

Décision n°2023.0170/DC/SEM du 27 avril 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité IVOSIDENIB SERVIER

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 27 avril 2023.

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 SERVIER, reçue le 16 décembre 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 22 décembre 2022 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 3 janvier 2023 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 5 janvier 2023 au demandeur ;
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS les 17 et 23 février 2023 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 28 mars 2023 ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 19 avril 2023 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 26 avril 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament IVOSIDENIB SERVIER, dans l'indication « 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 intensive et aux alternatives disponibles en raison au moment du diagnostic :

- de facteurs favorisant des infections opportunistes, récidivantes ou fongiques invasives, et/ou
- d'un antécédent de myélodysplasie et/ou de neutropénie chronique de grade 3, et/ou
- d'une dénutrition (albuminémie ≤ 30 g/L) et/ou d'une bronchopneumopathie chronique obstructive ».

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 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 » 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. Les LAM correspondent donc à des pathologie graves engageant le pronostic vital (taux de survie à 5 ans de 19 %, rare (incidence : 5 et 8 cas pour 100 000 personnes adultes) et altérant la qualité de vie des patients.

- Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où IVOSIDENIB SERVIER, en association avec l'azacitidine, doit uniquement être utilisé dans le traitement des patients ayant une leucémie aiguë myéloïde nouvellement diagnostiquée avec mutation IDH1 R132, non éligibles à la chimiothérapie intensive et aux alternatives disponibles.
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée notamment puisque la maladie est grave et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié.
- Ce médicament est présumé innovant car il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité, notamment en termes de réponse complète (OR = 4,76, (IC95% = [2,15 ; 10,50]) et de survie globale (différence absolue en médiane de 16,1 mois), par rapport à l'azacitidine seule dans la prise en charge de la maladie. 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. Il comble un besoin médical insuffisamment 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 :

IVOSIDENIB SERVIER 250 mg
Comprimé pelliculé

des laboratoires SERVIER

dans l'indication « Traitement en association avec l'azacitidine des patients ayant une leucémie aiguë myéloïde nouvellement diagnostiquée avec mutation IDH1 R132, non éligibles à la chimiothérapie intensive et aux alternatives disponibles »

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription réservée aux spécialistes en hématologie et aux médecins compétents en maladies du sang.

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 27 avril 2023.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
Pr Lionel COLLET
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

ivosidenib

**IVOSIDENIB SERVIER 250
mg,****Comprimé pelliculé****Demande d'autorisation d'accès précoce pré-
AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 26 avril 2023**

- LAM
- Adulte

Synthèse

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « Traitement en association avec l'azacitidine des patients ayant une leucémie aiguë myéloïde nouvellement diagnostiquée avec mutation IDH1 R132, non éligibles à la chimiothérapie intensive et aux alternatives disponibles ».

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique

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

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où IVOSIDENIB SERVIER (ivosidenib) doit être utilisé en association avec l'azacitidine dans le traitement des patients ayant une leucémie aiguë myéloïde nouvellement diagnostiquée avec mutation IDH1 R132, uniquement chez les patients non éligibles à la chimiothérapie intensive et aux alternatives disponibles.

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque la maladie est grave, rare, invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié au regard du niveau de preuve apporté par IVOSIDENIB SERVIER (ivosidenib).

IVOSIDENIB SERVIER 250 mg (ivosidenib), comprimé pelliculé dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car :

- c'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité, notamment en termes de réponse complète (OR = 4,76, IC_{95%} = [2,15 ; 10,50]) et de survie globale (différence absolue en médiane de 16,1 mois) par rapport à l'azacitidine seule dans la prise en charge de la maladie ;
- 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 ;
- et il comble un besoin médical insuffisamment couvert.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	9
3. Synthèse des données	9
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité	10
3.2.1 Etude AGILE	10
3.3 Profil de tolérance	16
3.3.1 Données des études cliniques	16
3.4 Données d'utilisation	19
3.5 Programme d'études	19
4. Discussion	20
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	21
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	21
5.2 Absence de traitement approprié	21
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	21
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	22
5.5 Recommandations	22

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

1. Contexte

Cadre procédural de l'avis	Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM
DCI (ATC)	ivosidenib (L01XX62)
Présentations concernées*	IVOSIDENIB SERVIER 250 mg, comprimé pelliculé – Boite de 60 comprimés (CIP : 3400959004918)
Laboratoire	Les laboratoires Servier
Indication concernée par l'évaluation	– Indication sollicitée par le laboratoire : « 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 intensive et aux alternatives disponibles. L'inéligibilité aux alternatives disponibles doit être validée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) » – L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication suivante (date : 19/04/2023) : « 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 ». Code ORPHA : 519
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier en France	Statut particulier IVOSIDENIB SERVIER (ivosidenib) fait l'objet d'autorisation d'accès compassionnel en France dans le traitement de la LAM depuis le 01/07/2021 : - dans le traitement en monothérapie des patients adultes atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) avec une mutation du gène IDH1 R132 en rechute à partir de la 3ème ligne ou à partir de la 2ème ligne pour les patients non éligibles à une chimiothérapie intensive de rattrapage ou réfractaires ; - dans le traitement en association avec l'azacitidine des patients atteints de LAM avec une mutation IDH1 R132 en 1ère ligne avec un risque infectieux majeur ou un risque de neutropénie fébrile les rendant inéligibles aux autres alternatives disponibles.
Posologie dans l'indication évaluée	« La dose recommandée est de 500 mg d'ivosidenib Servier 250 mg, comprimé pelliculé (2 comprimés de 250 mg) par voie orale une fois par jour. Ivosidenib Servier 250 mg, comprimé pelliculé doit être commencé au jour 1 du cycle 1 en association avec l'azacitidine à 75 mg/m² de surface corporelle, par voie intraveineuse ou sous-cutanée, une fois par jour aux jours 1 à 7 de chaque cycle de 28 jours. Au premier cycle de traitement, l'azacitidine doit être administrée à 100% de la dose. Il est recommandé que les patients soient traités pour un minimum de 6 cycles. Veuillez-vous référer à l'information produit complète de l'azacitidine. Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce que le traitement ne soit plus toléré par le patient. »

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

Cadre procédural de l'avis	Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM
	Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un antinéoplasique (premier inhibiteur de la forme mutée de l'enzyme IDH1).
Mécanisme d'action	« L'enzyme IDH1 mutée convertit l'alpha-cétoglutarate (α -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. Le mécanisme d'action d'ivosidenib Servier 250 mg, comprimé pelliculé au-delà de sa capacité à supprimer le 2-HG et à altérer la différenciation cellulaire n'est pas complètement élucidé dans toutes les indications. »
Information au niveau international*	Pour les Etats-Unis : « Treatment in combination with azacitidine of adult patients with a susceptible IDH1 mutation as detected by an FDA-approved test with newly diagnosed AML who are $\geq$ 75 years old, or who have comorbidities that preclude use of intensive induction chemotherapy » L'indication est superposable.
Autres indications de l'AMM	Ivosidenib Servier (ivosidenib) est également indiqué dans « le cholangiocarcinome » (Cf RCP pour le libellé d'indication de l'AMM).
Evaluation par la Commission	Calendrier d'évaluation – Date d'examen : 19 avril 2023. – Date d'adoption : 26 avril 2023. Contributions de parties prenantes : Non Expertise externe : Non

* Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée^{1,2,3}

Les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) représentent environ 25 % des leucémies de l'adulte⁴. Elles constituent un groupe hétérogène d'hémopathies malignes caractérisées par la prolifération clonale de précurseurs myéloïdes anormaux et une altération de l'hématopoïèse normale. La classification OMS retient comme seuil diagnostique l'infiltration de la moelle osseuse par plus de 20 % de blastes non lymphoïdes⁵.

¹ Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Partie 2 - Hémopathies malignes, p 57- 61

² M.F. Fey, C. Buske Acute myeloblastic leukaemias in adult patients : ESMO Clinical Practice Guidelines Ann Oncol 2013; 24:138-143

³ Leucémies aiguës myéloïdes de l'adulte (LAM). SFH 2009

⁴ HAS. Avis CT du 21/06/2017 – VIDAZA (azacitidine). Disponible sur : https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15700_VIDAZA_PIC_EI_LAM_Avis3_CT15700.pdf

⁵ Swerdlow SH et al. WHO Classification of Tumours Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Revised 4th edition. IARC, Lyon 2017.

Les LAM sont des maladies rares dont l'incidence en Europe est estimée entre 5 et 8 cas pour 100 000 personnes adultes. Cette incidence augmente avec l'âge, l'âge médian au diagnostic étant de 71 ans⁶. En France, l'incidence de la LAM a été estimée à 3 428 nouveaux cas en 2018⁷.

Dans une étude datant de 2017, il est estimé que 6 à 10% des personnes atteintes de LAM ont une mutation IDH1⁸.

Le tableau clinique de la LAM résulte de l'accumulation des blastes dans la moelle osseuse (cytopénies), dans le sang (hyperleucocytose) et, dans certains cas agressifs, dans les tissus (leucostase pulmonaire ou cérébrale)^{9,10}. Les symptômes sont généralement non spécifiques et incluent notamment fatigue, malaise, pâleur, hémorragies, infections, fièvre¹¹. Certaines de ces manifestations, telles que les hémorragies, les infections graves et le sepsis, peuvent engager le pronostic vital à court terme. On distingue d'autre part des symptômes spécifiques du syndrome tumoral liés aux atteintes extra-médullaires (sang, vaisseaux, peau, système nerveux central...)¹².

La LAM est un cancer agressif, avec un taux de survie à 5 ans de 19 %¹³. Ce taux de survie à 5 ans est corrélé à l'âge : il est de 3 à 8 % chez les patients de plus de 60 ans et de plus de 50 % chez les moins de 60 ans¹².

Les LAM correspondent donc à une pathologie grave engageant le pronostic vital (taux de survie à 5 ans de 19 %), rare (incidence : 5 et 8 cas pour 100 000 personnes adultes) et altérant la qualité de vie des patients.

2.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge thérapeutique des patients atteints de LAM vise tout d'abord à l'obtention d'une rémission complète (RC) par l'intermédiaire d'un traitement d'induction (afin de restaurer une fonction médullaire et ainsi limiter le risque d'infection et/ou saignement pouvant mettre en jeu le pronostic vital) et ensuite à limiter le risque et le délai de la rechute par un traitement de consolidation. La nature de ces traitements est fondée sur l'éligibilité à une chimiothérapie intensive et à une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (CSH).

La prise en charge thérapeutique est ainsi déterminée par la mise en balance des objectifs et des risques encourus, dépendant eux-mêmes des caractéristiques du patient (état général, âge, comorbidités), de la maladie (groupe de risque cytogénétique, ligne de traitement) et de la disponibilité d'un donneur. **Chez les patients éligibles à une chimiothérapie intensive** (chimiothérapie d'induction standard), selon les recommandations de l'ESMO 2020¹⁴, une chimiothérapie d'induction « 3 + 7 » (3 jours d'anthracycline + 7 jours de cytarabine en continu) pendant 1 à 2 cycles doit être mise en place

⁶ HAS. Avis CT du 13/06/2018 – RYDAPT (midostaurine). Disponible sur : https://has-sante.fr/upload/docs/eva-med/CT16582_RYDAPT_LAM_PIC_INS_Avis3%20_CT16582.pdf

⁷ InVERSUS. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Synthese-Estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-entre-1990-et-2018>

⁸ Bullinger L, Döhner K et Döhner H. Genomics of Acute Myeloid Leukemia Diagnosis and Pathway. J Clin Oncol. 2017;20;35(9):934-946. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.2208 [PE0162867]

⁹ De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. 'Acute myeloid leukemia : a comprehensive review and 2016 update'. Blood Cancer J. 2016 Jul 1;6(7):e441

¹⁰ Sekeres MA, Keng M. Acute myeloid leukemia. Cleveland Clinic Center for Continuing Education. 2014

¹¹ American Cancer Society (2018) Signs and symptoms of acute myeloid leukemia (AML).

¹² Haute Autorité de Santé. Avis du 24 juin 2020 évaluant XOSPATA dans le traitement des adultes atteints d'une leucémie aiguë myéloïde en rechute ou réfractaire avec une mutation du gène FLT3.

¹³ HAS. Avis CT du 13/06/2018 – RYDAPT (midostaurine). Disponible sur : https://has-sante.fr/upload/docs/eva-med/CT16582_RYDAPT_LAM_PIC_INS_Avis3%20_CT16582.pdf

¹⁴ Heuser M. et al. on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2020.

chez les patients éligibles. L'ajout du gemtuzumab ozogamicin (MYLOTARG) peut être envisagé en cas de positivité du CD33, uniquement chez les patients de 15 ans et plus atteints de LAM CD33+ naïfs de traitement, en bon état général (ECOG 0 ou 1) à l'exception de la LAM avec mutation du gène FLT3 éligible à un traitement par midostaurine (RYDAPT) et de la leucémie aiguë promyélocytaire¹⁵.

Pour les patients non éligibles à une chimiothérapie intensive, les recommandations ESMO 2020 mentionnent l'azacitidine (VIDAZA), la décitabine (DACOGEN) ou la cytarabine à faible dose ou le vénétoclax (VENCLYXTO) en combinaison avec l'azacitidine ou la décitabine, utilisés jusqu'à progression. Deux autres médicaments : VENCLYXTO (vénétoclax)¹⁶ et DAURISMO (glasdegib)¹⁷ ont l'AMM dans le traitement de la LAM chez les patients adultes non éligibles à une chimiothérapie d'induction standard.

Les recommandations NCCN 2022¹⁸ préconisent préférentiellement chez les patients d'au moins 60 ans qui ne sont pas éligibles à une chimiothérapie d'induction intensive et :

- avec ou sans mutation IDH1 ou IDH2 : un traitement à base de vénétoclax associé à l'azacitidine en premier lieu ou la décitabine
- uniquement avec la mutation IDH1 : l'association ivosidenib - azacitidine en premier lieu ou ivosidenib en monothérapie
- uniquement avec la mutation IDH2 : enasidenib en monothérapie

Une autre option envisageable peut être l'association du vénétoclax à la cytarabine à faible dose chez les patients ayant une mutation IDH1 ou IDH2.

Selon les recommandations ELN 2022¹⁹ il n'y aurait pas assez de preuves pour ranger les mutations IDH1/IDH2 dans un groupe pronostique ELN distinct. Elles préconisent chez les patients non éligibles à la chimiothérapie les options suivantes : le vénétoclax associé à l'azacitidine ou la décitabine, le vénétoclax associé à la cytarabine à faible dose, l'azacitidine associé à l'ivosidenib ou l'ivosidenib en monothérapie chez les patients avec une mutation IDH1 et de l'hydroxyurée chez les patients qui ne peuvent recevoir aucun traitement anti-leucémie.

Les traitements médicamenteux et non médicamenteux pouvant être utilisés dans le traitement des patients ayant une leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée avec une mutation IDH1 R132, non éligibles à la chimiothérapie intensive sont les suivants :

➔ Traitements médicamenteux

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
--------------------------	---------------------	-------------------	-----	------

Antinéoplasiques

¹⁵ HAS. Avis CT du 03/04/2019 – MYLOTARG (gemtuzumab ozogamicin). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17023_MYLOTARG_PIC_INS_Avis3_CT17023.pdf

¹⁶ AMM centralisée le 19/05/2021. Avis favorable au remboursement uniquement en association avec l'azacitidine, pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée et inéligibles à une chimiothérapie intensive (Avis du 30 juin 2021 relatif à VENCLYXTO).

¹⁷ AMM le 26/06/2020 « Daurismo est indiqué, en association avec la cytarabine à faible dose, dans le traitement de la leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée de novo ou secondaire chez les patients adultes non éligibles à une chimiothérapie d'induction standard ».

¹⁸ Ajani J., D'Amico T., Bentrem D., Chao J., Cooke D., Corvera C., Das P., Enzinger P.C., Enzler T., Fanta P., et al. Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J. Natl. Compr. Cancer Netw. JNCCN. 2022; 20:167–192

¹⁹ Dohner H., Wei A.H., Appelbaum F.R., Craddock C., DiNardo C.D., Dombret H., Ebert B.L., Fenaux P., Godley L.A., Hasserjian R.P., et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood. 2022; 140:1345–1377

VENCLYXTO (vénétoclax) <i>AbbVie</i>	VENCLYXTO en association avec un agent hypométhylant est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée et inéligibles à une chimiothérapie intensive	30/06/2021 (Extension d'indication)	SMR important en association à l'azacytidine et insuffisant en association des autres agents hypométhylants Pas d'ISP	ASMR III par rapport à l'azacytidine en monothérapie
VIDAZA (azacytidine) <i>Celgene</i> + génériques (Accord, Betapharm, Mylan, Zentiva)	LAM avec 20-30% de blastes et dysplasie de lignées multiples, selon la classification de l'OMS	29/04/2009 (Inscription)	SMR Important	ASMR II par rapport à la prise en charge habituelle
ARACYTINE (cytarabine) Pfizer + génériques (Accord, EG, Kabi, Sandoz)	LAM non hyperleucocytaire, identifiable dans la classification FAB, LAM3 exceptée, chez le sujet âgé de plus de 60 ans, avec : – chimiothérapie par voie IV et/ou hospitalisation prolongée contre-indiquées, – risques liés à une aplasie prolongée estimés supérieurs aux bénéfices potentiels	29/06/2016 (Renouvellement d'inscription)	SMR Important	ASMR III (attribué en 2006) dans la prise en charge thérapeutique de la LAM du sujet de plus de 60 ans ne pouvant recevoir une chimiothérapie intensive

Il convient de rappeler que VIDAZA (azacitidine) a obtenu une extension d'indication (en date du 28/10/2015) chez les patients de plus de 65 ans ayant une LAM avec > 30 % de blastes médullaires selon la classification de l'OMS et non éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Une levée de la restriction d'âge a été validée par l'AMM en date du 29/06/2016. Dans l'avis du 21/06/2017, la Commission a octroyé un SMR insuffisant dans l'ensemble de cette indication en ayant notamment considéré « qu'en l'absence :

- de donnée comparative chez les adultes de moins de 65 ans, et chez ceux ayant une LAM en rechute ou réfractaire,
- de démonstration, chez les adultes de plus de 65 ans, de sa supériorité en termes de survie globale (critère principal de l'étude pivot) par rapport à la prise en charge habituelle (chimiothérapie d'induction ou cytarabine en S.C. ou traitement symptomatique optimal),
- d'étude de non-infériorité afin d'écarter une potentielle perte de chance vis-à-vis des alternatives disponibles, en particulier la chimiothérapie d'induction chez les patients éligibles ;

les données disponibles ne permettent pas d'établir la place de VIDAZA (azacitidine) dans la prise en charge actuelle de la LAM avec plus de 30% de blastes médullaires, chez l'adulte âgé ou non et inéligible à une greffe de cellules souches hématopoïétiques »²⁰.

En conséquence, VIDAZA (azacitidine) n'est pas considéré comme une alternative médicamenteuse chez les patients adultes non éligibles à une greffe de cellules souches et ayant une LAM > 30% de blastes.

²⁰ HAS. Avis CT du 21 juin 2017 - VIDAZA. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15700_VIDAZA_PIC_EI_LAM_Avis3_CT15700.pdf

Il est à noter que, dans son avis du 7 mars 2018,²¹ la Commission a attribué un SMR insuffisant au DACOGEN (décitabine) pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM) selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), nouvellement diagnostiquée, de novo ou secondaire, et non candidats à une chimiothérapie d'induction standard.

De plus, dans son avis du 30 juin 2021,²² la Commission a attribué au vénétoclax un SMR insuffisant en association avec les agents hypométhylants autres que l'azacytidine dans le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée et inéligibles à une chimiothérapie intensive.

Bien que DAURISMO (glasdegib) ait obtenu une AMM le 12/03/2020 « en association avec la cytarabine à faible dose, dans le traitement de la leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée de novo ou secondaire chez les patients adultes non éligibles à une chimiothérapie d'induction standard », cette spécialité n'a pas fait l'objet de demande de remboursement.

➔ Traitements non-médicamenteux

Aucun

2.3 Couverture du besoin médical

Chez les sujets adultes atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée avec une mutation IDH1 R132 et non éligibles à une chimiothérapie d'induction standard, le besoin médical est actuellement partiellement couvert par le vénétoclax utilisé en association avec l'azacytidine, l'azacytidine en monothérapie et la cytarabine. Il persiste un besoin médical à disposer de médicaments améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de Ivosidenib Servier (ivosidenib) repose sur deux études cliniques :

- Une étude de phase III (AGILE), randomisée, en double aveugle, ayant comparé ivosidenib + azacitidine versus placebo + azacitidine sur une durée de 52 mois, réalisée chez 146 adultes atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) avec une mutation IDH1, précédemment non traités et éligibles à un traitement d'induction non intensif, dont l'objectif principal était de comparer la survie sans événement entre ivosidenib + azacitidine et placebo + azacitidine.
- Une étude de phase Ib/II (AG-221-AML-005) visant à évaluer la tolérance, la sécurité et établir la dose recommandée d'ivosidenib (anti-IDH1) et d'enasidenib (anti-IDH2) pris en association avec l'azacitidine chez des patients atteints d'une LAM, non éligibles à une chimiothérapie d'induction intensive et ayant une mutation IDH1 ou IDH2. Etant donné que la phase Ib est à visée descriptive, non comparative, et que la phase II ne concerne pas le traitement faisant l'objet de la présente évaluation, les résultats d'efficacité de ces études ne seront pas présentés dans cet avis.

²¹ HAS. Avis CT du 07/03/2018 – DACOGEN (décitabine). Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - DACOGEN \(décitabine\), anti-métabolite \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-devices/avis/Haute-Autorite-de-Santé-DACOGEN-décitabine-anti-métabolite)

²² HAS. Avis CT du 30/06/2021 – VENCLYXTO (vénétoclax). Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - VENCLYXTO \(vénétoclax\) \(Leucémie Aiguë Myéloïde\) \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-devices/avis/Haute-Autorite-de-Santé-VENCLYXTO-vénétoclax-Leucémie-Aiguë-Myéloïde)

Des données d'accès compassionnel sont disponibles (cf. chapitre données d'utilisation).

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude AGILE

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, ayant comparé ivosidenib + azacitidine et placebo + azacitidine, dont l'objectif était de démontrer la supériorité de ivosidenib associé à l'azacitidine par rapport à l'azacitidine en monothérapie en termes de survie sans événement chez 200 patients adultes atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) avec une mutation IDH1 non précédemment traités et éligibles à un traitement d'induction non intensif.

L'étude devait se terminer après la survenue de 173 événements (environ 52 semaines).

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir

Groupe expérimental :

- ivosidenib : 500 mg per os quotidiennement

+

- azacitidine 75 mg/m², voie sous-cutanée ou IV, de J1 à J7 ou J1 à J5 et J8 à J9 pendant au moins 6 cycles (posologie de l'AMM)

Groupe contrôle :

- placebo : voie et fréquence d'administration similaire au groupe ivosidenib

+

- azacitidine 75 mg/m², voie sous-cutanée ou IV, de J1 à J7 ou J1 à J5 et J8 à J9 pendant au moins 6 cycles (posologie de l'AMM)

La randomisation était stratifiée sur le statut (de novo ou secondaire) de la leucémie, et la région géographique (USA+ Canada, Europe de l'ouest+ Israël, Japon, reste), soit 8 différentes listes de randomisation.

Critères de jugement

Le critère d'évaluation principal était la survie sans événement, définie comme le délai entre la randomisation et le premier des événements comprenant l'échec de traitement, la rechute après rémission complète ou la mort toute cause.

- L'échec du traitement est défini comme l'incapacité à avoir obtenu une réponse complète (RC)²³ à la semaine 24 ; dans ce cas l'événement est considéré avoir eu lieu le jour de la randomisation.
- La rechute est définie par un pourcentage de blastes $\geq 5\%$; ou une réapparition des blastes dans le sang ; ou le développement d'une maladie extra-médullaire.

L'analyse principale de la SSE a été réalisée sur la population Full Analysis Set (FAS) définie par la population en intention-de-traiter. Un total de 173 événements et 200 malades étaient nécessaires pour fournir une puissance de 80% avec un seuil unilatéral alpha égal à 0,025 en supposant 20% de réponse complète dans le bras contrôle vs 40% dans le groupe traité, et des médianes respectives de SSP chez les répondeurs de 14,6 mois et 19,2 mois.

Les règles de calcul de la SSE sont décrites dans le tableau 2.

²³ Une RC est définie comme un pourcentage de blastes dans la moelle osseuse $<5\%$ et l'absence de corps d'Auer, l'absence de maladie extra-médullaire, un nombre absolu de neutrophiles $\geq 1,0 \times 10^9/L$ [$1000/\mu L$], une numération plaquettaire $\geq 100 \times 10^9/L$ [$100,000/\mu L$] et une indépendance vis-à-vis des transfusions de globules rouges

Tableau 2 : Les règles d'événements ou de censures pour l'analyse du critère de jugement principal de la SSE

Situation	Date de l'événement/Censure	Evénement (type d'événement) /Censuré
RC à la semaine 24 puis rechute	Date de rechute	Evénement (rechute)
RC à la semaine 24 puis décès (sans rechute)	Date du décès	Evénement (décès)
RC à la semaine 24 puis initiation d'un traitement anticancéreux ultérieur (avant la rechute ou sans rechute)	Date de la dernière évaluation adéquate de la maladie documentant l'absence de rechute avant le début d'un traitement anticancéreux ultérieur ou d'évaluations de la maladie manquantes	Censuré
RC à la semaine 24 puis rechute ou décès après au moins 2 évaluations de la maladie manquantes ou inadéquates		
RC à la semaine 24 sans rechute ni décès		
Sous traitement ≥ 24 semaines sans RC à la semaine 24	Date de randomisation	Evénement (échec du traitement sous traitement ≥ 24 semaines, sans RC)
Arrêt du traitement avant la semaine 24, sans RC à la semaine 24		Evénement (échec du traitement, arrêt du traitement avant la semaine 24, sans RC)
Sous traitement ≤ 24 semaines, en cours, n'ont pas encore atteint la RC	Date de randomisation	Censuré

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés :

1. La comparaison du taux de rémission complète (RC)²⁴ entre ivosidenib + azacitidine et placebo + azacitidine.
2. La comparaison de la survie globale²⁵ entre ivosidenib + azacitidine et placebo + azacitidine.
3. La comparaison des taux de rémission complète + taux de rémission complète avec rémission hématologique partielle (RCh)²⁶ entre ivosidenib + azacitidine et placebo + azacitidine.
4. La comparaison du taux de réponse objectif (TRO)²⁷ entre ivosidenib + azacitidine et placebo + azacitidine.

Les critères secondaires ne pouvaient être testés qu'en cas de résultat positif pour la survie sans événement. Les critères secondaires étaient ensuite testés, selon l'ordre préétabli. En cas de résultat non statistiquement significatif, l'analyse hiérarchisée se terminait.

La survie sans événement et la survie globale ont été analysées selon la méthode de Kaplan-Meier, et les comparaisons entre les deux groupes de randomisation ont été effectuées en utilisant un test du

²⁴ Blastés de la moelle osseuse < 5% et pas de corps d'Auer, absence de maladie extramédullaire, PNN ≥ 1000/μL, plaquettes ≥ 100,000/μL, et indépendance des transfusions sanguines

²⁵ Délai entre la randomisation et la mort toute cause

²⁶ Réponse complète avec rémission partielle hématologique où PNN > 500/μL et plaquettes > 50,000/μL

²⁷ Taux de rémission complète, rémission complète avec récupération incomplète (RCi) (incluant rémission complète avec récupération incomplète des plaquettes (RCp)), rémission partielle (RP) et état morphologique sans leucémie (MLFS).

RCi incluant RCp : tous les critères de la RC sauf pour le taux de PNN (PNN < 1000/μL) ou la thrombopénie (plaquettes < 100000/μL)

MLFS : blastés de la moelle osseuse <5% et pas de corps d'Auer, absence de maladie extramédullaire, pas de récupération hématologique requise

RP : tous les critères hématologiques de RC ; diminution des blastés à 5-25% ; et diminution du pourcentage des blastés d'au moins 50%.

log-rank stratifié sur les facteurs de stratification de la randomisation. Les hazards ratios (HR) et leur IC_{95%} ont été estimés en utilisant un modèle de Cox stratifié sur les mêmes variables.

Le taux de rémission complète, le taux CR + RCh et le TRO ont été comparés entre les groupes en utilisant le test de Cochran Mantel Haenszel (CMH) stratifié sur les facteurs de stratification de la randomisation.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne seront par conséquent pas décrits dans cet avis.

Principaux amendements au protocole :

- Amendement 5 (09 janvier 2020) : Changement du critère de jugement principal pour la survie sans événement (au lieu de la survie globale) et addition de la survie globale aux critères secondaire clés. Révision des analyses statistiques correspondantes. Suppression des analyses intermédiaires d'efficacité. Réduction du nombre de sujets nécessaire à 200 (au lieu de 392).

Changements dans les analyses planifiées :

- 04 novembre 2020 : le Comité de Surveillance et de Suivi a observé un excès de décès dans le groupe contrôle et a demandé des analyses additionnelles qui n'ont pas démontré de différence significative entre les groupes de traitement.
- 12 mai 2021 : sur les données du 18 mars 2021 (146 inclus), un plus grand nombre de décès a encore été observé dans le groupe contrôle et une deuxième analyse a été réalisée sur la survie globale, la survie sans événement et la réponse clinique. Du fait d'une différence de mortalité, les inclusions ont été suspendues le 27 mai 2021.

Les seuils de signification des tests de comparaison des critères de jugement principal et secondaires clés ont été ajustés pour prendre en compte ces analyses non planifiées.

Population de l'étude

Un total de 200 patients devait être randomisé dont 100 dans le groupe ivosidenib + azacitidine et 100 dans le groupe placebo. Finalement, 146 patients ont été randomisés avant le 18 mars 2021. Les analyses des critères d'efficacité se font en population ITT.

Au total, les 146 patients randomisés dans l'étude ont inclus 72 patients dans le groupe expérimental et 74 patients dans le groupe contrôle (population ITT).

Les patients adultes inclus avaient au moins un critère d'inéligibilité au traitement intensif (≥ 75 ans, ECOG PS = 2, trouble cardiaque sévère, trouble pulmonaire sévère, clairance de la créatinine < 45 mL/minute, bilirubine $> 1,5$ fois les limites supérieures de la normale, autres comorbidités jugées incompatibles avec le traitement intensif), une LAM précédemment non traitée selon les critères de l'OMS, une mutation IDH1 R132C, R132G, R132H, R132L, ou R132S, un score ECOG PS de 0 à 2.

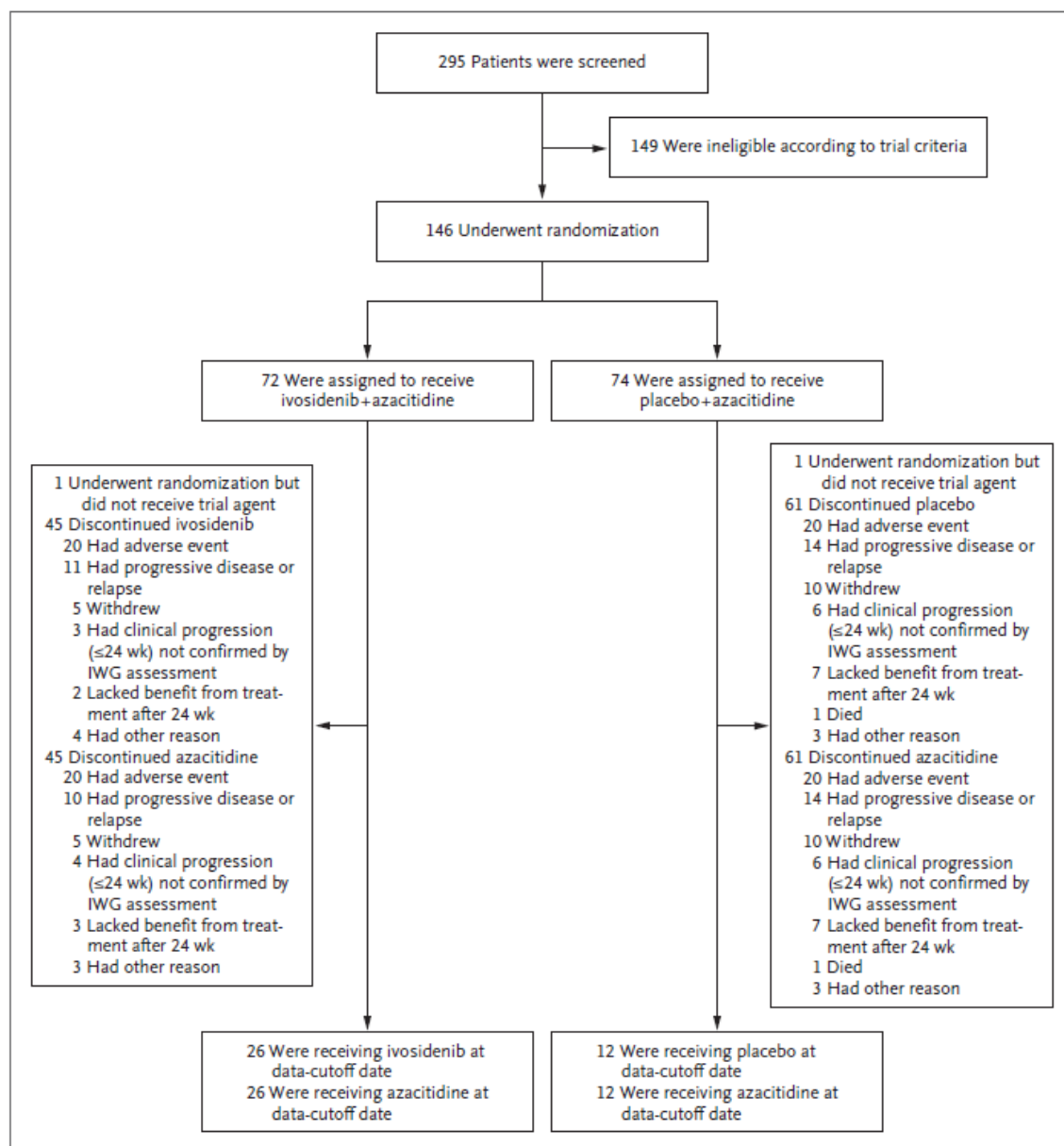


Figure 1 : Diagramme de flux de la population de l'étude AGILE

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes.

Caractéristiques générales

A l'inclusion, l'âge médian des patients était de 76 ans avec 56,2% des patients avec un âge ≥ 75 ans, et 54,8 % des patients étaient des hommes.

Caractéristiques liées à la LAM

La majorité des patients avaient une LAM de novo (76 %), un risque cytogénétique intermédiaire (63 %), une mutation IDH1 de type R132C (65,8 %). La médiane et la moyenne de blastes médullaires étaient respectivement de 52,5 et 54,2 %, et 37 % avaient une LAM avec modifications myélodysplasiques. Le stade ECOG était 1 ou 2 pour 65,8 % des patients.

Le principal motif d'inéligibilité à la chimiothérapie d'induction était l'âge ≥ 75 ans (57 %), suivi par le stade ECOG 2 ou 3 (34 %).

77,4 % des patients avaient un taux d'hémoglobine ≥ 80 g/L. 76 % des patients avaient un taux de neutrophiles $< 1,0/\mu\text{L}$ et 70,5 % des patients avaient un taux de plaquettes $< 100\,000/\mu\text{L}$. Une fonction

rénale altérée était présente chez 78,1 % des patients à l'inclusion. 4,1 % des patients avaient une maladie extra-médullaire à l'inclusion.

Résultats sur le critère de jugement principal

L'ivosidenib a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur la survie sans événement, avec 46 (63,9 %) versus 62 (83,8 %) patients avec un événement.

Tableau 3 : résultats sur le critère de jugement principal de l'étude AGILE – population FAS

	Ivosidenib + azacitidine (N = 72)	Placebo + azacitidine (N = 74)
Nombre d'événements, n (%)	46 (63,9)	62 (83,8)
Taux d'échec de traitement (n (%)) dont :	42 (58,3)	59 (79,7)
- Taux de patients sous traitement > 24 semaines sans RC, n (%)	16 (22,2)	11 (14,9)
- Taux de patients ayant arrêté le traitement avant 24 semaines sans RC, n (%)	26 (36,1)	48 (64,9)
Taux de rechute, n (%)	3 (4,2)	2 (2,7)
Taux de décès, n (%)	1 (1,4)	1 (1,4)
Censures	26 (36,1)	12 (16,2)

Les règles d'événements ou de censures pour l'analyse du critère de jugement principal de la SSE sont à l'origine de biais méthodologiques (cf partie 4. Discussion) ne permettant pas d'estimer l'effet du traitement sur ce critère de jugement. En conséquence, ni les durées médianes de SSE, ni le Hazard Ratio ne seront présentés dans cet avis. Cependant, conformément au protocole de l'étude AGILE, l'analyse du critère de jugement principal ayant fourni un résultat statistiquement significatif ($p = 0,0011 < \text{seuil unilatéral alpha égal à } 0,025$), les critères secondaires hiérarchisés ont pu être testés.

Des analyses en sous-groupes ont été réalisées de manière exploratoire, elles ne seront donc pas détaillées dans cet avis.

A titre informatif, des analyses de sensibilité étaient prévues au protocole. Dans l'analyse de sensibilité numéro 5, la SSE était définie comme la durée entre la randomisation et le premier des événements comprenant l'échec de traitement, la rechute après rémission complète ou la mort toute cause, comme dans l'analyse principale, cependant les patients en échec (qui n'avaient pas eu de RC à la semaine 24) ont eu leur événement pris en compte à la semaine 24 ou à leur date d'arrêt de traitement alors qu'il avait été pris en compte au jour 1 de randomisation dans l'analyse principale. Cette analyse exploratoire a suggéré une médiane de SSE de 5,7 mois ($IC_{95\%} = [5,2 ; 5,7]$) dans le groupe ivosidenib + azacitidine et de 3,0 mois ($IC_{95\%} = [1,9 ; 4,6]$) dans le groupe placebo + azacitidine.

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

L'ivosidenib a été supérieur au placebo sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés (voir Tableau 4), notamment sur la survie globale : HR= 0,44 [0,27 ; 0,73] ; $p < 0,0005$.

Tableau 4 : résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés de l'étude AGILE – population FAS

Critère de jugement	Ivosidenib + azacitidine (N = 72)	Placebo + azacitidine (N = 74)
Critère n°1 : Réponse complète		
Taux de réponse complète, n (%)	34 (47,2)	11 (14,9)
OR [IC95%] ; p*	4,76 [2,15 ; 10,50] ; p < 0,0001	
Critère n°2 : Survie globale		
Médiane [IC95%], mois	24 [11,3 ; 34,1]	7,9 [4,1 ;11,3]
HR [IC95%] ; p*	0,44 [0,27 ; 0,73] ; p < 0,0005	
Critère n°3 : RC+RCh		
Taux de RC+RCh, n (%)	38 (52,8)	13 (17,6)
OR [IC95%] ; p*	5,01 [2,32 ; 10,81] ; p <0,0001	
Critère n°4 : Réponse objective		
Taux de réponse objective, n (%)	45 (62,5)	14 (18,9)
OR [IC95%] ; p*	7,15 [3,31 ;15,44] ; p < 0,0001	

*p test unilatéral

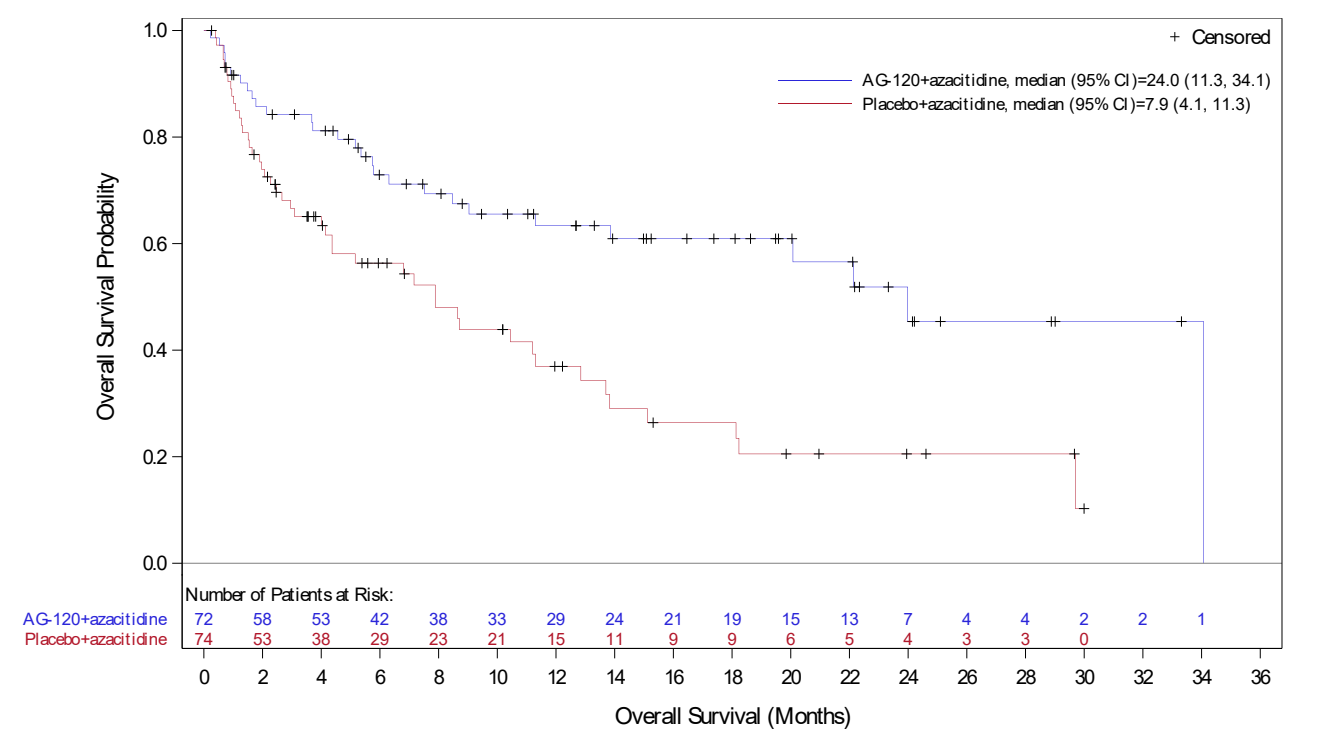


Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (population FAS – N = 146)

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été évaluée dans l'étude AGILE dans des analyses exploratoires à l'aide de 2 questionnaires : EORTC QLQ-C30 et EQ 5D 5L. Ces critères ont été évalués sans gestion de la multiplicité des analyses. Compte tenu de leur nature exploratoire, aucune conclusion ne peut être retenue sur ces résultats de qualité de vie qui ne seront pas présentés.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données des études cliniques

3.3.1.1 Etude AGILE

L'analyse de la tolérance a été faite chez les patients ayant reçu au moins une dose de traitement à l'étude, selon le traitement effectivement reçu.

Au total, 144 patients sur les 146 inclus, ayant reçu au moins une dose de traitement, ont été inclus dans l'analyse de tolérance. La durée médiane (min-max) de traitement a été de 5,98 mois (1,74 – 15,08 mois) dans le groupe ivosidenib + azacitidine et de 2,76 mois (1,38 – 5,59 mois) dans le groupe placebo + azacitidine.

Les événements indésirables les plus fréquents ($\geq 15\%$ dans au moins l'un des deux groupes de traitement) et les événements d'intérêt particulier en lien avec ce traitement sont présentés dans le tableau 5.

Les autres événements d'intérêt clinique sont les infections et les saignements :

- la proportion de patients ayant eu des infections de tous grades a été de 28,8 % dans le groupe ivosidenib + azacitidine dont 21,1 % d'infections de grade ≥ 3 et 49,3 % dans le groupe placebo + azacitidine dont 30,1 % d'infections de grade ≥ 3 ;
- la proportion de patients ayant eu des hémorragies de tous grades a été de 40,8 % dans le groupe ivosidenib + azacitidine dont 5,6 % d'hémorragies de grade ≥ 3 et 28,8 % dans le groupe placebo + azacitidine dont 6,8 % d'hémorragies de grade ≥ 3 .

Tableau 5 : Evénements indésirables les plus fréquents et événements d'intérêt dans l'étude AGILE

Evénements indésirables	Ivosidenib + azacitidine (N = 71), n (%)	Placebo + azacitidine (N = 73), n (%)
Nausée	30 (42,3)	28 (38,4)
Vomissement	29 (40,8)	19 (26,0)
Diarrhée	25 (35,2)	26 (35,6)
Pyrexie	24 (33,8)	29 (39,7)
Anémie	22 (31,0)	21 (28,8)
Neutropénie fébrile	20 (28,2)	25 (34,2)
Neutropénie	20 (28,2)	12 (16,4)
Thrombopénie	20 (28,2)	15 (20,5)
Constipation	19 (26,8)	38 (52,1)
Pneumonie	17 (23,9)	23 (31,5)
QT long	14 (19,7)	5 (6,8)
Insomnie	13 (18,3)	9 (12,3)
Asthénie	11 (15,5)	24 (32,9)
Perte d'appétit	11 (15,5)	19 (26,0)
Dyspnée	11 (15,5)	9 (12,3)
Hypokaliémie	11 (15,5)	21 (28,8)
Œdème périphérique	8 (11,3)	16 (21,9)
Toux	6 (8,5)	11 (15,1)
Evénements d'intérêt particulier		

QT long	14 (19,7)	5 (6,8)
Syndrome de différenciation	10 (14,1)	6 (8,2)
Leucocytose	8 (11,3)	1 (1,4)

La proportion de patients ayant eu un EI de grade ≥ 3 a été de 93,0 % dans le groupe ivosidenib + azacitidine versus 94,5 % dans le groupe placebo + azacitidine. Les EI de grade ≥ 3 les plus fréquents ($\geq 5\%$ dans au moins l'un des bras de traitement) sont reportés dans le tableau 6.

Tableau 6 : Evénements indésirables de grade ≥ 3 dans l'étude AGILE

Evénements indésirables	Ivosidenib + azacitidine (N = 71), n (%)	Placebo + azacitidine (N = 73), n (%)
Neutropénie fébrile	20 (28,2)	25 (34,2)
Neutropénie	19 (26,8)	12 (16,4)
Anémie	18 (25,4)	19 (26,0)
Thrombopénie	17 (23,9)	15 (20,5)
Pneumonie	16 (22,5)	21 (28,8)
QT long	7 (9,9)	2 (2,7)
Baisse des plaquettes	6 (8,5)	6 (8,2)
Baisse des neutrophiles	6 (8,5)	5 (6,8)
Leucopénie	5 (7,0)	2 (2,7)
Embolie pulmonaire	4 (5,6)	1 (1,4)
Hyponatrémie	3 (4,2)	5 (6,8)
Hypokaliémie	2 (2,8)	6 (8,2)
Sepsis	2 (2,8)	6 (8,2)
Diarrhée	1 (1,4)	5 (6,8)
Baisse d'appétit	1 (1,4)	6 (8,2)
Asthénie	0	5 (6,8)
Hypotension	0	4 (5,5)

Les EI ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement (ivosidenib ou placebo, tous deux associés à l'azacitidine) ont été observés avec une fréquence similaire entre les deux groupes de traitement : 19 (26,8 %) patients dans le groupe ivosidenib + azacitidine et 19 (26,0 %) patients dans le groupe placebo + azacitidine. Dans le groupe ivosidenib + azacitidine, les principaux ($> 5\%$) types d'EI ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement ont été des troubles du système nerveux (5,6 % (4/71 patients)) dont une ischémie cérébrale, une hémorragie intracrânienne, un AVC et une crise d'épilepsie, des troubles respiratoires (5,6 % (4/71 patients)) dont une embolie pulmonaire, une insuffisance respiratoire aiguë, un épanchement pleural et une insuffisance respiratoire. Dans le groupe placebo + azacitidine, le principal type d'EI ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement a été des infections (16,4 % (12/73 patients)).

Des événements indésirables graves (EIG) ont été signalés chez 49 (69,0 %) des patients du groupe ivosidenib + azacitidine et chez 60 (82,2 %) des patients du groupe placebo + azacitidine.

Dans le groupe ivosidenib + azacitidine, les EIG les plus fréquemment rapportés (incidence plus élevée et avec une différence $\geq 2\%$ par rapport au groupe placebo + azacitidine) ont été : syndrome de différenciation (8,5 % versus 1,4 %), embolie pulmonaire (4,2 % versus 1,4 %), épanchement pleural (2,8 % versus aucun), hémorragie intracrânienne (2,8 % versus 0) et COVID-19 (2,8 % versus aucun).

Dans le groupe placebo + azacitidine, les EIG les plus fréquemment rapportés (incidence plus élevée et avec une différence $\geq 2\%$ par rapport au groupe ivosidenib + azacitidine) ont été : pneumonie (21,9 % versus 19,7 %), neutropénie fébrile (27,4 % versus 23,9 %), sepsis (4,1 % versus 1,4 %), et abcès anal, diverticulite, parotidite, détérioration de l'état de santé général, épistaxis et diarrhée (aucun versus 2,7 % pour chaque).

Au total, la proportion de décès au cours de l'étude a été de 38,0 % (27/71 patients) dans le groupe ivosidenib + azacitidine et de 61,6 % (45/73 patients) dans le groupe placebo + azacitidine. Les EI ont été la cause la plus fréquente de décès dans les deux groupes de traitement (18,3 % dans le groupe ivosidenib + azacitidine et 31,5 % dans le groupe placebo + azacitidine), la rechute et progression de la maladie étant la seconde cause de décès (18,3 % dans le groupe ivosidenib + azacitidine et 28,8 % dans le groupe placebo + azacitidine). Aucune cause de décès n'a été associée au traitement selon l'investigateur.

Au cours de la période de traitement (c'est-à-dire de la première dose à 28 jours après la dernière dose du traitement à l'étude) ; 19,7 % (14/71 patients) et 39,7 % (29/73 patients) sont décédés respectivement dans le groupe ivosidenib + azacitidine et dans le groupe placebo + azacitidine). A noter que 12,7 % (9/71 patients) dans le groupe ivosidenib + azacitidine et 28,8 % (21/73 patients) dans le groupe placebo + azacitidine ont eu un EI conduisant au décès. Le type d'EI le plus fréquent ayant conduit au décès a été les troubles du système nerveux dans le groupe ivosidenib + azacitidine (5,6 % versus aucun), il s'agissait de deux hémorragies intracrâniennes, un accident vasculaire cérébral et une crise épilepsie. L'infection a été le type EI le plus fréquent ayant conduit au décès le plus fréquemment rapporté dans le groupe placebo + azacitidine (19,2 % versus 4,2 % dans le groupe ivosidenib + azacitidine).

Au cours de la période post-traitement (après 28 jours de la dernière dose du traitement de l'étude), 18,3 % (13/71 patients) et 21,9 % (16/73 patients) sont décédés respectivement dans le groupe ivosidenib + azacitidine et dans le groupe placebo + azacitidine. A noter que 5,6 % (4/71 patients) dans le groupe ivosidenib + azacitidine et 2,7 % (2/73 patients) dans le groupe placebo + azacitidine ont eu un EI ayant conduit au décès.

3.3.1.2 Etude AG221-AML-005 (phase Ib)

L'analyse de la tolérance a été faite chez les 23 patients (7 en phase de recherche de dose et 16 en phase d'extension) qui ont reçu au moins une dose du traitement à l'étude.

La durée médiane de traitement sous ivosidenib à la posologie demandée à l'AMM a été de 16,3 mois. Les patients dans la phase de recherche de dose avaient une médiane d'exposition au traitement de 31,7 mois versus 15 mois dans la phase d'extension.

La totalité des patients (N=23 patients) ont eu au moins un événement indésirable (EI) ; avec une proportion de patients ayant eu un EI de grades 3-4 de 95,7% dont 100% des patients en phase de recherche de dose et 93,8% de ceux en phase d'extension.

Au total, les EI considérés les plus fréquemment rapportés ($\geq 20\%$ des patients) ont été : diarrhée (60,9 %), nausée (60,9%), thrombopénie (52,2 %), constipation (47,8 %), vomissement (43,5%), pyrexie (43,5 %), anémie (43,5 %), fatigue (39,1 %), neutropénie fébrile (39,1 %), hypokaliémie (34,8 %), QT long (30,4 %), lombalgie (30,4 %), insomnie (26,1 %), vertige (26,1 %), baisse d'appétit (26,1 %),

toux (26,1 %), neutropénie (21,7 %), sepsis (21,7 %), infection des voies respiratoires supérieures (21,7 %), érythème au site d'injection (21,7 %), œdème périphérique (21,7 %) et céphalées (21,7 %).

Les EI graves les plus fréquents (≥ 2 patients) ont été : neutropénie fébrile (34,8 %), sepsis (13,0 %), pyrexie (13,0 %), syndrome de différentiation (13,0 %), infection pulmonaire (8,7 %), pneumonie (8,7 %), syncope (8,7 %).

L'incidence des EI ayant entraîné une réduction de dose et l'arrêt du traitement étaient, respectivement, de 30,4 % (28,6 % des patients en phase de recherche de dose et 31,3 % des patients en phase d'extension) et 21,7 % (14,3 % des patients en phase de recherche de dose et 25,0 % des patients en phase d'extension).

Au total 7 patients (30,4 %) ont eu un EI de grade 5. Il y a eu 3 patients qui sont décédés pendant le traitement. La plupart des décès étaient dus à la maladie étudiée. Aucun décès n'a été considéré lié au traitement.

Les EI d'intérêt particulier ont été le QT long, le syndrome de différentiation et la bilirubinémie. Au total : 7 patients (30,4 %) ont eu un QT long dont 4 patients qui ont présenté un EI de grade 3, 4 patients (17,4 %) ont eu un syndrome de différentiation dont deux qui ont présenté un EI de grade 3, 3 patients (13 %) ont eu une augmentation de la bilirubine ou une hyperbilirubinémie dont un patient qui a présenté un EI de grade 3.

3.4 Données d'utilisation

Depuis février 2022, l'indication « Traitement en association avec l'azacitidine des patients atteints de LAM avec une mutation IDH1 en 1ère ligne avec un risque infectieux majeur ou un risque de neutropénie fébrile les rendant inéligibles aux autres alternatives disponibles dont l'azacitidine en monothérapie » fait l'objet d'une autorisation d'accès compassionnel. Au 31/10/2022, 10 patients en ont bénéficié dont 7 sont en cours de traitement.

3.5 Programme d'études

➔ Dans l'indication évaluée

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
ALIDHE	Etude de phase IIIb internationale, non comparative, en ouvert. L'objectif est de décrire le profil de sécurité et la tolérance d'ivosidenib en association à l'azacitidine. Les critères secondaires incluront une évaluation de l'efficacité et de la qualité de vie.	2027

➔ Dans d'autres indications

Une étude (HOVON 150AML) est en cours dans « le traitement de la LAM chez les patients éligibles à la chimiothérapie intensive ».

4. Discussion

Au total, Ivosidenib Servier (ivosidenib) a démontré sa supériorité par rapport au placebo dans une étude randomisée, en double aveugle (AGILE) réalisée chez 146 patients atteints de LAM avec une mutation IDH1 et inéligibles à la chimiothérapie intensive sur :

- la survie sans événement (critère de jugement principal) mais les biais méthodologiques qui sont détaillés ci-après de ne permettent pas d'estimer la valeur de l'effet du traitement sur ce critère de jugement ;
- le taux de réponse complète (critère de jugement secondaire hiérarchisé) : **OR = 4,76, (IC95% = [2,15 ; 10,50], p < 0,0001)** ;
- la survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) : HR = 0,44, (IC95% = [0,27 ; 0,73], p=0,0005). La médiane de SG a été de 24,0 mois, (IC95% = [11,3 ; 34,1] dans le groupe Ivosidenib + azacitidine versus 7,9 mois, (IC95% = [4,1 ; 11,3]) dans le groupe Placebo + azacitidine, **soit une différence absolue en médiane de 16,1 mois** ;
- le taux de rémission complète avec rémission hématologique partielle (critère de jugement secondaire hiérarchisé) : OR = 5,01, (IC_{95%} = [2,32 ; 10,81], p < 0,0001) ;
- le taux de réponse objective (critère de jugement secondaire hiérarchisé) : OR = 7,15, (IC_{95%} = [3,31 ; 15,44], p < 0,0001) ;

La proportion d'EI tous grades a été similaire entre les groupes ivosidenib + azacitidine et placebo + azacitidine (98,6 % versus 100 %) ainsi que la proportion d'EI grade ≥ 3 (93,0 % versus 94,5 %), la proportion d'EIG a été inférieure dans le groupe ivosidenib + azacitidine par rapport au groupe placebo + azacitidine (69,0 % versus 82,2 %).

Le profil de tolérance sur le plan infectieux a été meilleur dans le groupe ivosidenib + azacitidine. En effet, la proportion de patients ayant eu des infections de tous grades a été de 28,8 % dans le groupe ivosidenib + azacitidine dont 21,1 % d'infections de grade ≥ 3 et 49,3 % dans le groupe placebo + azacitidine dont 30,1 % d'infections de grade ≥ 3. De plus l'infection a été le type d'EI ayant conduit au décès le plus fréquemment rapporté dans le groupe placebo + azacitidine (19,2 % versus 4,2 % dans le groupe ivosidenib + azacitidine).

Parmi les événements d'intérêt figurent :

- l'allongement du segment QT qui a été rapporté chez 19,7 % des patients traités par ivosidenib + azacitidine versus 6,8 % des patients traités par placebo + azacitidine. Il y avait un allongement du segment ST de grade ≥ 3 chez 9,9 % des patients du groupe ivosidenib + azacitidine versus 2,7 % dans le groupe placebo + azacitidine ;
- la leucocytose qui a été rapportée chez 11,3% des patients dans le groupe ivosidenib + azacitidine versus 1,4% dans le groupe placebo + azacitidine
- le syndrome de différenciation qui a été rapporté chez 14,1 % des patients du groupe ivosidenib + azacitidine versus 8,2 % dans le groupe placebo + azacitidine.

Conformément au résumé des caractéristiques du produit de cet AP (cf rubrique 4.4), « en cas de suspicion d'un syndrome de différenciation, administrer des corticoïdes par voie systémique et instaurer une surveillance hémodynamique jusqu'à résolution des symptômes et pendant au moins 3 jours [...] Un ECG doit être réalisé avant l'instauration du traitement, au moins une fois par semaine pendant les trois premières semaines de traitement puis mensuellement par la suite si l'intervalle QTc reste ≤ 480 ms (voir section 4.2). Toute anomalie de l'intervalle QTc doit être prise en charge rapidement (voir rubrique 4.2). En cas de symptomatologie évocatrice, un ECG doit être réalisé si cliniquement indiqué. En cas de vomissements et/ou diarrhée sévères, une évaluation des anomalies électrolytiques sériques, en particulier l'hypokaliémie et le magnésium doit être effectuée ».

La portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- **l'incertitude quant à la transposabilité des résultats notamment du fait que la population concernée par la demande d'accès précoce (non éligibles à toutes les alternatives disponibles) est différente de celle de l'étude AGILE (patients éligibles à un traitement d'induction non intensif) ;** de plus, aucune donnée n'est disponible chez les patients répondant aux critères d'inéligibilité aux alternatives thérapeutiques ;
- **l'estimation de l'effet sur la SSE dans l'analyse principale, qui est très largement portée par les échecs (42/46 événements (91,3 %) versus 59/62 événements (95,2 %)), est biaisée et son analyse ne peut être considérée comme valide :**
 - du fait de la datation des non rémissions à 24 semaines au jour de la randomisation plutôt qu'à 24 semaines
 - et de la censure à la date de randomisation de sujets traités moins de 24 semaines et sans réponse, conduisant à un biais d'attrition ;
- le caractère exploratoire des données de qualité de vie ;

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, malgré les limites en termes de transposabilité des résultats, il est attendu un impact supplémentaire de IVOSIDENIB SERVIER (ivosidenib) sur la morbi-mortalité chez les patients non éligibles aux alternatives disponibles, l'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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 de IVOSIDENIB SERVIER (ivosidenib) dans l'indication concernée.

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

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dès lors que la LAM est une pathologie grave engageant le pronostic vital et altérant la qualité de vie des patients.

5.2 Absence de traitement approprié

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où IVOSIDENIB SERVIER (ivosidenib) doit être utilisé en association avec l'azacitidine dans le traitement des patients ayant une leucémie aiguë myéloïde nouvellement diagnostiquée avec mutation IDH1 R132, **uniquement chez les patients non éligibles à la chimiothérapie intensive et aux alternatives disponibles.**

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

- ➔ **La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée** puisque la maladie est grave, rare, invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié au regard du niveau de preuve apporté par IVOSIDENIB SERVIER (ivosidenib).

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car :

- c'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité notamment en termes de réponse complète (OR = 4,76, (IC_{95%} = [2,15 ; 10,50]) et de survie globale (différence absolue en médiane de 16,1 mois) par rapport à l'azacitidine seule dans la prise en charge de la maladie ;
- 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 ;
- et il comble un besoin médical insuffisamment couvert.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de IVOSIDENIB SERVIER 250 mg (ivosidenib), comprimé pelliculé dans l'indication « 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 ».

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.

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