

## Décision n°2022.0477/DC/SEM du 15 décembre 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité IVOSIDENIB

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 15 décembre 2022.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;  
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;  
Vu le règlement intérieur du collège ;  
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;  
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par les laboratoires SERVIER pour la spécialité IVOSIDENIB reçue le 20 juin 2022 ;  
Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché déposée par le demandeur ;  
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 30 juin 2022 et le 2 août 2022 au demandeur ;  
Vu les éléments reçus le 19 août 2022 ;  
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 25 août 2022 au demandeur ;  
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 6 octobre 2022 au demandeur ;  
Vu les informations complémentaires reçues les 3 et 6 novembre 2022 ;  
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 6 décembre 2022 ;  
Vu l'avis de la commission de la transparence du 7 décembre 2022 ;

DÉCIDE :

### Article 1<sup>er</sup>

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament IVOSIDENIB, dans l'indication « Traitement en monothérapie des patients adultes atteints de cholangiocarcinome avancé non résécable ou métastatique avec une mutation de l'isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1) et en progression après 2 lignes de traitement pour la maladie avancée non résécable et/ou métastatique; les patients pour être éligibles devront avoir un Performance Status selon l'Eastern Cooperative Oncology Group (PS-ECOG) 0 ou 1 ».

Les laboratoires SERVIER ont déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans l'indication « 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) » étaient fortement présumées.

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication retenue par l'ANSM constitue une maladie grave, rare et invalidante dans la mesure où le diagnostic du cancer des voies biliaires est souvent tardif du fait de manifestations cliniques présentes à un stade avancé de la maladie, et dont le pronostic est sombre.
- Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où il n'y a pas de traitements recommandés au-delà de la seconde ligne de traitement.

- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque la maladie est grave, rare et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié.
- Ce médicament est présumé innovant. Il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité qui a démontré une supériorité en termes de survie sans progression versus placebo dans une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, chez des patients atteints d'un cholangiocarcinome avancé, non résécable ou métastatique en progression après 2 lignes de traitement. Le plan de développement est adapté et il comble un besoin thérapeutique non couvert.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

**Ivosidénib Servier 250 mg, comprimé pelliculé**

du laboratoire SERVIER

dans l'indication « traitement en monothérapie des patients adultes atteints de cholangiocarcinome avancé non résécable ou métastatique avec une mutation de l'isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1) R132, ayant un score ECOG 0 ou 1, 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) ».

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte aux spécialistes en oncologie, et aux médecins compétents en cancérologie.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect par son titulaire du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 15 décembre 2022.

Pour le collège :  
La présidente de séance  
Pr Elisabeth BOUVET  
*Signé*

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

ivosidénib

**IVOSIDENIB SERVIER 250 mg****Comprimé pelliculé****Demande d'autorisation d'accès précoce pour une indication ne disposant pas d'une AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 7 décembre 2022****→ Cancer des voies biliaires****→ Secteur : Hôpital**

**Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.**

**L'essentiel**

**Avis favorable** à l'autorisation d'accès précoce 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, ayant un score ECOG 0 ou 1, 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).

# Sommaire

---

|            |                                                                                                                   |           |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1.</b>  | <b>Contexte</b>                                                                                                   | <b>3</b>  |
| <b>2.</b>  | <b>Indication</b>                                                                                                 | <b>4</b>  |
| <b>3.</b>  | <b>Posologie et mode d'administration</b>                                                                         | <b>4</b>  |
| <b>4.</b>  | <b>Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique évalués par la HAS</b>     | <b>4</b>  |
| <b>4.1</b> | Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter                  | 4         |
| <b>4.2</b> | Existence de traitements appropriés                                                                               | 6         |
| <b>4.3</b> | Mise en œuvre du traitement                                                                                       | 7         |
| <b>4.4</b> | Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité                                                       | 7         |
| <b>4.5</b> | Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent | 7         |
| <b>5.</b>  | <b>Conclusions de la Commission</b>                                                                               | <b>15</b> |
| <b>6.</b>  | <b>Recommandation de la Commission</b>                                                                            | <b>16</b> |
| <b>7.</b>  | <b>Informations administratives et réglementaires</b>                                                             | <b>17</b> |

# 1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM de la spécialité IVOSIDENIB SERVIER (ivosidénib), 250 mg en comprimés pelliculés dans l'indication : « traitement en monothérapie des patients adultes atteints de cholangiocarcinome avancé non résécable ou métastatique avec une mutation de l'isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1) et en progression après 2 lignes de traitement pour la maladie avancée non résécable et/ou métastatique ; les patients pour être éligibles devront avoir un *Performance Status* selon l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (PS-ECOG) 0 ou 1 » en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

Le médicament IVOSIDENIB SERVIER (ivosidénib) ne bénéficie pas encore d'une autorisation de mise sur le marché en France dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce. Une demande d'autorisation de mise sur le marché a été déposée auprès de l'EMA le 3 mars 2022 dans le traitement du cholangiocarcinome IDH1 muté localement avancé ou métastatique précédemment traité par au moins une ligne de traitement systémique dans le traitement de la LAM IDH1 muté nouvellement diagnostiquée en association à l'azacitidine en première ligne de traitement chez les patients non éligibles à une chimiothérapie intensive.

L'ANSM a rendu un avis favorable sur la présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication précitée en date du 06/12/2022 dans l'indication « **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).** »

Une désignation orpheline a été octroyée à IVOSIDENIB SERVIER (ivosidénib) par la Commission Européenne le 21 mars 2018 dans le traitement du cholangiocarcinome.

IVOSIDENIB (ivosidénib) 250 mg, comprimé pelliculé fait actuellement l'objet depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2021 d'une autorisation d'accès compassionnel (AAC) très précoce<sup>1</sup> 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.

Cette autorisation d'accès compassionnel fait suite à l'autorisation temporaire d'utilisation nominative octroyée depuis février 2020 dans la même indication. Sur la période du 29 mai 2017 au 8 décembre 2021, une ATU nominative a été octroyée 224 patients, et entre février 2020 et le 31 mai 2022, 88 patients ont reçu l'IVOSIDENIB SERVIER (ivosidénib) dans le cadre de l'accès compassionnel, dont 41 sont toujours sous traitement.

Il est à noter que IVOSIDENIB SERVIER (ivosidénib) est également disponible en accès compassionnel dans le traitement de la leucémie aiguë myéloïde avec la mutation du gène IDH1 en rechute ou réfractaire à partir de la 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> ligne, ainsi que dans le gliome de bas grade IDH1 muté<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> L'accès compassionnel très précoce correspond à une dérogation à l'accès compassionnel qui permet à l'ANSM d'octroyer un accès nominatif à des médicaments qui font l'objet de recherche clinique dans une indication considérée à un stade très précoce.

<sup>2</sup> ANSM. Fiche IVOSIDENIB – AAC en cours. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/ivosidenib> Consulté le 29/11/2022.

## 2. Indication

### → Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

L'indication sollicitée dans le cadre de l'accès précoce est plus restreinte que celle sollicitée dans le cadre de l'évaluation européenne puisqu'elle ne concerne que les patients ayant progressé après **deux lignes** de traitement.

| Indication sollicitée dans le cadre de l'évaluation européenne (AMM)                                                                                    | Indication d'accès précoce sollicitée par le laboratoire                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Traitement du cholangiocarcinome IDH1 muté localement avancé ou métastatique précédemment traité <b>par au moins une ligne de traitement systémique</b> | Traitement en monothérapie des patients adultes atteints de cholangiocarcinome avancé non résécable ou métastatique avec une mutation de l'isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1) <b>et en progression après 2 lignes de traitement pour la maladie avancée non résécable et/ou métastatique</b><br><br>Les patients pour être éligibles devront avoir un <i>Performance Status</i> selon l' <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (PS-ECOG) 0 ou 1 |

L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication suivante : « 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)** ».

## 3. Posologie et mode d'administration

Cf. RCP

## 4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique évalués par la HAS

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités d'IVOSIDENIB SERVIER (ivosidénib) dans l'indication concernée.

### 4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

Les cancers des voies biliaires ou cholangiocarcinomes peuvent être subdivisés en 3 sous-groupes de facteurs de risque, de présentation et de pronostic différents : les cholangiocarcinomes intra-hépatiques, les cholangiocarcinomes extra-hépatiques (péri-hilaires et distaux) et les

adénocarcinomes de la vésicule biliaire. Le cancer des voies biliaires<sup>3,4,5</sup> est une tumeur rare dont l'incidence annuelle en France est estimée à 2 965 nouveaux cas hors cholangiocarcinomes intra-hépatiques<sup>6</sup> et 1 328 nouveaux cas de cholangiocarcinomes intra-hépatiques<sup>7</sup>.

Le diagnostic est souvent tardif du fait de manifestations cliniques présentes à un stade avancé de la maladie. Par conséquent son pronostic est sombre, en particulier pour le cholangiocarcinome intra-hépatique<sup>8</sup>. 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<sup>7</sup>. Au stade avancé, stade auquel ils sont le plus souvent diagnostiqués, les cancers des voies biliaires sont incurables et engagent le pronostic vital à très court terme<sup>9</sup>. Aux stades localement avancé ou métastatique, les taux de survie à 1 an, 3 ans et 5 ans sont respectivement de 25 %, 10 % et 7 %, avec une médiane de survie inférieure à 12 mois<sup>3,9,10,11</sup>.

Au plan moléculaire, plusieurs altérations génomiques ont été observées dans ces cancers. Selon la localisation anatomique de la tumeur sur l'arbre biliaire, on distingue différents profils génomiques, certaines altérations ayant un tropisme pour une forme en particulier<sup>12</sup>. C'est le cas des mutations des gènes de l'isocitrate deshydrogénase 1 (IDH1) et 2 (IDH2) qui sont retrouvées dans les cholangiocarcinomes intra-hépatiques<sup>13,14</sup>.

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.

L'incidence de ces cancers augmente continuellement avec l'âge, avec un âge médian au diagnostic d'environ 72 ans chez l'homme et de 78 ans chez la femme. Il existe une prédominance masculine (sexe-ratio de 2).

### **La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.**

---

<sup>3</sup> Malka D, Bernardini D, Boudjema K, et al. « Cancer des voies biliaires ». Thésaurus National de Cancérologie Digestive. Décembre 2019.

<sup>4</sup> Rizvi S, Gores GJ. Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Cholangiocarcinoma. *Gastroenterology*. 2013 December; 145(6).

<sup>5</sup> Krishna M. Pathology of Cholangiocarcinoma and Combined Hepatocellular Cholangiocarcinoma. *Clinical Liver Disease*, Vol 17, N°4, avril 2021.

<sup>6</sup> Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019. 372 p

<sup>7</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à PEMAZYRE en date du 21 juillet 2021. Disponible sur : [file:///C:/Users/jbousse/Downloads/CT-19165\\_PEMAZYRE\\_PIC\\_INS\\_AvisDef\\_CT19165.pdf](file:///C:/Users/jbousse/Downloads/CT-19165_PEMAZYRE_PIC_INS_AvisDef_CT19165.pdf)

<sup>8</sup> SNFGE. Cholangiocarcinome (cancer des voies biliaires). Octobre 2020. Disponible sur : <https://www.snfge.org/content/cholangiocarcinome-cancer-des-voies-biliaires>

<sup>9</sup> SEER. Survival Rates for Bile Duct Cancer. Disponible sur : <https://www.cancer.org/cancer/bile-duct-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-by-stage.html>.

<sup>10</sup> Ghidini M, Pizzo C, Botticelli A, et al. Biliary tract cancer: current challenges and future Prospects. *Cancer Management and Research* 2019;11 379–388.

<sup>11</sup> Farhat MH, Shamseddine AI, Tawil AN, et al. Prognostic factors in patients with advanced cholangiocarcinoma: Role of surgery, chemotherapy and body mass index. *World J Gastroenterol*. 2008 May 28; 14(20): 3224–3230.

<sup>12</sup> Rizzo A, Ricci AD, Tober N, Nigro MC, Mosca M, Palloni A, et al. Second-line Treatment in Advanced Biliary Tract Cancer: Today and Tomorrow. *Anticancer Res*. 2020 Jun;40(6):3013–30.

<sup>13</sup> Valle JW, Kelley RK, Nervi B, Oh D-Y, Zhu AX. Biliary tract cancer. *Lancet*. 2021 Jan 30;397(10272):428–44

<sup>14</sup> Jain A, Javle M. Molecular profiling of biliary tract cancer: a target rich disease. *J Gastrointest Oncol*. 2016 Oct;7(5):797–803.

## 4.2 Existence de traitements appropriés

### 4.2.1 Stratégie thérapeutique et comparateurs cliniquement pertinents

La stratégie thérapeutique de prise en charge des patients atteints d'un cancer avancé des voies biliaires repose sur des recommandations :

- françaises : le thésaurus national de cancérologie digestive (TNCD) sur les cancers des voies biliaires de 2022<sup>15</sup> ;
- européennes de l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO) de 2016<sup>16</sup> ; une mise à jour des recommandations est actuellement disponible en « pre-proof »<sup>17</sup>
- internationales du *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) de 2022<sup>18</sup>.

Le seul traitement curatif des cancers des voies biliaires est la résection chirurgicale. Toutefois, seulement 10 à 40% des patients ayant un cholangiocarcinome peuvent en bénéficier au moment du diagnostic<sup>8</sup>. Pour la plupart des patients, diagnostiqués à un stade avancé, la prise en charge consiste en une chimiothérapie à visée palliative en cas d'inéligibilité à la chirurgie. Le choix de la chimiothérapie dépend notamment de l'état général du patient et de l'existence ou non de métastases.

Les recommandations françaises (TNCD 2022)<sup>15</sup> préconisent la détermination systématique (grade B) du portrait moléculaire tumoral avec notamment le panel NGS incluant IDH1, BRAF et KRAS.

**Aux stades localement avancé ou métastatique<sup>15</sup> :**

- le traitement de première ligne est une chimiothérapie par gemcitabine et cisplatine (ou oxaliplatine en cas d'inéligibilité au cisplatine). Depuis septembre 2022, l'immunothérapie IMFINZI (durvalumab) est disponible en accès précoce pré-AMM et est indiquée en association avec une chimiothérapie à base de gemcitabine/cisplatine pour le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer des voies biliaires non résécable ou métastatique<sup>19</sup> ;
- en deuxième ligne :
  - ➔ un traitement ciblé est recommandé en cas d'altération moléculaire tumorale ciblable ;
  - ➔ ou, indépendamment du statut moléculaire de la tumeur, un protocole FOLFOX (5-fluorouracile [5-FU] + oxaliplatine) ou en alternative LV5-FU2 + irinotécan nanoliposomal<sup>20</sup> (si indice de performance ECOG/OMS 0-1) (grade B) ;
- **il n'existe pas de standard de chimiothérapie au-delà de la deuxième ligne de traitement.**

**Il n'existe pas de comparateurs cliniquement pertinents à IVOSIDENIB SERVIER (ivosidénib), au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication faisant l'objet de l'avis d'accès précoce.**

<sup>15</sup> SNFGE. Cholangiocarcinome (cancer des voies biliaires). Juillet 2022. Disponible sur : <https://www.snfge.org/content/8-cancer-des-voies-biliaires>

<sup>16</sup> Benson AB, D'Angelica MI, Abbott DE, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Hepatobiliary Cancers. Version 1.2022. Mars 2022.

<sup>17</sup> Vogel A., Bridgewater J., Edeline J. et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up disponible sur <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2822%2904699-3>

<sup>18</sup> A Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Regional, International Study of Durvalumab in Combination with Gemcitabine plus Cisplatin versus Placebo in Combination with Gemcitabine plus Cisplatin for Patients with First-Line Advanced Biliary Tract Cancers (TOPAZ-1), Clinical study report 21/02/2022

<sup>19</sup> HAS. Décision n°2022.0308/DC/SEM du 22 septembre 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité IMFINZI.

<sup>20</sup> Ce protocole comprend, tous les 14 jours : Irinotécan nano-liposomal 70 mg/m<sup>2</sup> en 90 mn à J1 Acide folinique 400 mg/m<sup>2</sup> en 30 mn à J1 puis 5FU 2400 mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue de 46 h.

#### 4.2.2 Traitements appropriés

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent à IVOSIDENIB SERVIER (ivosidénib) dans le cholangiocarcinome avancé non résécable ou métastatique avec une mutation de l'isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1) R132 et en progression après 2 lignes de traitement, dans la mesure où il n'y a pas de traitement recommandé au-delà de la seconde ligne de traitement.

#### → Conclusion

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de l'avis d'accès précoce.

### 4.3 Mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

### 4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

L'ANSM a considéré dans son avis du 06/12/2022 que l'efficacité et la tolérance d'IVOSIDENIB SERVIER (ivosidénib) sont fortement présumées dans l'indication suivante : « Traitement en monothérapie des patients adultes atteints de cholangiocarcinome avancé non résécable ou métastatique avec une mutation de l'isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1) R132, ayant un score ECOG 0 ou 1, 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) ».

### 4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

#### 4.5.1 Nouvelle modalité de prise en charge

L'IVOSIDENIB SERVIER (ivosidénib) est le premier inhibiteur de l'IDH1 muté administré par voie orale.

#### 4.5.2 Données disponibles

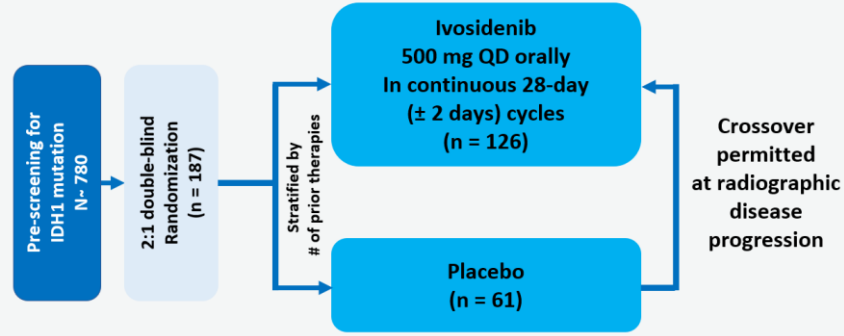
A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni les résultats de l'étude de phase III ClarIDHy, ainsi que les résultats de l'étude de phase I AG-120-C-002, qui ne seront pas détaillés dans le présent avis, compte tenu de son objectif.

##### 4.5.2.1 Efficacité

| Référence                     | Etude ClarIDHy                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                               | A phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of AG-120 in previously treated subjects with nonresectable or metastatic Cholangiocarcinoma with an IDH1 Mutation                                                               |
| Clinicaltrials.gov            | N° d'enregistrement : NCT02989857                                                                                                                                                                                                                           |
| Objectif principal de l'étude | Démontrer une supériorité de l'ivosidénib en comparaison à un placebo en termes de survie sans progression chez les patients atteints de cholangiocarcinome avancé non résécable ou métastatique précédemment traité par au moins un traitement systémique. |

|                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Type de l'étude                      | <p><b>Etude de phase III de supériorité, internationale, randomisée (2 :1), en double aveugle, contrôlée versus placebo.</b></p> <p>Une <b>stratification</b> en fonction du nombre de lignes de traitements systémiques antérieures (1 ou 2) a été réalisée.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Date et durée de l'étude             | <p>Début du recrutement (1er patient inclus) : 20 février 2017</p> <p>Fin de recrutement (Dernier patient inclus) : 01 mars 2019</p> <p>Dernière visite du dernier patient : 17 mai 2021</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Principaux critères d'inclusion      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients âgés de 18 ans ou plus</li> <li>• Ayant un cholangiocarcinome (confirmé par histologie) non résécable ou métastatique, et non éligibles à une résection curative, une transplantation ou une ablation</li> <li>• Ayant une tumeur mutée IDH1 (documentée par un laboratoire central)</li> <li>• Ayant un score PS-ECOG de 0 ou 1</li> <li>• Ayant une survie estimée <math>\geq 3</math> mois</li> <li>• Ayant au moins une lésion évaluable et mesurable selon les critères RECIST v1.1</li> <li>• Ayant une progression de la maladie documentée faisant suite à un traitement antérieur par 1 ou 2 lignes de traitement pour le cholangiocarcinome au stade avancé (non résécable ou métastatique) (avec au moins 1 traitement à base de gemcitabine ou 5-FU).</li> <li>• Toxicités liées aux thérapies anticancéreuses précédentes résolues ou stabilisées avec un traitement médical</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Principaux critères de non-inclusion | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient ayant reçu un traitement antérieur par inhibiteur IDH</li> <li>• Patient ayant reçu un traitement anticancéreux ou d'investigation systémique dans les 2 semaines avant le Jour 1 (J1)</li> <li>• Patient ayant reçu une radiothérapie sur un site métastatique de la maladie dans les 2 semaines avant J1</li> <li>• Patients ayant fait l'objet d'une radiothérapie hépatique, chimio-embolisation ou ablation par radiofréquence dans les 4 semaines avant J1</li> <li>• Métastases cérébrales symptomatiques connues nécessitant un traitement par stéroïdes</li> <li>• Patiente enceinte ou allaitante</li> <li>• Traitement concomitant par inducteurs puissants connus du CYP3A4 ou par des médicaments à marge thérapeutique étroite et substrats du CYP3A4</li> <li>• Hypersensibilité connue à l'un des constituants de l'ivosidénib ou du placebo</li> <li>• Maladie cardiaque significative dans les 6 mois précédant le début du traitement, notamment une insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon la classification New York Heart Association (NYHA), infarctus du myocarde, angor instable et/ou accident vasculaire cérébral.</li> <li>• Fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) <math>&lt;40</math> % à l'échocardiographie dans les 28 jours avant J1</li> <li>• Electrocardiogramme (ECG) avec un intervalle QTcF <math>\geq 450</math> msec ou autres facteurs augmentant le risque de prolongation du QT ou troubles du rythme (comme une insuffisance cardiaque, une hypokaliémie, un antécédent familial de syndrome du QT long).</li> <li>• Prise de médicaments pouvant allonger l'intervalle QT</li> </ul> |

Schéma de l'étude



Les patients inclus dans l'étude sont randomisés dans un des deux groupes de traitement de l'étude (ivosidénib ou placebo) selon un ratio 2 :1. Les cycles de traitement ont une durée de 28 jours (± 2 jours). Tous les patients recevaient les meilleurs soins de support tout au long de l'étude.

**Dans le cas de la progression de la maladie (documentée, évaluée par l'investigateur), un « switch » des patients du groupe placebo vers le groupe ivosidénib était autorisé** si les patients restaient conformes aux critères d'inclusion.

Les règles de gestion des données manquantes et de censure pour l'analyse de la survie sans progression (SSP) sont décrites dans le tableau ci-après.

| Situation                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Date de censure                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pas d'évaluation basale et patient non décédé                                                                                                                                                                                                                                                          | Date de randomisation                                                                         |
| Autre traitement anticancéreux systémique commencé avant progression documentée de la maladie                                                                                                                                                                                                          | Date de dernière évaluation analysable avant l'initiation du nouveau traitement anticancéreux |
| Pas d'évaluation post-basale analysable et patient non décédé                                                                                                                                                                                                                                          | Date de randomisation                                                                         |
| Pas de progression documentée ou patient décédé avant la date de cut-off                                                                                                                                                                                                                               | Date de dernière évaluation analysable                                                        |
| Progression ou décès documenté suite à une longue période après la dernière évaluation analysable (2 évaluations ou plus consécutives non faites). Cette période est définie comme ≥ 95 jours. En l'absence d'évaluation post-basale, cette période est calculée à partir de la date de randomisation. | Date de la dernière évaluation analysable avant la première des 2 évaluations non faites      |

Traitements étudiés

Les patients ont été randomisés selon le ratio 2:1 pour recevoir :

- **Groupe ivosidénib** : 500 mg d'ivosidénib (2 comprimés à 250 mg) par voie orale, une fois par jour.
- **Groupe placebo** : Placebo (2 comprimés) par voie orale, une fois par jour.

Traitements concomitants : soins de support.

Les patients recevaient le traitement jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable ou fin de l'étude. L'investigateur pouvait décider de modifier la dose ou la posologie selon l'état clinique des patients. En cas d'effets indésirables importants, la posologie pouvait être réduite à 250 mg par jour.

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Critère de jugement principal     | <b>Survie sans progression (SSP)</b> évaluée par un Comité de Revue Indépendant (CRI) <sup>21</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Critères de jugements secondaires | <p>Critères de jugement secondaires hiérarchisés</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Survie globale (SG)<sup>22</sup>.</li> <li>2. Taux de Réponse Globale (TRG) évalué par le CRI<sup>23</sup></li> </ol> <p>Autres critères de jugement secondaires exploratoires :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Durée de Réponse (DOR)<sup>24</sup></li> <li>- Temps de Réponse (TTR)<sup>25</sup></li> <li>- SSP et TRG évalués par l'investigateur selon les critères RECIST v1.1.</li> <li>- Qualité de vie : EORTC QLQ-C30<sup>26</sup>, EORTC QLQ-BIL21<sup>27</sup>, PGI-C, PGI-S, EQ-5D-5L<sup>29</sup></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Taille de l'échantillon           | En prenant l'hypothèse d'un Hazard ratio (HR) de 0,5 pour la SSP (équivalent à une SSP médiane de 3 mois pour le groupe placebo vs 6 mois pour le groupe ivosidénib avec l'hypothèse d'une distribution exponentielle), un total de 131 événements de SSP sont nécessaires pour rejeter l'hypothèse nulle en utilisant un test log-rank stratifié avec une puissance de 96% et un risque alpha unilatéral de 0,025. En considérant un taux de censure de 22%, une phase de randomisation de 26 mois, une période de 6 mois de suivi après le dernier patient randomisé, la taille de l'échantillon devait être de 186 patients.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Méthode d'analyse des résultats   | <p>3 dates pour les analyses statistiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Analyse finale de la SSP et analyse intermédiaire de la SG : 31/01/2019</li> <li>- Analyse finale de la SG : 31/05/2020</li> <li>- Analyse finale de tolérance et mise à jour des données de qualité de vie : 21/06/2021</li> </ul> <p><b>Populations d'analyse</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Population en ITT : tous les patients randomisés (analyse selon le traitement alloué lors de la randomisation). <ul style="list-style-type: none"> <li>➔ Population d'analyse pour la SSP, la SG et le TRG</li> </ul> </li> <li>- Population de tolérance (SAS) : tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude (analyse selon le traitement effectivement reçu lors de l'étude).</li> <li>- Population PPS : tous les patients en ITT qui n'ont pas eu de déviation majeure au protocole d'étude. Les patients répondant aux critères suivants étaient exclus de la PPS : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absence de cholangiocarcinome non résécable ou métastatique</li> <li>• Absence de tumeur mutée IDH1</li> <li>• Pas de lésion mesurable par le CRI selon les critères RECIST v1.1</li> <li>• 3 lignes de traitements systémiques ou plus</li> </ul> </li> </ul> |

<sup>21</sup> La SSP est définie comme le délai entre la date de randomisation et la date progression de la maladie (selon les critères RECIST v1.1) ou le décès quelle que soit la cause (analyse en ITT).

<sup>22</sup> La SG est définie par le temps entre la date de randomisation et la date du décès, quelle que soit la cause

<sup>23</sup> Le TRG est défini comme le pourcentage de patients atteignant une réponse complète (RC) ou une réponse partielle (RP) évalué par le CRI selon les critères RECIST v1.1. Le taux de réponse global (RC ou RP) est dérivé de la Meilleure Réponse Globale (MRG). La MRG est définie comme le meilleur état de réponse qu'a obtenu un patient durant l'étude (du meilleur au pire RC>RP>Maladie Stable (MS)>Maladie en Progression (MP)>Inconnu>autres).

<sup>24</sup> La DOR est définie comme le temps entre la première RC ou RP et la date de progression de la maladie ou date du décès quelle que soit la cause, évalué par l'investigateur ou le CRI selon les critères RECIST v1.1.

<sup>25</sup> La TTR est défini comme le temps entre la date de randomisation et la date première RC ou RP évalué par l'investigateur ou le CRI selon les critères RECIST v1.1.

<sup>26</sup> Le questionnaire EORTC QLQ-C30 est un auto-questionnaire avec 30 items évaluant cinq fonctions, neuf symptômes, et l'état global de santé des patients

<sup>27</sup> Le questionnaire EORTC QLQ-BIL21 est un questionnaire spécifique pour les patients atteints de cholangiocarcinomes et de cancer de la vésicule biliaire, composé de 20 items

<sup>28</sup> Ces deux questionnaires Patient Global Impression évaluent respectivement le changement d'état clinique et la sévérité de la pathologie

<sup>29</sup> Le questionnaire EuroQoL 5-Dimension 3-Level est un questionnaire générique de qualité de vie

- Patient ayant déjà reçu un inhibiteur de l'IDH
- Population Crossover Set (COS) : tous les patients traités par placebo qui ont effectué un switch vers le groupe ivosidénib après progression de leur maladie. Le COS a été utilisé pour l'analyse post-switch.

→ Le modèle *Rank Preserving Structural Failure Time (RPSFT)* a été utilisé pour reconstruire la courbe de survie des sujets sous placebo comme s'ils n'étaient jamais passés à l'ivosidénib.

Des analyses de sensibilité ont été réalisées sur les données de SSP (évaluation par le CRI).

Des analyses en sous-groupes exploratoires ont également été réalisées selon le nombre de lignes de traitement avant l'inclusion, le sexe, l'étendue de la maladie au moment du screening, la localisation intra-hépatique ou extra-hépatique, le score ECOG et la région géographique.

Une analyse exploratoire excluant les patients « progresseurs rapides » (c'est à dire présentant une progression de la maladie sous une période de 47 jours après la date de randomisation [date du 1er examen radiologique prévu à 6 semaines +/- 5 jours]) a été réalisée sur les données de SSP évaluée par le CRI.

## Résultats

### Effectifs

Au total, 185 patients ont été randomisés :

- 124 dans le groupe ivosidénib ;
- 61 dans le groupe placebo

Les patients avaient un âge médian de 62 ans, et un peu plus de la moitié (63,2 %) étaient des femmes.

La majorité des patients avaient un cholangiocarcinome intra-hépatique (91,4 %), 1,1 % des patients avaient un cholangiocarcinome extra-hépatique, 2,2 % des patients avaient un cholangiocarcinome péri-hilaire, et le type de cholangiocarcinome était inconnu pour 5,4 % des patients. La maladie avait atteint un stade métastatique chez 92,4 % des patients. **Un peu plus de la moitié des patients (53,5 %) avaient reçu une seule ligne de traitement antérieur, et 46,5 % en avaient reçu deux.** Plus de 70 % des patients (76,2% dans le groupe ivosidénib et 72,1% dans le groupe placebo avaient reçu préalablement une chimiothérapie à base de gemcitabine et d'un sel de platine), et 21 patients du groupe ivosidénib (16,7%) versus 2 patients du groupe placebo (3,3%) avaient reçu un protocole FOLFOX.

Tous les patients avaient un score ECOG 0 ou 1, à l'exception d'un dans chaque groupe de traitement (score ≥ 2).

Les principales caractéristiques des patients inclus dans l'étude sont présentées dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1- Caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude ClarIDHy

|                      | Placebo<br>N=61 | Ivosidénib<br>N=124 | Total<br>N=185 |
|----------------------|-----------------|---------------------|----------------|
| <b>Age, ans</b>      |                 |                     |                |
| Moyenne (écart-type) | 62,9 (10.4)     | 60,3 (11.0)         | 61,2 (10.8)    |
| Médiane              | 63,0            | 61,0                | 62,0           |
| Min-max              | 40 - 83         | 33 - 80             | 33 - 83        |
| <b>Sexe, n (%)</b>   |                 |                     |                |
| Homme                | 24 (39,3)       | 44 (35,5)           | 68 (36,8)      |
| Femme                | 37 (60,7)       | 80 (64,5)           | 117 (63,2)     |

| Nombre de lignes de traitement antérieures (facteur de stratification), n (%) |           |            |            |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------|------------|
| 1 ligne                                                                       | 33 (54,1) | 66 (53,2)  | 99 (53,5)  |
| 2 lignes                                                                      | 28 (45,9) | 58 (46,8)  | 86 (46,5)  |
| Score PS-ECOG, n (%)                                                          |           |            |            |
| 0                                                                             | 19 (31,1) | 49 (39,5)  | 68 (36,8)  |
| 1                                                                             | 41 (67,2) | 74 (59,7)  | 115 (62,2) |
| 2                                                                             | 1 (1,6)   | 0          | 1 (0,5)    |
| 3                                                                             | 0         | 1 (0,8)    | 1 (0,5)    |
| Type de cholangiocarcinome, n (%)                                             |           |            |            |
| Intra-hépatique                                                               | 58 (95,1) | 111 (89,5) | 169 (91,4) |
| Extra-hépatique                                                               | 1 (1,6)   | 1 (0,8)    | 2 (1,1)    |
| Péri-hilaire                                                                  | 0         | 4 (3,2)    | 4 (2,2)    |
| Inconnu                                                                       | 2 (3,3)   | 8 (6,5)    | 10 (5,4)   |
| Etendue de la maladie à la sélection, n (%)                                   |           |            |            |
| Locale/régionale                                                              | 5 (8,2)   | 9 (7,3)    | 14 (7,6)   |
| Métastatique                                                                  | 56 (91,8) | 115 (92,7) | 171 (92,4) |
| Ascite à la sélection, n (%)                                                  |           |            |            |
| Oui                                                                           | 13 (21,3) | 34 (27,4)  | 47 (25,4)  |
| Non                                                                           | 48 (78,7) | 90 (72,6)  | 138 (74,6) |

### Résultats sur le critère de jugement principal : survie sans progression (SSP), évaluée par un comité de revue indépendant dans la population ITT

En date du 31 janvier 2019, la médiane de SSP a été de 2,7 mois dans le groupe ivosidénib et de 1,4 mois dans le groupe placebo soit un gain de 1,2 mois (HR = 0,37 IC<sub>95%</sub> : [0,25 ; 0,54], p <0,0001).

La maladie avait progressé chez 72,1 % des patients du groupe placebo, et chez 51,6 % des patients du groupe ivosidénib. Les décès représentaient 9,75 % des patients dans les deux groupes.

De plus, une censure des données de respectivement 38,7 % des patients du groupe ivosidénib et 18 % des patients du groupe placebo a été observée, majoritairement administratives - dues à l'absence d'événements (progression ou décès) à la date du 31 janvier 2019 -, mais possiblement informatives - liées au changement de traitement ou interruptions du suivi (15 dans le groupe ivosidénib et 4 dans le groupe placebo) (cf. Tableau 2 et règles de censure dans le tableau descriptif de l'étude). Ceci peut introduire un biais d'estimation.

Tableau 2 – Survie sans progression dans l'étude ClarIDHy – population ITT

|                                                                                                          | Groupe Placebo<br>N=61 | Groupe<br>Ivosidénib<br>N=124 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------|
| <b>Nombre de patients, n (%)</b>                                                                         |                        |                               |
| <b>Evénements, n (%)</b>                                                                                 | 50 (82,0)              | 76 (61,3)                     |
| Progression de la maladie                                                                                | <b>44 (72,1)</b>       | <b>64 (51,6)</b>              |
| Décès                                                                                                    | <b>6 (9,8)</b>         | <b>12 (9,7)</b>               |
| <b>Censurés, n (%)</b>                                                                                   | 11 (18,0)              | 48 (38,7)                     |
| Pas de progression documentée et patient non décédé à la date de cut-off                                 | <b>6 (9,8)</b>         | <b>32 (25,8)</b>              |
| Progression documentée ou décès après une longue période entre des évaluations appropriées de la maladie | 1 (1,6)                | 5 (4,0)                       |
| Autre traitement anticancéreux commencé avant progression documentée de la maladie ou décès du patient   | 0                      | 5 (4,0)                       |
| Pas d'évaluation post-basale et patient non décédé                                                       | 3 (4,9)                | 5 (4,0)                       |
| Pas de progression documentée ou décès du patient avant sortie définitive du patient de l'étude          | 1 (1,6)                | 1 (0,8)                       |

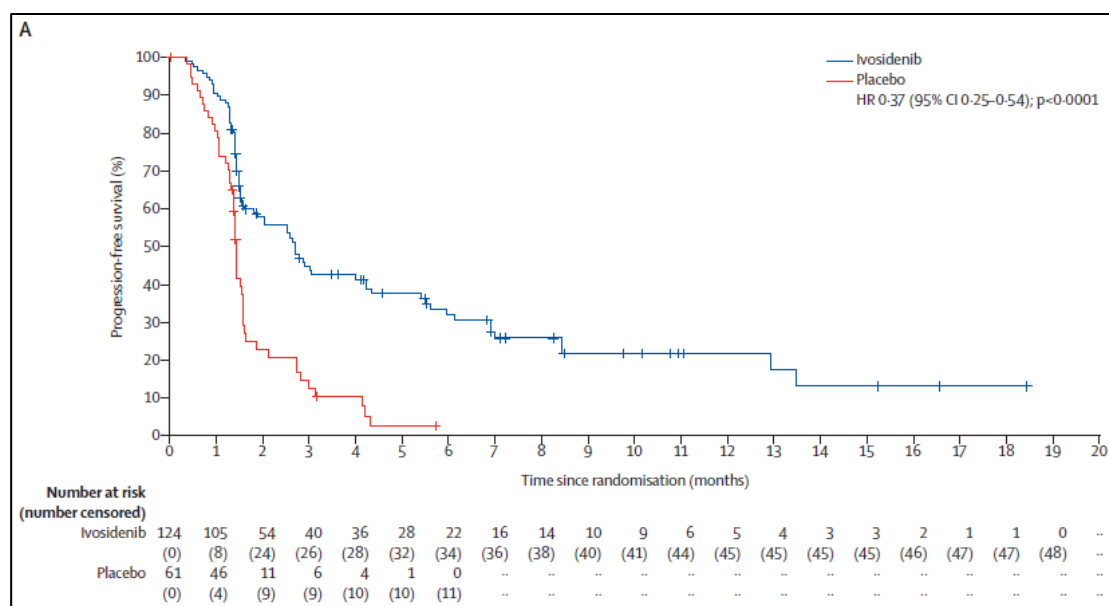


Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier de la SSP (CRI) - Population ITT - Etude ClarIDHy

## Résultats sur les critères de jugement secondaires

### Survie globale : 1<sup>er</sup> critère hiérarchisé évalué dans la population ITT

A la date du 31/01/2019, l'analyse intermédiaire de la survie globale ne montrait aucune différence significative entre les deux groupes : médiane de survie globale de 10,8 mois dans le groupe ivosidénib et de 9,7 mois dans le groupe placebo. Les données à cette date n'étaient pas matures.

**L'analyse finale de la survie globale réalisée le 31/05/2020 n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes : médiane de survie globale de 10,3 mois dans le groupe ivosidénib versus 7,5 mois pour le groupe placebo (HR = 0,79 ; IC<sub>95%</sub> : [0,56 ; 1,12], NS).**

**Il est à noter que 70,5 % des patients du groupe placebo ont réalisé un « switch » vers le groupe ivosidénib après progression de la maladie.**

Le laboratoire a fourni une analyse supplémentaire de la survie globale réalisée avec le modèle « Rank Preserving Structural Failure Time » (RPSFT) qui prend en compte la survenue des switches après progression des malades du groupe placebo. Ce modèle fait l'hypothèse que l'effet du traitement est le même pour le groupe placebo (traité à partir de la progression) que pour le groupe expérimental (traité à partir de la randomisation). Cette hypothèse peut être mise en doute dans le contexte de la pathologie, les résultats exploratoires de cette analyse ne sont donc pas retenus.

Les résultats concernant le critère suivant dans l'analyse hiérarchique (taux de réponse globale) ne seront pas présentés.

## Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée de manière exploratoire à l'aide de trois questionnaires, EORTC, PGI et EQ-5D-5L. De ce fait, aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère..

### 4.5.2.2 Tolérance

#### Données issues des essais cliniques

La population de tolérance comportait 182 patients, et représentait la population SAS.

La quasi-totalité des patients ont rapporté au moins un événement indésirable (EI) : 97,6 % dans le groupe ivosidénib *versus* 96,6 % dans le groupe placebo. Les événements indésirables (EI) **les plus fréquents** dans le groupe ivosidénib *versus* placebo ont été : la fatigue (30,9% vs 16,9%), l'appétit diminué (24,4% vs 18,6%), la toux (25,2% vs 8,5%), les troubles gastro-intestinaux avec des nausées (42,3% vs 28,8%), les diarrhées (35,0% vs 16,9%), les douleurs abdominales (24,4% vs 15,3%), les vomissements (22,8% vs 18,6%) et les ascites (22,8% vs 15,3%).

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont concerné 4,1 % des patients dans le groupe ivosidénib *versus* aucun dans le groupe placebo.

Les **EI considérés comme liés au traitement** ont été rapportés chez 81 patients (65,9%) du groupe ivosidénib, et 23 patients (39,0%) des patients du groupe placebo.

Environ un tiers de patients du groupe ivosidénib (30,1%) ont rapporté un **EI ayant entraîné un arrêt temporaire** du traitement, contre 18,6% des patients du groupe placebo avant « switch ».

Les **EI de grades  $\geq 3$**  ont concerné 51,2 % dans le groupe ivosidénib et 37,3 % dans le groupe placebo ; les plus fréquents étaient notamment l'ascite, l'anémie, l'hyperbilirubinémie et l'hyponatémie.

Les **EI graves** ont été recensée chez 35,0% des patients du groupe ivosidénib, et 23,7 % dans le groupe placebo.

Au total, **6 patients ont eu un EI conduisant au décès** dans le groupe ivosidénib, et aucun dans le groupe placebo (avant « switch »). Aucun de ces EI n'a été considéré comme lié au traitement : obstruction intestinale, pneumonie, sepsis (n=2), encéphalopathie hépatique et une embolie pulmonaire.

**L'allongement de l'espace QT est un EI spécifique** qui fera l'objet d'une surveillance rapprochée (cf RCP).

Dans l'étude ClarIDHy, cet EI a été rapporté pour 9,8% (n=12) des patients dans le groupe ivosidénib *versus* 3,4% (2 patients) dans le groupe placebo. La majorité de ces EI d'intérêt spécifique a été de grade faible (grade < 3) avec un EI de grade  $\geq 3$  pour 2 patients dans le groupe ivosidénib vs 0 dans le groupe placebo. Aucun événement de torsade de pointe ou d'arythmie fatal n'a été observé.

#### 4.5.2.3 Données d'utilisation issues de l'ATU

La spécialité IVOSIDENIB SERVIER (ivosidénib) fait actuellement l'objet d'une autorisation d'accès compassionnel « très précoce » en France 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.

Cette AAC, à compter du 1<sup>er</sup> juillet 2021, est venue en continuité des ATU délivrées depuis février 2020 dans cette indication. A la date du 31 mai 2022, 60 patients recevaient de l'ivosidénib. Au total, 88 patients ont été traité depuis février 2020.

#### 4.5.3 Plan de développement

Aucune étude supplémentaire n'est prévue dans le plan de développement d'ivosidénib dans l'indication revendiquée pour l'accès précoce.

#### 4.5.4 Conclusion

Prenant en compte dans le cadre de cette demande d'autorisation d'accès précoce pré AMM :

- la nouvelle modalité de prise en charge que représente IVOSIDENIB (ivosidénib) dans une maladie grave et rare dans laquelle le besoin médical est actuellement non couvert chez les patients en progression après 2 lignes de traitement pour la maladie avancée non résécable et/ou métastatique ;
- la démonstration dans une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles versus placebo, d'un gain faible en médiane de survie sans progression de 1,2 mois (médiane de 2,7 mois dans le groupe ivosidénib versus 1,4 mois dans le groupe placebo ; HR = 0,37 IC95% : [0,25 ; 0,54],  $p < 0,0001$ ) ;

et malgré :

- l'absence de démonstration d'une supériorité d'ivosidénib par rapport au placebo en termes de survie globale ;
- un profil de tolérance notamment marqué une toxicité cardiaque avec un risque d'allongement de l'espace QT qui constitue un événement indésirable spécifique qui fera l'objet d'une surveillance rapprochée

#### Critères présumant le caractère innovant

- ☒ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité
- ☒ Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante
- ☒ Le médicament comble un besoin médical non couvert

**Au regard des critères satisfaits, IVOSIDENIB (ivosidénib) est susceptible d'être innovant.**

## 5. Conclusions de la Commission

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

- ➔ La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dans l'indication faisant l'objet de l'accès précoce dans la mesure où le diagnostic du cancer des voies biliaires est souvent tardif du fait de manifestations cliniques présentes à un stade avancé de la maladie, et dont le pronostic est sombre.
- ➔ Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où il n'y a pas de traitements recommandés au-delà de la seconde ligne de traitement, et donc pas de comparateurs cliniquement pertinents.
- ➔ IVOSIDENIB SERVIER (ivosidénib) dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car il a démontré une supériorité en termes de survie sans progression versus placebo dans une étude de phase III, randomisée, en double aveugle versus placebo, chez des patients atteints d'un cholangiocarcinome avancé, non résécable ou métastatique en progression après 2 lignes de traitement, en termes de survie sans progression. Le plan de développement est adapté et il comble un besoin thérapeutique non couvert.

- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque la maladie est grave, rare et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié.

**La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de l'IVOSIDENIB SERVIER (ivosidénib) dans l'indication « Traitement en monothérapie des patients adultes atteints de cholangiocarcinome avancé non résécable ou métastatique avec une mutation de l'isocitrate deshydrogénase 1 (IDH1) R132, ayant un score ECOG 0 ou 1, 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) ».**

**Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.**

## 6. Recommandation de la Commission

La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

## 7. Informations administratives et réglementaires

|                                                                                        |                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Calendrier d'évaluation</b>                                                         | Date d'accusé réception de dossier complet : 25 août 2022<br>Date de l'avis de l'ANSM : 06 décembre 2022<br>Date d'examen et d'adoption : 7 décembre 2022 |
| <b>Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)</b> | Non                                                                                                                                                       |
| <b>Expertise externe</b>                                                               | Non                                                                                                                                                       |
| <b>Présentations concernées</b>                                                        | <b>IVOSIDENIB SERVIER (ivosidénib) 250mg, comprimé pelliculé</b><br>Pilulier de 60 comprimés                                                              |
| <b>Demandeur</b>                                                                       | Laboratoires Servier                                                                                                                                      |
| <b>Classification ATC</b>                                                              | L01XX62      Ivosidenib                                                                                                                                   |

\* ce délai d'évaluation est susceptible de prendre en compte les éventuels délais de suspensions.

**IVOSIDENIB SERVIER 250 mg, 16 novembre 2022**

Toutes nos publications sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)