

N/Réf. : 6 848 096 5

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DU MEDICAMENT
« IVOSIDENIB Servier 250 mg comprimé pelliculé »
DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 20 juin 2022

Nom du demandeur : LES LABORATOIRES SERVIER

Dénomination du médicament : Ivosidenib Servier 250 mg, comprimé pelliculé

DCI/nom de code : ivosidénib

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

« Traitement en monothérapie des patients adultes atteints de cholangiocarcinome avancé non résécable ou métastatique avec une mutation de l'isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1) R132 et en progression après 2 lignes de traitement pour la maladie avancée non résécable et/ou métastatique sur avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). ».

Avis de l'ANSM :

L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament «IVOSIDENIB» dans la(les) indication(s) thérapeutique(s) :

« Traitement en monothérapie des patients adultes atteints de cholangiocarcinome avancé non résécable ou métastatique avec une mutation de l'isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1) R132 et en progression après 2 lignes de traitement pour la maladie avancée non résécable et/ou métastatique sur avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). ».

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

Annexes :

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

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

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

Une demande d'AMM européenne centralisée est en cours pour l'ivosidenib dans le traitement du cholangiocarcinome IDH1 muté localement avancé ou métastatique précédemment traité par au moins une ligne de traitement systémique.

L'indication de la présente demande d'AAP est plus restreinte que celle de la demande d'AMM. En effet, elle ne concerne que des patients au-delà de la seconde ligne de traitement pour la maladie avancée non résécable et/ou métastatique.

L'ivosidenib est enregistré aux Etats-Unis depuis le 25 août 2021 dans le même indication que celle proposée dans le cadre de la demande d'AMM en Europe.

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

- Au plan de la qualité pharmaceutique :

La qualité du produit proposé pour une mise à disposition dans le cadre de cet accès précoce se base sur l'AMM en vigueur aux Etats-Unis ; un tableau comparatif entre le dossier d'AMM US et la demande d'AMM déposée à l'UE a été fourni. Il n'y a pas de différences notables en partie 3.2.S (changements éditoriaux). Les différences en partie 3.2.P, après évaluation par l'ANSM, n'appellent pas de commentaires dans le cadre de la demande d'AAP. La qualité pharmaceutique de ce médicament est suffisamment démontrée pour garantir la sécurité des patients au regard du rapport bénéfice/risque de ce médicament, dans le cadre de l'indication thérapeutique et des conditions d'utilisation dans l'accès précoce revendiqué.

- Au plan toxicologique/préclinique :

Selon les données non clinique évaluées, le profil toxicologique est suffisamment démontré pour garantir la sécurité patient au regard du rapport bénéfice/risque dans l'indication thérapeutique et dans les conditions d'utilisation dans cet accès précoce.

Concernant l'hyperplasie hépatique, le mécanisme d'action n'est pas clairement identifié. Il n'est donc pas possible de conclure si les dommages hépatocellulaires sont uniquement liés à l'induction enzymatique. Ainsi, ainsi cette hypothèse RCP a été supprimé de la section 5.3 du RCP.

- Au plan clinique :

L'ivosidenib, est un inhibiteur spécifique de l'isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1) muté. L'IDH1 est l'enzyme impliqué dans la synthèse de l'alpha cétooglutarate. L'IDH1, lorsqu'il est muté, induit une synthèse excessive de 2-hydroxyglutarate (Dang, 2009), qui contribue à la croissance des cellules cancéreuses par hyperméthylation de l'ADN modifiant entre autres l'expression du gène suppresseur de tumeur TET2. En bloquant l'action de l'IDH1 muté, l'ivosidenib réduit la production de 2-hydroxyglutarate et ralentit ainsi la croissance tumorale.

Le dossier soumis pour cette demande d'AAP est celui fourni dans le cadre du dossier de demande d'AMM.

L'ivosidenib Servier 250 mg, comprimé pelliculé fait actuellement l'objet d'autorisations d'accès compassionnel (AAC) en France dans les situations cliniques en l'absence d'alternative thérapeutique, dans le traitement en monothérapie des patients adultes atteints de cholangiocarcinome avancé non résécable ou métastatique avec une mutation IDH1 en progression après 2 lignes de traitement pour la maladie avancée non résécable et/ou métastatique. Ces AAC sont encadrées par un Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT). A la date du 28 novembre 2022 128 patients avaient été traités dans le cadre d'AAC délivrées par l'ANSM (données issues de la base e-saturne).

La pathologie :

Le cholangiocarcinome, ou cancer des voies biliaires, est une tumeur rare qui concerne 2 000 personnes chaque année en France. On distingue le cholangiocarcinome intra-hépatique, qui se révèle par une tumeur du foie, du cholangiocarcinome extra-hépatique. Ce dernier se manifeste par un rétrécissement de la voie biliaire. Le diagnostic est souvent tardif du fait de manifestations cliniques présentes uniquement à un stade avancé de la maladie.

Selon l'American Joint Committee on Cancer, le taux de survie à 5 ans est de 50 % pour le stade I, 30 % pour le stade II, 10 % pour le stade III et 0 % pour le stade IV (Valle et al 2021¹). La majorité des patients atteints de cholangiocarcinome (> 65%) ont une maladie non résécable au moment du diagnostic, et le taux de récurrence est élevé chez le faible nombre de patients pouvant subir une chirurgie potentiellement curative.

La fréquence de la mutation de l'IDH1 est retrouvée chez 10 à 20% (Lamarca, 2020²) des patients atteints de cholangiocarcinome intra-hépatique, ce qui représente entre 183 et 366 patients par an. La mutation IDH1 est également présente dans environ 1% des cholangiocarcinomes extra-hépatiques (Boscoe, 2019³).

La **stratégie thérapeutique** fondée principalement sur les recommandations françaises (Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD) de la Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SNFGE) version du 17 juillet 2022⁴) pour le stade métastatique, repose sur le traitement de première ligne par une chimiothérapie par gemcitabine et cisplatine. En France, le protocole GEMOX est aussi utilisé dans cette situation. Chez les patients relevant d'une 2^{ème} ligne de traitement systémique, le protocole FOLFOX est une option thérapeutique et un schéma allégé de chimiothérapie tels que le protocole LV5FU2 chez les patients non éligibles au FOLFOX. Il n'existe pas de chimiothérapie standard au-delà de la 2^{ème} ligne de traitement.

Ces recommandations précisent de plus qu'en 2^{ème} ligne de traitement et au-delà en cas d'altération moléculaire tumorale ciblable et d'indice de performance ECOG/OMS 0-2, un traitement ciblé est recommandé en première intention, selon l'accessibilité. Les traitements ciblés approuvés pour le cholangiocarcinome sont limités au pemigatinib pour le traitement des adultes atteints de cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique avec une fusion ou un réarrangement du FGFR2 qui ont progressé après au moins une ligne antérieure de traitement systémique.

Efficacité

Les données d'efficacité et de tolérance de l'ivosidenib dans le traitement du cholangiocarcinome sont issues de l'étude de phase 3 ClarIDHy (AG120-C-005), étude internationale, randomisée, en double aveugle versus placebo ayant inclus des patients atteints de cholangiocarcinome IDH1 muté non résécable ou métastatique et précédemment traités. La réalisation de l'étude de phase 3 s'est basée sur les résultats de l'étude de phase I (AG-120-C-002) réalisée chez des patients ayant une tumeur solide avec mutation IDH1 dont 73 patients atteints de cholangiocarcinome IDH1 muté.

L'efficacité de l'ivosidenib a été évaluée chez 185 patients adultes atteints de cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique avec mutation de l'IDH1, dont la maladie avait progressé après au moins un mais pas

¹ Valle JW, Kelley RK, Nervi B, Oh D-Y, Zhu AX. Biliary tract cancer. Lancet. 2021 Jan 30;397(10272):428–44

² Lamarca et al. Molecular targeted therapies: Ready for "prime time" in biliary tract cancer Journal of hepatology vol 73 (1): 170-185, July 01, 2020

³ Boscoe AN, Rolland C, Kelley RK. Frequency and prognostic significance of isocitrate dehydrogenase 1 mutations in cholangiocarcinoma: a systematic literature review

⁴ <https://www.snfge.org/content/cholangiocarcinome-cancer-des-voies-biliaires>

plus de deux protocoles de traitement antérieurs, incluant au moins un protocole de traitement à base de gemcitabine ou de 5-FU.

Les patients ont été randomisés pour recevoir soit l'ivosidénib 500 mg par voie orale une fois par jour soit un placebo jusqu'à la progression de la maladie ou le développement d'une toxicité inacceptable. La randomisation a été stratifiée en fonction du nombre de traitements antérieurs (1 ou 2). Les patients éligibles randomisés dans le groupe placebo ont été autorisés à rejoindre le groupe ivosidénib après progression radiographique de la maladie selon l'évaluation de l'investigateur.

L'âge médian était de 62 ans (fourchette : 33 à 83 ans). La majorité des patients étaient des femmes (63 %) ; 57 % étaient blancs ; l'indice de performance ECOG était de 0 pour 37 % des patients et de 1 pour 62 %. Tous les patients avaient reçu au moins 1 ligne antérieure de traitement systémique et 47 % en avaient reçu deux. La plupart des patients présentaient un cholangiocarcinome intrahépatique (91 %) au moment du diagnostic et 92 % présentaient une maladie métastatique.

La population sur laquelle porte la demande d'autorisation d'accès précoce constitue ainsi 47% de la population totale de l'étude ClarIDHy.

Le critère de jugement principal de l'essai était survie sans progression (SSP) évaluée par un Comité de Revue Indépendant (CRI) et les critères de jugement secondaires étaient : la Survie globale (SG) et le Taux de Réponse Globale (TRG) évalués par le CRI. Les autres critères de jugement secondaires étaient la Durée de Réponse (DOR), le Temps de Réponse (TTR) et la SSP et la TRG évalués par l'investigateur selon les critères RECIST v1.1. L'efficacité a été établie sur la base de la SSP évaluée par un CRI selon les critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (RECIST) v1.1 et définie comme le temps entre la randomisation et la progression de la maladie ou le décès toutes causes confondues.

L'analyse du critère de jugement principal de l'essai a démontré une amélioration statistiquement significative de la SSP selon l'évaluation du CRI pour les patients randomisés à l'ivosidénib par rapport aux patients randomisés au placebo avec un HR à 0,37 [IC95% : 0,25-0,54, $p < 0,0001$] qui s'est traduite par une SSP médiane de 2,7 mois (IC 95% : 1,6-4,2) dans le groupe ivosidenib versus 1,4 mois (IC 95% : 1,4-1,6) dans le groupe placebo, avec une amélioration de la SSP médiane de 1,3 mois.

A 6 mois et à 12 mois, le taux de survie sans progression était de 32% et 21,9% pour les patients du groupe ivosidenib et était non estimable dans le groupe placebo (aucun patient n'ayant eu une SSP $\geq$ 6 mois dans le groupe placebo à la date du cut-off).

Les résultats de la SSP dans les analyses de sensibilité prédéfinies étaient conformes à la SSP selon l'évaluation de l'IRC.

Analyse en sous-groupe : L'effet de l'ivosidenib vs placebo sur la SSP dans les différents sous-groupes a été homogène et cohérent avec l'analyse principale, notamment dans les sous-groupes définis selon le nombre de lignes de traitement antérieures (1 ou $\geq$ 2) avec un HR de 0,37 (IC 95% : 0,219- 0,612) pour ivosidenib vs placebo dans le sous-groupe préalablement traité par une ligne de traitement (patient en 2ème ligne de traitement dans l'étude ClarIDHy) et un HR de 0,41 (IC 95% : 0,234 – 0,730) dans le sous-groupe traité par au moins 2 lignes de traitement (patient en 3ème ligne de traitement dans l'étude ClarIDHy), sous-groupe concerné par la demande d'AAP et qui représente 46,5% de la population totale (au cut-off 31 janvier 2019).

- La survie globale (SG) était un critère secondaire d'efficacité. Comme le permettait le protocole, une grande proportion (70,5 %) des patients du groupe placebo ont rejoint le groupe ivosidénib après progression radiologique de leur maladie selon l'évaluation de l'investigateur. L'analyse principale de la SG a été réalisée selon le principe de l'intention de traiter (ITT) sans ajustement pour le transfert du groupe placebo vers le groupe ivosidenib. Elle montre une augmentation de la SG en faveur d'ivosidenib (HR = 0,79 : IC 95% 0,56-1,12) avec une survie médiane de 10,3 mois vs 7,5 mois pour le groupe placebo. Cette différence n'est pas statistiquement significative ($p = 0,093$) compte-tenu du nombre élevé de patients du groupe placebo ayant bénéficié du crossover vers ivosidenib après progression radiologique de la maladie (70,5% des patients du groupe placebo). Les taux de SG à 6 et 12 mois étaient de 68,8% et 42,9% dans le groupe ivosidenib vs, respectivement, 57,4%, et 35,8% dans le groupe placebo.

Lorsque les résultats de SG sont ajustés pour prendre en compte l'effet du cross-over (modèle RFPST ; analyse non hiérarchisée) dans le groupe placebo (SG médiane finale ajustée de 5.1 mois), la différence de SG médiane entre les groupes ivosidenib et placebo est de 5,2 mois en faveur du groupe ivosidenib.

- A la date de cut-off de l'analyse principale (31/01/2019), le taux de réponse globale (RC + RP) évalué par le CRI était de 2,4 % dans le groupe ivosidenib, avec 3 patients ayant obtenu une réponse partielle confirmée par le CRI. Aucun patient dans le groupe placebo n'a eu de réponse complète ou partielle. Environ la moitié des patients du groupe ivosidenib (50,8%) avait comme meilleure réponse globale au traitement une maladie stable versus 27,9% dans le groupe placebo (données avant cross-over pour le groupe placebo). Plus de la moitié des patients (57,4%) du groupe placebo avaient une maladie en progression versus 33,1% dans le groupe ivosidenib.

Au total, les résultats de l'essai ClarIDHy démontrent une amélioration statistiquement significative de la SSP selon l'évaluation de l'IRC pour les sujets randomisés avec l'ivosidenib par rapport aux sujets randomisés avec le placebo (HR = 0,37 ; IC à 95% : 0,25, 0,54 ; valeur p unilatérale <0,0001) avec une réduction de 63 % du risque de progression de la maladie ou de décès (gain de la SSP médiane de 1,3 mois) et une amélioration de la SG médiane de 10,3 mois pour l'ivosidenib et de 7,5 mois pour le placebo, bien que non statistiquement significative.

Tolérance

Le profil de sécurité de l'ivosidenib a été étudié chez 123 patients atteints de cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique préalablement traité, randomisés et traités par 500 mg d'ivosidenib une fois par jour, dans l'essai pivotale. La durée médiane du traitement par l'ivosidenib a été de 2,8 mois (intervalle de 0,1 à 45,1 mois ; moyenne (écart type [ET]) 6,7 [8,2] mois).

Les effets indésirables les plus fréquents ont été : fatigue (43 %), nausées (42 %), douleur abdominale (35 %), diarrhée (35 %), appétit diminué (24 %), ascite (23 %), vomissements (23 %), anémie (19 %) et rash (15 %).

Les effets indésirables graves les plus fréquents ont été : ascite (2 %), hyperbilirubinémie (2 %) et ictère cholestatique (2 %).

Chez les patients traités par l'ivosidenib, la fréquence d'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables a été de 2 %. Les effets indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été l'ascite (1 %) et l'hyperbilirubinémie (1 %).

La fréquence d'interruption temporaire de la prise d'ivosidenib en raison d'effets indésirables a été de 16 %. Les effets indésirables les plus fréquents ayant conduit à une interruption du traitement ont été : hyperbilirubinémie (3 %), alanine aminotransférase augmentée (3 %), aspartate aminotransférase augmentée (3 %), ascite (2 %) et fatigue (2 %).

La fréquence de réduction de la dose d'ivosidenib en raison d'effets indésirables a été de 4 %. Les effets indésirables ayant entraîné une réduction de la dose ont été un allongement de l'intervalle QT à l'ECG (3 %) et une neuropathie périphérique (1 %).

L'allongement de l'intervalle QT à l'ECG est un risque connu associé au traitement par l'ivosidenib. Dans l'essai AG120-C-005, un allongement de l'intervalle QT à l'ECG a été observée chez 10 % des 123 patients atteints de cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique traités par l'ivosidenib en monothérapie ; 2 % ont présenté des réactions de grade 3 ou plus. D'après l'analyse des ECG, 2 % des patients ont présenté un intervalle QTc > 500 ms et 5 % un allongement du QTc initial > 60 ms. Une réduction de la dose du traitement pour prendre en charge les signes/symptômes a été nécessaire pour 3% de patients. Le délai médian jusqu'à l'apparition d'un l'allongement de l'intervalle QT chez les patients traités par l'ivosidenib en monothérapie a été de 28 jours. L'allongement de l'intervalle QT à l'ECG est survenue dès le premier jour et jusqu'à 23 mois après le début du traitement.

Du point de vue de la sécurité globale, le profil de tolérance de l'ivosidenib en monothérapie chez les patients atteints de cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique ayant reçu un traitement antérieur et présentant une mutation de l'IDH1, apparaît acceptable. En effet, la majorité des toxicités peut être prise en charge sur le plan clinique et la proportion d'interruptions de traitement dues à des EI est acceptable.

Le risque d'allongement de l'intervalle QT est un risque important identifié lors de l'utilisation de l'ivosidenib. C'est pourquoi, le RCP et la notice initialement proposés ont été modifiés afin d'y faire figurer une conduite à tenir spécifique visant à réduire ce risque d'allongement de l'intervalle QT (notamment surveillance étroite, contre-indications, critères d'interruption et de réduction de la dose). Compte tenu de ces mesures, ce risque peut être considéré comme acceptable et pouvant être pris en charge.

Le rapport bénéfice/risque global de Ivosidenib Servier 250 mg, comprimé pelliculé peut donc être considéré comme positif dans le traitement en monothérapie des patients adultes atteints de cholangiocarcinome avancé non résécable ou métastatique avec une mutation de l'isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1) R132 et en progression après 2 lignes de traitement pour la maladie avancée non résécable et/ou métastatique au vu des résultats de l'essai ClarIDHy. Cet essai a démontré une efficacité en termes de réduction du risque de progression de la maladie ou de décès et un profil de sécurité de l'ivosidenib considéré comme acceptable et gérable, compte tenu des recommandations mises en œuvre dans le RCP et la notice pour réduire le risque d'allongement de l'intervalle QT.

Toutefois, les données disponibles ne permettent pas de présumer d'un rapport bénéfice – risque favorable chez les patients avec une fusion/réarrangement du gène FGFR2 qui n'auraient pas préalablement reçu un traitement par Pemigatinib.

Au total :

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament « Ivosidenib Servier 250 mg, comprimé pelliculé » dans l'indication thérapeutique :

« Traitement en monothérapie des patients adultes atteints de cholangiocarcinome avancé non résécable ou métastatique avec une mutation de l'isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1) R132 et en progression après 2 lignes de traitement pour la maladie avancée non résécable et/ou métastatique sur l'avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). ».

: