

RESUME DU RAPPORT DE SYNTHESE

AUTORISATION D'ACCES COMPASSIONNEL

TIBSOVO 250 mg, comprimé pelliculé
Ivosidenib 250 mg, comprimé pelliculé

Rapport n°3 et rapport de clôture

Période du 09 Décembre 2022 au 01 août 2023

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.....	5
2.1.3 Caractéristiques des prescripteurs	10
2.1.4 Conditions d'utilisation du médicament	11
2.1.4.1 Sur la période concernée	11
2.1.4.2 Sur la période cumulée.....	14
2.1.5 Données d'efficacité.....	16
2.1.5.1 Sur la période concernée du 09/12/2022 au 01/08/2023	16
2.1.5.2 Sur la période cumulée du 09/12/2021 au 01/08/2023.....	17
3. DONNEES NATIONALES DE PHARMACOVIGILANCE.....	18
3.1 Sur la période concernée	18
3.2 Sur la période cumulée.....	19
4. CONCLUSION	21

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 Décembre 2022 au 01 Août 2023, au total :

- 327 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),
- 294 ont été traités par ivosidenib (i.e., patients pour lesquels le traitement a été fourni par le laboratoire),
- 160 patients ont été exposés à ivosidenib (i.e., patients pour lesquels le traitement a été administré).

Les patients exposés ont un âge moyen de 64.2 ans (médiane 69 ans) et sont en majorité des femmes (52.2%). Les données relatives au sexe étaient manquantes pour 2 patients.

Parmi les patientes exposées, 91.5% étaient ménopausées et 8.5% (4 patientes) ne l'étaient pas à l'initiation du traitement par ivosidenib. Parmi les patientes non ménopausées, le test était négatif pour 100% des patientes. Une méthode de contraception efficace a été mise en œuvre pour 75% des patientes (3 patientes) et la donnée était manquante pour 25% des patientes (1 patiente).

2.1.1.2. Sur la période cumulée

Sur la période du 09 décembre 2021 (date de mise en place du PUT-SP) au 01 août 2023 au total :

- 588 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),
- 515 ont été traités par ivosidenib (i.e., patients pour lesquels le traitement a été fourni par le laboratoire),
- 292 patients ont été exposés à ivosidenib (i.e., patients pour lesquels le traitement a été administré).

Seize (16) patients dans la population des patients traités sont décédés au cours du suivi et aucun décès n'est relié au traitement par ivosidenib : 1 patient qui n'a pas été exposé à ivosidenib est décédé d'une aspergillose pulmonaire et 15 patients qui ont été exposés à ivosidenib. Les causes du décès de ces 15 patients sont : œdème aigu du poumon (1 patient), pancytopénie fébrile (1 patient), aplasie fébrile (1 patient), aspergillose pulmonaire (1 patient), péricardite blastique (1 patient), progression de la LAM (3 patients), du CCA (1 patient) ou du gliome de bas grade (1 patient), sepsis et LAM évolutive (1 patient), décision du patient d'arrêter tous les traitements pour rester à la maison avec sa famille (1 patient), LAM en échappement thérapeutique (1 patient), infection fongique (1 patient), hématome cérébral (1 patient), refus de transfusion et décès par anémie chez un patient témoin de Jéhovah.

Les patients exposés ont un âge moyen de 62.9 ans (médiane 66 ans) et sont en majorité des femmes (56.7%).

Parmi les patientes exposées, 68.3% étaient ménopausées, 10.4% n'étaient pas ménopausées et le statut était manquant pour 21.3%. Parmi les patientes non ménopausées ou pour lesquelles le statut relatif à la ménopause était manquant (n=52), le test de grossesse était négatif pour 92.3% des patientes (pour 1.9% des patientes le test de grossesse n'a pas été réalisé et la donnée était manquante pour 5.8% des patientes). Une méthode de contraception efficace a été mise en œuvre pour 92.3% des patientes (la donnée était manquante pour 7.7% des patientes).

Table 1 - Nombre de patients inclus, traités et exposés

	Période concernée 09/12/2022 au 01/08/2023	Période cumulée 09/12/2021 au 01/08/2023
Nombre de patients		
-inclus	327	588 ^a
-traités par ivosidenib	294	515 ^a
-exposés à ivosidenib	160	292 ^a

a : 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

	Période concernée 09/12/2022 au 01/08/2023		Période cumulée 09/12/2021 au 01/08/2023	
Population	Traités (n=224)	Exposés (n=90)	Traités (n=313)	Exposés (n=200)
-Age (moyen)	66.4	64.2	64.7	62.9
-Age (médian)	72	69	69.0	66.0
% de femmes	53.1*	52.2*	56.6	56.7

* : Données manquantes pour 2 patients

2.1.2 Caractéristiques de la maladie

2.1.2.1 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=160), l'ancienneté du diagnostic de la maladie était en médiane de :

- 11.7 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)
- 11.4 mois pour les patients ayant un cholangiocarcinome en rechute ou réfractaire
- 126.0 mois pour les patients ayant un gliome de bas grade en rechute ou réfractaire
- 23.3 mois pour les patients ayant d'autres tumeurs solides (chondrosarcome de bas grade associé à une maladie de Ollier et 2 CCA)
- 11.2 mois pour les patients ayant une autre tumeur hématologique (2 patients avec une leucémie aigüe myéloïde en 1ère ligne en monothérapie, 1 patient avec un syndrome myélodysplasique)

Parmi les 13 patients exposés ayant un **cholangiocarcinome en rechute ou réfractaire** (CCA), à la visite d'initiation, 12 (92.3%) des patients avaient un stade métastatique, 1 (7.7%) avaient un stade localement avancé. La localisation des métastases était le foie (61.5% des patients), le poumon (30.8%), les ganglions lymphatiques (38.5%), les os (15.4%) et une autre localisation pour 30.8% des patients.

Au total, 15.4 % des patients avaient reçu un traitement adjuvant et 69.2 % n'en avaient pas reçu (la donnée était manquante pour 15.4 % des patients). Le traitement adjuvant reçu était la capécitabine (15.4%).

Au total, le nombre de ligne de traitement antérieur systémique reçu était de 1 ligne (38.5% des patients) et de 2 lignes (53.8%), le nombre de ligne de traitement antérieur systémique reçu était manquant pour 7.7% des patients. Le protocole de traitement de 1^{ère} ligne reçu le plus fréquemment reçu a été le CISGEM (69.2 % des patients) suivi par le GEMOX (7.7%) ; celui de 2^{ème} ligne le plus fréquemment reçu a été le FOLFOX (30.8%).

Parmi les 25 patients exposés ayant un **gliome de bas grade en rechute ou réfractaire**, à la visite d'initiation, 100 % des patients avaient un gliome de grade 2 Le type tumoral était un astrocytome pour 48.0 % des patients et un oligodendrogliome pour 52.0 % des patients. Les patients étaient éligibles à un protocole de radiothérapie pour 80.0% d'entre eux et non éligibles pour 20.0%. Les patients étaient éligibles à un protocole antérieur de chimiothérapie systémique pour 96.0% d'entre eux et non éligibles pour 4.0 %. En ce qui concerne le traitement antérieur systémique par chimiothérapie, 12.0 % des patients avaient reçu 1 ligne de traitement antérieur systémique, 28.0 % en avaient reçu 2, 40.0 % en avaient reçu 3 et 16.0 % en avaient reçu plus de 3 lignes (données manquantes pour 4.0 % des patients). Le traitement de 1^{ère} ligne, ligne le plus fréquent était le le témolozomide (68.0 %), le traitement de 2^{ième} ligne le plus fréquent était le PCV (44%). En 3^{ème} ligne, les traitements les plus fréquents était le bevacizumab (16.0 %) et le PCV (20 ;0%).

Parmi les 35 patients exposés ayant une **leucémie aigüe myéloïde en rechute ou réfractaire** (LAM R/R), à la visite d'initiation, 71.4 % des patients avaient une leucémie en rechute, 25.7 % une leucémie réfractaire (statut manquant pour 2.9% des patients). En ce qui concerne le traitement antérieur systémique, 74.3% avaient reçu 1 ligne de traitement antérieur, 17.1% en avaient reçu 2, 2.9 % en avaient reçu 3, 2.9 % en avaient reçu plus de 3 (données manquantes pour 2.9 % des patients). En ce qui concerne la 1ère ligne de traitement, 37.1% avaient reçu une chimiothérapie intensive (protocole 7+3 pour la majorité des patients [25.7%]), 48.6% une chimiothérapie non intensive (azacitidine pour 48.6% des patients et venetoclax pour 40.0 % d'entre eux), 28.6 % avaient reçu un traitement de consolidation (IDAC pour 17.1 % d'entre eux). En ce qui concerne la 2ème ligne de traitement, 5.7 % avaient reçu une chimiothérapie intensive, 20 % ont reçu une chimiothérapie non-intensive et 22.9 % un autre traitement (azacitidine pour 17.1 % et venetoclax pour 11.4 %). En ce qui concerne la 3ème ligne de traitement, aucun patient n'a reçu une chimiothérapie intensive, 5.7 % ont reçu une chimiothérapie non intensive et 5.7 % un autre traitement (azacitidine pour 5.7 %). En ce qui concerne la 4ème ligne de traitement, aucun n'a reçu une chimiothérapie intensive ou non intensive.

Pour les patients exposés, le PS-ECOG était le plus fréquemment à 0 (26.7%) ou à 1 (61.1 %) (pas de données manquantes). Aucun patient n'a eu un intervalle QTc > 480 msec (critère initialement défini) ou ≥ 450 msec (critère appliqué à partir de Janvier 2023) (la donnée était manquante pour 12.2% des patients). En ce qui concerne les traitements concomitants par inhibiteurs puissants ou modérés ou par inducteurs puissants du CYP3A4, 85.6% des patients n'en recevaient pas, 7.8% recevaient des inhibiteurs puissants, 2.2% des inhibiteurs modérés,

aucun patient ne recevait d'inducteurs puissants et la donnée était manquante pour 2.2% des patients. Concernant les traitements concomitants connus pour allonger l'intervalle QT, 83.3% des patients n'en recevaient pas, 10.0% en recevaient et ont eu un ECG concomitamment à la prise de ces traitements et la donnée était manquante pour 6.7% des patients.

Table 3 - Caractéristiques de la maladie et des traitements anticancéreux antérieurs (patients exposés, n=90)

Caractéristiques de la maladie		Paramètres
Ancienneté du diagnostic (mois)		Durée médiane (Moyenne)
LAM R/R		11.7 (43.2)
CCA R/R		11.4 (15.3)
Gliome de bas grade R/R		126.0 (136.0)
LAM L1 (+Azacitidine)		0.5 (1.0)
Autres tumeurs Hématologiques		11.2 (11.2)
Autres tumeurs solides		23.3 (23.3)
Stade de la maladie à l'initiation du traitement		% des patients
LAM R/R Rechute/Réfractaire/Manquant		71.4/25.7/2.9
CCA R/R		92.3/7.7/0/0
Stade métastatique/localement avancé/Manquant/Autre		
Gliome de bas grade R/R		0/100.0/0
Grade 1/Grade 2/Manquants		
Caractéristiques des traitements anticancéreux antérieurs et nombre de lignes de traitement antérieures systémiques		% des patients
CCA R/R		N=13
1ère ligne	%	38.5
2ème ligne	%	53.8
3ème ligne	%	0
> 3ème ligne	%	0
Manquant	%	7.7
Gliome de bas Grade R/R		N=25
1ère ligne	%	12.0
2ème ligne	%	28.0
3ème ligne	%	40.0
> 3ème ligne	%	16.0
Manquant	%	4.0
LAM R/R		N=35
Nombre de ligne de traitement antérieur reçu :		
1 ligne	%	74.3
2 lignes	%	17.1
3 lignes	%	2.9
3 lignes ou plus	%	2.9
Manquant	%	2.9

2.1.2.2 Sur la période cumulée

Les caractéristiques de la maladie et des traitements anticancéreux antérieurs sont présentées dans la table 4.

Chez les patients exposés (n=289), l'ancienneté du diagnostic de la maladie était en médiane de :

- 12.2 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 1^{ère} ligne de traitement (association à l'azacitidine)
- 16.7 mois pour les patients ayant un cholangiocarcinome en rechute ou réfractaire
- 122.1 mois pour les patients ayant un gliome de bas grade en rechute ou réfractaire
- 31.0 mois pour les 2 patients ayant d'autres tumeurs solides (2 patients avec un chondrosarcome, 2 patients avec un CCA, 1 patient avec un syndrome de Mafucci)
- 2.4 mois pour les 2 patients ayant une autre tumeur hématologique.

Parmi les 73 patients exposés ayant un **cholangiocarcinome en rechute ou réfractaire**, à la visite d'initiation, 65.8 % des patients avaient un stade métastatique (la donnée était manquante pour 28.8 % des patients). La localisation des métastases était le foie (74.0% des patients), le poumon (21.9%), les ganglions lymphatiques (35.6%), les os (20.5%) et une autre localisation pour 31.5 % des patients.

Au total, 16.4% des patients avaient reçu un traitement adjuvant et 60.3 % n'en avaient pas reçu (la donnée était manquante pour 21.9% des patients). Le traitement adjuvant reçu était la capécitabine (12.3%), la gemcitabine (1.4%) ou un autre traitement (2.7%).

Au total, le nombre de ligne de traitement antérieur systémique reçu était de 1 ligne (20.4 % des patients), 2 lignes (54.8 %), 3 lignes (8.2%) et plus de 3 lignes (6.8%) ; le nombre de ligne de traitement antérieur systémique reçu était manquant pour 2.7 % des patients). Le protocole de traitement de 1^{ère} ligne reçu le plus fréquemment a été le CISGEM (54.8% des patients) suivi par le GEMOX (16.4%) ; celui de 2^{ème} ligne le plus fréquemment reçu a été le FOLFOX (24.7%) suivi par FOLFIRI (9.6 %) suivi par l'inclusion dans un essai clinique (6.8%), le CISGEM ou un autre traitement (5.5 % dans les deux cas). En 3^{ème} ligne, les patients ont été le plus fréquemment traités dans le cadre d'un essai clinique (4.1%).

Parmi les 58 patients exposés ayant un **gliome de bas grade en rechute ou réfractaire** à la visite d'initiation, 81.0% des patients avaient un gliome de grade 2 (statut manquant pour 19.0% des patients). Le type tumoral était astrocytome pour 27.6% ou un oligodendrogliome pour 39.7 % des patients (type manquant pour 32.8 % des patients). Les patients étaient éligibles à un protocole antérieur de radiothérapie pour 58.6% d'entre eux et non éligibles pour 8.6 % (donnée manquante pour 32.8 % des patients). Les patients étaient éligibles à un protocole antérieur de chimiothérapie systémique pour 65.5% d'entre eux et non éligibles pour 1.7 % (donnée manquante pour 32.8 % des patients). En ce qui concerne le traitement antérieur systémique par chimiothérapie, 8.6 % avaient reçu 1 ligne de traitement antérieur systémique, 24.1 % avaient reçu 2 lignes de traitement antérieur systémique, 24.1 % avaient reçu 3 lignes et 8.6 % avaient reçu plus de 3 lignes (données manquantes pour 34.5 % des patients). En 1^{ère} et 2^{ème} ligne, les patients ont principalement reçu le protocole PCV (24.1% et 27.6%) ou du témolozomide (37.9% et 20.7%). En 3^{ème} ligne de traitement, les patients ont le plus fréquemment reçu du bevacizumab (8.6%) ou du PCV (8.6%).

Parmi les 130 patients exposés ayant une **leucémie aigüe myéloïde en rechute ou réfractaire**, à la visite d'initiation, 53.8% des patients avaient une leucémie en rechute et 29.2% une leucémie réfractaire (statut manquant pour 16.9% des patients). En ce qui concerne le traitement antérieur systémique, 56.2% avaient reçu 1 ligne de traitement antérieur, 18.5% avaient reçu 2 lignes de traitement antérieur, 7.7% avaient reçu 3 lignes de traitement antérieur, 3.8% avaient reçu 3 lignes ou plus de traitement antérieur (données manquantes pour 13.8% des patients). En ce qui concerne la 1^{ère} ligne de traitement, 40.8% avaient reçu une chimiothérapie intensive (protocole 7+3 pour la majorité des patients [31.5%]), 38.5 % une chimiothérapie non intensive (azacitidine pour 35.4 % des patients et venetoclax pour 22.3% d'entre eux), 26.9% avaient reçu un traitement de consolidation (IDAC pour 9.2% d'entre eux).

En ce qui concerne la 2^{ème} ligne de traitement, 10.8% avaient reçu une chimiothérapie intensive (protocole non spécifié pour la majorité des patients [7.7%]), 19.2% une chimiothérapie non intensive et 24.6% un autre traitement (azacitidine pour 19.2 % et venetoclax pour 11.5%). En ce qui concerne la 3^{ème} ligne de traitement, 1.5% des patients ont reçu une chimiothérapie intensive, 6.2 % ont reçu une chimiothérapie non intensive et 10.8% un autre traitement (azacitidine pour 6.9% et venetoclax pour 3.8%). En ce qui concerne la 4^{ème} ligne de traitement, aucun n'a reçu une chimiothérapie intensive, 3.1 % ont reçu une chimiothérapie non intensive et 3.1% un autre traitement (azacitidine pour 3.1 % et venetoclax pour 3.1%).

Sur l'ensemble des patients exposés, le PS-ECOG était le plus fréquemment à 0 (20.1%) ou à 1 (42.6%). Aucun patient n'a eu un intervalle QTc > 480 msec (critère initialement défini) ou à ≥ 450 msec (critère appliqué à partir de Janvier 2023) (la donnée était manquante pour 31.1% des patients). En ce qui concerne les traitements concomitants par inhibiteurs puissants ou modérés ou par inducteur puissants du CYP3A4, 61.2% des patients n'en recevaient pas, 8.0% recevaient des inhibiteurs puissants, 1.7% des inhibiteurs modérés et 0.3% un inducteur puissant (la donnée était manquante pour 28.0% des patients).

Table 4 - 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/Manquant		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

2.1.3.1 Sur la période concernée

Un total de 226 prescripteurs a sollicité l'octroi d'au moins une AAC auprès de l'ANSM puis la livraison du traitement auprès de Les Laboratoires Servier.

Un total de 226 prescripteurs a été enregistré dans l'application dédiée eMAP.

Le profil des prescripteurs est manquant dans l'application eMAP pour 45 prescripteurs (19.9%). Pour les prescripteurs ayant une spécialité renseignée (n=181, 80.1%), 5.8% d'entre eux étaient des gastro-entérologues, 19.0% des oncologues médicaux, 2.7% des neurologues,

6.6 % des neuro-oncologues, 40.3 % des oncohématologues et 5.8% ont déclaré une spécialité « autre ».

Ces 226 prescripteurs étaient répartis sur l'ensemble du territoire français. Les départements suivants avaient le plus grand nombre de prescripteurs (> 5%) : 20 (8.8 %) prescripteurs dans le département 69 (Rhône), 21 (9.3%) prescripteurs dans le département de 75 (Paris). La répartition géographique des prescripteurs était manquante pour 1 (0.4 %).

2.1.3.2 Sur la période cumulée

Un total de 352 prescripteurs a sollicité l'octroi d'au moins une AAC auprès de l'ANSM puis la livraison du traitement auprès de Les Laboratoires Servier comme suit :

349 prescripteurs ont été enregistrés dans l'application dédiée eMAP.

Le profil des prescripteurs est manquant dans l'application eMAP pour 65 prescripteurs (18.6%). Pour les prescripteurs ayant une spécialité renseignée (n= 284, 81.4%), 10.3% d'entre eux étaient des gastro-entérologues, 0.9% des hépatologues, 20.1% des oncologues médicaux, 2% des neurologues, 4.9% des neuro-oncologues, 38.4% des oncohématologues et 4.9% ont déclaré une spécialité « autre ».

Ces 349 prescripteurs étaient répartis sur l'ensemble du territoire français. Les départements suivants avaient le plus grand nombre de prescripteurs (> 5%) : 26 (7.4%) prescripteurs dans le département 69 (Rhône) et 29 (8.3%) prescripteurs dans le département 75 (Paris). La répartition géographique des prescripteurs était manquante pour 1 d'entre eux (0.3%).

3 prescripteurs n'ont pas été enregistrés dans l'application dédiée eMAP. La spécialité de ces prescripteurs n'est ainsi pas connue.

Ces 3 prescripteurs étaient répartis dans les départements suivants : 1 (33,3%) prescripteurs dans le département 34 (Hérault), 2 (66,6%) prescripteurs dans le département 75 (Paris).

2.1.4 Conditions d'utilisation du médicament

2.1.4.1 Sur la période concernée

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 : 72 patients (LAM R/R), 23 patients (CCA R/R), 44 patients (Gliome R/R), 15 patients (LAM L1), 3 patients (autres tumeurs solides), 3 patients (autres tumeurs hématologiques).

Ces données sont présentées dans la table 5.

La durée médiane d'exposition au traitement était respectivement de 9.1 mois pour les patients LAM R/R, 3.9 mois pour les patients CCA R/R, 7.6 mois pour les patients gliome R/R, 6.0 mois pour les patients LAM L1 en association à l'azacitidine, 8.4 mois pour les patients atteints d'autres tumeurs solides et 6.3 mois pour les patients atteints d'autres tumeurs hématologiques. La durée médiane de prise du traitement était similaire à la durée médiane d'exposition au traitement et, respectivement, de 9.1 mois, 3.9 mois, 7.5 mois, 5.8 mois, 8.4 mois et 6.3 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 55.6% des patients LAM R/R, 78.3 % des patients CCA R/R, 97.7% des patients gliome R/R, 100% des patients LAM L1 en association à l'azacitidine, 100% des patients autres tumeurs solides et 100% des patients autres tumeurs hématologiques et de 250mg pour, pour respectivement 12.5%, 0%, 0%, 0%, 0 % et 0% des patients.

La posologie d'ivosidenib à la dernière prise était de 500 mg pour, respectivement, 80.6 %, 91.3%, 95.5%, 93.3%, 100% et 33.3% des patients et de 250 mg pour, respectivement, 19.4 %, 4.3%, 4.5%, 16.7%, 0% et 66.7% des patients.

Une interruption de traitement a été observée chez 5.6% des patients LAM R/R (données manquantes pour 22 patients), 52.2% des patients CCA R/R, 11.4% des patients gliome R/R (données manquantes pour 7 patients), 20.0% des patients LAM L1 en association à l'azacitidine (données manquantes pour 4 patients). Il n'y a pas eu d'interruption de traitement pour les indications autres tumeurs solides et autres tumeurs hématologiques (données manquantes pour 1 patient de l'indication autres tumeurs solides).

La posologie d'ivosidenib n'a pas été modifiée pour 61.1% des patients LAM R/R (statut manquant pour 33.3% des patients), 65.2% des patients CCA R/R (statut manquant pour 34.8 % des patients), 79.5% des patients gliome R/R (statut manquant pour 18.2% des patients), 73.3 % des patients LAM L1 en association à l'azacitidine (statut manquant pour 20.0% des patients), 100% des patients avec d'autres tumeurs solides et 66.7% des patients avec d'autres tumeurs hématologiques (statut manquant pour 33.3% des patients).

En ce qui concerne l'arrêt définitif du traitement, il a concerné 13.9% des patients LAM R/R, 21.7% des patients CCA R/R 11.4% des patients gliome R/R, 13.3% des patients LAM L1 en association à l'azacitidine), 0% des patients avec d'autres tumeurs solides et 33.3% des patients avec d'autres tumeurs hématologiques.

Table 5 – Conditions d'utilisation d'ivosidenib

Durée d'exposition au traitement (mois)	Durée médiane (Moyenne)
LAM R/R	9.1(11)
CCA R/R	3.9 (5.9)
Gliome de bas grade R/R	7.6 (8.7)
LAM L1 (+Azacitidine)	6.0 (6.0)
Autres tumeurs hématologiques	6.3 (5.6)
Autres tumeurs solides	8.4 (9.2)
Posologie initiale (%)	(250mg/500mg/Manquant)
LAM R/R	12.5/55.6/31.9
CCA R/R	0/78.3/21.7
Gliome de bas grade R/R	0/97.7/2.3
LAM L1 (+Azacitidine)	0/100/0
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	19.4/80.6/0
CCA R/R	4.3/91.3/4.3
Gliome de bas grade R/R	4.5/95.5/0
LAM L1 (+Azacitidine)	16.7/93.3/0
Autres tumeurs hématologiques	66.7/33.3/0
Autres tumeurs solides	0/100.0/0
Patients ayant au moins une interruption de traitement (%)	(Oui/Non/Manquant)
LAM R/R	5.6/63.9/30.6
CCA R/R	52.2/47.8/0
Gliome de bas grade R/R	11.4/72.7/15.9
LAM L1 (+Azacitidine)	20.0/53.3/26.7
Autres tumeurs hématologiques	0/66.7/33.3
Autres tumeurs solides	0/66.7/33.3
Patients ayant au moins une modification de traitement (%)	Posologie augmentée/Posologie diminuée/Non/Oui/Manquant
LAM R/R	4.2/1.4/61.1/5.6/33.3
CCA R/R	NA/NA/65.2/0/34.8
Gliome de bas grade R/R	0/2.3/79.5/2.3/18.2
LAM L1 (+Azacitidine)	16.7/0/73.3/20.0/6.7
Autres tumeurs hématologiques	0/0/66.7/33.3/0
Autres tumeurs solides	0/0/66.7/33.3/0
Patients ayant arrêté définitivement le traitement (%)	(Oui/Non/Manquant)
LAM R/R	13.9/86.1/0
CCA R/R	21.7/78.3/0
Gliome de bas grade R/R	11.4/88.6/0
LAM L1 (+Azacitidine)	13.3/86.7/0
Autres tumeurs hématologiques	33.3/66.7/0
Autres tumeurs solides	0/100.0/0

Sur la période concernée du 09/12/2022 au 01/08/2023, au moins un traitement concomitant a été reçu au cours du suivi par 44.4% des patients exposés dans l'indication LAM R/R, 39.1% des patients dans l'indication CCA R/R, 43.2% des patients dans l'indication gliome R/R et 53.3% des patients dans l'indication LAM L1 en association à l'azacitidine, 33.3% des patients dans l'indication autre tumeur solide et 33.3% des patients dans l'indication autre tumeur hématologique.

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 : inhibiteurs des CYP 3A4 (2.8 % Isavuconazole, 12.5 % Posaconazole, 1.4 % Voriconazole) chez les patients LAM R/R. Ces traitements n'ont pas été observés dans les autres indications de l'AAC.

Pour l'ensemble des indications, aucun patient n'a eu un intervalle QTc > 480 msec lors du suivi.

2.1.4.2 Sur la période cumulée

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 : 130 patients (LAM R/R), 73 patients (CCA R/R), 58 patients (Gliome R/R), 19 patients (LAM L1), 4 patients (autres tumeurs solides), 5 patients (autres tumeurs hématologiques).

Ces données sont présentées dans la table 6.

La durée médiane d'exposition au traitement [n'incluant pas les interruptions de traitement] était respectivement de 11.0 mois pour les patients LAM R/R, 9.3 mois pour les patients CCA R/R, 7.5 mois pour les patients gliome R/R, 7.4 mois pour les patients LAM L1 en association à l'azacitidine, 12.0 mois pour les patients autres tumeurs solides et 6.3 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 11.0 mois, 9.3 mois, 7.3 mois, 7.4 mois, 12.0 mois et 6.3 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 59.2 % des patients LAM R/R, 71.2 % des patients CCA R/R, 93.1% des patients gliome R/R, 94.7% 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, 78.5% (LAM R/R), 91.8% (CCA R/R), 96.6% (gliome R/R), 94.7 % (LAM L1) et 100% (autres tumeurs solides et 60 % autres tumeurs hématologiques).

Une interruption de traitement a été observée chez 7.7 % des patients LAM R/R, 13.7% des patients CCA R/R, 15.5 % des patients gliome R/R et 15.8% des patients LAM L1 en association à l'azacitidine. Il n'y a pas eu d'interruption de traitement pour les autres indications.

La posologie d'ivosidenib n'a pas été modifiée pour 50.8 % des patients LAM R/R (statut manquant pour 26.9 % des patients), 74.0 % des patients CCA R/R (statut manquant pour 16.4% des patients), 81.0 % des patients gliome R/R (statut manquant pour 13.8% des patients), 57.9% des patients LAM L1 en association à l'azacitidine (statut manquant pour 26.3% des patients), 75 % des patients avec d'autres tumeurs solides (statut manquant pour 25% des patients) et 60% des patients avec d'autres tumeurs hématologiques.

L'arrêt définitif du traitement a concerné 20.0 % des patients LAM R/R, 31.5 % des patients CCA R/R, 22.4% des patients gliome R/R, 21.1% des patients LAM L1 en association à l'azacitidine, 0% des patients avec d'autres tumeurs solides et 40% des patients avec d'autres tumeurs hématologiques.

Table 6 – Conditions d'utilisation d'ivosidenib

Durée d'exposition au traitement (mois)	Durée médiane (Moyenne)
LAM R/R	11 (11.9)
CCA R/R	9.3 (9.6)
Gliome de bas grade R/R	7.5 (8.6)
LAM L1 (+Azacitidine)	7.4 (6.8)
Autres tumeurs hématologiques	6.3 (6.1)
Autres tumeurs solides	12(10.8)
Posologie initiale (%)	(250mg/500mg/Manquant)
LAM R/R	13.8/59.2/26.9
CCA R/R	0/71.2/28.8
Gliome de bas grade R/R	0/93.1/6.9
LAM L1 (+Azacitidine)	5.3/94.7/0
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	20.8/78.5/0.8
CCA R/R	5.5/91.8/2.7
Gliome de bas grade R/R	3.4/96.6/0
LAM L1 (+Azacitidine)	5.3/94.7/0
Autres tumeurs hématologiques	40/60/0
Autres tumeurs solides	0/100.0/0
Patients ayant au moins une interruption de traitement (%)	(Oui/Non/Manquant)
LAM R/R	7.7/59.2/33/1
CCA R/R	13.7/63.0/23.3
Gliome de bas grade R/R	15.5/70.7/13.8
LAM L1 (+Azacitidine)	15.8/47.4/36.8
Autres tumeurs hématologiques	0/80/20
Autres tumeurs solides	0/75/25
Patients ayant au moins une modification de traitement (%)	Posologie augmentée/Posologie diminuée/Non/Manquant
LAM R/R	11.5/12.3/50.8/26.9
CCA R/R	4.1/5.5/74.0/16.4
Gliome de bas grade R/R	3.4/5.2/81.0/13.8
LAM L1 (+Azacitidine)	10.5/5.3/57.9/26.3
Autres tumeurs hématologiques	0/0/75.0/25.0
Autres tumeurs solides	0/40.0/60.0/0
Patients ayant arrêté définitivement le traitement (%)	(Oui/Non/Manquant)
LAM R/R	20.0/80.0
CCA R/R	31.5/68.5/0
Gliome de bas grade R/R	22.4/77.6/0
LAM L1 (+Azacitidine)	21.1/78.9/0
Autres tumeurs hématologiques	40.0/60.0/0
Autres tumeurs solides	0/100/0

Sur la période cumulée du 09/12/2021 au 01/08/2023, au moins un traitement concomitant a été reçu au cours du suivi par 45.4% des patients dans l'indication LAM R/R, 42.5% des

patients dans l'indication CCA R/R, 72.4% des patients dans l'indication gliome R/R, 73.7% des patients dans l'indication LAM L1 en association à l'azacitidine, 40.0% des patients dans l'indication autre tumeur hématologique et 75.0% des patients dans l'indication 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 0.8 %, Clarithromycine 0.8 %, Isavuconazole 3.1 %, Posaconazole 15.4 %, Voriconazole 3.1 %, chez les patients LAM R/R, Isavuconazole 5.3% chez les patients LAM L1/azacitidine, Verapamil 1.4 % et Bevacizumab 1.4% chez les patients CCA R/R, et Carmabazepine 1.7% (uniquement reporté à la 2^{ème} visite de suivi et arrêté ensuite) chez les patients Gliome R/R.

Pour l'indication LAM R/R 1 patient a eu un intervalle QTc > 480 msec au cours de la 2^{ème} visite de suivi, pour l'indication gliome R/R, un patient (1.7%) a eu un intervalle QTc > 480 msec à la 1^{ère} visite de suivi, pour l'indication CCA R/R, un patient (1.4%) a eu un intervalle QTc > 480 msec lors de la 1^{ère} visite de suivi. Pour l'indication LAM L1 en association avec l'azacitidine, les indications autres tumeurs solides/autres tumeurs hématologiques aucun patient n'a eu un intervalle QTc > 480 msec lors des visites de suivi. .

2.1.5 Données d'efficacité

2.1.5.1 Sur la période concernée du 09/12/2022 au 01/08/2023

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

Dans l'indication LAM R/R, dans l'indication LAM R/R, une amélioration clinique depuis l'initiation du traitement par ivosidenib était observée chez 23.6% des patients lors de la 1^{ère} visite de suivi, 13.9% des patients lors de la 2^{ème} visite, 16.7% des patients lors de la 3^{ème} visite, 12.5% lors de la 4^{ème} visite, 1.4% lors de la 5^{ème} visite, 6.3% lors de la 6^{ème}, 11.1% lors de la 7^{ème}, 5.6% lors de la 8^{ème} et 10^{ème}, 4.2% lors de la 9^{ème} et 11^{ème}, 2.8% lors de la 12^{ème} et 1.4% lors de la 13^{ème} et 14^{ème} visite.

Dans l'indication CCA R/R, la meilleure réponse au traitement selon RECIST v1.1 était maladie stable chez 34.8% des patients et réponse partielle chez 8.7% des patients (données manquantes pour 4 (17.4 %) patients et non évaluée pour 9 (39.1%) patients). Le taux de réponse globale (TRG) était de 8.7% et le taux de contrôle de la maladie (TCM) de 43.5%.

Dans l'indication gliome R/R, la meilleure réponse au traitement était maladie stable chez 38.6% des patients, réponse partielle chez 11.4% des patients, progression de la maladie chez aucun des patients et réponse complète pour 2.3% des patients (réponse manquante : 6.8% des patients et non évaluée pour 36.4% des patients). Le taux de réponse globale (TRG) était de 13.6% et le taux de contrôle de la maladie (TCM) de 56.8%.

Dans l'indication LAM L1 en association à l'azacitidine, une amélioration clinique a été observé pour la majorité des patients depuis le début du traitement : 6 patients (40%) à la 1^{ère} visite de suivi, 4 patients (26.7%) à la 2^{ème} et 3^{ème} visite de suivi, 3 patients (20.0%) à la 4^{ème} et

5^{ème} visite de suivi, 2 patients (13.3%) à la 6^{ème} et 7^{ème} visite de suivi, 1 patient (6.7%) à la 8^{ème}, 9^{ème} et 10^{ème} visite de suivi.

Dans l'indication autres tumeurs hématologiques, une amélioration clinique a été observée chez 3 patients (100.0%) lors de la 1^{ère} visite de suivi et chez 1 patient (33.3%) lors de la 2^{ème} et de la 3^{ème} visite de suivi.

Dans l'indication autres tumeurs solides, la meilleure réponse au traitement était une stabilité pour un patient. Le taux de réponse globale (TRG) était de 0% et le taux de contrôle de la maladie (TCM) était de 33.3 %.

2.1.5.2 Sur la période cumulée du 09/12/2021 au 01/08/2023

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

Dans l'indication LAM R/R, une amélioration clinique depuis l'initiation du traitement par ivosidenib était observée chez 44.6% des patients lors de la 1^{ère} visite de suivi, 33.1% des patients lors de la 2^{ème} visite, 30.0% des patients lors de la 3^{ème} visite, 20.8% lors de la 4^{ème} visite, 10.8% lors de la 5^{ème} visite, 8.5% lors de la 6^{ème} et 7^{ème} visite, 5.4% lors de la 8^{ème} visite, 3.8% lors de la 9^{ème} et 10^{ème} visites et 2.3% lors de la 11^{ème}, 1.5% lors de la 12^{ème} et 0.8% lors de la 13^{ème} et de la 14^{ème} visite de suivi.

Dans l'indication CCA R/R, la meilleure réponse au traitement selon RECIST v1.1 était maladie stable chez 41.1% des patients, réponse partielle chez 5.5% des patients et réponse mineure chez 1.4% des patients (données manquantes et non évaluée pour 12.3% et 39.7% des patients, respectivement). Le taux de réponse globale (TRG) était de 5.5% et le taux de contrôle de la maladie (TCM) de 46.6%.

Dans l'indication gliome R/R, la meilleure réponse au traitement était maladie stable chez 32.8% des patients, réponse partielle chez 10.3% des patients, réponse complète chez 1.7% des patients et progression de la maladie chez 3.4% des patients (la réponse était non évaluée pour 37.9% des patients, non évaluable pour 1.7% et manquante pour 8.6% des patients). Le taux de réponse globale (TRG) était de 12.1% et le taux de contrôle de la maladie (TCM) de 48.3%.

Dans l'indication LAM L1 en association à l'azacitidine, une amélioration clinique depuis l'initiation du traitement par ivosidenib était observée chez 9 patients (47.4%) à la 1^{ère} visite de suivi, 6 patients (31.6%) à la 2^{ème} et 3^{ème} visite de suivi, 3 patients (15.8%) à la 4^{ème} et 5^{ème} visite de suivi, 2 patients (10.5%) à la 6^{ème} et 7^{ème} visite de suivi, 1 patient (5.3%) à la 8^{ème}, 9^{ème} et 10^{ème} visite de suivi.

Dans l'indication autres tumeurs hématologiques, 3 patients (60.0%) ont eu une amélioration clinique lors de la 1^{ère} visite de suivi et 2 patients (40.0%) lors de la 2^{ème} et 3^{ème} visite.

Dans l'indication autres tumeurs solides, la meilleure réponse au traitement était mineure chez 25% des patients (1 patient) et non évaluée chez 3 patients. Le taux de réponse globale (TRG) était de 0% et le taux de contrôle de la maladie (TCM) de 25%.

La survie globale n'a pu être estimée compte-tenu du faible nombre d'évènements observés (8 patients décédés ayant une date de première prise de traitement renseignée) et du nombre élevé de patients censurés sur la période cumulée, la médiane de survie globale n'est pas atteinte.

3. DONNEES NATIONALES DE PHARMACOVIGILANCE

3.1 Sur la période concernée

24 cas (21 nouveaux cas et 3 cas pour lesquels des informations complémentaires ont été reçues) rapportant 36 EI ont été collectés en France. Parmi eux, 17 EI ont été évalués comme graves et 19 EI ont été évalués non graves.

Au moment de la notification de l'événement sur un total de 36 EI :

- 19 ont été considérés comme résolus,
- 1 en cours d'amélioration,
- 3 comme non résolus,
- 7 d'évolution inconnue,
- 6 d'évolution fatale.

Les EI rapportés étaient (par Preferred Term, MedDRA, v 25.0) : Anémie (2), Neutropénie (1), Thrombocytopénie (2), Photophobie (1), Diarrhée (2), Asthénie (2), Progression de la maladie (3), Produit thérapeutique inefficace (6), Inflammation (1), Herpes buccal (1), Administration de produit contre indiqué (2), Utilisation non conforme au document de référence (1), Problème d'utilisation du produit (1), Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme (1), Syndrome de différenciation (4), Neuropathie périphérique (2), Douleur osseuse (1), Embolie pulmonaire (1), Détresse respiratoire (1), Phlébite (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).
- La dose a été diminuée dans 6 cas
- Le traitement a été temporairement interrompu puis repris dans 3 cas
- Aucune action n'a été prise dans 6 cas
- Aucune information n'a pu être recueillie dans 1 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 6 cas.
- Dans 3 cas ivosidenib n'a pas été prescrit en monothérapie dans les indications où cela était prévu comme tel (LAM R/R) mais en association avec un autre traitement anticancéreux : azacitidine.
 - Dans le premier cas le patient a été traité par ivosidenib et azacitidine pour une leucémie myéloïde, il s'agissait au minimum de la quatrième ligne de traitement. Environ deux mois après l'initiation de ces traitements le patient a présenté des douleurs osseuses sévères, une anémie de grade 3, une thrombopénie de grade 1 et un syndrome de différenciation avec leucocytose comme symptômes. IVOSIDENIB a été arrêté le même jour. A une date non précisée, le patient a arrêté tout traitement de son propre

chef. Environ trois semaines après l'arrêt de tout traitement le patient est décédé en raison de la progression de sa maladie.). L'issue des événements a été rapportée comme étant inconnue pour le syndrome de différenciation, l'anémie, la thrombopénie et les douleurs osseuses ; résolue pour l'administration d'une association de médicaments non approuvé et mortel pour la progression de la maladie (non liée à IVOSIDENIB).

- Le second cas concerne un patient traité par IVOSIDENIB (500 mg, quotidiennement, par voie orale) en association avec AZACITIDINE (posologie non rapportée débuté environ 1 mois après IVOSIDENIB) pour une leucémie aigüe myéloïde récidivante. Environ un mois après l'initiation de l'azacitidine le patient a présenté une diminution de ses plaquettes et de ses globules blancs en raison de l'AZACITIDINE et de la progression de la maladie. Deux mois après, l'IVOSIDENIB a été arrêté. Et 3 mois après, le patient est décédé de la progression de la maladie en raison du manque de synergie entre IVOSIDENIB et AZACITIDINE (manque d'efficacité d'Ivosidenib).
- Le troisième cas concerne une patiente traitée par IVOSIDENIB 500 mg et AZACITIDINE pour une leucémie myéloïde aiguë en rechute. Environ trois mois après l'initiation du traitement, la patiente a présenté un syndrome de différenciation (grade 3) avec hyperleucocytose, fièvre, éruption cutanée et insuffisance rénale aiguë. Le même jour, le traitement par IVOSIDENIB a été interrompu. Une corticothérapie a été instaurée comme traitement correctif (dose, fréquence et voie d'administration non indiquées). Le patient a été considéré comme guéri deux semaines plus tard.
- Dans 1 cas Ivosidenib a été prescrit selon un schéma d'administration (250 mg BID), qui a été considéré comme une utilisation du produit selon un schéma d'administration non approuvé.

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 Sur la période cumulée

Entre le 09 décembre 2021 (mise en place du PUT-SP) et le 01 août 2023, 58 cas ont été reçus en provenance de la France, pour lesquels 96 EI ont été rapportés, incluant 44 EI graves et 52 EI non graves.

Sur ce total de 96 EI, 48 EI ont été considérés comme résolus, 2 résolus avec séquelles, 14 en cours d'amélioration et 19 comme non résolus, pour 7 cas l'évolution était inconnue et il y a eu 6 cas d'évolution fatale.

Les EI rapportées étaient (par Preferred Term, MedDRA, v 25.0) : Anémie (7), Leucocytose (1), Neutropénie (5), Pancytopénie (2), Thrombocytopénie (6), Fibrillation auriculaire (1), Photophobie (1), Douleur abdominale (1), Diarrhée (4), Occlusion intestinale (1), Asthénie (3), Inflammation (1), Progression de la maladie (5), Produit thérapeutique inefficace (8), Cytolyse Hépatique (1), Cholestase (1), Herpès buccal (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), Hémorragie cérébrale (1), Neuropathie périphérique (2), Insuffisance rénale (1), Dermatose bulleuse hémorragique (1), Prurit (1), Rash (1), Éruption cutanée toxique (1), Administration d'une dose incorrecte (3), Administration de produit contre indiqué (5), Utilisation non conforme au document de référence (1), Problème

d'utilisation du produit (5), Créatine phosphokinase sanguine augmentée (1), Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme (3), Arthralgie (1), Douleur osseuses (1), Myalgie (1), Syndrome de différenciation (6), Embolie pulmonaire (1), Détresse respiratoire (1), Phlébite (1).

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 18 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 9 cas
- Le traitement a été temporairement interrompu puis repris dans 13 cas
- Aucune action n'a été prise dans 11 cas
- Aucune information n'a pu être recueillie dans 3 cas

Situations particulières rapportées en cumulé avec ou sans EI

Les situations particulières rapportés en cumulée incluaient, en dehors de celles déjà décrites dans la section « sur la période concernée »

- 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 (Carbamazepine) a été prescrit en concomitance avec ivosidenib, (arrêt d'ivosidenib due a cette association).
- 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 aigüe myéloïde, il ne s'agissait pas d'une première ligne de traitement. Le patient a également reçu du pozaconazole. 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 aigüe myéloïde.

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.

4. CONCLUSION

Sur la période concernée du 09/12/2022 au 01/08/2023, 327 patients ont été inclus dans le cadre d'une AAC, 294 patients ont été traités et 160 patients ont été exposés à ivosidenib.

Sur la période cumulée du 09 Décembre 2022 au 01 Août 2023, 292 patients ont été exposés à l'ivosidenib. Sur les 200 patients pour lesquels des données cliniques ont été collectées, l'âge moyen était de 62.9 ans (médiane 66 ans) et ces patients étaient en majorité des femmes (56.7%).

Le nombre de patient exposés par indication était : 130 patients (LAM R/R), 73 patients (CCA R/R), 58 patients (Gliome R/R), 19 patients (LAM L1), 4 patients (autres tumeurs solides), 5 patients (autres tumeurs hématologiques).

Seize (16) patients dans la population des patients traités sont décédés au cours du suivi et aucun décès n'est relié au traitement par ivosidenib : 1 patient qui n'a pas été exposé à ivosidenib est décédé d'une aspergillose pulmonaire et 15 patients qui ont été exposés à ivosidenib. Les causes du décès de ces 15 patients sont : œdème aigu du poumon (1 patient), pancytopénie fébrile (1 patient), aplasie fébrile (1 patient), aspergillose pulmonaire (1 patient), péricardite blastique (1 patient), progression de la LAM (3 patients), du CCA (1 patient) ou du gliome de bas grade (1 patient), sepsis et LAM évolutive (1 patient), décision du patient d'arrêter tous les traitements pour rester à la maison avec sa famille (1 patient), LAM en échappement thérapeutique (1 patient), infection fongique (1 patient), hématome cérébral (1 patient), refus de transfusion et décès par anémie chez un patient témoin de Jéhovah.

Les conclusions sur la population sont présentées ci-après sur la période cumulée du 09/12/2021 au 01/08/2023 sur la population des patients exposés.

Pour les patients ayant un cholangiocarcinome en rechute ou réfractaire (n=73), 65.8% des patients avaient un stade métastatique. La localisation la plus fréquente des métastases était le foie (74.0% des patients). Au total, 13.3% des patients avaient reçu un traitement adjuvant, le plus fréquemment avec la capécitabine (9.4%). Le nombre de ligne de traitement antérieur systémique reçu était de 1 (28.9% des patients), 2 (51.6%), 3 (10.2%) et plus de 3 (5.5%).

Pour les patients ayant un gliome de bas grade en rechute ou réfractaire (n=58), 81.0% des patients avaient un gliome de grade 2. Le type tumoral était un oligodendrogliome pour 39.7% des patients et un astrocytome pour 27.6%. Les patients étaient éligibles à un protocole antérieur de radiothérapie pour 58.6% d'entre eux et à un protocole antérieur de chimiothérapie systémique pour 65.5% d'entre eux. En ce qui concerne le traitement antérieur systémique par chimiothérapie, 8.6% avaient reçu 1 ligne, 24.1% avaient reçu 2 lignes, 24.1% avaient reçu 3 lignes et 8.6% avaient reçu plus de 3 lignes.

Pour les patients ayant une leucémie aigüe myéloïde en rechute ou réfractaire (n=130), 53.8% des patients avaient une LAM en rechute et 29.2% une LAM réfractaire. En ce qui concerne le

traitement antérieur systémique, 56.2% avaient reçu 1 ligne, 18.5% avaient reçu 2 lignes, 7.7% avaient reçu 3 lignes, 3.8% avaient reçu 3 lignes ou plus.

Le PS-ECOG était le plus fréquemment à 0 (20.1%) ou à 1 (42.6%). Aucun patient n'a eu un intervalle QTc > 480 msec (critère initialement défini) ou à \geq 450 msec (critère appliqué à partir de Janvier 2023).

Les patients inclus dans l'AAC étaient globalement conformes aux indications du PUT-SP. Au total, 9 patients ont été exposés à ivosidenib pour d'autres tumeurs hématologiques ou solides que le CCA R/R, le gliome R/R, la LAM R/R ou la LAM L1 en association à l'azacitidine. Les patients étaient globalement conformes aux critères d'éligibilité du PUT-SP et leur profil était cohérents avec celui des patients des différentes études cliniques réalisées avec ivosidenib (ClarIDHy pour le CCA R/R, AGILE pour la LAM L1 en association à l'azacitidine, études de phases I pour le gliome R/R et la LAM R/R).

La durée médiane d'exposition au traitement était respectivement de 11.0 mois pour les patients LAM R/R, 9.3 mois pour les patients CCA R/R, 7.5 mois pour les patients gliome R/R, 7.4 mois pour les patients LAM L1 en association à l'azacitidine, 12.0 mois pour les patients dans l'indication « autres tumeurs solides » et 6.3 mois pour les patients dans l'indication « autres tumeurs hématologiques ». La durée médiane de prise du traitement était similaire à la durée médiane d'exposition au traitement et, respectivement, de 11.0 mois, 9.3 mois, 7.3 mois, 7.4 mois, 12.0 mois et 6.3 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 59.2 % des patients LAM R/R, 71.2% des patients CCA R/R, 93.1% des patients gliome R/R, 94.7% 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, 78.5%, 91.8%, 96.6%, 94.7% 100% et 100%.

En ce qui concerne l'arrêt définitif du traitement, il a concerné 20% des patients LAM R/R, 31.5% des patients CCA R/R, 22.4% des patients gliome R/R, 13.3% des patients LAM L1 en association à l'azacitidine 0% des patients avec d'autres tumeurs solides et 33.3% des patients avec d'autres tumeurs hématologiques.

Pour l'ensemble des indications, la majorité des patients inclus dans le cadre de l'AAC a un score PS-ECOG de 0 ou 1. Le score PS-ECOG reste à 0 ou 1 pour la majorité des patients au cours de la période de suivi.

Peu de patients ont pris des traitements agissant sur le CYP3A4 ou connus pour allonger l'intervalle QT et ces traitements, lorsqu'ils étaient présents, l'étaient pour la plupart du temps au début de la période de suivi.

Sur la période cumulée, dans l'indication CCA R/R, la meilleure réponse au traitement selon RECIST v1.1 était maladie stable chez 41.1% des patients, réponse partielle chez 5.5% des patients et réponse mineure chez 1.4% des patients (données manquantes et non évaluée pour 12.3% et 39.7% des patients, respectivement). Le taux de réponse globale (TRG) était de 5.5% et le taux de contrôle de la maladie (TCM) de 46.6%. Dans l'indication gliome R/R, La meilleure réponse au traitement était maladie stable chez 32.8% des patients, réponse partielle chez 10.3% des patients, réponse complète chez 1.7% des patients et progression de la maladie

chez 3.4% des patients (la réponse était non évaluée pour 37.9% des patients, non évaluable pour 1.7% et manquante pour 8.6% des patients. Le taux de réponse globale (TRG) était de 12.1% et le taux de contrôle de la maladie (TCM) de 48.3%.

Aucun résultat global ne peut être présenté en ce qui concerne les tumeurs hématologiques dans la mesure où la réponse est mesurée à chaque visite de suivi.

La survie globale n'a pu être estimée compte-tenu du faible nombre de décès (8 patients décédés ayant une date de première prise du traitement) et du nombre élevé de patients censurés sur la période cumulée avec une médiane de survie globale non atteinte.

L'analyse des données globales de sécurité n'a pas soulevé de nouveaux problèmes de sécurité pour le Tibsovo/Ivosidenib et est conforme à la RSI en vigueur. Les risques importants identifiés suivants restent importants : syndrome de différenciation (uniquement pour les indications relatives aux hémopathies malignes) et allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (pour toutes les indications). Les risques importants potentiels sont les suivants restent importants : toxicité embry-fœtale.

Il n'y a pas eu de nouveaux risques importants identifiés ou potentiels au cours de la période de référence. Tous les événements continueront à être étroitement surveillés dans le cadre des études cliniques et du processus de détection des signaux.

L'évaluation globale des bénéfices et des risques de Tibsovo (ivosidenib) reste favorable et inchangée sur la base des données de sécurité présentées dans ce rapport.