINÉE AU PATIENT

Ivosidenib 250 mg, comprimés

Ce médicament n'a pas encore obtenu d'autorisation de mise sur le marché ; son utilisation est soumise à une Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC) et à une procédure de surveillance étroite par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ansm), en particulier concernant les effets indésirables qu'il peut provoquer.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous. Dans le cadre de l'autorisation d'accès compassionnel, **vous devez vous référer à cette notice en langue française et non à la notice en langue anglaise qui figure dans le conditionnement du médicament qui vous a été délivré.**

Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.

Si vous avez des questions ou en cas de doute, interrogez votre médecin.

Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable indiqué comme grave, ou un quelconque effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin.

Vous pouvez également signaler cet effet indésirable vous-même en utilisant la fiche de déclaration d'effet indésirable sur le site de l'ansm : <https://ansm.sante.fr/documents/referance/declarer-un-effet-indesirable> ; ou via le système national de déclaration : ANSM et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet www.signalement-sante.gouv.fr

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Ivosidenib et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ivosidenib
3. Comment prendre Ivosidenib
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Ivosidenib
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. QU'EST-CE QU'IVOSIDENIB ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Demandez à votre médecin si vous avez des questions sur le fonctionnement d'ivosidenib ou sur les raisons pour lesquelles il vous a été prescrit.

Leucémie aiguë myéloïde récidivante ou réfractaire

L'ivosidenib est utilisé pour traiter les adultes ayant un type particulier de leucémie aiguë myéloïde (LAM), un type de cancer qui touche les cellules fabriquant le sang (globules blancs ou cellules myéloïdes) dans la moelle osseuse et qui peut altérer la formation de cellules sanguines normales, nécessaire à combattre les infections et arrêter les saignements. La protéine IDH1 mutée empêche les cellules immatures présentes dans la moelle osseuse de devenir des cellules sanguines matures. Les globules blancs immatures et anormaux s'accumulent dans la moelle osseuse et le sang, empêchant la formation de plaquettes, de globules blancs et de globules rouges sains.

L'ivosidenib se lie à la protéine IDH1 mutée et l'empêche de fonctionner

Ce traitement est seulement utilisé chez les patients dont la leucémie aiguë myéloïde est en relation avec une modification (mutation) du gène IDH1 R132. Il est donné lorsque les patients sont :

- en rechute :
 - à partir de la 3^{ème} ligne
 - ou à partir de la 2^{ème} ligne pour les patients non éligibles à une chimiothérapie intensive de rattrapage
- ou réfractaires,

Avant de commencer le traitement et afin de s'assurer que vous pouvez recevoir l'ivosidenib, votre médecin réalisera un test de dépistage de la mutation. Des tests sanguins et un électrocardiogramme (ECG) seront fait lors de l'initiation et régulièrement pendant la durée du traitement. Votre médecin vérifiera également les contre-indications, les mises en garde spéciales et les précautions d'emploi.

Cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique

Ivosidenib est utilisé dans le traitement du cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique avec mutation IDH1 chez les adultes en progression après deux lignes de traitements pour la maladie avancée non résécable et/ou métastatique.

L'ivosidenib se lie à la protéine IDH1 mutée et l'empêche de fonctionner.

Avant de commencer le traitement et afin de s'assurer que vous pouvez recevoir l'ivosidenib, votre médecin effectuera un test pour détecter la mutation. Un électrocardiogramme (ECG) sera fait lors de l'initiation et régulièrement pendant la durée du traitement et des tests sanguins seront fait régulièrement pendant la durée du traitement. Votre médecin vérifiera également les contre-indications, les mises en garde spéciales et les précautions d'emploi.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT DE PRENDRE IVOSIDENIB

Ne prenez jamais Ivosidenib :

- si vous êtes allergique à l'ivosidenib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Si vous prenez des médicaments tels que dabigatran, préparations à base de millepertuis (*Hypericum Perforatum*), rifampicine ou certains médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie (ex. : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne)

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin **avant de prendre** Ivosidenib :

- si vous avez des problèmes cardiaques, y compris une affection appelée syndrome du QT long, qui peut se manifester par une fréquence ou un rythme cardiaques irréguliers (arythmie) ;
- si vous présentez des anomalies des électrolytes, comme des taux élevés de sodium, de potassium, de calcium ou de magnésium
- si vous avez des problèmes liés au système nerveux
- si vous avez des problèmes rénaux ou êtes en dialyse
- si vous avez des troubles hépatiques, y compris une cirrhose
- **si vous prenez certains médicaments qui agissent sur le cœur** (par exemple, antiarythmiques [des médicaments utilisés pour éviter les arythmies]), **certaines antibiotiques, certains antifongiques**, et les antagonistes des récepteurs 5-HT3 [médicaments utilisés pour éviter les nausées et les vomissements. (Voir « Autres médicaments et Ivosidenib »).

Informez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments délivrés sur ordonnance et en vente libre, les vitamines et les médicaments à base de plantes.

Informez notamment votre médecin si vous prenez des contraceptifs hormonaux. L'ivosidenib peut avoir un impact sur le fonctionnement des contraceptifs hormonaux et réduire leur efficacité.

Tests réguliers

Vous serez étroitement surveillé par votre médecin. Vous devrez réaliser des tests sanguins réguliers avant de démarrer et pendant le traitement avec ivosidenib. Votre médecin surveillera également l'activité électrique de votre cœur via un examen appelé électrocardiogramme (ECG) pendant toute la durée de traitement.

Consultez un médecin en urgence si vous développez l'un des symptômes suivants **pendant votre traitement par Ivosidenib** :

Syndrome de différenciation

Le syndrome de différenciation est une affection touchant les cellules sanguines, qui peut menacer le pronostic vital et conduire au décès si elle n'est pas traitée. Le syndrome de différenciation a été observé chez des patients atteints de leucémie myéloïde aiguë entre 1 jour et 3 mois après le début du traitement par Ivosidenib. Si vous développez l'un des symptômes suivants du syndrome de différenciation pendant le traitement par Ivosidenib, contactez votre médecin ou consultez les urgences :

- Fièvre
- Diminution des mictions
- Toux
- Sensations vertigineuses ou étourdissements
- Difficultés à respirer
- Prise de poids rapide
- Eruption cutanée
- Gonflement des bras ou des jambes

Si vous présentez des signes et symptômes du syndrome de différenciation, votre médecin pourra vous administrer un corticostéroïde ou un médicament appelé hydroxyurée et vous garder en observation à l'hôpital. Votre médecin pourra vous demander d'arrêter la prise d'Ivosidenib ou de réduire temporairement la dose.

Allongement de l'intervalle QT

L'allongement de l'intervalle QT, qui correspond à une modification de l'activité électrique de votre cœur, peut entraîner des battements de cœur irréguliers qui peuvent mettre la vie en danger. Au cours de votre traitement par ivosidenib, votre médecin vérifiera l'activité électrique de votre cœur grâce à un examen appelé électrocardiogramme (ECG). En cas d'étourdissements, de sensations de vertige ou de perte de connaissance, prévenez immédiatement votre médecin.

Syndrome de Guillain-Barré

Le **syndrome de Guillain-Barré**, une maladie dans laquelle le système immunitaire attaque une partie du système nerveux, a été observé chez des patients traités par Ivosidenib. Votre médecin surveillera l'apparition éventuelle de problèmes liés au système nerveux et arrêtera définitivement votre traitement par Ivosidenib si vous développez le syndrome de Guillain-Barré. Informez votre médecin immédiatement en cas d'apparition de signes ou symptômes évocateurs d'un syndrome de Guillain-Barré, notamment :

- Faiblesse ou fourmillements dans les jambes, les bras ou le haut du corps
- Engourdissement et douleur d'un côté ou des deux côtés de votre corps
- Tout changement de votre vision, votre toucher, votre audition ou votre goût
- Sensation de brûlure ou de picotements
- Difficultés à respirer

Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament à des enfants et adolescents de moins de 18 ans, car il n'existe aucune information sur l'utilisation de ce médicament dans ce groupe d'âge.

Autres médicaments et ivosidenib

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Indiquez à votre médecin tous les médicaments que vous prenez, notamment les médicaments délivrés sur ordonnance ou sans ordonnance, les vitamines et les médicaments à base de plantes.

Prévenez en particulier votre médecin si vous prenez des contraceptifs hormonaux. Ivosidenib peut affecter l'efficacité des contraceptifs hormonaux et les empêcher d'agir correctement.

Ivosidenib avec des aliments et boissons

Ne prenez pas ivosidenib avec un repas riche en graisses (voir rubrique 3 « comment prendre ivosidenib ? »).

Grossesse, allaitement et fertilité

Grossesse

Si vous êtes enceinte ou prévoyez une grossesse, ivosidenib peut provoquer des lésions chez l'enfant à naître. Vous devez éviter de débuter une grossesse au cours du traitement par ivosidenib. Si vous êtes enceinte ou pensez que vous êtes enceinte au cours du traitement par ivosidenib, prévenez immédiatement votre médecin.

Les femmes ayant un risque de débuter une grossesse doivent utiliser une contraception efficace pendant la prise d'ivosidenib et pendant au moins un mois après la dernière prise d'ivosidenib. Si vous utilisez une contraception hormonale, demandez conseil à votre médecin sur les méthodes de contraception les plus adaptées pour vous.

Allaitement

Si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter. On ne sait pas si ivosidenib passe dans le lait maternel. N'allaiter pas pendant votre traitement par ivosidenib et pendant au moins 1 mois après votre dernière prise de ivosidenib.

Fertilité

Ivosidenib peut entraîner des problèmes de fertilité chez les femmes, ce qui affecterait votre capacité d'avoir des enfants. Consultez votre médecin si vous avez des inquiétudes liées à la fertilité.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament ne devrait pas avoir d'incidence sur votre capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des outils ou des machines.

Ivosidenib contient du lactose

Si votre médecin vous a informé(e) que vous êtes intolérant(e) à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. COMMENT PRENDRE IVOSIDENIB

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

Il est important que votre médecin confirme, par le biais de différents examens avant de débuter votre traitement, que vous pouvez prendre ce médicament.

La dose recommandée est de **2 comprimés** (500 mg d'ivosidenib) **à prendre une fois par jour, au même moment de la journée.**

Ivosidenib peut être pris avec ou sans aliments.

Ne prenez pas ivosidenib avec un repas riche en graisse. Un exemple de repas riche en graisse inclut 2 œufs frits dans du beurre, 2 tranches de bacon, 2 tranches de pain blanc avec du beurre, 1 croissant avec 1 morceau de fromage et 250 ml de lait entier (environ 1 000 calories et 58 grammes de graisse).

Avalez les comprimés entiers avec de l'eau. Ne pas couper, écraser ou mâcher les comprimés.

N'avalez pas l'absorbant d'humidité à base de gel de silice contenu dans le flacon (voir rubrique 6 « Contenu de l'emballage et autres informations »).

Si vous vomissez après avoir pris une dose d'ivosidenib, ne prenez pas de dose supplémentaire. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle.

Si vous présentez certains effets indésirables graves, votre médecin pourra vous demander d'arrêter temporairement la prise d'ivosidenib, de changer la dose ou d'arrêter définitivement votre traitement.

Si vous avez pris plus d'ivosidenib que vous n'auriez dû

Si vous avez pris accidentellement plus de comprimés que ce qui a été prescrit par votre médecin, consultez un médecin en urgence.

Si vous oubliez de prendre Ivosidenib

Si vous oubliez une dose d'Ivosidenib ou ne l'avez pas prise à l'heure habituelle, prenez votre dose dès que possible et au moins 12 heures avant la dose suivante. Reprenez le calendrier normal le lendemain. **Ne prenez pas 2 doses d'Ivosidenib en moins de 12 heures.**

Si vous arrêtez de prendre Ivosidenib

N'arrêtez pas de prendre ce médicament sans en informer votre médecin.

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

Leucémie aiguë myéloïde récidivante ou réfractaire

Ces comprimés doivent être pris pendant au moins 6 mois pour que le médicament agisse, sous réserve que vous ne présentiez pas certains effets indésirables graves.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS ?

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

Consultez un médecin en urgence si vous développez l'un quelconque des symptômes suivants **pendant votre traitement par Ivosidenib** :

- **Syndrome de différenciation** : voir rubrique 2 « Avertissements et précautions »
- **Syndrome de Guillain-Barré** : voir rubrique 2 « Avertissements et précautions »
- Modifications de l'activité électrique de votre cœur, que l'on appelle « **allongement de l'intervalle QT** » : voir rubrique 2 « Avertissements et précautions »

Leucémie aiguë myéloïde récidivante ou réfractaire

Les effets indésirables les plus fréquents d'Ivosidenib chez les patients atteints de leucémie myéloïde aiguë sont :

- | | |
|--|--|
| ○ Fatigue | ○ Eruption cutanée |
| ○ Douleurs articulaires | ○ Toux |
| ○ Taux élevé de globules blancs | ○ Diminution de l'appétit |
| ○ Diarrhée | ○ Douleurs musculaires |
| ○ Gonflement des bras ou des jambes | ○ Constipation |
| ○ Nausées | ○ Fièvre |
| ○ Essoufflement | ○ Diminution de l'hémoglobine (anémie) |
| ○ Douleur ou plaies dans la bouche ou la gorge | ○ Diminution des taux d'électrolytes dans le sang |
| ○ Rythme ou battements cardiaques irréguliers (allongement de l'intervalle QT) | ○ Modifications des tests de la fonction hépatique ou rénale |

Votre médecin réalisera des tests sanguins avant et pendant le traitement par Ivosidenib. Si vous développez des effets indésirables, il est possible que votre médecin diminue votre dose ou arrête temporairement ou définitivement votre traitement par Ivosidenib.

Cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique

- Fatigue
- Nausées
- Douleur abdominale
- Diarrhée
- Toux
- Diminution de l'appétit
- Accumulation de liquide dans l'abdomen pouvant entraîner un gonflement
- Vomissement
- Diminution de l'hémoglobine (anémie)
- Eruption cutanée
- Modifications des tests de la fonction hépatique

Si vous développez des effets indésirables, il est possible que votre médecin diminue votre dose ou arrête temporairement ou définitivement votre traitement par Ivosidenib.

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez l'un des effets indiqués ci-dessus, ou un quelconque effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin.

Vous pouvez également signaler :

- Les effets indésirables que vous ou votre entourage suspectez d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris pendant la grossesse ou l'allaitement.
- Les cas d'abus, de mauvaise utilisation, d'addiction, d'erreurs médicamenteuses ou de surdosages.

Comment déclarer ?

Le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets/événements indésirables directement sur le site de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) : <https://ansm.sante.fr/documents/referance/declarer-un-effet-indesirable> ; ou via le système national de déclaration : ANSM et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet www.signalement-sante.gouv.fr

5. COMMENT CONSERVER IVOSIDENIB

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 l'étiquette du flacon et la boîte après 'EXP'. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conserver ivosidenib à température ambiante entre 20 °C et 25 °C.

Conserver le flacon soigneusement fermé et à l'abri de l'humidité.

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. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient Ivosidenib

- La substance active est : ivosidenib. Chaque comprimé contient 250 milligrammes d'ivosidenib.
- Les autres composants sont : dioxyde de silicium colloïdal, croscarmellose sodique, acétate et succinate d'hypromellose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et laurylsulfate de sodium. La pellicule du comprimé contient : FD&C bleu n° 2 (carmin d'indigo), hypromellose, lactose monohydraté, dioxyde de titane et triacétine.

Comment se présente Ivosidenib et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés sont pelliculés, ovales, de couleur bleue, portant la mention « IVO » sur une face et « 250 » sur l'autre.

Ivosidenib est fourni dans des flacons en polyéthylène de haute densité (HDPE) contenant 60 comprimés et un absorbeur d'humidité à base de gel de silice dans une boîte en HDPE. Les flacons sont conditionnés dans une boîte en carton ; chaque boîte contient 1 flacon.

Annexes C : Fiches de suivi de traitement

- C1 : Fiche d'initiation du traitement
- C2 : Fiche de suivi de traitement
 - o Fiche de suivi de traitement dans la **leucémie myéloïde aiguë récidivante ou réfractaire (C2 LAM R/R)**
 - o Fiche de suivi de traitement dans le **cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique (C2 CCA)**
- C3 : Fiche d'arrêt de traitement
- C4 : Fiche de déclaration d'effet/événement indésirable
- C5 : Fiche de signalement de grossesse

Dans le cas d'une poursuite de traitement par ivosidenib initié en ATU nominative / ACC avant la mise en place du PUT mais d'une première visite dans le cadre de cette AAC protocolisée, merci de bien vouloir adresser :

- La fiche de demande d'initiation au traitement (Annexe C.1)
- La fiche de suivi correspondant à la visite contemporaine de l'entrée dans l'AAC protocolisée (Annexe C.2)

Annexe C1 : Fiche d'initiation du traitement

Date de la demande : |_|_| / |_|_| / |_|_|_|_| (JJ/MM/AAAA)

PATIENT

Initiales patient Nom* |_|_|_|_| Prénom |_|_|_| Sexe : F M

Date de naissance : |_|_|_|_| / |_|_|_|_|_| (MM/AAAA)

*Si le nom contient seulement 2 ou 3 lettres, seule la première sera notée

INDICATION CONCERNEE PAR L'AAC

- Leucémie myéloïde aiguë récidivante ou réfractaire
 Cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique
 Autre, préciser : _____

PATIENT AYANT INITIE UNE ATU NOMINATIVE / AAC AVANT LA MISE EN PLACE DU PROTOCOLE

Le(la) patient(e) est-il(elle) actuellement traité(e) par ivosidenib ? oui non
 _ Si oui, Date de début de traitement : |_|_|_|_| / |_|_|_|_| / |_|_2_|_0_|_|_|_| (JJ/MM/AAAA)
 _ Numéro d'ATU nominative / AAC initiale : |_____|

CRITÈRES D'INCLUSION

Critères d'inclusion : merci de compléter pour toutes les indications de l'AAC	Oui	Non
Âge ≥18 ans		
Les femmes en âge de procréer doivent accepter de se soumettre à des tests de grossesse sous supervision médicale avant de commencer le médicament à l'étude.		
ECG avec un intervalle QT ≤ 480 msec		

Merci de compléter les critères d'inclusion ci-dessous selon l'indication concernée par l'AAC.

INDICATION : LEUCEMIE MYELOÏDE AIGUË RECIDIVANTE OU REFRACTAIRE

Critères d'inclusion	Oui	Non
LAM avec maladie en rechute ou réfractaire. Critères de rechute : à partir de la 3 ^{ème} ligne, ou à partir de la 2 ^{ème} ligne pour les patients non éligibles à une chimiothérapie intensive de rattrapage. <i>Les lignes antérieures de traitement sont à renseigner dans la section « Antécédents » ci-après, merci de vérifier la cohérence des informations mentionnées entre ces 2 sections.</i>		
Maladie avec mutation documentée du gène IDH1 R132		

INDICATION : CHOLANGIOMYOCARCINOME LOCALEMENT AVANCE OU METASTATIQUE

Critère d'inclusion	Oui	Non
Cholangiocarcinome localement avancé non résécable ou métastatique		
En progression après au moins 2 lignes de traitement pour la maladie localement avancé non résécable ou métastatique <i>Les lignes antérieures de traitement sont à renseigner dans la section « Antécédents » ci-après, merci de vérifier la cohérence des informations mentionnées entre ces 2 sections.</i>		
Maladie avec mutation IDH1 documentée		

PUT accès compassionnel IVOSIDENIB (LAM R/R et CCA)

CRITÈRES D'EXCLUSION : merci de compléter pour toutes les indications de l'AAC.

Critères d'exclusion	Oui	Non
Patient éligible à la participation à un essai clinique ou pour qui un traitement anticancéreux potentiellement curatif est disponible.		
Précédent traitement par un inhibiteur de l'IDH1 spécifique du mutant et progression sous traitement.		
Femme enceinte ou qui allaite.		
Hypersensibilité à l'ivosidenib ou à l'un des excipients d'ivosidenib 250mg comprimés		
Co-administration avec des inducteurs puissants du CYP3A4		
Co-administration avec dabigatran		
Toute affection médicale concomitante sévère et/ou non contrôlée et/ou toute condition médicale qui empêcherait tout traitement par ivosidenib selon le jugement du médecin		

ÉVALUATION AVANT LE DÉBUT DU TRAITEMENT (au cours du mois précédant la demande d'AAC)

Merci de compléter les antécédents ci-dessous selon l'indication concernée par l'AAC.

ANTECEDENT CONCERNANT LA LEUCEMIE MYELOIDE AIGUE RECIDIVANTE OU REFRACTAIRE

Date du diagnostic initial	Date (JJ/MM/AAAA)_ _/ _ _/ _ _ _ _
Précédents traitements reçus pour traiter la leucémie myéloïde aiguë récidivante ou réfractaire <i>Merci de vérifier la cohérence avec le nombre antérieur de ligne de traitement reçues dans la Section « Critère d'inclusion »</i>	

ANTECEDENT CONCERNANT LE CHOLANGIOMCARCINOME LOCALEMENT AVANCE / METASTATIQUE

Date du diagnostic initial	Date (JJ/MM/AAAA)_ / _ / _ _ _ _	
Stade actuel	<input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV	
Localisation actuelle des métastases	<input type="checkbox"/> foie <input type="checkbox"/> poumons <input type="checkbox"/> ganglions lymphatiques <input type="checkbox"/> os <input type="checkbox"/> autre, merci de préciser: _____	
Précédents traitements reçus pour traiter le cholangiocarcinome localement avancé / métastatique <i>Merci de vérifier la cohérence avec le nombre antérieur de ligne de traitement reçues dans la Section « Critère d'inclusion »</i>	Schémas thérapeutiques	
		<input type="checkbox"/> Adjuvant <input type="checkbox"/> 1L <input type="checkbox"/> 2L <input type="checkbox"/> 3L
		<input type="checkbox"/> Adjuvant <input type="checkbox"/> 1L <input type="checkbox"/> 2L <input type="checkbox"/> 3L
		<input type="checkbox"/> Adjuvant <input type="checkbox"/> 1L <input type="checkbox"/> 2L <input type="checkbox"/> 3L

ÉVALUATION AVANT LE DÉBUT DU TRAITEMENT (suite)

ANTECEDENT CONCERNANT INDICATION : AUTRE

Date du diagnostic initial	Date (JJ/MM/AAAA) _ / _ / _ _ _ _		
Stade actuel (si applicable)	<input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV		
Localisation actuelle des métastases (si applicable)	<input type="checkbox"/> foie <input type="checkbox"/> poumons <input type="checkbox"/> ganglions lymphatiques <input type="checkbox"/> os <input type="checkbox"/> autre(s) site(s), merci de préciser: _____ _____		
Précédents traitements reçus pour traiter indication : autre	Schémas thérapeutiques		
		<input type="checkbox"/> Adjuvant <input type="checkbox"/> 1L <input type="checkbox"/> 2L <input type="checkbox"/> 3L	
		<input type="checkbox"/> Adjuvant <input type="checkbox"/> 1L <input type="checkbox"/> 2L <input type="checkbox"/> 3L	
		<input type="checkbox"/> Adjuvant <input type="checkbox"/> 1L <input type="checkbox"/> 2L <input type="checkbox"/> 3L	

TRAITEMENTS CONCOMITANTS ACTUELS (POUR TOUTES INDICATIONS DE L'AAC)

Pour les interactions médicamenteuses potentielles de l'ivosidenib, se reporter à l'annexe A section 4.5.

Nom	Indication	Posologie	Date d'initiation

ÉTAT DE SANTÉ GÉNÉRAL DU PATIENT (POUR TOUTES INDICATIONS DE L'AAC)

• **STATUT ECOG**

Type d'examen	Date (JJ/MM/AAAA)	Conclusion
Indice de performance ECOG	_ / _ / _ _ _ _	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4

ÉVALUATION AVANT LE DÉBUT DU TRAITEMENT (suite)

ÉTAT DE SANTÉ GÉNÉRAL DU PATIENT (POUR TOUTES INDICATIONS DE L'AAC) (suite)

• **ÉLECTROCARDIOGRAMME (ECG)**

Date de l'examen : ___ / ___ / _____ (JJ/MM/AAAA)

Intervalle QT corrigé en fonction de la FC (QTc) : ≤ 480 msec >480msec

Le patient prend-il des traitements concomitants considérés comme des inhibiteurs ou inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 :

- **Inhibiteurs puissants** (incluant : clarithromycine, itraconazole, kétoconazole, posaconazole, ritonavir, voriconazole) :
 Oui Non
- **Inhibiteurs modérés** (incluant : aprépitant, ciclosporine, diltiazem, érythromycine, fluconazole, jus de pamplemousse, isavuconazole, vérapamil) :
 Oui Non
- **Inducteurs puissants** (incluant : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine, millepertuis (*Hypericum perforatum*)) :
 Oui Non

Le patient prend-il des traitements concomitants connus pour allonger l'intervalle QT (incluant : médicaments anti-arythmiques, fluoroquinolones, triazolés antifongiques, antagonistes des récepteurs 5-HT3, inhibiteurs du CYP3A4 [mentionnés ci-dessus]) :

Oui Non

Si oui, merci de confirmer que l'ECG a été réalisé quand le patient prenait le(s) traitement(s) ci-dessus :

Oui

Non (*dans ce cas, répéter l'ECG avec les médicaments concomitants actuels mentionnés ci-dessus*)

• **FERTILITÉ**

➤ Femme ménopausée : Oui Non

➤ Test de grossesse (pour les femmes en âge de procréer) : Positif Négatif

Préciser le type de test : Urinaire Sérique

Date du test : ___ / ___ / _____ (JJ/MM/AAAA)

➤ Méthode contraceptive pour les femmes en âge de procréer : Oui Non

Préciser la méthode contraceptive utilisée :

TEST SANGUIN (à compléter uniquement pour la leucémie myéloïde aiguë récidivante ou réfractaire)

Type d'examen	Date (JJ/MM/AAAA)	Valeurs	En cas d'anomalie cliniquement significative, veuillez préciser la valeur et l'unité
Globules blancs (GB)	___/___/_____	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> ANCS <input type="checkbox"/> ACS	
Plaquettes	___/___/_____	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> ANCS <input type="checkbox"/> ACS	
Nombre absolu de neutrophiles (NAN)	___/___/_____	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> ANCS <input type="checkbox"/> ACS	
% blastes	___/___/_____	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> ANCS <input type="checkbox"/> ACS	

Hémoglobine	--/---/-----	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> ANCS <input type="checkbox"/> ACS	
-------------	--------------	---	--

N : Normal ; ANCS = Anomalie non Cliniquement Significative ; ACS = Anomalie Cliniquement Significative

FICHE D'INITIATION DU TRAITEMENT – C1 AAC - IVOSIDENIB	Page 5/5
---	----------

AVANT LE DÉBUT DU TRAITEMENT

Vérifier les contre-indications et les mises en garde spéciales et précautions d'emploi dans le résumé des caractéristiques d'ivosidenib en Annexe A.

TRAITEMENT PAR IVOSIDENIB

- Posologie initiale envisagée pour l'ivosidenib: 500 mg une fois par jour (2 comprimés de 250 mg)
- Date de début du traitement prévue le: ___ / ___ / ____ (JJ/MM/AAAA)

Je soussigné(e) Dr....., confirme avoir informé :

- les femmes en âge de procréer que deux méthodes de contraception efficaces (contraceptifs hormonaux associés à une méthode barrière de contraception) doivent être utilisées si des rapports sexuels ont lieu pendant le traitement par ivosidenib.
- le patient qu'il ne doit pas prendre ivosidenib avec un repas riche en graisse et avoir expliqué comment prendre ivosidenib.

<p>MEDECIN PRESCRIPTEUR :</p> <p>Nom Prénom :</p> <p>Spécialité</p> <p>Adresse :</p> <p>Téléphone :</p> <p>Mail :</p>	<p>Tampon et signature du médecin :</p> <p>Date</p> <p>Merci de retourner ce formulaire au pharmacien hospitalier</p>
--	---

<p>PHARMACIEN :</p> <p>Nom Prénom :</p> <p>Adresse :</p> <p>Téléphone :</p> <p>Mail :</p>	<p>Cachet et signature du pharmacien :</p> <p>Date</p>
--	---

Le médecin doit compléter ce formulaire C1 dans l'application dédiée (servier-emap.com).

Après réponse de l'ANSM et réception de l'AAC pour ce patient, le pharmacien envoie la copie de l'AAC et le bon de commande du traitement à :

<p>Cellule Accès Précoces Servier France Mail : drug-access-france@servier.com</p>
--

A l'attention des professionnels de santé :

La société Les Laboratoires Servier, responsable de traitement, collecte et traite vos données personnelles à des fins de délivrance d'Ivosidenib, de suivi des patients dans le cadre de l'AAC et de gestion de la pharmacovigilance. L'ensemble des données collectées est nécessaire pour ces traitements. Vous disposez d'un droit d'accès et de rectification de vos données personnelles, ainsi qu'un droit à la limitation du traitement. Vous disposez également du droit de définir des lignes directrices relatives au sort de vos données après votre décès. Par ailleurs, vous disposez du droit de déposer une réclamation auprès de la CNIL si la société Les Laboratoires Servier ne donne pas suite à votre demande d'exercice de droits. Pour en savoir plus sur

la gestion de vos données personnelles et pour exercer vos droits, reportez-vous à la « Note d'information destinée aux professionnels de santé ».

Note à l'attention des professionnels de santé : Nous vous prions de bien vouloir transmettre les informations ci-dessous à votre patient

A l'attention du patient :

La société Les Laboratoires Servier, responsable de traitement, collecte et traite vos données personnelles à des fins de délivrance d'Ivosidenib, de votre suivi dans le cadre de l'AAC et à des fins de pharmacovigilance. L'ensemble des données collectées est nécessaire pour ces traitements. Vous disposez d'un droit d'accès et de rectification de vos données personnelles, ainsi qu'un droit à la limitation du traitement. Vous disposez également du droit de définir des lignes directrices relatives au sort de vos données après votre décès. Par ailleurs, vous disposez du droit de déposer une réclamation auprès de la CNIL si la société Les Laboratoires Servier ne donne pas suite à votre demande d'exercice de droits. Pour en savoir plus sur la gestion de vos données personnelles et pour exercer vos droits, reportez-vous à la « Note d'information destinée au patient ».

Annexe C2 : Fiche de suivi de traitement

Annexe C2 – LAM R/R : Leucémie myéloïde aiguë récidivante ou réfractaire

Merci de compléter le formulaire ci-dessous pour l'indication LAM R/R

<p>Date de la visite : __/__/____ (JJ/MM/AAAA)</p> <p><input type="checkbox"/> M1 <input type="checkbox"/> M2 <input type="checkbox"/> M3 <input type="checkbox"/> M4 <input type="checkbox"/> M5 <input type="checkbox"/> M6 <input type="checkbox"/> autre, préciser :mois</p>	<p>Initiales du patient :</p> <p>Nom* _ _ _ _ Prénom _ _ </p> <p><small>*Si le nom contient seulement 2 ou 3 lettres, seule la première sera notée</small></p>	<p>Numéro AAC : _____</p>
--	--	---------------------------

INFORMATIONS SUR LE TRAITEMENT PAR IVOSIDENIB DEPUIS LA DERNIÈRE VISITE

Date de début du traitement : __/__/____ (JJ/MM/AAAA) (à compléter uniquement pour la 1^{ère} fiche de suivi)

Posologie prescrite d'Ivosidenib (posologie initiale ou précédente visite) :

500 mg une fois par jour (2 comprimés de 250 mg)

Autre : préciser : _____

<input type="checkbox"/> Interruption du traitement*	Date d'interruption _ _ _ _ _ _ _ _ _ (JJ/MM/AAAA)	Motif :
<input type="checkbox"/> Reprise du traitement	Date de reprise _ _ _ _ _ _ _ _ _ (JJ/MM/AAAA)	Posologie : _____
<input type="checkbox"/> Arrêt définitif du traitement* (Compléter la fiche d'arrêt de traitement)	Date d'arrêt _ _ _ _ _ _ _ _ _ (JJ/MM/AAAA)	Motif :
<input type="checkbox"/> Modification de la posologie depuis la dernière visite *	Date de modification _ _ _ _ _ _ _ _ _ (JJ/MM/AAAA)	Motif : Posologie actuelle : _____

*** En cas d'effet/événement indésirable, compléter la fiche de déclaration d'effet/événement indésirable : Annexe C4**

TRAITEMENTS CONCOMITANTS

Les traitements concomitants ont-ils changé depuis la dernière visite ? Oui Non

Si oui, veuillez compléter le tableau ci-dessous :

Nom	Posologie	Date de début	Date de fin
		_ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ Ou <input type="checkbox"/> En cours
		_ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ Ou <input type="checkbox"/> En cours
		_ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ Ou <input type="checkbox"/> En cours
		_ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ Ou <input type="checkbox"/> En cours
		_ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ Ou <input type="checkbox"/> En cours
		_ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ Ou <input type="checkbox"/> En cours
		_ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ Ou <input type="checkbox"/> En cours
		_ _ _ _ _ _ _ _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ Ou <input type="checkbox"/> En cours

Pour les interactions médicamenteuses potentielles de l'ivosidenib, se reporter à l'annexe A section 4.5.

FICHE DE SUIVI DE PATIENT - C2 LAM R/R
AAC – IVOSIDENIB
MENSUELLE

Page 2/4

ÉVALUATION CLINIQUE

Le médecin a-t-il évalué la réponse ? Oui* Non

*Si oui, veuillez compléter ci-dessous :

Date de l'évaluation de la réponse : __/__/____ (JJ/MM/AAAA)

Le patient a-t-il présenté une amélioration clinique depuis l'instauration d'Ivosidenib ? Oui Non

EFFETS/EVENEMENTS INDÉSIRABLES

- Un effet/événement indésirable, une aggravation de symptômes préexistants ou des anomalies cliniquement significatives à l'examen clinique ont-ils été observés depuis la dernière visite ?

oui (si oui, compléter le formulaire de déclaration d'effet/événement indésirable -Annexe C4)

non

- Faire preuve de vigilance vis-à-vis des symptômes du syndrome de différenciation, de l'allongement de l'intervalle QT corrigé en fonction de la fréquence cardiaque, de la leucocytose et du syndrome de Guillain-Barré.

- Rechercher toute contre-indication à la poursuite du traitement par Ivosidenib, conformément au résumé des caractéristiques d'ivosidenib (Annexe A).

ÉTAT DE SANTÉ GÉNÉRAL DU PATIENT

Type d'examen	Date (JJ/MM/AAAA)	Conclusion
Indice de performance ECOG	__/__/____	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4

TEST SANGUIN

Type d'examen	Date (JJ/MM/AAAA)	Valeurs	En cas d'anomalie cliniquement significative, veuillez préciser la valeur et l'unité
Globules blancs (GB)	__/__/____	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> ANCS <input type="checkbox"/> ACS*	
Plaquettes	__/__/____	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> ANCS <input type="checkbox"/> ACS*	
Nombre absolu de neutrophiles (NAN)	__/__/____	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> ANCS <input type="checkbox"/> ACS*	
% blastes	__/__/____	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> ANCS <input type="checkbox"/> ACS*	
Hémoglobine	__/__/____	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> ANCS <input type="checkbox"/> ACS*	

N : Normal ; ANCS = Anomalie non Cliniquement Significative ; ACS = Anomalie Cliniquement Significative

* Si une valeur anormale est considérée comme cliniquement significative, compléter le formulaire de déclaration d'effet/événement

ÉLECTROCARDIOGRAMME (ECG)

Date du dernier examen : ___ / ___ / _____ (JJ/MM/AAAA)

Intervalle QT corrigé en fonction de la FC (QTc) : ≤ 480 msec >480msecECG normal pendant le traitement par Ivosidenib : Oui Non*

*Si Non, veuillez consulter le résumé des caractéristiques d'ivosidenib section 4.2 (Annexe A), ou en cas d'effet/événement indésirable, compléter le formulaire de déclaration d'effet/événement indésirable (Annexe C4).

Le patient prend-il des traitements concomitants considérés comme des inhibiteurs ou inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4:

- **Inhibiteurs puissants** (incluant : clarithromycine, itraconazole, kétoconazole, posaconazole, ritonavir, voriconazole) :
 Oui Non
- **Inhibiteurs modérés** (incluant : aprépitant, ciclosporine, diltiazem, erythromycine, fluconazole, jus de pamplemousse, isavuconazole, vérapamil) :
 Oui Non
- **Inducteurs puissants** (incluant : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine, millepertuis (*Hypericum perforatum*)):
 Oui Non

Le patient prend-il des traitements concomitants connus pour allonger l'intervalle QT (incluant : médicaments anti-arythmiques, fluoroquinolones, triazolés antifongiques, antagonistes des récepteurs 5-HT₃, inhibiteurs du CYP3A4 [mentionnés ci-dessus]) : Oui Non

Si oui, merci de confirmer que l'ECG a été réalisé quand le patient prenait le(s) traitement(s) ci-dessus :

 Oui Non (*dans ce cas, répéter l'ECG avec les médicaments concomitants actuels mentionnés ci-dessus*)**FERTILITÉ**➤ Femme ménopausée : Oui Non➤ Test de grossesse (pour les femmes en âge de procréer) : Positif NégatifType de test : Urinaire Sérique

Date du test : ___ / ___ / _____ (JJ/MM/AAAA)

➤ Méthode contraceptive pour les femmes en âge de procréer: Oui Non

Préciser la méthode contraceptive utilisée :

DÉCISION THÉRAPEUTIQUE DE POURSUIVRE LE TRAITEMENTPoursuite du traitement : Oui Non*

* Si Non, compléter et transmettre la fiche d'arrêt de traitement (Annexe C3), et en cas d'effet/événement indésirable, compléter le formulaire de déclaration d'effet/événement indésirable (Annexe C4)

Posologie prescrite pour le renouvellement : 500 mg une fois par jour (2 comprimés de 250 mg) Autre : préciser : mg/jour**MÉDECIN PRESCRIPTEUR :**

Nom/ Prénom :

Spécialité :

Adresse :

Téléphone :

Email :@.....

Tampon et signature du médecin :

Date

PHARMACIEN :

Nom Prénom :

Adresse :

Téléphone :

Mail :

Cachet et signature du pharmacien :

Date

Le médecin doit compléter ce formulaire C2 (toutes les pages) dans l'application dédiée (servier-emap.com) et en informer le pharmacien de l'Établissement pour tous les patients.

Si une AAC a expiré, le médecin doit refaire une demande d'AAC via eSaturne.

Le pharmacien envoie la copie de l'AAC et le bon de commande du traitement à :

Cellule Accès Précoces Servier FranceMail : drug-access-france@servier.com

A l'attention des professionnels de santé :

La société Les Laboratoires Servier, responsable de traitement, collecte et traite vos données personnelles à des fins de délivrance d'Ivosidenib, de suivi des patients dans le cadre de l'AAC et de gestion de la pharmacovigilance. L'ensemble des données collectées est nécessaire pour ces traitements. Vous disposez d'un droit d'accès et de rectification de vos données personnelles, ainsi qu'un droit à la limitation du traitement. Vous disposez également du droit de définir des lignes directrices relatives au sort de vos données après votre décès. Par ailleurs, vous disposez du droit de déposer une réclamation auprès de la CNIL si la société Les Laboratoires Servier ne donne pas suite à votre demande d'exercice de droits. Pour en savoir plus sur la gestion de vos données personnelles et pour exercer vos droits, reportez-vous à la « Note d'information destinée aux professionnels de santé ».

Note à l'attention des professionnels de santé : Nous vous prions de bien vouloir transmettre les informations ci-dessous à votre patient

A l'attention du patient :

La société Les Laboratoires Servier, responsable de traitement, collecte et traite vos données personnelles à des fins de délivrance d'Ivosidenib, de votre suivi dans le cadre de l'AAC et à des fins de pharmacovigilance. L'ensemble des données collectées est nécessaire pour ces traitements. Vous disposez d'un droit d'accès et de rectification de vos données personnelles, ainsi qu'un droit à la limitation du traitement. Vous disposez également du droit de définir des lignes directrices

PUT accès compassionnel IVOSIDENIB (LAM R/R et CCA)

relatives au sort de vos données après votre décès. Par ailleurs, vous disposez du droit de déposer une réclamation auprès de la CNIL si la société Les Laboratoires Servier ne donne pas suite à votre demande d'exercice de droits. Pour en savoir plus sur la gestion de vos données personnelles et pour exercer vos droits, reportez-vous à la « Note d'information destinée au patient ».

Annexe C2 - CCA : Cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique

Merci de compléter le formulaire ci-dessous pour l'indication CCA

FICHE DE SUIVI DE PATIENT - C2 CCA
AAC – IVOSIDENIB
MENSUELLE

Page 2/3

ÉVALUATION CLINIQUE

La réponse au traitement a-t-elle été évaluée selon les critères RECIST v1.1 ? Oui* Non

*si oui, merci de compléter ci-dessous :

Date de l'évaluation de la réponse : __/__/____ (JJ/MM/AAAA)

Réponse selon les critères RECIST v1.1:

Réponse complète Réponse partielle Stabilité Progression non-évaluable

Le patient a-t-il présenté une amélioration clinique depuis l'instauration d'Ivosidenib ?

amélioration stabilité progression non-évaluable

EFFETS/EVENEMENTS INDÉSIRABLES

➤ Un effet/événement indésirable, une aggravation de symptômes préexistants ou des anomalies cliniquement significatives à l'examen clinique ont-ils été observés depuis la dernière visite ?

oui (si oui, compléter le formulaire de déclaration d'effet/événement indésirable -Annexe C4)

non

➤ Faire preuve de vigilance vis-à-vis des symptômes du syndrome de différenciation, de l'allongement de l'intervalle QT corrigé en fonction de la fréquence cardiaque, de la leucocytose et du syndrome de Guillain-Barré.

➤ Rechercher toute contre-indication à la poursuite du traitement par Ivosidenib, conformément au résumé des caractéristiques d'Ivosidenib (Annexe A).

ÉTAT DE SANTÉ GÉNÉRAL DU PATIENT

Type d'examen	Date (JJ/MM/AAAA)	Conclusion
Indice de performance ECOG	__/__/____	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4

ÉLECTROCARDIOGRAMME (ECG)

Date du dernier examen : __/__/____ (JJ/MM/AAAA)

Intervalle QT corrigé en fonction de la FC (QTc) : ≤ 480 msec >480msec

ECG normal pendant le traitement par Ivosidenib: Oui Non*

* Si Non, veuillez consulter le résumé des caractéristiques d'Ivosidenib section 4.2 (Annexe A), ou en cas d'effet/événement indésirable, compléter le formulaire de déclaration d'effet/événement indésirable (Annexe C4).

Le patient prend-il des traitements concomitants considérés comme des inhibiteurs ou inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4:

- **Inhibiteurs puissants** (incluant : clarithromycine, itraconazole, kétoconazole, posaconazole, ritonavir, voriconazole) :

Oui Non

- **Inhibiteurs modérés** (incluant : aprépitant, ciclosporine, diltiazem, erythromycine, fluconazole, jus de pamplemousse, isavuconazole, vérapamil) :

Oui Non

- **Inducteurs puissants** (incluant : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine, millepertuis (*Hypericum perforatum*)):

Oui Non

Le patient prend-il des traitements concomitants connus pour allonger l'intervalle QT (incluant : médicaments anti-arythmiques, fluoroquinolones, triazolés antifongiques, antagonistes des récepteurs 5-HT3, inhibiteurs du CYP3A4 [mentionnés ci-dessus]) :

Oui Non

Si oui, merci de confirmer que l'ECG a été réalisé quand le patient prenait le(s) traitement(s) ci-dessus :

Oui

Non (dans ce cas, répéter l'ECG avec les médicaments concomitants actuels mentionnés ci-dessus)

**FICHE DE SUIVI DE PATIENT - C2 CCA
AAC NOMINATIVE – IVOSIDENIB
MENSUELLE**

Page 3/3

FERTILITÉ

- Femme ménopausée : Oui Non
- Test de grossesse (pour les femmes en âge de procréer) : Positif Négatif
Préciser le type de test : Urinaire Sérique
Date du test : ___ / ___ / _____ (JJ/MM/AAAA)
- Méthode contraceptive pour les femmes en âge de procréer : Oui Non
Préciser la méthode contraceptive utilisée :

DÉCISION THÉRAPEUTIQUE DE POURSUIVRE LE TRAITEMENT

Poursuite du traitement : Oui Non*
* Si non, compléter et transmettre la fiche d'arrêt de traitement (Annexe C3), et en cas d'effet/évènement indésirable, compléter le formulaire de déclaration d'effet/évènement indésirable (Annexe C4)
Posologie prescrite pour le renouvellement : 500 mg une fois par jour (2 comprimés de 250 mg)
 Autre : préciser : mg/jour

MEDECIN PRESCRIPTEUR :

Nom Prénom :
Spécialité
Adresse :
Téléphone :
Mail :

Tampon et signature du médecin

Date :

PHARMACIEN :

Nom Prénom :
Adresse :
Téléphone :
Mail :

Cachet et signature du pharmacien :

Date

Le médecin doit compléter ce formulaire C2 (toutes les pages) dans l'application dédiée (servier-emap.com) et en informer le pharmacien de l'Établissement pour tous les patients.
Si une AAC a expiré, le médecin doit refaire une demande d'AAC via eSaturne.

Le pharmacien envoie la copie de l'AAC et le bon de commande du traitement à :

Cellule Accès Précoces Servier France
Mail : drug-access-france@servier.com

A l'attention des professionnels de santé :

La société Les Laboratoires Servier, responsable de traitement, collecte et traite vos données personnelles à des fins de délivrance d'Ivosidenib, de suivi des patients dans le cadre de l'AAC et de gestion de la pharmacovigilance. L'ensemble des données collectées est nécessaire pour ces traitements. Vous disposez d'un droit d'accès et de rectification de vos données personnelles, ainsi qu'un droit à la limitation du traitement. Vous disposez également du droit de définir des lignes directrices relatives au sort de vos données après votre décès. Par ailleurs, vous disposez du droit de déposer une réclamation auprès de la CNIL si la société Les Laboratoires Servier ne donne pas suite à votre demande d'exercice de droits. Pour en savoir plus sur la gestion de vos données personnelles et pour exercer vos droits, reportez-vous à la « Notice d'information destinée aux professionnels de santé ».

Note à l'attention des professionnels de santé : Nous vous prions de bien vouloir transmettre les informations ci-dessous à votre patient.

A l'attention du patient :

La société Les Laboratoires Servier, responsable de traitement, collecte et traite vos données personnelles à des fins de délivrance d'Ivosidenib, de votre suivi dans le cadre de l'AAC et à des fins de pharmacovigilance. L'ensemble des données collectées est nécessaire pour ces traitements. Vous disposez d'un droit d'accès et de rectification de vos données personnelles, ainsi qu'un droit à la limitation du traitement. Vous disposez également du droit de définir des lignes directrices relatives au sort de vos données après votre décès. Par ailleurs, vous disposez du droit de déposer une réclamation auprès de la CNIL si la société Les Laboratoires Servier ne donne pas suite à votre demande d'exercice de droits. Pour en savoir plus sur la gestion de vos données personnelles et pour exercer vos droits, reportez-vous à la « Note d'information destinée au patient ».

Annexe C2 - indication : autre

Merci de compléter le formulaire ci-dessous pour les autres indications

FICHE DE SUIVI DE PATIENT - C2 INDICATIONS AUTRES
AAC – IVOSIDENIB
MENSUELLE

Page 1/4

Date de la visite : __/__/____
 (JJ/MM/AAAA)

- M1 M2 M3
 M4 M5 M6
 autre, préciser :mois

Initiales du patient :

Nom* |_|_|_|_|

* si le nom ne contient que 2 ou 3 lettres, seule la 1^{ère} sera mentionnée

Prénom |_|_|_|

Numéro AAC: _____

INFORMATIONS SUR LE TRAITEMENT PAR IVOSIDENIB DEPUIS LA DERNIÈRE VISITE

Date de début du traitement: __/__/____ (JJ/MM/AAAA) (à compléter uniquement pour la 1^{ère} fiche de suivi)

Posologie prescrite d'Ivosidenib (posologie initiale ou précédente visite):

- 500 mg une fois par jour (2 comprimés de 250 mg)
 Autre: Préciser : _____

<input type="checkbox"/> Interruption du traitement*	Date d'interruption _ _ _ _ _ _ _ _ _ (JJ/MM/AAAA)	Motif
<input type="checkbox"/> Reprise du traitement	Date de reprise _ _ _ _ _ _ _ _ _ (JJ/MM/AAAA)	Posologie : _____
<input type="checkbox"/> Arrêt définitif du traitement* (Compléter la fiche d'arrêt de traitement)	Date d'arrêt _ _ _ _ _ _ _ _ _ (JJ/MM/AAAA)	Motif :
<input type="checkbox"/> Modification de la posologie depuis la dernière visite *	Date de modification _ _ _ _ _ _ _ _ _ (JJ/MM/AAAA)	Motif : Posologie actuelle : _____

*** En cas d'effet/événement indésirable, compléter la fiche de déclaration d'effet/événement indésirable : Annexe C4**

TRAITEMENTS CONCOMITANTS

Les traitements concomitants ont-ils changé depuis la dernière visite ? Oui Non
 Si oui, veuillez compléter le tableau ci-dessous :

Nom	Posologie	Date de début	Date de fin
		__/__/____ _ _ _ _ _ _ _ _ _	__/__/____ Ou <input type="checkbox"/> En cours
		__/__/____ _ _ _ _ _ _ _ _ _	__/__/____ Ou <input type="checkbox"/> En cours
		__/__/____ _ _ _ _ _ _ _ _ _	__/__/____ Ou <input type="checkbox"/> En cours
		__/__/____ _ _ _ _ _ _ _ _ _	__/__/____ Ou <input type="checkbox"/> En cours
		__/__/____ _ _ _ _ _ _ _ _ _	__/__/____ Ou <input type="checkbox"/> En cours
		__/__/____ _ _ _ _ _ _ _ _ _	__/__/____ Ou <input type="checkbox"/> En cours
		__/__/____ _ _ _ _ _ _ _ _ _	__/__/____ Ou <input type="checkbox"/> En cours
		__/__/____ _ _ _ _ _ _ _ _ _	__/__/____ Ou <input type="checkbox"/> En cours

Pour les interactions médicamenteuses potentielles de l'ivosidenib, se reporter à l'annexe A section 4.5.

**FICHE DE SUIVI DE PATIENT - C2 INDICATIONS AUTRES
AAC – IVOSIDENIB
MENSUELLE**

Page 2/4

ÉVALUATION CLINIQUE

Selon l'indication, merci de compléter l'option de l'évaluation clinique la plus appropriée (n°1 ou n°2)

Option1 :

Le médecin a-t-il évalué la réponse ? Oui* Non

*Si oui, veuillez compléter ci-dessous :

Date de l'évaluation de la réponse : __/__/____ (JJ/MM/AAAA)

Le patient a-t-il présenté une amélioration clinique depuis l'instauration d'Ivosidenib ? Oui Non

OU

Option 2 :

La réponse au traitement a-t-elle été évalué selon les critères RECIST v1.1 ? Oui* Non

*si oui, merci de compléter ci-dessous :

Date de l'évaluation de la réponse : __/__/____ (JJ/MM/AAAA)

Réponse selon les critères RECIST v1.1:

Réponse complète Réponse partielle Stabilité Progression non-évaluable

Le patient a-t-il présenté une amélioration clinique depuis l'instauration d'Ivosidenib ?

amélioration stabilité progression non-évaluable

EFFETS/EVENEMENTS INDÉSIRABLES

➤ Un effet/événement indésirable, une aggravation de symptômes préexistants ou des anomalies cliniquement significatives à l'examen clinique ont-ils été observés depuis la dernière visite ?

oui (si oui, compléter le formulaire de déclaration d'effet/événement indésirable -Annexe C4)

non

➤ Faire preuve de vigilance vis-à-vis des symptômes du syndrome de différenciation, de l'allongement de l'intervalle QT corrigé en fonction de la fréquence cardiaque, de la leucocytose et du syndrome de Guillain-Barré.

➤ Rechercher toute contre-indication à la poursuite du traitement par Ivosidenib, conformément au résumé des caractéristiques d'Ivosidenib (Annexe A).

ÉTAT DE SANTÉ GÉNÉRAL DU PATIENT

Type d'examen	Date (JJ/MM/AAAA)	Conclusion
Indice de performance ECOG	__/__/____	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4

FICHE DE SUIVI DE PATIENT - C2 INDICATIONS AUTRES

AAC – IVOSIDENIB

MENSUELLE

Page 3/4

TEST SANGUIN (merci de compléter si applicable pour l'indication)

Type d'examen	Date (JJ/MM/AAAA)	Valeurs	En cas d'anomalie cliniquement significative, veuillez préciser la valeur et l'unité
Globules blancs (GB)	__/__/____	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> ANCS <input type="checkbox"/> ACS*	
Plaquettes	__/__/____	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> ANCS <input type="checkbox"/> ACS*	
Nombre absolu de neutrophiles (NAN)	__/__/____	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> ANCS <input type="checkbox"/> ACS*	
% blastes	__/__/____	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> ANCS <input type="checkbox"/> ACS*	
Hémoglobine	__/__/____	<input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> ANCS <input type="checkbox"/> ACS*	

: Normal ; ANCS = Anomalie non Cliniquement Significative ; ACS = Anomalie Cliniquement Significative

* Si une valeur anormale est considérée comme cliniquement significative, compléter le formulaire de déclaration d'effet/événement indésirable (Annexe C4)

ÉLECTROCARDIOGRAMME (ECG)

Date du dernier examen : __/__/____ (JJ/MM/AAAA)

Intervalle QT corrigé en fonction de la FC (QTc) : ≤ 480 msec >480msec

ECG normal pendant le traitement par Ivosidenib: Oui Non*

* Si Non, veuillez consulter le résumé des caractéristiques d'ivosidenib section 4.2 (Annexe A), ou en cas d'effet/événement indésirable, compléter le formulaire de déclaration d'effet/événement indésirable (Annexe C4).

Le patient prend-il des traitements concomitants considérés comme des inhibiteurs ou inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4:

- **Inhibiteurs puissants** (incluant : clarithromycine, itraconazole, kétoconazole, posaconazole, ritonavir, voriconazole) :
 Oui Non
- **Inhibiteurs modérés** (incluant : aprépitant, ciclosporine, diltiazem, erythromycine, fluconazole, jus de pamplemousse, isavuconazole, vérapamil) :
 Oui Non
- **Inducteurs puissants** (incluant : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine, millepertuis (*Hypericum perforatum*)):
 Oui Non

Le patient prend-il des traitements concomitants connus pour allonger l'intervalle QT (incluant : médicaments anti-arythmiques, fluoroquinolones, triazolés antifongiques, antagonistes des récepteurs 5-HT3, inhibiteurs du CYP3A4 [mentionnés ci-dessus]) :

Oui Non

Si oui, merci de confirmer que l'ECG a été réalisé quand le patient prenait le(s) traitement(s) ci-dessus :

Oui

Non (dans ce cas, répéter l'ECG avec les médicaments concomitants actuels mentionnés ci-dessus)

**FICHE DE SUIVI DE PATIENT - C2 INDICATIONS AUTRES
AAC – IVOSIDENIB
MENSUELLE**

Page 4/4

FERTILITÉ

- Femme ménopausée : Oui Non
- Test de grossesse (pour les femmes en âge de procréer) : Positif Négatif
Préciser le type de test : Urinaire Sérique
Date du test : ____ / ____ / _____ (JJ/MM/AAAA)
- Méthode contraceptive pour les femmes en âge de procréer : Oui Non
Préciser la méthode contraceptive utilisée :

DÉCISION THÉRAPEUTIQUE DE POURSUIVRE LE TRAITEMENT

Poursuite du traitement : Oui Non*

* Si non, compléter et transmettre la fiche d'arrêt de traitement (Annexe C3), et en cas d'effet/événement indésirable, compléter le formulaire de déclaration d'effet/événement indésirable (Annexe C4)

Posologie prescrite pour le renouvellement : 500 mg une fois par jour (2 comprimés de 250 mg)
 Autre : préciser : mg/jour

MEDECIN PRESCRIPTEUR :

Nom Prénom :
Spécialité
Adresse :
Téléphone :
Mail :

Tampon et signature du médecin

Date :

PHARMACIEN :

Nom Prénom :
Adresse :
Téléphone :
Mail :

Cachet et signature du pharmacien :

Date

Le médecin doit compléter ce formulaire C2 (toutes les pages) dans l'application dédiée (servier-emap.com) et en informer le pharmacien de l'Établissement pour tous les patients.
Si une AAC a expiré, le médecin doit refaire une demande d'AAC via eSaturne.

Le pharmacien envoie la copie de l'AAC et le bon de commande du traitement à :

Cellule Accès Précoces Servier France

Mail : drug-access-france@servier.com

A l'attention des professionnels de santé :

La société Les Laboratoires Servier, responsable de traitement, collecte et traite vos données personnelles à des fins de délivrance d'Ivosidenib, de suivi des patients dans le cadre de l'AAC et de gestion de la pharmacovigilance. L'ensemble des données collectées est nécessaire pour ces traitements. Vous disposez d'un droit d'accès et de rectification de vos données personnelles, ainsi qu'un droit à la limitation du traitement. Vous disposez également du droit de définir des lignes directrices relatives au sort de vos données après votre décès. Par ailleurs, vous disposez du droit de déposer une réclamation auprès de la CNIL si la société Les Laboratoires Servier ne donne pas suite à votre demande d'exercice de droits. Pour en savoir plus sur la gestion de vos données personnelles et pour exercer vos droits, reportez-vous à la « Notice d'information destinée aux professionnels de santé ».

Note à l'attention des professionnels de santé : Nous vous prions de bien vouloir transmettre les informations ci-dessous à votre patient.

A l'attention du patient :

La société Les Laboratoires Servier, responsable de traitement, collecte et traite vos données personnelles à des fins de délivrance d'Ivosidenib, de votre suivi dans le cadre de l'AAC et à des fins de pharmacovigilance. L'ensemble des données collectées est nécessaire pour ces traitements. Vous disposez d'un droit d'accès et de rectification de vos données personnelles, ainsi qu'un droit à la limitation du traitement. Vous disposez également du droit de définir des lignes directrices relatives au sort de vos données après votre décès. Par ailleurs, vous disposez du droit de déposer une réclamation auprès de la CNIL si la société Les Laboratoires

Servier ne donne pas suite à votre demande d'exercice de droits. Pour en savoir plus sur la gestion de vos données personnelles et pour exercer vos droits, reportez-vous à la « Note d'information destinée au patient ».

Annexe C3 : Fiche d'arrêt de traitement

Applicable pour toutes les indications de l'AAC

Fiche C3 - Arrêt de traitement
AAC – IVOSIDENIB

Page 1/2

Numéro AAC : _____		Initiales patient :	Nom* _ _ _ _ Prénom _ _ _ <small>*Si le nom contient seulement 2 ou 3 lettres, seule la première sera notée</small>
Date de début de traitement	_ _ _ _ _ _ _ _ _ (JJ/MM/AAAA)		
Date d'arrêt du traitement	_ _ _ _ _ _ _ _ _ (JJ/MM/AAAA)		
Dose lors de l'arrêt	<input type="checkbox"/> 500 mg/jour <input type="checkbox"/> Autre : Préciser : mg/jour		
Motif de l'arrêt (Veuillez sélectionner uniquement le motif principal)	<input type="checkbox"/> Absence d'efficacité <input type="checkbox"/> Progression de la maladie <input type="checkbox"/> Effet/évènement indésirable* <input type="checkbox"/> Décès Date du décès : _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ Motif du décès : Lié à ivosidenib: <input type="checkbox"/> Oui* <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Décision du patient <input type="checkbox"/> Patient perdu de vue Date du dernier contact avec le patient : _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ <input type="checkbox"/> Grossesse (compléter la fiche de signalement de grossesse : Annexe C5) <input type="checkbox"/> Autre, veuillez préciser : * Compléter la fiche de déclaration d'effet/évènement indésirable : Annexe C4		

MÉDECIN PRESCRIPTEUR :	
Nom/ Prénom :	
Spécialité :	
Adresse :	
Téléphone :	
Email : _____@_____	
Tampon et signature du médecin :	
Date	
PHARMACIEN :	Cachet et signature du pharmacien :
Nom Prénom :	Date
Adresse :	
Téléphone :	
Mail :	

Le médecin doit compléter ce formulaire C3 dans l'application dédiée (servier-emap.com) et en informer le pharmacien de l'Établissement pour tous les patients.

A l'attention des professionnels de santé :

La société Les Laboratoires Servier, responsable de traitement, collecte et traite vos données personnelles à des fins de délivrance d'Ivosidenib, de suivi des patients dans le cadre de l'AAC et de gestion de la pharmacovigilance. L'ensemble des données collectées est nécessaire pour ces traitements. Vous disposez d'un droit d'accès et de rectification de vos données personnelles, ainsi qu'un droit à la limitation du traitement. Vous disposez également du droit de définir des lignes directrices relatives au sort de vos données après votre décès. Par ailleurs, vous disposez du droit de déposer une réclamation auprès de la CNIL si la société Les Laboratoires Servier ne donne pas suite à votre demande d'exercice de droits. Pour en savoir plus sur la gestion de vos données personnelles et pour exercer vos droits, reportez-vous à la « Note d'information destinée aux professionnels de santé ».

Note à l'attention des professionnels de santé : Nous vous prions de bien vouloir transmettre les informations ci-dessous à votre patient

A l'attention du patient :

La société Les Laboratoires Servier, responsable de traitement, collecte et traite vos données personnelles à des fins de délivrance d'Ivosidenib, de votre suivi dans le cadre de l'AAC et à des fins de pharmacovigilance. L'ensemble des données collectées est nécessaire pour ces traitements. Vous disposez d'un droit d'accès et de rectification de vos données personnelles, ainsi qu'un droit à la limitation du traitement. Vous disposez également du droit de définir des lignes directrices relatives au sort de vos données après votre décès. Par ailleurs, vous disposez du droit de déposer une réclamation auprès de la CNIL si la société Les Laboratoires Servier ne donne pas suite à votre demande d'exercice de droits. Pour en savoir plus sur la gestion de vos données personnelles et pour exercer vos droits, reportez-vous à la « Note d'information destinée au patient ».

Annexe C4 : Fiche de déclaration d'évènement / effet indésirable

Applicable pour toutes les indications de l'AAC

Fiche de report d'évènement indésirable / effet indésirable

FICHE DE REPORT D'EVENEMENT INDESIRABLE / SITUATION SPECIALE AUTORISATION D'ACCES COMPASSIONNEL				
<i>Merci de l'envoyer immédiatement par email à :</i> Pharmacovigilance Servier France - mail.pharmvqi.france@servier.com				
Date de naissance	Sexe	Taille	Poids	Initiales patient
	M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>			nom*: prénom
Numéro AAC : _____				* Si le nom du patient ne comporte que 2 ou 3 lettres, seule la 1 ^{ère} lettre doit être notée.
FORMULAIRE INITIAL <input type="checkbox"/> Ou FORMULAIRE COMPLEMENTAIRE <input type="checkbox"/> JJ/MM/AAAA				
Survenue de l'évènement: Date et heure JJ/MM/AAAA HH : Min Min				
Information de l'évènement indésirable (EI): Diagnostic (si connu ou suspecté)			Intensité:	
			<input type="radio"/> Grade 1 <input type="radio"/> Grade 2 <input type="radio"/> Grade 3 <input type="radio"/> Grade 4 <input type="radio"/> Grade 5	
			ou	
			<input type="radio"/> Légère <input type="radio"/> Modérée <input type="radio"/> Sévère	
Signes et Symptômes, et informations pertinentes relatives à l'évènement indésirable :			Critère de gravité :	
			<input type="radio"/> NON <input type="radio"/> OUI, car (merci de choisir ci-dessous)	
			<input type="radio"/> Fatal:	
			<input type="checkbox"/> Date:	
			<input type="checkbox"/> Autopsie: oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> inconnue <input type="checkbox"/>	
			<input type="radio"/> Mise en jeu du pronostic vital	
			<input type="radio"/> Hospitalisation ou prolongation d'une hospitalisation	
			<input type="checkbox"/> Date:	
			<input type="radio"/> Invalidité ou incapacité permanente ou significative	
			<input type="radio"/> Anomalie congénitale / malformation:	
			<input type="checkbox"/> Date:	
			<input type="radio"/> Médicalement important	
			Action prise pour l'EI vis-à-vis d'Ivosidenib	
			<input type="radio"/> Aucun changement de dose quotidienne	
			<input type="radio"/> Augmentation de dose quotidienne JJ/MM/AAAA	
			Nouvelle dose : mg	
			<input type="radio"/> Diminution de dose quotidienne JJ/MM/AAAA	
			Nouvelle dose : mg	
			<input type="radio"/> Interruption temporaire JJ/MM/AAAA	
			<input type="radio"/> Arrêt définitif du traitement JJ/MM/AAAA	
			<input type="radio"/> Non-applicable	
			<input type="radio"/> Inconnue	
Est-ce que l'EI a nécessité un traitement additionnel ?			Evolution:	
a) Un nouveau traitement ou l'augmentation d'un traitement en cours ?			<input type="checkbox"/> <input type="radio"/> rétabli JJ/MM/AAAA	
<input type="checkbox"/> Non			<input type="checkbox"/> <input type="radio"/> rétabli avec séquelles JJ/MM/AAAA	
<input type="checkbox"/> Oui merci de préciser le traitement :			<input type="checkbox"/> <input type="radio"/> en cours de rétablissement	
b) Une procédure chirurgicale?			<input type="checkbox"/> <input type="radio"/> non rétabli	
<input type="checkbox"/> Non			<input type="checkbox"/> <input type="radio"/> évolution inconnue	
<input type="checkbox"/> Oui merci de préciser:			<input type="checkbox"/> <input type="radio"/> décès	
Date:				
Relation de cause à effet avec Ivosidenib :				
<input type="radio"/> Non relié <input type="radio"/> Relié				

Est-ce que Ivosidenib a été repris ? <input type="radio"/> NON <input type="radio"/> OUI JJ/MM/AAAA Est-ce que l'EI s'est reproduit après la reprise ? <input type="radio"/> NON <input type="radio"/> OUI <input type="radio"/> Non-applicable			
Antécédents médicaux / Pathologie(s) concomitante(s) (merci d'indiquer l'année des premiers diagnostics). 			
Traitements concomitants (dosage)	Posologie quotidienne /voie administration	Administré du	au Indication
		-	
		-	
		-	
		-	
		-	
Nom du médecin : Spécialité : Adresse : Téléphone : Email : <div style="text-align: center;">  (Tampon, si disponible) </div>		Date: Signature:	

A l'attention des professionnels de santé :

La société Les Laboratoires Servier, responsable de traitement, collecte et traite vos données personnelles à des fins de délivrance d'Ivosidenib, de suivi des patients dans le cadre de l'AAC et de gestion de la pharmacovigilance. L'ensemble des données collectées est nécessaire pour ces traitements. Vous disposez d'un droit d'accès et de rectification de vos données personnelles, ainsi qu'un droit à la limitation du traitement. Vous disposez également du droit de définir des lignes directrices relatives au sort de vos données après votre décès. Par ailleurs, vous disposez du droit de déposer une réclamation auprès de la CNIL si la société Les Laboratoires Servier ne donne pas suite à votre demande d'exercice de droits. Pour en savoir plus sur la gestion de vos données personnelles et pour exercer vos droits, reportez-vous à la « Note d'information destinée aux professionnels de santé ».

Note à l'attention des professionnels de santé : Nous vous prions de bien vouloir transmettre les informations ci-dessous à votre patient

A l'attention du patient :

La société Les Laboratoires Servier, responsable de traitement, collecte et traite vos données personnelles à des fins de délivrance d'Ivosidenib, de votre suivi dans le cadre de l'AAC et à des fins de pharmacovigilance. L'ensemble des données collectées est nécessaire pour ces traitements. Vous disposez d'un droit d'accès et de rectification de vos données personnelles, ainsi qu'un droit à la limitation du traitement. Vous disposez également du droit de définir des lignes directrices relatives au sort de vos données après votre décès. Par ailleurs, vous disposez du droit de déposer une réclamation auprès de la CNIL si la société Les Laboratoires Servier ne donne pas suite à votre demande d'exercice de droits. Pour en savoir plus sur la gestion de vos données personnelles et pour exercer vos droits, reportez-vous à la « Note d'information destinée au patient ».

Annexe C5 : Fiche de signalement de grossesse

Applicable pour toutes les indications de l'AAC

**Fiche de signalement de grossesse
AAC - IVOSIDENIB**

Page 1/4

Merci de retourner ce formulaire au
Pharmacien hospitalier pour
transmission à :

Pharmacovigilance Servier France - mail.pharmvigi.france@servier.com

Identification du patient traité/de la patiente traitée

Nom* (3 premières lettres) |_|_|_|

Prénom (la première lettre) |_|

*Si le nom du patient ne comporte que 2 ou 3 lettres, seule la 1^{ère} lettre doit être notée

Numéro AAC : _____

- Grossesse de la patiente
- Grossesse de la partenaire du patient (exposition via le père)
- Exposition pendant l'allaitement

Données sur le père

Initiales (2 premières lettres) |_|_| (à ne remplir que si le père n'est pas le patient)

Âge / Date de naissance (mm/aaaa) ___ / ____ (à ne remplir que si le père n'est pas le patient)

Poids (kg) |_|_|

Antécédents médicaux (noter tout évènement médical du père du nouveau-né : par exemple, problèmes à la naissance, anomalies congénitales, consommation d'alcool, de tabac ou d'autres substances, traitement médicamenteux...)

Données sur la mère

Initiales (2 premières lettres) |_|_| (à ne remplir que si la mère n'est pas le patient)

Âge / Date de naissance (mm/aaaa) ___ / ____ (à ne remplir que si la mère n'est pas le patient)

Poids (kg) |_|_|

Date des dernières règles ___/___/____ (JJMMMAAAA)

Date du test de grossesse positif ___/___/____ (JJMMMAAAA)

Date estimée de la naissance ___/___/____ (JJMMMAAAA)

Antécédents médicaux (incluant les anomalies congénitales / génétiques, la consommation d'alcool, de tabac ou d'autres substances, etc.) :

Date de début (JJMMMAAAA)	Date de fin (JJMMMAAAA)	Affection médicale

**Fiche de signalement de grossesse
AAC - IVOSIDENIB**

Page 2/4

Autres tests biologiques et interventions : par exemple, test prénatal, résultats d'autopsie, etc. :

Date du test (JJMMMAAAA)	Nom du test	Résultat / Commentaire

Données sur les précédentes grossesses Nombre de précédentes grossesses :

Veuillez noter le nombre de précédentes grossesses dans les catégories ci-dessous et fournir des informations supplémentaires si elles sont connues :

<input type="checkbox"/>	Naissance normale	<input type="checkbox"/>	Avortement spontané (<20 semaines)
<input type="checkbox"/>	Enfant mort-né	<input type="checkbox"/>	Avortement programmé
<input type="checkbox"/>	Anomalies congénitales	<input type="checkbox"/>	Travail prématuré (<37 semaines)
<input type="checkbox"/>	Autres complications, veuillez préciser : _____	<input type="checkbox"/>	Résultat inconnu

Traitement du patient

Veuillez énumérer ci-dessous tous les médicaments pris par le sujet au cours des 3 mois précédents et pendant la grossesse ou l'allaitement le cas échéant

Nom du médicament (numéro de lot s'il est connu)	Dose	Fréquence	Site d'administration	Indication	Dates	
					Début (JJMMMAAAA)	Fin (JJMMMAAAA)

**Fiche de signalement de grossesse
AAC – IVOSIDENIB**

Page 3/4

Issue de la grossesse

- Nouveau-né vivant (passer à la rubrique suivante)
- Fausse-couche Date : _____ (JJMMMAAAA) Terme : _____ semaines d'aménorrhée
- Interruption volontaire de grossesse Date : _____ (JJMMMAAAA) Terme : _____ semaines d'aménorrhée
- Malformations : Non Oui Préciser : _____
- Interruption thérapeutique de grossesse Date : _____ (JJMMMAAAA) Terme : _____ semaines d'aménorrhée
- Examen anatomopathologique : Non Oui Préciser : _____
- Malformations : Non Oui Préciser : _____
- Grossesse ectopique
- Décès fœtal *in utero* Terme _____ semaines d'aménorrhée
- Commentaires : _____

Accouchement

- Date : _____ (JJMMMAAAA) Terme : _____ semaines d'aménorrhée
- Spontané Provoqué Césarienne Forceps
- Souffrance fœtale Non Oui Chronique Aiguë
- Liquide amniotique Clair Teinté
- Médicament pendant l'accouchement : Non Oui Inconnu
- Si oui, préciser : _____
- Placenta normal Non Oui Inconnu
- Post-partum Normal Pathologique Préciser : _____
- Commentaires : _____

Données sur le nouveau-né

Date de naissance / Décès intra-utérin / Avortement (JJMMMAAAA)	Âge gestationnel	Sexe du bébé	Poids à la naissance (kg)	Taille à la naissance (cm)	Score d'Apgar (0-10)
		<input type="checkbox"/> Masculin <input type="checkbox"/> Féminin			

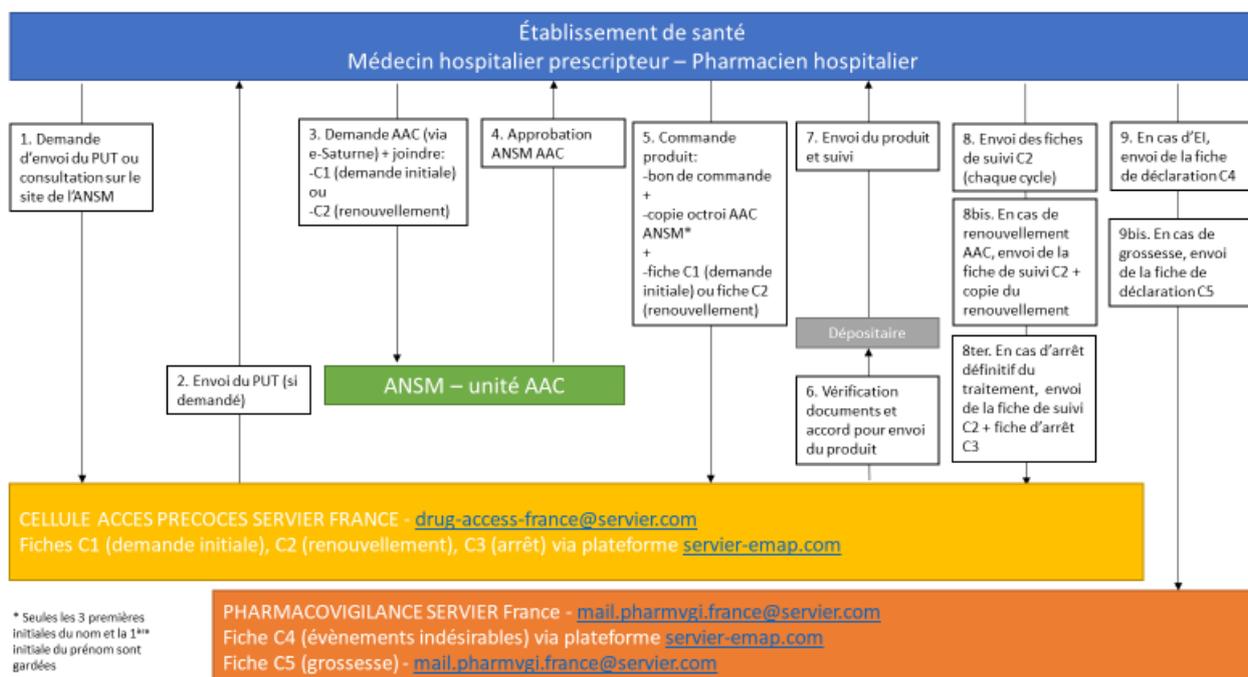
- Prématuré Non Oui
- Dysmature Non Oui
- Réanimation Non Oui Inconnu
- Malformation Non Oui Préciser : _____
- Pathologie néonatale Non Oui Préciser : _____
- Transfert en pédiatrie Non Oui Durée : _____

Adresse du service : _____

Évolution immédiate : _____

Allaitement : Oui Non

Annexe D : Schéma récapitulatif du circuit de mise à disposition d'ivosidenib



En cas d'indisponibilité de la plateforme :

- Fiche initiale (C1), fiche de suivi (C2) et fiche d'arrêt de traitement (C3):
drug-access-france@servier.com
- fiche de déclaration d'évènement/effet indésirable (C4) et fiche de déclaration de grossesse (C5) : mail.pharmvigi.france@servier.com