

Décision n° 2024.0344/DC/SEM du 12 décembre 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité TIBSOVO (ivosidenib)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 12 décembre 2024.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses 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 décision d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n°2022.0477 du 15 décembre 2022 ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité TIBSOVO (ivosidenib) ;
Vu la décision de renouvellement d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n°2023.0471 du 14 décembre 2023 ;
Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire, reçue le 16 septembre 2024 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 26 septembre 2024 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 11 décembre 2024 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

L'autorisation d'accès précoce, renouvelée le 14 décembre 2023 à la spécialité TIBSOVO (ivosidenib) 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) » est renouvelée pour une durée de 12 mois à compter de la notification de la présente décision.

Article 2

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 12 décembre 2024.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
P^r Lionel COLLET
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****ivosidénib****TIBSOVO 250 mg,****Comprimé pelliculé****Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce****Adopté par la Commission de la transparence le 11 décembre 2024**

- **Cholangiocarcinome**
- **Adulte**

Synthèse

Avis favorable au renouvellement **de l'autorisation d'accès précoce de TIBSOVO (ivosidénib) 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) ».**

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Environnement médical	4
3.	Synthèse des nouvelles données	4
3.1	Nouvelles données cliniques	4
3.2	Données d'utilisation (notamment PUT-RD)	4
4.	Discussion	6
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	6
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	7
5.2	Absence de traitement approprié	7
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	7
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	7
5.5	Recommandations	8

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM
DCI (code ATC)	ivosidenib (L01XX62)
Présentation concernée	TIBSOVO 250mg, comprimé pelliculé – Boîte de 60 comprimés (CIP : 34009 302 715 9 9)
Laboratoire	Les Laboratoires Servier (Exploitant)
Indication concernée par l'évaluation	Autorisation initiale d'accès précoce pré-AMM par le collège de la HAS le 15 décembre 2022 en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique 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) ». Une AMM (procédure centralisée) a été octroyée le 4 mai 2023 dans l'indication suivante (périmètre plus large que celui de l'accès précoce) : en monothérapie est indiqué dans le traitement des patients adultes ayant un cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique avec une mutation IDH1 R132 et précédemment traités avec au moins une ligne de traitement systémique ». Un premier renouvellement d'accès précoce post-AMM a été autorisé par le collège de la HAS le 14 décembre 2023. En date du 20/12/2023, la CT a rendu un avis favorable¹ au remboursement dans une indication plus large que celle de l'accès précoce à savoir chez les patients qui ont progressé après au moins une ligne de traitement systémique et non éligibles à une chimiothérapie par FOLFOX, et lui a octroyé un SMR modéré et une ASMR IV dans la stratégie. Le laboratoire revendique un deuxième renouvellement de l'autorisation d'accès précoce dans un périmètre identique à celui en vigueur.
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	– Date initiale (procédure centralisée) : 4 mai 2023 – Date des rectificatifs et teneur : sans objet – PGR
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament soumis à prescription hospitalière. – Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie et aux médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang. – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Statuts particuliers – Médicament orphelin (27/02/2023) – ATU nominative en février 2020 puis transition vers l'autorisation d'accès compassionnel le 01/07/2021 ; – Accès précoce post-AMM renouvelé le 14/12/2023

¹ HAS. Avis de la commission de la transparence relatif à la spécialité TIBSOVO (ivosidénib). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20364_TIBSOVO_Cholangio_PIC_INS_AvisDef_CT20364.pdf

Résumé du motif d'évaluation	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM
Posologie dans l'indication évaluée	La dose recommandée est de 500 mg d'ivosidenib (2 comprimés de 250 mg) par voie orale une fois par jour. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un 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 tumorigénèse dans les tumeurs malignes hématologiques et non hématologiques. Le mécanisme d'action d'ivosidenib n'est pas complètement élucidé.
Informations au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : Pour l'Europe : la pris en charge dans le périmètre de l'AMM est en cours d'évaluation. Pour les Etats-Unis : la spécialité dispose d'une AMM dans une indication superposable à celle de l'AMM européenne.
Autre(s) indication(s) de l'AMM	TIBSOVO (ivosidenib), en association avec l'azacitidine, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de leucémie aigüe myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée avec une mutation IDH1 R132, non éligibles à la chimiothérapie d'induction standard.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date de l'avis : 11 décembre 2024. – Contributions de parties prenantes : non – Expertise externe : non

2. Environnement médical

Depuis le précédent avis rendu, l'environnement médical est inchangé.

3. Synthèse des nouvelles données

3.1 Nouvelles données cliniques

Il n'existe pas de nouvelles données cliniques depuis le dernier avis de la CT.

3.2 Données d'utilisation (notamment PUT-RD)

Le laboratoire a fourni les données recueillies dans le cadre du PUT-RD sur la période du 16/08/2023 au 15/08/2024 :

Nombre de patients ayant complétés	– la fiche de demande: 90 patients ont été inclus dans l'accès précoce ; 84 patients ont été initiés directement en accès précoce (AP), et 6 patients ont été transférés de l'accès compassionnel à l'accès précoce sur la période précédente, mais ont été considérés de nouveau inclus en raison de nouvelles visites de suivi – la fiche d'initiation : 25 patients considérés comme exposés (dont 19 initiés durant la période d'intérêt d'AP, et 6 transférés de l'accès compassionnel (AC))
Durée médiane d'exposition au traitement	18,1 mois pour les patients préalablement en AC (n=6), 6,8 mois pour les patients en AP (n=25)

Caractéristiques des patients et des prescripteurs

Sur la période analysée, les caractéristiques des 19 patients considérés comme exposés et inclus sur la période d'intérêt sont présentées dans le tableau ci-après :

	Patients exposés à TIBSOVO (ivosidénib) via le dispositif d'accès précoce N= 19
Age médian (min – max), ans	71 (52– 82)
Sexe féminin, n (%)	12 (63,2)
Délai médian avec le diagnostic initial (min – max), mois	18,6 (3,5 – 181,5)
Stade de la maladie n (%)	
Stade IV	16 (84,2)
Stade III	1 (5,3)
Stade II	2 (10,5)
Nombre de lignes de traitements antérieures, n (%)	
1 ligne	1 (5,3)
2 lignes	18 (94,7)
3 lignes	0
> 3 lignes	0
Donnée manquante	0
1^{ère} ligne de traitement reçu, n (%)	
CISGEM	8 (42,1)
GEMOX	3 (15,8)
Autres	7 (15,6)
2^e ligne de traitement reçu, n (%)	
FOLFOX	8 (42,1)
FOLFIRI	0
GEMOX	1 (5,3)
Essai clinique	1 (5,3)
Autres / donnée manquantes	6 (31,7)

Les 79 prescripteurs, (oncologues ou hépato-gastro-entérologues), travaillent en CHU pour 30,4% d'entre eux, dans un centre de lutte contre le cancer pour 19% d'entre eux, et dans un CH général pour 19% d'entre eux.

Conditions d'utilisation du médicament

La posologie initiale d'ivosidénib était de 500mg par jour pour l'ensemble des patients ayant débuté le traitement dans l'AP.

Il est à noter qu'un électrocardiogramme (ECG) doit être réalisé avant l'instauration du traitement, et qu'un suivi est nécessaire notamment en cas de traitement concomitant pouvant allonger l'intervalle QT (notamment médicaments antiarythmiques, fluoroquinolones, triazolés antifongiques, antagonistes des récepteurs 5-HT₃, inhibiteurs du CYP3A4). L'intervalle QTc à l'inclusion était inférieur ou égal à 450 msec pour l'ensemble des patients ; 5,3% des patients recevaient ce type de traitement et l'ECG a été réalisé concomitamment à la prise du traitement.

Sur la période d'intérêt, 6 patients ont eu une interruption de traitement et un patient a eu une diminution de la posologie.

Données d'efficacité dont la qualité de vie

Les variables d'efficacité recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient la survie et le temps jusqu'à arrêt du traitement. **Deux patients sont décédés durant la période concernée par l'accès précoce, et 9 patients (47,4%) ont arrêté définitivement le traitement en raison de la progression de la maladie.**

La qualité de vie a été évaluée via le questionnaire EORTC QLQ-C30 (*European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire*) composé de 30 items et qui s'adresse spécifiquement aux patients atteints de cancer.

Sur la période concernée, seulement 11 patients (sur les 25 considérés comme exposés au traitement par ivosidénib) ont rempli le premier questionnaire, et 6 le deuxième et le troisième questionnaire.

Profil de tolérance

Durant la période concernée allant du 16/08/2023 au 15/08/2024, **10 effets indésirables ou situations particulières (EI/SP)** appartenant à 5 cas ont été collectés par le laboratoire, dont 7 EI (3 cas) ont été évalués comme graves et 7 EI (3 cas) ont été évalués comme non graves. Parmi ceux-ci, un EI a été considéré comme inattendu et grave et était un cas d'endométriose.

De plus, **11 EI (8 cas graves) ont été notifiés via Eudravigilance** : une agranulocytose, une insuffisance cardiaque, une hypothyroïdie, une « condition aggravée », un accident vasculaire cérébral ischémique, une pneumonie (EI graves et inattendus) et une neutropénie, une diarrhée, une paresthésie, un prurit et un rash maculo-papuleux (EI graves et attendus). Aucun de ces événements n'a eu d'issue fatale.

Un EI a conduit à une diminution de dose du traitement (thrombocytopénie), un EI a conduit à une interruption temporaire du traitement (thrombocytopénie).

Aucun EI n'a entraîné l'arrêt définitif du traitement. Cependant, **9 patients sur les 19 traités ont arrêté le traitement du fait d'une progression de la maladie.**

Au total, **aucun EI n'a eu une issue fatale.**

4. Discussion

Sans objet.

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 la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de TIBSOVO (ivosidénib) dans l'indication concernée.

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

Les données soumises pour la demande de renouvellement et les données acquises de la science ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes concernant les critères d'éligibilité à l'accès précoce (décision de la HAS du 14/12/2023).

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

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.

5.2 Absence de traitement approprié

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.

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 et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié.

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

TIBSOVO (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.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de TIBSOVO (ivosidénib) 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) ».

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 le renouvellement de l'autorisation d'accès précoce pour une durée de 12 mois.

Le cas échéant, pour un renouvellement ultérieur, le rapport de synthèse déposé doit être le plus récent possible en tenant compte du dépôt du dossier 3 mois avant la fin de l'autorisation et du gel de base accepté de 1 mois avant l'envoi du dossier. La nouvelle période couverte doit débiter à la suite de celle du rapport de synthèse précédent.