

N/Réf. : 6 323 923 4

**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 : 16 décembre 2022 complétée le 28 mars 2023 ;

Nom du demandeur : LES LABORATOIRES SERVIER

Dénomination du médicament (nom, dosage et forme pharmaceutique) : Ivosidenib Servier 250 mg, comprimé pelliculé

DCI/nom de code : Ivosidenib

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

- Traitement en association avec l'azacitidine des patients ayant une leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée avec une mutation IDH1 R132, non éligibles à la chimiothérapie d'induction standard et aux alternatives disponibles. L'inéligibilité aux alternatives disponibles doit être validée en réunion pluridisciplinaire (RCP)

Avis de l'ANSM :

- o **L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament « Ivosidenib Servier 250 mg, comprimé pelliculé » dans la(les) indication(s) thérapeutique(s) « Traitement en association avec l'azacitidine des patients adultes ayant une leucémie aiguë myéloïde nouvellement diagnostiquée avec une mutation de l'isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1) R132, non éligibles à la chimiothérapie d'induction standard et aux alternatives disponibles. »**

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 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.

Ivosidenib a été évalué dans le cadre d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne centralisée en association avec l'azacitidine dans le traitement des patients adultes ayant une leucémie aiguë myéloïde nouvellement diagnostiquée avec une mutation de l'isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1) R132, non éligibles à une chimiothérapie d'induction standard.

Dans ce contexte, les données cliniques, pharmaceutiques et toxicologiques/précliniques déposées dans le cadre de cette demande d'autorisation d'accès précoce sont les mêmes que celles déposées dans le cadre de l'AMM et n'ont en conséquence pas été réévaluées.

Le 23 février 2023, le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) a rendu un avis positif, recommandant l'octroi d'une AMM pour ivosidenib en association avec l'azacitidine dans le traitement des patients adultes ayant une leucémie aiguë myéloïde nouvellement diagnostiquée avec une mutation de l'isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1) R132, non éligibles à une chimiothérapie d'induction standard. Ivosidenib sera disponible sous forme d'un comprimé pelliculé de 250 mg.

La substance active de TIBSOVO® est l'ivosidenib, un antinéoplasique (code ATC : L01XX62) qui inhibe la forme mutée de l'enzyme isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1) qui convertit l'alpha-cétoglutarate (alpha-CG) en 2-hydroxyglutarate (2-HG) qui bloque la différenciation cellulaire et favorise la tumorigenèse à la fois dans les tumeurs hématologiques et non hématologiques

L'utilisation de TIBSOVO® en combinaison avec l'azacitidine présente une amélioration clinique notable de la survie globale par rapport à l'azacitidine seule, traitement de référence, comme l'a montré une étude de phase III randomisée en double aveugle et multicentrique chez des patients atteints de leucémie myéloïde aiguë nouvellement diagnostiquée avec mutation IDH1 R132. Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés étaient notamment les vomissements, neutropénie, thrombopénie, allongement de l'intervalle QT à l'ECG et insomnie. Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient le syndrome de différenciation et la thrombopénie.

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 la(les) indication(s) thérapeutique(s) « en association avec l'azacitidine des patients adultes ayant une leucémie aiguë myéloïde nouvellement diagnostiquée avec une mutation de l'isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1) R132, non éligibles à la chimiothérapie d'induction standard et aux alternatives disponibles. »

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

Annexe 2 : RCP, étiquetage, notice