
Résumé de rapport de synthèse Autorisation d'Accès Précoce

TIBSOVO 250 mg, comprimé pelliculé
(ivosidenib)

Rapport n°2 - Période du 16/08/2023 au 15/08/2024

1- Introduction

Le 15/12/2022, la Haute Autorité de santé (HAS) a délivré une Autorisation d'Accès Précoce (AAP) après avis de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) concernant le rapport bénéfice/risque présumé de TIBSOVO 250 mg, comprimé pelliculé dans l'indication : « *Traitement en monothérapie des patients adultes atteints de cholangiocarcinome (CCA) 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).* ». L'AAP dans cette indication a été mise en place le 15/02/2023 et renouvelée le 14/12/2023 par la décision n°2023.0471/DC/SEM du collège de la Haute Autorité de santé (HAS). Le présent rapport est le 2nd rapport périodique de synthèse correspondant à la 2^{nde} demande de renouvellement de l'AAP.

Cette AAP a fait suite à des Autorisations d'Utilisation Temporaires nominatives (ATUn ; depuis février 2020) puis à des autorisations d'accès compassionnel (AAC) « très précoce » (depuis juillet 2021) dans l'indication : « *Traitement en monothérapie des patients adultes atteints de CCA avancé non résécable ou métastatique avec une mutation IDH1 en progression après deux lignes de traitement pour la maladie avancée non résécable et/ou métastatique* ». Suite à l'octroi de l'AAP, l'indication en AAC a été modifiée comme suit sur le site de l'ANSM : « *Traitement du CCA avancé non résécable ou métastatique avec une mutation IDH1 : absence de critère d'octroi, justifier la demande en cas de non-éligibilité à l'accès précoce* ».

Suite à la délivrance par la Commission Européenne de l'AMM européenne pour TIBSOVO 250 mg, comprimé pelliculé le 04/05/2023, les Laboratoires Servier ont mis à disposition le conditionnement commercial le 01/08/2023. A la date du 01/08/2023, les AAC ont pris fin dans l'ensemble des indications et l'AAP pré-AMM a basculé dans le dispositif de continuité de l'AAP post-AMM.

2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

- **Période concernée du 16/08/2023 au 15/08/2024**

- Une demande d'AAP a été faite auprès de Les Laboratoires Servier pour 94 patients.
- 90 patients ont été inclus dans l'AAP (i.e., patients pour lesquels l'AAP a été accordée par Les Laboratoires Servier).
- 84 patients ont été initiés directement en AAP et 6 patients ont été transférés de l'AAC vers l'AAP sur la période précédente mais ont été à nouveau considérés comme inclus sur cette période en raison de nouvelles visites de suivi.
- 25 patients ont été exposés à Ivosidenib (i.e., patients pour lesquels le traitement a été administré selon les informations disponibles dans eMAP) : 19 patients initiés directement en AAP et 6 patients ayant été transférés de l'AAC vers l'AAP sur la période précédente et exposés sur cette période en raison de nouvelles visites de suivi.
- Tous les patients inclus (90) ont rempli l'ensemble des critères d'éligibilité de l'AAP.
- **Pour les patients ayant été transférés de l'AAC vers l'AAP sur la période précédente (n= 6 patients exposés) :**
 - La durée médiane d'exposition au traitement était de 18.1 mois et la durée médiane de prise du traitement était similaire à la durée médiane d'exposition au traitement (18.1 mois) indiquant que les durées des interruptions de traitement, le cas échéant, ont été courtes
 - Aucune interruption de traitement ni de modification de posologie n'a été observée.
 - La posologie initiale d'Ivosidenib était de 500 mg pour 50% des patients (donnée manquante pour 3 patients [50%]). La posologie d'Ivosidenib à la dernière prise était de 500 mg pour 66.7% des patients (donnée manquante pour 2 patients [33.3%])
 - 1 patient (16.7%) a arrêté définitivement le traitement en raison de son décès.
- **Pour les patients directement initiés en AAP (n= 19 patients exposés) :**
 - La durée médiane d'exposition au traitement pour les 19 patients exposés directement initiés en AAP était de 6.8 mois et la durée médiane de prise du traitement était similaire à la durée médiane d'exposition au traitement (6.8 mois) indiquant que les durées des interruptions de traitement, le cas échéant, ont été courtes
 - 3 patients ont eu une interruption de traitement et un patient a eu une modification de posologie (diminution).
 - La posologie journalière initiale d'Ivosidenib était de 500 mg pour l'ensemble des patients. La posologie d'Ivosidenib à la dernière prise était de 500 mg pour 84.2% des patients et de 250 mg pour 15.8% des patients.
 - 9 patients (47.4%) ont arrêté définitivement le traitement en raison de la progression de la maladie.

- **Période cumulée du 15/12/2022 au 15/08/2024**

- Une demande d'AAP a été faite auprès de Les Laboratoires Servier pour 135 patients.
 - 126 patients ont été inclus dans l'AAP (i.e., patients pour lesquels l'AAP a été accordée par Les Laboratoires Servier).
 - 101 patients ont été initiés directement en AAP et 25 patients ont été transférés de l'AAC vers l'AAP sur la période précédente mais ont été à nouveau considérés comme inclus sur cette période en raison de nouvelles visites de suivi.
 - 46 patients ont été exposés à Ivosidenib (i.e., patients pour lesquels le traitement a été administré selon les informations disponibles dans eMAP) : 21 patients initiés directement en AAP et 25 patients ayant été transférés de l'AAC vers l'AAP sur la période précédente et exposés sur cette période en raison de nouvelles visites de suivi.
 - Tous les patients inclus (101) ont rempli l'ensemble des critères d'éligibilité de l'AAP.
- **Pour les patients ayant été transférés de l'AAC vers l'AAP sur la période précédente (n= 25 patients exposés) :**
 - o La durée médiane d'exposition au traitement était de 18.1 mois et la durée médiane de prise du traitement était similaire à la durée médiane d'exposition au traitement (18.1 mois) indiquant que les durées des interruptions de traitement, le cas échéant, ont été courtes
 - o Une interruption de traitement a été observée chez 8% des patients. La posologie d'Ivosidenib n'a été modifiée pour aucun des patients.
 - o La posologie initiale d'Ivosidenib était de 500 mg pour 72% des patients et de 250 mg pour 8% des patients. La donnée était manquante pour 5 patients (20%). La posologie d'Ivosidenib à la dernière prise était de 500 mg pour 76% des patients et de 250 mg pour 8% des patients. La donnée était manquante pour 4 patients (16%).
 - o En ce qui concerne l'arrêt définitif du traitement, il a concerné 20% des patients (5), 4 pour progression de la maladie et 1 en raison de son décès.
 - **Pour les patients directement initiés en AAP (n= 21 patients exposés) :**
 - o La durée médiane d'exposition au traitement était de 6.5 mois et la durée médiane de prise du traitement était similaire à la durée médiane d'exposition au traitement (6.5 mois) indiquant que les durées des interruptions de traitement, le cas échéant, ont été courtes
 - o 3 patients ont eu une interruption de traitement dont 1 (33.3%) dû à un effet indésirable. Un (1) patient (4.8%) a eu une modification de la posologie (diminution).
 - o La posologie journalière initiale d'Ivosidenib était de 500 mg pour l'ensemble des patients. La posologie d'Ivosidenib à la dernière prise était de 500 mg pour 81% des patients et de 250 mg pour 19% des patients.
 - o 11 patients (52.4%) ont arrêté définitivement le traitement en raison de la progression de la maladie.

Caractéristiques générales des patients

Sur la période concernée,

Pour les patients ayant été transférés de l'AAC vers l'AAP sur la période précédente (n=6 patients exposés).

- Pour ces 6 patients, les caractéristiques basales ont été présentées lors du précédent rapport et ne sont pas rappelées dans le présent rapport.

Pour les patients directement initiés en AAP (n=19 patients exposés).

- Les patients inclus ont un âge médian de 71 ans et étaient en majorité des femmes (63.2%).

Sur la période cumulée,

Pour les patients ayant été transférés de l'AAC vers l'AAP sur la période précédente (n= 25 patients exposés).

- Les patients inclus ont un âge médian de 64 ans et étaient en majorité des femmes (84%).

Pour les patients directement initiés en AAP (n=21 patients exposés).

- Les patients inclus ont un âge médian de 71 ans et étaient en majorité des femmes (66.7%).

Caractéristiques de la maladie

Sur la période concernée,

Pour les patients ayant été transférés de l'AAC vers l'AAP sur la période précédente (n= 6 patients exposés) :

- Pour ces 6 patients, les caractéristiques basales ont été présentées lors du précédent rapport et ne sont pas rappelées dans le présent rapport.

-Pour les patients directement initiés en AAP de la population exposée (n=19) :

- Le cholangiocarcinome avait été diagnostiqué, en médiane, depuis 18.6 mois
- A la visite d'initiation, 94.7% avaient un cholangiocarcinome intra-hépatique et 84.2% au stade métastatique. La localisation des métastases était principalement hépatique (94.7% des patients). Tous les patients avaient une mutation IDH1 R132. Une comorbidité significative était présente chez 10.5 % des patients.
- 21.1% des patients avaient reçu un traitement adjuvant par capécitabine.
- 94.7% des patients avaient reçu 2 lignes de traitement antérieur systémique.
- Le protocole de traitement de 2^{ème} ligne le plus fréquemment reçu a été le FOLFOX (42.1% des patients).
- Le PS-ECOG était le plus fréquemment à 0 (21.1% des patients) ou à 1 (78.9% des patients). Tous les patients ont eu un intervalle QTc $\leq$ 450 msec. En ce qui concerne les traitements concomitants par inhibiteurs puissants ou modérés ou par inducteurs puissants du CYP3A4, un patient en recevait. Concernant les traitements concomitants connus pour allonger l'intervalle QT, 5.3% des patients en recevaient et l'ECG a été réalisé concomitamment à la prise du traitement.
- Au total l'ensemble des femmes étaient ménopausées.

Sur la période cumulée,

Pour les patients ayant été transférés de l'AAC vers l'AAP sur la période précédente (n= 25 patients exposés) :

- L'ancienneté du diagnostic (durée médiane) à l'inclusion était de 19.7 mois.
- A la visite d'initiation, 72.0% des patients avaient un cholangiocarcinome au stade métastatique et 8.0% des patients avaient un stade localement avancé (la donnée était manquante pour 20.0% des patients). La localisation des métastases était principalement hépatique (60.0% des patients).
- 20.0% des patients avaient reçu un traitement adjuvant par capécitabine (donnée manquante pour 12.0% des patients).
- 84.0% des patients avaient reçu 2 lignes de traitement antérieur systémique. Les protocoles de traitement de 2^{ème} ligne les plus fréquemment reçus ont été le FOLFOX, le FOLFIRI et le GEMOX (16.0% des patients chacun).
- Le PS-ECOG était le plus fréquemment à 0 (32.0% des patients) ou à 1 (48.0% des patients ; données manquantes pour 20% des patients). Tous les patients avaient un intervalle QTc à l'inclusion $\leq$ 480 msec (intervalle QTc en vigueur à cette date dans le PUT-SP de l'AAC). En ce qui concerne les traitements

concomitants par inhibiteurs puissants ou modérés ou par inducteurs puissants du CYP3A4, 76.0% des patients n'en recevaient pas, 4.0% des patients recevaient un inhibiteur modéré et les données étaient manquantes pour 20.0% des patients. Concernant les traitements concomitants connus pour allonger l'intervalle QT, 76.0% des patients n'en recevaient pas, 4.0% des patients en recevaient et ont eu un ECG concomitamment à la prise de ces traitements et la donnée était manquante chez 20.0% des patients.

- Au total, 76.2% des femmes étaient ménopausées et une (4.8%) n'était pas ménopausée (données manquantes pour 19.0% des patients).

Pour les patients directement initiés en AAP (n=21 patients exposés) :

- L'ancienneté du diagnostic (durée médiane) à l'inclusion était de 16.9 mois
- A la visite d'initiation, 95.2% des patients avaient un cholangiocarcinome intra-hépatique et 85.7% étaient au stade métastatique. La localisation des métastases était principalement hépatique (90.5% des patients). Tous les patients avaient une mutation IDH1 R132. Une comorbidité significative était présente chez 9.5% des patients.
- 19% des patients avaient reçu un traitement adjuvant par capécitabine.
- 95.2% des patients avaient reçu 2 lignes de traitement antérieur systémique.
- Le protocole de traitement de 2^{ème} ligne le plus fréquemment reçu a été le FOLFOX (42.9% des patients).
- Le PS-ECOG était le plus fréquemment à 0 (28.6% des patients) ou à 1 (71.4% des patients). Tous les patients ont eu un intervalle QTc $\leq$ 450 msec. En ce qui concerne les traitements concomitants par inhibiteurs puissants ou modérés ou par inducteurs puissants du CYP3A4, aucun patient n'en recevait. En ce qui concerne les traitements concomitants connus pour allonger l'intervalle QT, un patient en recevait.
- Au total, 76.2% des femmes étaient ménopausées et une (4.8%) n'était pas ménopausée (données manquantes pour 19.0% des patients).

Caractéristiques des prescripteurs

Sur la période concernée, un total de 79 prescripteurs a sollicité l'octroi d'au moins une AAP auprès de LLS

Parmi les prescripteurs, 7,6% d'entre eux étaient des gastro-entérologues, 16,5% des hépato-gastroentérologues (HGE), 1,3% des praticiens titulaires d'un DESC en Cancérologie, 16,5% des oncologues digestifs, 1,3% des gastro-entérologues et hépatologie, 2,5% des onco-hépatologues, 32,9% des oncologues médicaux, 20,3% des oncologues, et 1,3% des oncologues radiothérapeutes.

Au total, 30,4% des prescripteurs exerçaient en centre hospitalier universitaire (CHU), 19,0% en centre hospitalier général (CHG), 19,0% en centre de lutte contre le cancer (CLCC), 30,4% en établissement privé. La structure d'exercice était manquante pour 1,3%.

Sur la période cumulée, un total de 144 prescripteurs a sollicité l'octroi d'au moins une AAP auprès de LLS.

Parmi les prescripteurs, 7,0% d'entre eux étaient des gastro-entérologues, 12,3% des oncologues digestifs, 19,3% des HGE, 3,5% des onco-hépatologues, 29,8% des oncologues médicaux, 23,7% des oncologues, 0,9% des praticiens titulaires d'un DESC en Cancérologie, 0,9% des hépato-gastro-entérologues spécialisés dans le traitement médical des cancers, 0,9% des gastro-hépatologue traitant médicalement les cancers et 1,8% des oncologues radiothérapeutes.

Au total, 30,7% des prescripteurs exerçaient en centre hospitalier universitaire (CHU), 18,4% en centre hospitalier général (CHG), 17,5% en centre de lutte contre le cancer (CLCC), 28,9% en établissement privé. La structure d'exercice était manquante pour 4,4%.

b. Conditions d'utilisation du médicament

Les données afférentes aux conditions d'utilisation du médicament sont présentées:

- Pour la période concernée du 16/08/2023 au 15/08/2024 sur les 25 patients de la population exposée à ivosidenib dans le cadre de l'AAP (19 patients directement initiés en AAP et 6 patients ayant été transférés de l'AAC vers l'AAP sur la période précédente). Il est à noter que les pourcentages sont calculés sur le nombre de patients exposés (n=25) et non sur le nombre de patients effectivement évalués à la visite de suivi. La période concernée étant relativement courte, il est à rappeler que 15 patients ont eu une 1^{ère} visite de suivi et seuls 15, 11, 3, 2 et 1 patients ont eu respectivement une 2^{ème}, 3^{ème}, 4^{ème}, 6^{ème} et 7^{ème} visite de suivi

- Pour la période cumulée du 15/12/2022 au 15/08/2024 sur les 46 patients de la population exposée à ivosidenib dans le cadre de l'AAP (21 patients directement initiés en AAP et 25 patients ayant été transférés de l'AAC vers l'AAP sur la période précédente).

Sur la période concernée, 24.0% des patients ont reçu au moins un traitement concomitant dans le cadre de l'AAP. Aucun patient n'a reçu un traitement concomitant contre-indiqué ou nécessitant des actions lorsqu'il est co-administré avec ivosidenib.

L'utilisation d'une méthode de contraception efficace a été déclarée pour 8% des hommes (ayant des partenaires en âge de procréer) exposés au traitement à la 2^{ème} visite de suivi, pour 4% des hommes exposés lors de la 3^{ème} visite. Au total, la non-utilisation d'une méthode de contraception efficace a été déclarée pour 1 patient à la 1^{ère} visite et 4 patients à la 2^{ème} visite. Les données étaient manquantes chez 4% des hommes exposés au traitement à la 1^{ère} visite et 16% des hommes à la 2^{ème} visite.

Sur la période cumulée, 41.3% des patients ont reçu au moins un traitement concomitant dans le cadre de l'AAP.

Au total, 1 patient a reçu un traitement concomitant contre-indiqué ou nécessitant des actions lorsqu'il est administré avec ivosidenib (verapamil).

L'utilisation d'une méthode de contraception efficace a été déclarée pour 13% des patients exposés au traitement à la 1^{ère} visite de suivi (43.5% de données manquantes), pour 4,3% des patients lors de la 2nde visite (34,8% de données manquantes), 2,6% des patients lors de la 3^{ème} visite (23,9% de données manquantes), 2,2% des patients lors de la 4^{ème} visite (8,7% de données manquantes) et aucun patient lors de la 5^{ème} visite (4,3% donnée manquante), aucun patient lors de la 6^{ème} visite (4,3% donnée manquante), aucun patient lors de la 7^{ème} visite de suivi (2,2 % donnée manquante). La non-utilisation d'une méthode de contraception efficace a été déclarée pour 17.4% des patients à la 1^{ère} visite de suivi.

c. Données d'efficacité

Sur la période concernée, l'analyse planifiée sur la survie globale n'a pas été réalisée car seulement 2 patients exposés sont décédés pendant la période concernée de l'AAP.

Sur la période cumulée, l'analyse planifiée sur la survie globale n'a pas été réalisée car seulement 2 patients exposés sont décédés pendant la période cumulée de l'AAP.

d. Données de qualité de vie

L'interprétation des données de qualité de vie doit être réalisée avec précaution compte-tenu du faible nombre de patients analysés, de la courte durée d'évaluation de la qualité de vie, du fait que les patients ayant été transférés de l'AAC vers l'AAP remplissent un 1^{er} questionnaire de qualité de vie lors de la 1^{ère} visite de suivi qui induit le transfert de l'AAC vers l'AAP (pas

de recueil de qualité de vie dans le PUT-SP de l'AAC) et du fait que les patients ont pu compléter le 1^{er} questionnaire de qualité de vie après la 1^{ère} prise d'Ivosidenib.

Sur la période concernée, 11 patients ont rempli un 1^{er} questionnaire de qualité de vie, 6 patients un 2^{ème} questionnaire, 6 patients un 3^{ème} questionnaire, et 3 patients un 4^{ème} questionnaire.

Au total, 7 patients ont pu être évalués sur la période de suivi de l'AAP. La qualité de vie globale a diminué au cours du suivi avec une détérioration (≤ -10) observée pour 1 patient, a augmenté pour 3 patients au cours du suivi et s'est maintenue ($-10 < x \leq 0$) observée pour 3 patients.

Sur la période cumulée, 20 patients ont rempli un 1^{er} questionnaire de qualité de vie, 10 patients un 2^{ème} questionnaire, 7 patients un 3^{ème} questionnaire, 4 patients un 4^{ème} questionnaire et 1 patient un 5^{ème} questionnaire.

Au total, 9 patients ont pu être évalués sur la période de suivi de l'AAP. La qualité de vie globale a diminué au cours du suivi avec une détérioration (≤ -10) pour 2 patients, s'est améliorée pour 3 patients et s'est maintenue ($-10 < x \leq 0$) pour 4 patients.

e. Données nationales de pharmacovigilance

Durant la période concernée par ce rapport (16/082023-15/08/2024)

10 Effets Indésirables ou Situations Particulières (EI/SP) appartenant à 5 cas (3 cas initiaux et 1 cas de suivi) ont été collectés en France par le laboratoire. Parmi ceux-ci, 3 EI (2 cas) ont été évalués comme graves et 7 EI (3 cas) ont été évalués comme non graves. Aucun des 2 cas de suivi n'a été évalué comme grave.

Parmi ces 10 EIs, 6 étaient attendus (dont 2 graves) et 4 inattendus (dont 1 grave).

L'EI inattendu grave était : un cas d'endométriose (MedRA PT: Endométriose, SOC : Affections des organes de reproduction et du sein).

Les 3 EI inattendus non-graves incluaient (par PT) : 1 cas de photophobie, 1 cas d'interaction médicamenteuse et 1 cas de trouble de l'équilibre.

Sur la période concernée, aucun cas n'a eu d'issue fatale.

Par ailleurs, 8 cas graves incluant 11 EI émanant de la France ont été identifiés/téléchargés d'Eudravigilance (par PT) : 1 cas d'Agranulocytose, 1 cas d'insuffisance cardiaque, 1 cas d'hypothyroïdie, 1 cas de condition aggravée, 1 cas d'accident vasculaire cérébral ischémique, 1 cas de pneumonie organisée (EI graves et inattendus) et 1 cas de neutropénie, 1 cas de diarrhée, 1 cas de paresthésie, 1 cas de prurit et 1 cas de rash maculo-papuleux (EI graves et attendus). Aucun de ces événements n'a eu d'issue fatale.

1 EI a conduit à une diminution de dose du traitement (Thrombocytopénie).

1 EI on conduit à une interruption temporaire du traitement : (Thrombocytopénie)

Aucun EI n'a entraîné l'arrêt définitif du traitement.

Une seule situation particulière « Interaction médicamenteuse » a été rapportée sur la période. Aucun cas d'exposition pendant la grossesse ou l'allaitement n'a été signalé en France au cours de la période analysée dans le rapport.

L'analyse des données de pharmacovigilance collectés par le laboratoire et des cas des autorités réglementaires en France, concernant période analysée dans ce rapport n'a pas mis en évidence de nouveau signal de sécurité pour TIBSOVO.

Par ailleurs, l'analyse des données de pharmacovigilance internationale et des cas des autorités réglementaires internationales, au cours de la période analysée n'a pas mis en évidence de nouveau signal de sécurité pour TIBSOVO.

Durant la période cumulée (15/12/2022-15/08/2024)

40 Effets Indésirables ou Situations Particulières (EI/SP) appartenant à 23 cas ont été collectés en France par le laboratoire. Parmi ceux-ci, 18 EI (9 cas) ont été évalués comme graves et 22 EI (14 cas) ont été évalués comme non graves.

Parmi ces 40 EIs, 19 étaient attendus (dont 7 graves) et 21 inattendus (dont 11 graves).

Les 11 EI inattendus graves incluaient (par PT) : 3 cas de progression de la maladie, 3 cas de produit thérapeutique inefficace, 1 cas d'inflammation, 1 cas de douleur osseuse, 1 cas d'endométriose, 1 cas d'embolie pulmonaire et 1 cas de phlébite.

Les 10 EI inattendus non-graves incluaient (par PT) : 1 cas de photophobie, 3 cas de produit thérapeutique inefficace, 1 cas d'herpès oral, 1 cas d'utilisation non-conforme au document de référence, 2 cas de problème d'utilisation du produit, 1 cas de trouble de l'équilibre et 1 cas d'interaction médicamenteuse.

Sur la période, 3 cas (6 EI) ont eu une issue fatale (par PT) : 3 cas de Progression de la maladie/Produit thérapeutique inefficace. Par ailleurs, il y a eu 1 cas (2 EI) avec mise en jeu du pronostic vital (par PT) : Phlébite/Embolie pulmonaire.

Par ailleurs, 10 cas graves incluant 13 EI émanant de la France ont été identifiés/téléchargés d'Eudravigilance (par PT) : 1 cas d'anémie, 1 cas de neutropénie, 1 cas de Diarrhée, 1 cas de Paresthésie, 1 cas de prurit, 1 cas de rash maculo-papuleux et un cas d'éruption cutanée toxique (EI grave et attendu) et 1 cas d'agranulocytose, 1 d'insuffisance cardiaque, 1 cas d'hypothyroïdie, 1 cas de condition aggravée, 1 cas d'accident vasculaire cérébral ischémique et 1 cas de pneumonie organisée, (grave et inattendu). Aucun de ces événements n'a eu d'issue fatale.

1 EI a conduit à une diminution de dose du traitement (Thrombocytopénie).

1 EI a conduit à une interruption temporaire du traitement : (Thrombocytopénie)

Aucun EI n'a entraîné l'arrêt définitif du traitement.

Aucun cas d'exposition pendant la grossesse ou l'allaitement n'a été signalé en France au cours de la période cumulée. Par ailleurs, 7 situations particulières ont été rapportées sur la période, 3 Produit thérapeutique inefficace, 1 interaction médicamenteuse, 1 utilisation non conforme au document de référence et 2 problèmes d'utilisation du produit.

L'analyse des données de pharmacovigilance nationale et des cas des autorités réglementaires en France, concernant période cumulée analysée dans ce rapport n'a pas mis en évidence de nouveau signal de sécurité pour TIBSOVO.

Par ailleurs, l'analyse des données de pharmacovigilance internationale et des cas des autorités réglementaires internationales, au cours de la période cumulée analysée, n'a pas mis en évidence de nouveau signal de sécurité pour TIBSOVO.

3- Conclusion

L'analyse des données sécurité n'a pas mis en évidence de nouveau signal de sécurité et n'a pas conduit à modifier le profil de tolérance connu de TIBSOVO (ivosidenib) et est conforme à l'information de sécurité de référence de TIBSOVO en vigueur.

Les risques identifiés suivants restent importants : syndrome de différenciation (uniquement pour les indications relatives aux hémopathies malignes) et allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (pour toutes les indications). Les risques potentiels suivants restent importants : toxicité embryo-fœtale.

Il n'y a pas eu de nouveaux risques potentiels importants ou identifiés au cours de la période de référence. Tous les événements continueront d'être étroitement surveillés dans le cadre des études cliniques et du processus de détection des signaux.

L'évaluation globale des bénéfices et des risques du TIBSOVO/ivosidenib reste favorable et inchangée sur la base des données de sécurité présentées dans ce rapport, et aucune action/modification pour des raisons de sécurité n'est requise en ce qui concerne le PUT-RD.