

RESUME DU RAPPORT DE SYNTHESE
AUTORISATION D'ACCES COMPASSIONNEL

Ivosidenib 250 mg, comprimé pelliculé

Rapport n°2

Période du 09 juin 2022 au 08 décembre 2022

Table des matières

Table des matières	2
1. INTRODUCTION	3
2. DONNEES CLINIQUES ET DEMOGRAPHIQUES NATIONALES RECUEILLIES.....	4
2.1 Caractéristiques générales des patients et des prescripteurs	4
2.1.1. Nombre de patients inclus, traités et exposés, caractéristiques démographiques basales	4
2.1.1.1. Sur la période concernée	4
2.1.1.2. Sur la période cumulée.....	4
2.1.2 Caractéristiques de la maladie (données cumulatives).....	5
2.1.3 Caractéristiques des prescripteurs (données cumulatives).....	7
2.1.4 Conditions d'utilisation du médicament (données cumulatives)	8
2.1.5 Données d'efficacité cumulatives	10
3. DONNEES NATIONALES DE PHARMACOVIGILANCE.....	11
3.1 Sur la période considérée	11
3.2 En cumulé.....	13
4. CONCLUSION	14

1. INTRODUCTION

L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) délivre des autorisations d'accès compassionnel (AAC) pour le médicament Ivosidenib 250 mg, comprimé pelliculé selon les critères d'octroi figurant sur le référentiel de l'ANSM et dans le protocole d'utilisation thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP) comme suit :

- Traitement en monothérapie des patients adultes atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) avec une mutation du gène IDH1 R132
 - en rechute (R) :
 - à partir de la troisième ligne,
 - ou à partir de la deuxième ligne pour les patients non éligibles à une chimiothérapie intensive de rattrapage,
 - ou réfractaires (R).
- Traitement en association avec l'azacitidine des patients atteints de LAM avec une mutation IDH1 en 1ère ligne avec un risque infectieux majeur ou un risque de neutropénie fébrile les rendant inéligibles aux autres alternatives disponibles dont l'azacitidine en monothérapie
- Traitement en monothérapie des patients adultes atteints de cholangiocarcinome (CCA) avancé non résécable ou métastatique avec une mutation IDH1 en progression après deux lignes de traitement pour la maladie avancée non résécable et/ou métastatique
- Traitement en monothérapie des patients adultes atteints d'un gliome de bas grade IDH1 muté, inopérables, non répondeurs ou en progression après :
 - un traitement par radiothérapie ou y étant inéligible,
 - et au moins une ligne de chimiothérapie ou y étant non éligible.
- Traitement du syndrome myélodysplasique IDH1 muté réfractaire ou en rechute

Des AAC selon d'autres critères d'octroi (hors référentiel) ont également été délivrées par l'ANSM, à titre exceptionnel, selon une évaluation au cas par cas.

Pour être éligible à l'AAC, le patient :

- doit avoir un ECG avec un intervalle QT \leq 480 msec avant l'initiation d'ivosidenib
- ne doit pas être éligible à une étude clinique en cours

Le PUT-SP a été mis en œuvre à compter du 9 décembre 2021 et régulièrement actualisé suite à l'ajout de nouvelles indications (version actuellement en vigueur : mai 2022).

La première mise à disposition d'ivosidenib 250 mg, comprimé pelliculé a eu lieu en Mai 2017 dans l'indication LAM R/R dans le cadre du dispositif des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives.

Au début de la période couverte par ce rapport de synthèse, ce médicament ne disposait pas encore d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France.

2. DONNEES CLINIQUES ET DEMOGRAPHIQUES NATIONALES RECUEILLIES

2.1 Caractéristiques générales des patients et des prescripteurs

2.1.1. Nombre de patients inclus, traités et exposés, caractéristiques démographiques basales

Le statut des patients et les caractéristiques démographiques basales sont présentées dans les tables 1 et 2.

2.1.1.1. Sur la période concernée

Sur la période du 09 juin 2022 au 08 décembre 2022 au total :

- 242 patients ont été inclus dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel (i.e., patients pour lesquels une AAC a été octroyée par l'ANSM),
- 216 ont été traités par ivosidenib (i.e., patients pour lesquels le traitement a été fourni par le laboratoire),
- 141 patients ont été exposés à ivosidenib (i.e., patients pour lesquels le traitement a été administré).

Les patients exposés ont un âge moyen de 62.8 ans (médiane 66.5 ans) et sont en majorité des femmes (58.4%). Les données relatives au sexe étaient manquantes pour 2 patients.

2.1.1.2. Sur la période cumulée

Sur la période du 09 décembre 2021 (date de mise en place du PUT-SP) au 08 décembre 2022 au total :

- 359 patients ont été inclus dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel (i.e., patients pour lesquels une AAC a été octroyée par l'ANSM),
- 316 ont été traités par ivosidenib (i.e., patients pour lesquels le traitement a été fourni par le laboratoire),
- 203 patients ont été exposés à ivosidenib (i.e., patients pour lesquels le traitement a été administré).

Les patients exposés ont un âge moyen de 62.4 ans (médiane 66 ans) et sont en majorité des femmes (58%). Les données relatives au sexe étaient manquantes pour 2 patients.

Table 1 - Nombre de patients inclus, traités et exposés

	Période concernée 09/06/2022 au 08/06/2022	Période cumulée 09/12/2021 au 08/06/2022
Nombre de patients		
-inclus	242 ^a	359 ^b
-traités par ivosidenib	216 ^a	316 ^b
-exposés à ivosidenib	141 ^a	203 ^b

a : pour 1 patient inclus, 1 patient traité et 1 patient exposé, aucune donnée clinique n'est disponible dans la plateforme dédiée
b : pour 4 patient inclus, 3 patients traités et 3 patients exposés, aucune donnée clinique n'est disponible dans l'application dédiée

Table 2 - Caractéristiques démographiques basales des patients

Population	Période concernée 09/06/2022 au 08/06/2022		Période cumulée 09/12/2021 au 08/06/2022	
	Traités (n=215)	Exposés (n=140)	Traités (n=313)	Exposés (n=200)
-Age (moyen)	64.9	62.8	63.8*	62.4*
-Age (médiann)	69	66.5	67*	66.0*
% de femmes	60.4***	58.4***	59.1**	58.0**

Données manquantes : * : pour 3 patients ; ** : pour 2 patients ; *** : pour 2 patients

2.1.2 Caractéristiques de la maladie (données cumulatives)

Les données sont présentées pour les patients exposés sur la période cumulée, celles-ci étant similaires à celles observées sur la période concernée.

Les caractéristiques de la maladie et des traitements anticancéreux antérieurs sont présentées dans la table 3.

Chez les patients exposés (n=200), l'ancienneté du diagnostic de la maladie était en médiane de :

- 10.9 mois pour les patients ayant une leucémie aigüe myéloïde en rechute ou réfractaire
- 0.5 mois pour les patients ayant une leucémie aigüe myéloïde en 1ère ligne de traitement (association à l'azacitidine)
- 20.2 mois pour les patients ayant un cholangiocarcinome en rechute ou réfractaire
- 107.1 mois pour les patients ayant un gliome de bas grade en rechute ou réfractaire
- 39.9 mois pour les 2 patients ayant d'autres tumeurs solides (chondrosarcome de bas grade associé à une maladie de Ollier et un chondrosarcome bien différencié)
- 2.4 mois pour les 2 patients ayant une autre tumeur hématologique (leucémie aigüe myéloïde en 1ère ligne en monothérapie ; leucémie aigüe myéloïde en RC1 non éligible à un traitement de consolidation en raison d'une cellulite périnéale)

Parmi les 60 patients exposés ayant un **cholangiocarcinome en rechute ou réfractaire** à la visite d'initiation, 60% des patients avaient un stade métastatique (la donnée était manquante pour 35% des patients). La localisation des métastases était le foie (61.7% des patients), le poumon (13.3%), les ganglions lymphatiques (28.3%), les os (13.3%) et une autre localisation pour 18.3% des patients.

Au total, 11.4% des patients avaient reçu un traitement adjuvant et 53.3% n'en avaient pas reçu (la donnée était manquante pour 35% des patients). Le traitement adjuvant reçu était la capécitabine (6.7%), la gemcitabine (1.7%) ou un autre traitement (3.3%).

Le nombre de ligne de traitement antérieur systémique reçu était de 1 ligne (11.7% des patients), 2 lignes (36.7%), 3 lignes (8.3%) et plus de 3 lignes (8.3% ; le nombre de ligne de traitement antérieur systémique reçu était manquant pour 35% des patients). Le protocole de traitement de 1ère ligne reçu le plus fréquemment a été le CISGEM (40% des patients) suivi par le GEMOX (6.7%) ; celui de 2ème ligne le plus fréquemment reçu a été le FOLFOX (18.3%) suivi par l'inclusion dans un essai clinique (6.7%) ou un autre traitement (6.7%). En 3ème ligne les patients ont été le plus fréquemment inclus dans les études cliniques (3.3%).

Parmi les 33 patients exposés ayant un **gliome de bas grade en rechute ou réfractaire** à la visite d'initiation, 66.7% des patients avaient un gliome de grade 2 (statut manquant pour 33.3%

des patients). Le type tumoral était un oligodendrogliome pour 30.3% des patients, un astrocytome pour 12.1% (type manquant pour 57.6% des patients). Les patients avaient reçu un protocole antérieur de radiothérapie pour 42.4% (donnée manquante pour 57.6% des patients). Les patients avaient reçu un protocole antérieur de chimiothérapie systémique pour 42.4% d'entre eux (donnée manquante pour 57.6% des patients). En ce qui concerne le traitement antérieur systémique par chimiothérapie, 6.1% avaient reçu 1 ligne de traitement antérieur systémique, 21.2% avaient reçu 2 lignes de traitement antérieur systémique, 12.1% avaient reçu 3 lignes et 3% avaient reçu plus de 3 lignes (données manquantes pour 57.6% des patients). En 1ère, 2ème, 3ème et 4ème ligne de traitement, les patients ont principalement reçu le protocole PCV ou du témolozomide (uniquement PCV en 4ème ligne de traitement). En 3ème et 5ème ligne de traitement, 1 patient (3%) a reçu du bevacizumab.

Parmi les 96 patients exposés ayant une **leucémie aigüe myéloïde en rechute ou réfractaire**, à la visite d'initiation, 20.8% des patients avaient une leucémie en rechute et 22.9% une leucémie réfractaire (statut manquant pour 56.3% des patients). En ce qui concerne le traitement antérieur systémique, 27.1% avaient reçu 1 ligne de traitement antérieur, 9.4% avaient reçu 2 lignes de traitement antérieur, 5.2% avaient reçu 3 lignes de traitement antérieur, 4,2% avaient reçu 3 lignes ou plus de traitement antérieur (données manquantes pour 54.2% des patients). En ce qui concerne la 1ère ligne de traitement, 20.8% avaient reçu une chimiothérapie intensive (protocole 7+3 pour la majorité des patients [18.8%]), 20.8% une chimiothérapie non intensive (azacitidine pour 18.8% des patients et venetoclax pour 11.5% d'entre eux), 11.5% avaient reçu un traitement de consolidation (IDAC pour 4.2% d'entre eux).

En ce qui concerne la 2ème ligne de traitement, 12.5% avaient reçu une chimiothérapie intensive (protocole non spécifié pour la majorité des patients [9.4%]), 7.3% une chimiothérapie non intensive et 10.4% un autre traitement (azacitidine pour 8.3% et venetoclax pour 5.2%). En ce qui concerne la 3ème ligne de traitement, 2.1% des patients ont reçu une chimiothérapie intensive, 5.2% ont reçu une chimiothérapie non intensive et 8.3% un autre traitement (azacitidine pour 5.2% et venetoclax pour 3.1%).

En ce qui concerne la 4ème ligne de traitement, aucun patient n'a reçu une chimiothérapie intensive, 4.2% ont reçu une chimiothérapie non intensive et 4.2% un autre traitement (azacitidine pour 4.2% et venetoclax pour 4.2%).

Sur l'ensemble des patients exposés (n=200), le PS-ECOG était le plus fréquemment à 0 (17.5%) ou à 1 (34.0%). Aucun patient n'a eu un intervalle QTc > 480 msec (la donnée était manquante pour 39.5% des patients). En ce qui concerne les traitements concomitants par inhibiteurs puissants ou modérés ou par inducteur puissants du CYP3A4, 50.0% des patients n'en recevaient pas, 8.0% recevaient des inhibiteurs puissants, 2.0% des inhibiteurs modérés et 0.5% un inducteur puissant (la donnée était manquante pour 39.5% des patients).

Table 3 - Caractéristiques de la maladie et des traitements anticancéreux antérieurs (patients exposés, n=200)

Caractéristiques de la maladie	Paramètres
Ancienneté du diagnostic (mois)	Durée médiane (Moyenne)
LAM R/R	10.9 (19.2)
CCA R/R	20.2 (28.6)
Gliome de bas grade R/R	107.1 (140)
LAM L1 (+Azacitidine)	0.5 (0.6)

Autres tumeurs Hématologiques		2.4 (2.4)
Autres tumeurs solides		39.9 (39.9)
Stade de la maladie à l'initiation du traitement		% des patients
LAM R/R Rechute/Réfractaire/Manquant		20.8/22.9/56.3
CCA R/R Stade métastatique/localement avancé/Manquant/Autre		60/3.3/35.0/1.7
Gliome de bas grade R/R Grade 2/Manquants		66.7/33.3
Caractéristiques des traitements anticancéreux antérieurs et nombre de lignes de traitement antérieures systémiques		% des patients
CCA R/R		N=60
1ère ligne	%	11.7
2ème ligne	%	36.7
3ème ligne	%	8.3
> 3ème ligne	%	8.3
Manquant	%	35.0
Gliome de bas Grade R/R		N=33
1ère ligne	%	6.1
2ème ligne	%	21.2
3ème ligne	%	12.1
> 3ème ligne	%	3.0
Manquant	%	57.6
LAM R/R		N=96
Nombre de ligne de traitement antérieur reçu :		
1 ligne	%	27.1
2 lignes	%	9.4
3 lignes	%	5.2
3 lignes ou plus	%	4.2
Manquant	%	54.2

2.1.3 Caractéristiques des prescripteurs (données cumulatives)

Sur la période du 9 décembre 2021 au 8 décembre 2022, un total de 221 prescripteurs a sollicité l'octroi d'au moins une AAC auprès de l'ANSM puis la livraison du traitement auprès de Les Laboratoires Servier dans l'application dédiée.

Pour les prescripteurs ayant une spécialité renseignée (n=191 ; données manquantes pour 13.6% des prescripteurs), 14.5% d'entre eux étaient des gastro-entérologues, 1.4% des hépatologues, 23.1% des oncologues médicaux, 4.5% des neurologues, 2.3% des neuro-oncologues, 38.5% des oncohématologues et 2.3% ont déclaré une spécialité « autre ».

Ces 221 prescripteurs étaient répartis sur l'ensemble du territoire français. Les départements suivants avaient le plus grand nombre de prescripteurs (> 5%) : 16 (7.2%) prescripteurs dans le département 69 (Rhône) et 14 (6.3%) prescripteurs dans le département 75 (Paris).

2.1.4 Conditions d'utilisation du médicament (données cumulatives)

Il est à noter que les pourcentages sont calculés sur le nombre de patients exposés et non sur le nombre de patients effectivement évalués à la visite de suivi.

Pour rappel, le nombre de patient exposés par indication est : 96 patients (LAM R/R), 60 patients (CCA R/R), 33 patients (Gliome R/R), 7 patients (LAM L1), 2 patients (autres tumeurs solides), 2 patients (autres tumeurs hématologiques).

Ces données sont présentées dans la table 4.

La durée médiane d'exposition au traitement [n'incluant pas les interruptions de traitement] était respectivement de 6.1 mois pour les patients LAM R/R, 6.5 mois pour les patients CCA R/R, 5.5 mois pour les patients gliome R/R, 3.6 mois pour les patients LAM L1 en association à l'azacitidine, 8.8 mois pour les patients autres tumeurs solides et 3.0 mois pour les patients autres tumeurs hématologiques. La durée médiane de prise du traitement [incluant les interruptions de traitement] était similaire à la durée médiane d'exposition au traitement et, respectivement, de 6.0 mois, 6.5 mois, 5.5 mois, 3.6 mois, 6.8 mois et 3.0 mois indiquant que les durées des interruptions de traitement, le cas échéant, ont été courtes.

La posologie initiale d'ivosidenib était de 500 mg pour 72.9 % des patients LAM R/R, 85.0% des patients CCA R/R, 93.9% des patients gliome R/R, 28.6% des patients LAM L1 en association à l'azacitidine, 100% pour les patients autres tumeurs solides et autres tumeurs hématologiques. La posologie d'ivosidenib à la dernière prise était de 500 mg pour, respectivement, 72.9% (LAM R/R), 93.3% (CCA R/R), 93.9% (gliome R/R), 57.1% (LAM L1) et 100% (autres tumeurs solides et autres tumeurs hématologiques).

Une interruption de traitement a été observée chez 6.3% des patients LAM R/R, 16.7% des patients CCA R/R, 18.2% des patients gliome R/R. Il n'y a pas eu d'interruption de traitement pour les autres indications.

La posologie d'ivosidenib n'a pas été modifiée pour 46.9% des patients LAM R/R (statut manquant pour 42.7% des patients), 41.7% des patients CCA R/R (statut manquant pour 48.3% des patients), 57.6% des patients gliome R/R (statut manquant pour 36.4% des patients), 14.3% des patients LAM L1 en association à l'azacitidine (statut manquant pour 71.4% des patients), 100% des patients avec d'autres tumeurs solides et 50% des patients avec d'autres tumeurs hématologiques (statut manquant pour 50% des patients).

L'arrêt définitif du traitement a concerné 15.6% des patients LAM R/R (statut manquant pour 22.9% des patients), 28.3% des patients CCA R/R (statut manquant pour 11.7% des patients), 21.2% des patients gliome R/R (statut manquant pour 9.1% des patients), 28.6% des patients LAM L1 en association à l'azacitidine (statut manquant pour 28.6% des patients), 0% des patients avec d'autres tumeurs solides et 50% des patients avec d'autres tumeurs hématologiques.

Table 4 – Conditions d'utilisation d'ivosidenib

Durée d'exposition au traitement (mois)	Durée médiane (Moyenne)
LAM R/R	6.1 (8.6)
CCA R/R	6.5 (6.8)
Gliome de bas grade R/R	5.5 (5.7)
LAM L1 (+Azacitidine)	3.6 (3.5)
Autres tumeurs hématologiques	3.0 (3.0)
Autres tumeurs solides	8.8 (8.8)
Posologie initiale (%)	(250mg/500mg/Manquant)
LAM R/R	16.7/72.9/10.4
CCA R/R	8.3/85/6.7
Gliome de bas grade R/R	0/93.9/6.1
LAM L1 (+Azacitidine)	14.3/28.6/57.1
Autres tumeurs hématologiques	0/100.0/0
Autres tumeurs solides	0/100.0/0
Posologie à la dernière prise (%)	(250mg/500mg/Manquant)
LAM R/R	24/72.9/3.1
CCA R/R	5/93.3/1.7
Gliome de bas grade R/R	3/93.9/3
LAM L1 (+Azacitidine)	14.3/57.1/28.6
Autres tumeurs hématologiques	0/100.0/0
Autres tumeurs solides	0/100.0/0
Patients ayant au moins une interruption de traitement (%)	(Oui/Non/Manquant)
LAM R/R	6.3/64.6/29.2
CCA R/R	16.7/70/13/3
Gliome de bas grade R/R	18.2/72.7/9.1
LAM L1 (+Azacitidine)	0/42.9/57.1
Autres tumeurs hématologiques	0/100.0/0
Autres tumeurs solides	0/100.0/0
Patients ayant au moins une modification de traitement (%)	Posologie augmentée/Posologie diminuée/Non/Manquant
LAM R/R	2.1/8.3/46.9/42.7
CCA R/R	5/5/41.7/48.3
Gliome de bas grade R/R	6.1/6.1/57.6/36.4
LAM L1 (+Azacitidine)	14.3/0/14.3/71.4
Autres tumeurs hématologiques	0/0/50.0/50.0
Autres tumeurs solides	0/0/100.0/0/0
Patients ayant arrêté définitivement le traitement (%)	(Oui/Non/Manquant)
LAM R/R	15.6/61.5/22.9
CCA R/R	28.3/60/11.7
Gliome de bas grade R/R	21.2/69.7/9.1
LAM L1 (+Azacitidine)	28.6/42.9/28.6
Autres tumeurs hématologiques	50.0/50.0/0
Autres tumeurs solides	0/100.0/0

Au moins un traitement concomitant a été reçu au cours du suivi par 27.1% des patients LAM R/R, 40.0% des patients CCA R/R, 78.8% des patients gliome R/R, 85.7% des patients LAM L1 en association à l'azacitidine, 50% des patients ayant une autre tumeur hématologique et 100% des patients ayant une autre tumeur solide.

Les traitements contre-indiqués (inducteurs puissants des CYP3A4), les inhibiteurs puissants des CYP3A4 pour lesquels, en cas de co-administration, la dose journalière d'ivosidenib doit

être diminuée à 250 mg et les traitements anticancéreux administrés dans les indications où ivosidenib est en monothérapie reçus par les patients exposés au traitement par ivosidenib ont été les suivants : Venetoclax 1% chez les patients LAM R/R, Bevacizumab 1.7% chez les patient CCA R/R et les inhibiteurs puissants des CYP 3A4 15% chez les patients LAM R/R et les inducteurs puissants des CYP 3A 3% chez les patients ayant un gliome.

Aucun patient n'a eu un intervalle QTc > 480 msec (caractéristique non évaluée pour respectivement 31.3% des patients à la 1^{ère} visite de suivi, 14.6% des patients à la 2^{ème} visite de suivi, 1.0% des patients à la 3^{ème}, 4^{ème} et 7^{ème} visite de suivi). Le résultat était manquant pour un patient à la 2^{ème} visite de suivi.

Parmi les patientes exposées au traitement :

- dans l'indication LAM R/R (n=30), une seule patiente (2.1%) n'était pas ménopausée. Le test de grossesse était négatif et la patiente a accepté de prendre une contraception efficace à toutes les visites de suivi. Les informations ont été disponibles de la 2^{ème} à 5^{ème} visite de suivi.
- dans l'indication autres tumeurs solides (n=2), le statut relatif à la ménopause de la patiente était manquant lors des premières visites de suivi. A partir de la 3^{ème} visite de suivi la patiente a déclaré être ménopausée. Le test de grossesse était négatif et la patiente a accepté de prendre une contraception efficace au cours du suivi (9 visites).
- dans l'indication LAM L1 (association azacitidine ; n=4) et dans l'indication autres tumeurs hématologiques (n=1), aucune femme n'a été exposée.
- dans l'indication CCA R/R (n=45), une seule patiente (2.2%) n'était pas ménopausée. Les tests de grossesse étaient négatifs et la patiente a accepté de prendre une contraception efficace aux 2 visites de suivi.
- dans l'indication gliome R/R (n=16), à la première visite de suivi, 5 patientes (31.3 %) n'étaient pas ménopausées et le statut relatif à la ménopause était manquant pour 2 patientes (12.5%) à la 1^{ère} visite de suivi et pour 1 patient à la 2^{ème} visite de suivi. Les tests de grossesse étaient négatifs pour l'ensemble des patientes au cours des visites de suivi et non évalué pour 1 patiente à la 1^{ère} visite de suivi et à la 3^{ème} visite de suivi. Toutes les patientes non ménopausées ont déclaré utiliser une méthode de contraception efficace lors des visites de suivi sauf une patiente lors de la 3^{ème} visite de suivi.

2.1.5 Données d'efficacité cumulatives

Il est à noter que les pourcentages sont calculés sur le nombre de patients exposés et non sur le nombre de patients effectivement évalués à la visite de suivi.

Pour rappel, le nombre de patient exposés par indication est : 96 patients (LAM R/R), 60 patients (CCA R/R), 33 patients (Gliome R/R), 7 patients (LAM L1), 2 patients (autres tumeurs solides), 2 patients (autres tumeurs hématologiques).

Dans l'indication LAM R/R, une amélioration clinique depuis l'initiation du traitement par ivosidenib était observée chez 38.5% des patients lors de la 1^{ère} visite de suivi, 26.0% des patients lors de la 2^{ème} visite, 21.9% des patients lors de la 3^{ème} visite, 15.6% lors de la 4^{ème} visite, 8.3% lors de la 5^{ème} visite, 4.2% lors de la 6^{ème} visite, 3.1% lors de la 7^{ème} visite, 2.1% lors de la 8^{ème} et 9^{ème} visites et 1,0% lors de la 10^{ème} visite de suivi.

Dans l'indication CCA R/R, la réponse au traitement selon RECIST v1.1 était stable chez 25.0% des patients lors de la 1^{ère} visite de suivi, 13.3% des patients lors de la 2^{ème} visite, 16.7%

lors de la 3^{ème} visite de suivi, 11.7% des patients lors de la 4^{ème} visite de suivi, 8.3% des patients lors de la 5^{ème} et 6^{ème} visites de suivi, 3.3% des patients lors de la 7^{ème}, 8^{ème}, 9^{ème}, 10^{ème} et 11^{ème} visites de suivi et 1.7% des patients lors de la 12^{ème} visite de suivi. La réponse au traitement selon RECIST v1.1 était partielle pour 3.3% des patients à la 2^{ème}, 3^{ème} et 4^{ème} visites de suivi et 1.7% des patients à la 5^{ème} et 6^{ème} visites de suivi.

La meilleure réponse au traitement selon RECIST v1.1 était maladie stable chez 45.0% des patients, réponse partielle chez 5.0% des patients et réponse mineure chez 1.0% des patients (données manquantes et non évaluée pour 10.0% et 38.3% des patients, respectivement). Le taux de réponse globale (TRG) était de 5.0% et le taux de contrôle de la maladie (TCM) de 50.0%.

Dans l'indication gliome R/R, la réponse au traitement était stable chez 3.0% des patients lors de la 1^{ère} visite de suivi, 18.2% des patients lors de la 2^{ème} et 3^{ème} visites de suivi, 12.1% des patients lors de la 4^{ème} visite de suivi, 6.1% des patients lors de la 5^{ème} visite de suivi, 3.0% des patients lors de la 6^{ème} visite de suivi, 6.1% des patients lors de la 7^{ème} visite de suivi et 3.0% des patients lors des 8^{ème} et 9^{ème} visites de suivi. La réponse était partielle pour 3.0% des patients lors de la 2^{ème} visite, 9.1% des patients lors de la 3^{ème} visite et 6.1% des patients lors de la 4^{ème} visite. Une réponse mineure a été observée chez un patient (3.0%) lors de la 1^{ère} visite. Une progression de la maladie a été observée pour 6.1% des patients à la 2^{ème} visite de suivi. La réponse était non évaluable pour 9.1% et 3.0% des patients à la 1^{ère} et à la 3^{ème} visites de suivi et non évaluée pour 72.7%, 33.3%, 12.1%, 9.1%, 6.1%, 6.1%, 3.0%, 3.0% et 3.0% à la 1^{ère}, 2^{ème}, 3^{ème}, 4^{ème}, 5^{ème}, 6^{ème}, 7^{ème}, 8^{ème} et 10^{ème} visite de suivi. La meilleure réponse au traitement était maladie stable chez 33.3% des patients, réponse partielle chez 9.1% des patients et progression de la maladie chez 6.1% des patients (la réponse était non évaluée pour 36.4% des patients, non évaluable pour 3.0% et manquante pour 12.1% des patients. Le taux de réponse globale (TRG) était de 9.1% et le taux de contrôle de la maladie (TCM) de 42.4%.

Dans l'indication LAM L1 en association à l'azacitidine, une amélioration clinique depuis l'initiation du traitement par ivosidenib était observée chez le patient (14.3%) évaluée à la 1^{ère} visite de suivi.

Dans l'indication autres tumeurs solides, la meilleure réponse au traitement était mineure chez 50% des patients (1 patient) et non évaluée chez l'autre patient. Le taux de réponse globale (TRG) était de 0% et le taux de contrôle de la maladie (TCM) de 50%.

3. DONNEES NATIONALES DE PHARMACOVIGILANCE

3.1 Sur la période considérée

Au cours de la période analysée dans ce rapport, 32 cas (29 nouveaux cas et 3 cas pour lesquels des informations complémentaires ont été reçues) rapportant 57 EI ont été collectés en France. Parmi eux, 24 EI ont été évalués comme graves et 33 EI ont été évalués non graves.

Au moment de la notification de l'événement sur un total de 57 EI :

- 32 ont été considérés comme résolus,
- 10 en cours d'amélioration,
- 15 comme non résolus.

Aucun cas n'a eu une évolution fatale.

Les EI rapportés étaient (par Preferred Term, MedDRA, v 25.0) : Anémie (5), Leucocytose (1), Neutropénie (4), Pancytopénie (1), Thrombocytopénie (3), Cholestase (1), Colite à Clostridium difficile (1), Diverticulite (1), Infection Fongique (1), Pneumonie (1), Sepsis (1), Mort cellulaire (1), Hyperkaliémie (1), Fibrillation auriculaire (1), Douleur abdominale (1), Diarrhée (3), Occlusion intestinale (1), Asthénie (2), Progression de la maladie (2), Produit thérapeutique inefficace (2), Cytolyse hépatique (1), Administration d'une dose incorrecte (3), Administration de produit contre indiqué (3), Problème d'utilisation du produit (5), Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme (2), Syndrome de différenciation (3), Aphasie (1), Syndrome de Guillain-Barré (1), Insuffisance rénale (1), Dermite bulleuse hémorragique (1), Prurit (1), Rash (1).

Les actions prises par rapport à la prise d'ivosidenib et la survenue d'un/des effet(s) indésirables rapportés ont été :

- Arrêt définitif : Dans 8 cas le traitement a été arrêté définitivement suite à l'effet(s) indésirable(s). Dans 1 cas le traitement par ivosidenib a été arrêté temporairement, repris, puis arrêté définitivement. Dans 1 cas la dose de traitement a été diminuée, puis le traitement a été arrêté définitivement et dans 1 cas le traitement n'a pas été arrêté à cause d'un effet indésirable mais à cause un traitement contre-indiqué prescrit en concomitance avec ivosidenib.
- La dose a été diminuée dans 3 cas
- Le traitement a été temporairement interrompu puis repris dans 9 cas
- Aucune action n'a été prise dans 4 cas
- Aucune information n'a pu être recueillie dans 2 cas

Situations particulières rapportées avec ou sans EI sur la période considérée.

Au total dans 9 cas recueillis sur la période considérée, 10 situations particulières ont été rapportées :

- Manque d'efficacité associé à la progression de la maladie rapporté dans 2 cas.
- Dans 4 cas la dose d'ivosidenib n'a pas été diminuée suite à la prescription de posaconazole (inhibiteur puissant des CYP 3A4) :
- Dans 1 cas le traitement contre-indiqué, inducteur puissant des CYP 3A4 (Carmabazepine) a été prescrit en concomitance avec ivosidenib
- Dans 3 cas ivosidenib n'a pas été prescrit en monothérapie dans les indications où cela était prévu comme tel (LAM R/R, CCA R/R) mais en association avec un autre traitement anticancéreux : bevacizumab, venetoclax et/ou azacitidine :
 - Dans le premier cas le patient a été traité par ivosidenib et azacitidine pour une leucémie myéloïde, il ne s'agissait pas d'une première ligne de traitement. Le patient a également reçu du posaconazole. Approximativement 2 mois après l'initiation d'ivosidenib et d'azacitidine, le patient a développé un premier épisode de neutropénie, considérée comme grave et sévère (grade 4). Ivosidenib a été temporairement interrompu. A la réintroduction d'ivosidenib, le patient a développé 3 autres épisodes de neutropénie, non graves, nécessitant à chaque fois l'arrêt temporaire d'ivosidenib. Le patient n'était toujours pas guéri du 4^{ème} épisode de neutropénie au moment de la notification.
 - Le second cas concerne un patient avec des antécédents de constipation, douleurs et anxiété, qui a été traité par ivosidenib pour un cholangiocarcinome. Approximativement 3 semaines après l'initiation du traitement, le patient a développé un syndrome occlusif de grade 2, nécessitant un arrêt temporaire d'ivosidenib. Le patient allant mieux, Ivosidenib a été re-introduit, en association avec bevacizumab. Une dizaine de jours après la réintroduction d'ivosidenib, le patient a guéri du syndrome occlusif. Sept mois

après la réintroduction, ivosidenib a été définitivement arrêté, dans un contexte de progression de la maladie.

- Le troisième cas concerne un patient avec des antécédents inconnus, qui a été traité par ivosidenib, azacitidine et venetoclax pour une leucémie myéloïde aigüe. Approximativement deux mois plus tard, azacitidine a été définitivement arrêté car le patient a atteint une rémission complète.

Ces données n'ont pas mis en évidence de signal de sécurité et ne modifient pas le profil de tolérance connu d'ivosidenib.

Aucune action n'a été mise en œuvre suite à l'évaluation des données de sécurité disponibles par ailleurs.

3.2 En cumulé

Entre le 09 décembre 2021 (mise en place du PUT-SP) et le 08 décembre 2022, 36 cas ont été reçus en provenance de la France, pour lesquels 62 EI ont été rapportés, incluant 25 EI graves et 37 EI non graves.

Sur ce total de 62 EI, 33 EI ont été considérés comme résolus, 13 en cours d'amélioration et 16 comme non résolus. Aucun cas n'a eu d'évolution fatale.

Les EI rapportées étaient (par Preferred Term, MedDRA, v 25.0) : Anémie (5), Leucocytose (1), Neutropénie (4), Pancytopenie (2), Thrombocytopénie (3), Fibrillation auriculaire (1), Douleur abdominale (1), Diarrhée (3), Occlusion intestinale (1), Asthénie (2), Cholestase (1), Colite à clostridium difficile (1), Diverticulite (1), Infection fongique (1), Pneumonie (1), Sepsis (1), Mort cellulaire (1), Hyperkaliémie (1), Aphasie (1), Syndrome de Guillain-Barré (1), Insuffisance rénale (1), Dermite bulleuse hémorragique (1), Prurit (1), Rash (1), Progression de la maladie (2), Produit thérapeutique inefficace (2), Cytolyse hépatique (1), Administration d'une dose incorrecte (3), Administration de produit contre indiqué (3), Problème d'utilisation du produit (5), Créatine phosphokinase sanguine augmentée (1), Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme (2), Arthralgie (1), Myalgie (1), Syndrome de différenciation (4).

L'action prise à la suite de la prise d'ivosidenib et de la survenue d'un/des effet(s) indésirable(s) rapporté(s) :

- Arrêt définitif : Dans 11 cas le traitement a été arrêté définitivement suite à l'effet(s) indésirable(s). Dans 1 cas le traitement par ivosidenib a été arrêté temporairement, repris, puis arrêté définitivement. Dans 1 cas la dose de traitement a été diminuée, puis le traitement a été arrêté définitivement et dans 1 cas le traitement n'a pas été arrêté à cause d'un effet indésirable mais à cause un traitement contre-indiqué prescrit en concomitance avec ivosidenib.
- La dose a été diminuée dans 3 cas
- Le traitement a été temporairement interrompu puis repris dans 10 cas
- Aucune action n'a été prise dans 5 cas
- Aucune information n'a pu être recueillie dans 2 cas

Situations particulières rapportées en cumulé avec ou sans EI

Les situations particulières rapportées en cumulée avec ou sans EI étaient les mêmes que celles rapportées sur la période considérée (cf. ci-dessus).

Ces données n'ont pas mis en évidence de signal de sécurité et ne modifient pas le profil de tolérance connu d'ivosidenib.

Aucune action n'a été mise en œuvre suite à l'évaluation des données de sécurité disponibles par ailleurs.

4. CONCLUSION

Sur la période cumulée du 09 Décembre 2021 au 08 Décembre 2022, 203 patients ont été exposés à l'ivosidenib. Sur les 200 patients pour lesquels des données cliniques ont été collectées, l'âge moyen était de 62.4 ans (médiane 66 ans) et ces patients étaient en majorité des femmes (58%). Le nombre de patient exposés par indication était : 96 patients (LAM R/R), 60 patients (CCA R/R), 33 patients (Gliome R/R), 7 patients (LAM L1), 2 patients (autres tumeurs solides), 2 patients (autres tumeurs hématologiques).

Dans l'indication LAM R/R une amélioration clinique depuis l'initiation du traitement par ivosidenib était observée chez 38.5% des patients lors de la 1ère visite de suivi, 26.0% des patients lors de la 2ème visite, 21.9% des patients lors de la 3ème visite, 15.6% lors de la 4ème visite, 8.3% lors de la 5ème visite, 4.2% lors de la 6ème visite, 3.1% lors de la 7ème visite, 2.1% lors de la 8ème et 9ème visites et 1,0% lors de la 10ème visite de suivi.

Dans l'indication CCA R/R, la meilleure réponse au traitement selon RECIST v1.1 était maladie stable chez 45.0% des patients, réponse partielle chez 5.0% des patients et réponse mineure chez 1.0% des patients (données manquantes et non évaluée pour 10.0% et 38.3% des patients, respectivement). Le taux de réponse globale (TRG) était de 5.0% et le taux de contrôle de la maladie (TCM) de 50.0%.

Dans l'indication gliome R/R, la meilleure réponse au traitement était maladie stable chez 33.3% des patients, réponse partielle chez 9.1% des patients et progression de la maladie chez 6.1% des patients (la réponse était non évaluée pour 36.4% des patients, non évaluable pour 3.0% et manquante pour 12.1% des patients. Le taux de réponse globale (TRG) était de 9.1% et le taux de contrôle de la maladie (TCM) de 42.4%.

Dans l'indication LAM L1 en association à l'azacitidine, une amélioration clinique depuis l'initiation du traitement par ivosidenib était observée chez le patient évalué à la 1ère visite de suivi.

Dans l'indication autres tumeurs hématologiques, 1 patient (50.0%) a eu une amélioration clinique lors de la 2ème et 3ème visite.

Dans l'indication autres tumeurs solides, la meilleure réponse au traitement était mineure chez 50% des patients (1 patient) et non évaluée chez l'autre patient. Le taux de réponse globale (TRG) était de 0% et le taux de contrôle de la maladie (TCM) de 50%.

La durée médiane d'exposition au traitement [n'incluant pas les interruptions de traitement] était respectivement de 6.1 mois pour les patients LAM R/R, 6.5 mois pour les patients CCA R/R, 5.5 mois pour les patients gliome R/R, 3.6 mois pour les patients LAM L1 en association à l'azacitidine, 8.8 mois pour les patients autres tumeurs solides et 3.0 mois pour les patients autres tumeurs hématologiques.

La posologie initiale d'ivosidenib était de 500 mg pour 72.9 % des patients LAM R/R, 85.0% des patients CCA R/R, 93.9% des patients gliome R/R, 28.6% des patients LAM L1 en association à l'azacitidine, 100% pour les patients autres tumeurs solides et autres tumeurs hématologiques.

La posologie d'ivosidenib à la dernière prise était de 500 mg pour, respectivement, 72.9% (LAM R/R), 93.3% (CCA R/R), 93.9% (gliome R/R), 57.1% (LAM L1) et 100% (autres tumeurs solides et autres tumeurs hématologique).

Une interruption de traitement a été observée chez 6.3% des patients LAM R/R, 16.7% des patients CCA R/R, 18.2% des patients gliome R/R. Il n'y a pas eu d'interruption de traitement pour les autres indications.

L'évaluation de l'efficacité est assez sommaire et à relativiser au regard du nombre de données manquantes et du fait qu'elle est évaluée sur le nombre de patients exposés indépendamment du nombre de patients à la visite.

Aucun nouveau risque important potentiel ou identifié n'a été mis en évidence au cours de la période analysée dans ce rapport. Tous les évènements continueront d'être étroitement surveillés au cours des études cliniques, du processus de détection des signaux et du processus de surveillance post-commercialisation.

Sur la base des données présentées dans ce rapport, le rapport bénéfice/risque d'ivosidenib 250 mg, comprimé pelliculé reste inchangé et positif. Le profil de tolérance d'ivosidenib est globalement conforme aux données déjà disponibles.

Le prochain rapport couvrira une période de 6 mois allant du 09 décembre 2022 au 08 juin 2023.