

N/Réf. CIS : 65904565 ; NL55658 ; CIP : 34009 589 040 0

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE  
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DU MEDICAMENT  
Olutasidénib – Pharma Blue 150 mg, gélule  
DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE  
EN APPLICATION DU 2<sup>ème</sup> ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 30 juin 2023, complétée le 08 septembre 2023 ;

Nom du demandeur : PHARMA BLUE

Dénomination du médicament (nom, dosage et forme pharmaceutique) : Olutasidénib Pharma Blue 150 mg, gélule

DCI/nom de code : Olutasidénib

Indication(s) thérapeutique(s) revendiquée(s) :

- L'olutasidénib Pharma Blue est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM) en rechute ou réfractaire avec une mutation sensible de l'isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1).

**Avis de l'ANSM :**

- **L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament « Olutasidénib Pharma Blue 150 mg, gélule » dans l'indication thérapeutique :**

**«Traitement des patients adultes atteints d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM) en rechute ou réfractaire avec une mutation sensible de l'isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1). »**

**La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette indication thérapeutique.**

Date : le 27/09/2023

Signature :

**Annexes :**

- Annexe 1 : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM
- Annexe 2 : RCP, étiquetage, notice

## Annexe 1 : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2<sup>ème</sup> alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1<sup>o</sup> du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

L'olutasidénib Pharma Blue a été évalué et approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) en décembre 2022 dans le « *traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde aiguë (LAM) en rechute ou réfractaire, présentant une mutation sensible de l'isocitrate déshydrogénase-1 (IDH1), détectée par un test approuvé par la FDA* ». Ce médicament devrait faire l'objet d'une demande d'AMM européenne dans cette même indication « *traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde aiguë (LAM) en rechute ou réfractaire, présentant une mutation sensible de l'isocitrate déshydrogénase-1 (IDH1)* », en début d'année 2024.

### Au plan pharmaceutique, toxicologique et non clinique :

Le dossier versé fait référence à celui déposé et évalué dans le cadre de l'essai clinique EudraCT 2017-001051-32) autorisé par l'ANSM. Dans ce contexte, ces données sont d'ores et déjà validées et n'ont pas été réévaluées. Elles sont estimées suffisantes pour garantir la qualité pharmaceutique et la sécurité d'emploi dans le cadre de cette demande d'accès précoce.

### Au plan clinique :

La LAM est un cancer du sang et de la moelle osseuse agressif et rare, qui est associé à un pronostic défavorable, en particulier dans les formes en rechute ou réfractaire (R/R) qui se retrouvent rapidement sans alternatives thérapeutiques. On peut identifier plusieurs types de mutations, notamment l>IDH1/IDH2, qui vont conditionner la prise en charge de la pathologie grâce à l'usage thérapeutique d'inhibiteurs ciblés.

L'olutasidénib Pharma Blue est un inhibiteur puissant et sélectif de la forme mutée de l'enzyme IDH1. Cette enzyme favorise la tumorigenèse à la fois dans les tumeurs hématologiques et non hématologiques. En bloquant son activité, il empêche la formation de nouvelles cellules cancéreuses.

Les données cliniques, d'efficacité et de sécurité, déposées par le laboratoire dans le cadre de cette demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM, sont celles déposées auprès de la FDA, complétées d'un Periodic Adverse Drug Experience Report (PADER), couvrant la période allant du 1er décembre 2022 au 28 février 2023.

Les données fournies sont basées sur une étude de phase ½, multicentrique, ouverte et à un seul bras, chez des patients atteints de LAM R/R présentant une enzyme IDH1 mutée. L'utilisation d'olutasidénib Pharma Blue était associée à un taux de réponse complète (RC) de 32 % (47/147) et un taux de réponse complète hématologique (RCh) de 2,7 % (4/147). Le critère d'évaluation principal de la RC+ RCh atteignait les 35% (51/147). Le taux de conversion de la dépendance transfusionnelle à l'indépendance transfusionnelle, évalué chez les 86 patients dépendants des transfusions de globules rouges (GR) et/ou de plaquettes au départ, atteignait les 34 % (29/86). Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés étaient, notamment, une perturbation du bilan hépatique (augmentation de l'aspartate aminotransférase, de l'alanine aminotransférase, de la phosphatase alcaline...), une perturbation du ionogramme sanguin (diminution du sodium et du potassium...), des nausées, fatigue, arthralgie, constipation, dyspnée, fièvre et rash. Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient le syndrome de différenciation et l'hépatotoxicité.

Des actions ont été mises en place pour la surveillance et la gestion de l'hépatotoxicité et du syndrome de différenciation, avec notamment une surveillance particulière requise dans le RCP destiné aux professionnels et la remise d'une carte d'alerte au patient.

Dans ce contexte, le rapport bénéfice/risque global de l'olutasidénib Pharma Blue est présumé positif dans l'indication revendiquée.

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament « Olutasidénib Pharma Blue 150 mg, gélule » dans l'indication thérapeutique « *Traitement des patients adultes atteints d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM) en rechute ou réfractaire avec une mutation sensible de l'isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1).*»

Le RCP, l'étiquetage et la notice proposés par l'ANSM dans ce cadre sont joints en annexe 2.

## **Annexe 2 : RCP, étiquetage, notice**