
Résumé de rapport de synthèse Autorisation d'Accès Précoce

TIBSOVO 250 mg, comprimé pelliculé
(ivosidenib)

Rapport n°2 - Période du 28/12/2023 au 27/12/2024

1- Introduction

Le 27/04/2023, 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 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 ». L'AAP dans cette indication a été mise en place le 15/06/2023 et renouvelée le 06/06/2024 par décision implicite de la HAS dans les mêmes conditions que celles prévues par l'autorisation délivrée par la décision n°2023.0170 du 27 avril 2023.

Cette AAP a fait suite à des autorisations d'accès compassionnel (AAC) « très précoce », depuis le 17 février 2022, dans l'indication : « Traitement en association avec l'azacitidine des patients atteints de LAM avec une mutation IDH1 en première ligne avec un risque infectieux majeur ou un risque de neutropénie fébrile les rendant inéligibles aux autres alternatives disponibles ».

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 (à noter, la date de commercialisation a été avancée au 27/07/2023 pour pallier un risque de rupture du conditionnement spécifique mis à disposition dans le cadre de l'AAP). 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.

Le présent rapport est le 2nd rapport périodique de synthèse couvrant la période du 28/12/2023 au 27/12/2024. Ce rapport correspond à la 2nde demande de renouvellement de l'AAP.

2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Sur la période concernée du 28/12/2023 au 27/12/2024,

- Une demande d'AAP a été faite auprès de Les Laboratoires Servier pour 222 patients.
 - 222 patients ont été inclus dans l'AAP (i.e. patients pour lesquels l'AAP a été accordée par Les Laboratoires Servier) : 213 patients ont été initiés directement en AAP et 9 patients ont été transférés de l'AAC vers l'AAP (1 patient a été transféré de l'AAC vers l'AAP pendant la période concernée par ce rapport et 8 patients ont été initiés en AAP sur la période antérieure mais ont eu un nouveau suivi sur la période concernée).
 - 58 patients ont été exposés à Ivosidenib (i.e., patients pour lesquels le traitement a été administré selon les informations collectées [au moins une 1^{ère} fiche de suivi] sur la plateforme) : 49 patients initiés directement en AAP et 9 patients transférés de l'AAC vers l'AAP (1 patient a été transféré de l'AAC vers l'AAP pendant la période concernée par ce rapport et 8 patients ont été initiés en AAP sur la période antérieure mais ayant eu un nouveau suivi la période concernée).
 - Au total, 1 patient qui ne respectait pas l'ensemble des critères d'éligibilité a été inclus dans l'AAP.
-
- **Pour les patients ayant été transférés de l'AAC vers l'AAP sur la période précédente ou sur la période concernée (n=9 patients exposés dans l'AAP) :**
 - La durée médiane d'exposition au traitement était de 18.5 mois. La durée médiane de prise du traitement était similaire à la durée médiane d'exposition au traitement (18.5 mois) indiquant que les durées des interruptions de traitement, le cas échéant, ont été courtes.
 - La posologie initiale d'ivosidenib était de 500 mg pour 88.9 % des patients et de 250 mg pour 11.1 % des patients. La posologie d'ivosidenib à la dernière prise était de 500 mg pour 100 % des patients.
 - Au total, 2 patients ont arrêté définitivement le traitement en raison d'une progression de la maladie.
-
- **Pour les patients directement initiés en AAP (n= 49 patients exposés) :**
 - La durée médiane d'exposition au traitement était de 9.4 mois. La durée médiane de prise du traitement était similaire à la durée médiane d'exposition au traitement (9.2 mois) indiquant que les durées des interruptions de traitement ont été courtes.
 - La posologie initiale d'ivosidenib était de 500 mg pour 69.4 % des patients et de 250 mg pour 30.6 % des patients. La posologie d'ivosidenib à la dernière prise était de 500 mg pour 67.3 % des patients et de 250 mg pour 32.7 % des patients.
 - Au total, 6 patients (12.2%) ont arrêté définitivement le traitement en raison de décès pour 2 patients (33.3 %), progression de la maladie (16.7 %), décision du patient (16.7 %), autre raison (16.7 %) et une donnée était manquante (16.7 %).

Sur la période cumulée du 15/06/2023 au 27/12/2024,

- Une demande d'AAP a été faite auprès de Les Laboratoires Servier pour 257 patients.
- 257 patients ont été inclus dans l'AAP (i.e. patients pour lesquels l'AAP a été accordée par Les Laboratoires Servier). 217 patients ont été initiés directement en AAP et 40 patients ont été transférés de l'AAC vers l'AAP.
- 91 patients ont été exposés à Ivosidenib (i.e. patients pour lesquels le traitement a été administré selon les informations collectées [au moins une 1^{ère} fiche de suivi] sur la plateforme) : 51 patients initiés directement en AAP et 40 patients ont été transférés de l'AAC vers l'AAP.
- Au total, 3 patients n'ont pas été inclus dans l'AAP car ces patients n'étaient pas éligibles à l'AAP (1 non éligible sans raison exacte précisée, 1 non muté IDH1 et un pas en première ligne).
- 2 patients sont décédés pendant l'AAP. Dans 100% des cas le décès était dû à une progression de la maladie.
- Au total, 1 patient qui ne respectait pas l'ensemble des critères d'éligibilité a été inclus dans l'AAP.

Pour les patients ayant été transférés de l'AAC vers l'AAP lors de la période précédente (n= 40 patients exposés dans l'AAP)

- La durée médiane d'exposition au traitement était de 18.5 mois. La durée médiane de prise du traitement était similaire à la durée médiane d'exposition au traitement (18.5 mois) indiquant que les durées des interruptions de traitement, le cas échéant, ont été courtes.
- La posologie initiale d'ivosidenib était de 500 mg pour 87.5 % des patients et de 250 mg pour 12.5 % des patients. La posologie d'ivosidenib à la dernière prise était de 500 mg pour 90.0 % des patients et de 250 mg pour 10.0 % des patients.
- Au total, 2 patients ont arrêté définitivement le traitement en raison d'une progression de la maladie.

Pour les patients directement initiés en AAP (n=51 patients exposés)

- La durée médiane d'exposition au traitement était de 10.3 mois. La durée médiane de prise du traitement était similaire à la durée médiane d'exposition au traitement (10.2 mois) indiquant que les durées des interruptions de traitement ont été courtes.
- La posologie initiale d'ivosidenib était de 500 mg pour 70.6 % des patients et de 250 mg pour 29.4 % des patients. La posologie d'ivosidenib à la dernière prise était de 500 mg pour 68.6 % des patients et de 250 mg pour 31.4 % des patients.
- Au total, 6 patients (12.2%) ont arrêté définitivement le traitement en raison de décès pour 2 patients (33.3 %), progression de la maladie (16.7 %), décision du patient (16.7 %), autre raison (16.7 %) et une donnée était manquante (16.7 %).

Caractéristiques générales des patients

Sur la période concernée,

Pour les patients ayant été transférés de l'AAC vers l'AAP sur la période concernée (n=1 patient exposé dans l'AAP).

Le patient ayant été transféré de l'AAC vers l'AAP était un homme âgé de 76 ans.

Pour les patients directement initiés en AAP (n=49 patients exposés).

Les patients exposés (n=49) étaient en médiane âgés de 77.0 ans (minimum : 47.0 ans et maximum : 93.0 ans) et étaient des femmes pour 59.2 % d'entre eux

Sur la période cumulée,

Pour les patients ayant été transférés de l'AAC vers l'AAP sur la période précédente ou sur la période concernée (n=40 patients exposés dans l'AAP).

Les 40 patients ayant été transférés de l'AAC vers l'AAP étaient en médiane âgés de 77,5 ans (minimum : 60.0 ans et maximum : 87.0 ans) et étaient des femmes pour 42.5 % d'entre eux

Pour les patients directement initiés en AAP (n=51 patients exposés).

Les patients exposés (n=51) étaient en médiane âgés de 77.0 ans (minimum : 74.0 ans et maximum : 81.0 ans) et étaient des femmes pour 56.9 % d'entre eux.

Caractéristiques de la maladie

Sur la période concernée,

Pour les patients ayant été transférés de l'AAC vers l'AAP sur la période concernée (n=1 patient exposé dans l'AAP) :

- L'ancienneté du diagnostic à l'inclusion était de 1,7 mois
- Le PS-ECOG était de 1. Il a eu un intervalle QTc <450 msec. En ce qui concerne les traitements concomitants il n'avait pas d'inhibiteurs puissants ou modérés ou par inducteurs puissants du CYP3A4. Concernant les traitements concomitants connus pour allonger l'intervalle QT, le patient a bien été exposé à ce type de traitement, mais un ECG a été effectué avec la prise du traitement concerné.

Pour les patients directement initiés en AAP de la population exposée (n=49 patients exposés) :

- L'ancienneté du diagnostic (durée médiane) à l'inclusion était de 0.5 mois (minimum : 0.0 mois et maximum : 31.8 mois).
- Le PS-ECOG était le plus fréquemment à 0 chez 20.4 % des patients, à 1 (69.4 % des patients) ou ≥ 2 chez 10.2% des patients. 48 (98 %) patients ont eu un intervalle QTc < 450 msec. En ce qui concerne les traitements concomitants par inhibiteurs puissants ou modérés ou par inducteurs puissants du CYP3A4 ; 13 (26.5%) des patients ont reçu un inhibiteur puissant du CYP3A4. 6 (12.2%) patients ont reçu des traitements concomitants connus pour allonger l'intervalle QT.
- Au total, 96,6 % des femmes étaient ménopausées. Une seule femme était non-ménopausée et a effectué un test de grossesse.

Sur la période cumulée,

Pour les patients ayant été transférés de l'AAC vers l'AAP sur la période précédente ou sur la période concernée (n=40 patients exposés dans l'AAP),

- L'ancienneté du diagnostic (durée médiane) à l'inclusion était de 0.6 mois (minimum : 0.0 mois et maximum : 2.3 mois ; la donnée était manquante pour 3 patients).
- Le PS-ECOG était le plus fréquemment à 0 (25.0 % des patients), 1 (45.0 % des patients), 2 (25.0 % des patients) ou 3 (5.0 % des patients). Au total, 37.5 % des patients ont eu un intervalle QTc ≤ 480 msec et 52.5% des patients ont eu un intervalle QTc < 450 msec (données manquantes pour 10.0 % des patients ; le critère d'éligibilité basé sur l'intervalle QTc est passé de 480 msec à 450 msec au cours de l'AAC). En ce qui concerne les traitements concomitants par inhibiteurs puissants ou modérés ou par inducteurs puissants du CYP3A4, 90.0 % des patients n'en recevaient pas, 10.0 % des patients recevaient un inhibiteur puissant. Concernant les traitements

concomitants connus pour allonger l'intervalle QT, 85.0 % des patients n'en recevaient pas (15.0 % des patients en recevaient et ont eu un ECG concomitamment à la prise de ces traitements).

- Toutes les femmes étaient ménopausées.

Pour les patients directement initiés en AAP (n=51 patients exposés dans l'AAP),

- L'ancienneté du diagnostic (durée médiane) à l'inclusion était de 0.5 mois (minimum : 0.0 mois et maximum : 31.8 mois).
- Le PS-ECOG était le plus fréquemment à 0 chez (23.5 %) des patients, à 1 (66.7 % des patients) ou ≥ 2 (9.8 % des patients). 50 (98 %) patients ont eu un intervalle QTc ≤ 450 msec. En ce qui concerne les traitements concomitants par inhibiteurs puissants ou modérés ou par inducteurs puissants du CYP3A4 ; 13 (25.5 %) des patients ont reçu un inhibiteur puissant du CYP3A4. 6 (11.8%) patients ont reçu des traitements concomitants connus pour allonger l'intervalle QT et ont eu un ECG concomitamment à la prise de ces traitements.
- Au total, 96,6 % des femmes étaient ménopausées. Une seule femme était non-ménopausée et a effectué un test de grossesse.

Caractéristiques des prescripteurs

Sur la période concernée, un total de 145 prescripteurs a sollicité l'octroi d'au moins une AAP auprès de Les Laboratoires Servier.

La spécialité des prescripteurs est manquante dans la plateforme pour 1 prescripteur (0,7 %). Pour les prescripteurs ayant une spécialité renseignée (n= 144, 99,3 %), 0,7 % étaient des oncologues médicaux, 3,4 % des onco-hématologues, 85,5 % des hématologues, 9,7 % avaient une autre spécialité.

Au total, 52,4 % des prescripteurs exerçaient en centre hospitalier universitaire (CHU), 32,4 % en centre hospitalier général (CHG), 7,6 % en centre de lutte contre le cancer (CLCC), 6,9 % en établissement privé. La structure d'exercice était manquante pour 0,7 %.

Sur la période cumulée, un total de 166 prescripteurs a sollicité l'octroi d'au moins une AAP auprès de Les Laboratoires Servier.

La spécialité des prescripteurs est manquante dans la plateforme pour 6 prescripteurs (3,6 %). Pour les prescripteurs ayant une spécialité renseignée (n= 160, 96,4 %), 1,8 % étaient des oncologues médicaux, 4,2 % des onco-hématologues, 79,5 % des hématologues et 10,9 % avaient une autre spécialité.

Au total, 47,6 % des prescripteurs exerçaient en centre hospitalier universitaire (CHU), 32,5 % en centre hospitalier général (CHG), 9,6 % en centre de lutte contre le cancer (CLCC), 6,6 % en établissement privé. La structure d'exercice était manquante pour 3,6 %.

b. Conditions d'utilisation du médicament

Concernant les données afférentes aux conditions d'utilisation du médicament :

Sur la période concernée du 28/12/2023 au 27/12/2024, sur les 58 patients de la population exposée à ivosidenib dans le cadre de l'AAP : 9 patients ayant été transférés de l'AAC vers l'AAP (1 transféré de l'AAC vers l'AAP sur la période concernée, 8 transférés de l'AAC vers l'AAP sur la période précédente) et 49 patients directement initiés en AAP.

Sur la période cumulée du 15/06/2023 au 27/12/2024, sur les 91 patients de la population exposée à ivosidenib dans le cadre de l'AAP : 40 patients ayant été transférés de l'AAC vers l'AAP et 51 patients directement initiés en AAP.

Sur la période concernée, 51.7 % des patients ont reçu au moins un traitement concomitant dans le cadre de l'AAP.

- 11 patients (19.0 %) ont reçu un inhibiteur modéré ou puissant du CYP3A4.
- 3 patients avaient reçu un traitement connu pour allonger l'intervalle QT et effectué un ECG avec la prise de ce traitement au cours de la 1ère visite, contre 5 à la 2ème, 2 à la 3ème, 2 à la 4ème visite de suivi, 1 à la 5ème visite de suivi (pas de donnée manquante).
- 41 patients ont eu un ECG normal à la 1ère visite de suivi, 28 à la 2ème, 27 à la 3ème, 11 à la 4ème visite de suivi, 5 à la 5ème visite de suivi, 2 à la 6ème visite de suivi, 1 à la 7ème visite de suivi et 1 à la 8ème visite de suivi. 1 patient a eu un ECG anormal à la 1ère visite de suivi, 1 patient à la 2ème, 1 à la 3ème, et aucun aux visites suivantes (seulement des données manquantes à la 1ère et la 2ème visite chez 2 patients).

Sur la période cumulée, 64.8 % des patients ont reçu au moins un traitement concomitant dans le cadre de l'AAP.

- 13 patients (14,3 %) ont reçu un inhibiteur modéré ou puissant du CYP3A4.
- 6 patients avaient reçu un traitement connu pour allonger l'intervalle QT et effectué un ECG avec la prise de ce traitement au cours de la 1ère visite, contre 6 à la 2ème, 7 à la 3ème, 2 à la 4ème visite de suivi, 1 à la 5ème visite de suivi (pas de donnée manquante).
- 87 patients ont eu un ECG normal à la 1ère visite de suivi, 50 à la 2ème, 38 à la 3ème, 13 à la 4ème visite de suivi, 5 à la 5ème visite de suivi, 2 à la 6ème visite de suivi, 1 à la 7ème visite de suivi et 1 à la 8ème visite de suivi. 1 patient a eu un ECG anormal à la 1ère visite de suivi, 3 patients à la 2ème, 1 à la 3ème, et aucun aux visites suivantes (seulement des données manquantes à la 1ère visite chez 2 patients).

c. Données d'efficacité : survie globale

Sur la période concernée du 28/12/2023 au 27/12/2024,

En raison du nombre limité de décès (2) sur la période, l'analyse planifiée de survie globale n'a pas été effectuée.

Sur la période cumulée du 15/06/2023 au 27/12/2024,

En raison du nombre limité de décès (2) sur la période, l'analyse planifiée de survie globale n'a pas été effectuée.

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 1er questionnaire de qualité de vie lors de la 1ère 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 1er questionnaire de qualité de vie après la 1ère prise d'Ivosidenib.

Sur la période concernée, 24 patients ont rempli un 1er questionnaire de qualité de vie, 15 patients ont rempli un 2ème questionnaire, 14 patients a rempli un 3ème questionnaire, 10 patients a rempli un 4ème questionnaire, 3 patients a rempli un 5ème questionnaire, 1 patient a rempli un 6ème, 7ème et 8ème questionnaire,

Au total, 17 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 4 patients, une absence de détérioration ($-10 < x \leq 0$) observée pour 4 patients et une amélioration (>0) observée pour 9 patients.

Sur la période cumulée, 34 patients ont rempli un 1er questionnaire de qualité de vie, 20 patients ont rempli un 2ème questionnaire, 17 patients ont rempli un 3ème questionnaire, 13 patients ont rempli un 4ème questionnaire, 6 patients ont rempli un 5ème questionnaire, 4 patients ont rempli un 6ème questionnaire, 3 patients ont rempli un 7ème questionnaire, 2 patients ont rempli un 8ème questionnaire et 1 patient a rempli un 9ème, 10ème, 11ème et 12ème questionnaire.

Au total, 21 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 6 patients, une absence de détérioration ($-10 < x \leq 0$) observée pour 6 patients et une amélioration chez 9 patients.

e. Données nationales de pharmacovigilance

Durant la période concernée par ce rapport

Cas collectés par le laboratoire

Aucun Effet Indésirable (EI) ou Situation Particulière n'a été collecté en France par le laboratoire.

Cas des Autorités Réglementaires

Seize (16) cas (15 initiaux, 1 Follow-up) dont 13 graves, incluant 25 EI (18 graves, 7 non graves) émanant de la France ont été identifiés/téléchargés d'Eudravigilance. Les 18 EI graves par PT étaient : 1 cas d'agranulocytose (inattendu), 2 cas de neutropénie (attendu), 1 cas d'Anémie (attendu), 1 cas d'insuffisance cardiaque (inattendu), 1 cas de thyroïdite (inattendu), 1 cas de diarrhée (attendu), 1 cas de pancréatite (inattendu), 1 cas d'allongement du QT à l'ECG (attendu), 1 cas de syndrome de différenciation (attendu), 1 cas d'accident vasculaire cérébral ischémique (inattendu), 1 cas de paresthésie (attendu), 1 cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë (inattendu), 1 cas de dermatose Neutrophile (inattendu), 1 cas de prurit (attendu), 1 cas de Pyodermie gangreneuse (inattendu) et 1 cas de Rash maculo-papulaire (attendu) et 1 cas de pneumonie organisée (inattendu, follow up d'un cas décrit dans le précédent rapport). Aucun de ces EI n'a eu d'issue fatale.

Un (1) EI a conduit à une diminution de dose du traitement : Agranulocytose

Un (1) EI ont conduit à une interruption temporaire du traitement : Prolongement du QT à l'ECG.

Onze (11) EI ont entraîné l'arrêt définitif du traitement : Pyodermie gangreneuse, Syndrome de différenciation, syndrome de détresse respiratoire aiguë, diarrhée, rash maculo-papulaire, paresthésie, prurit, neutropénie, anémie, thrombocytopénie, dermatose neutrophile, pneumonie organisée.

Aucune situation particulière en particulier aucun cas d'exposition pendant la grossesse ou l'allaitement n'a été signalé en France au cours de la période concernée.

Sur la période concernée par ce rapport, l'analyse des cas issus des autorités réglementaires en France n'a pas mis en évidence de nouveau signal de sécurité pour TIBSOVO.

Par ailleurs, l'analyse, sur la période concernée par ce rapport, des données de pharmacovigilance internationales collectés par le laboratoire et des cas issus des autorités

réglementaires internationales n'a pas mis en évidence de nouveau signal de sécurité pour TIBSOVO.

Durant la période cumulée

Cas collectés par le laboratoire

Seize (16) cas incluant 28 EI/SP ont été collectés en France par le laboratoire. Parmi ceux-ci, 11 EI (6 cas) ont été évalués comme graves et 17 EI (10 cas) ont été évalués comme non graves.

Parmi ces 28 EI, 12 étaient attendus (dont 3 graves) et 16 inattendus (dont 8 graves).

Les 8 EI inattendus graves incluaient (par PT) : 3 cas de progression de la maladie, 3 cas de produit thérapeutique inefficace, 1 cas d'inflammation et 1 cas d'endométriose.

Les 8 inattendus non-graves incluaient (par PT) : 1 cas de photophobie, 3 cas de produit thérapeutique inefficace, 1 cas d'interaction médicamenteuse, 1 cas d'herpès oral, 1 cas d'utilisation non-conforme au document de référence, 1 cas de problème d'utilisation du produit, et 1 cas de trouble de l'équilibre.

Sur la période cumulée, 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.

Cas des Autorités Réglementaires

Par ailleurs, 20 cas (17 graves et 3 non graves) incluant 30 EI (23 graves et 7 non graves) émanant de la France ont été téléchargés d'Eudravigilance. Parmi les 23 EI graves (par PT) il y avait : 1 cas d'agranulocytose (inattendu), 2 cas d'anémie (attendu), 2 cas de neutropénie (attendu), 2 cas d'insuffisance cardiaque (inattendu), 1 cas d'hypothyroïdie (inattendu), 1 cas de thyroïdite (inattendu), 1 cas de diarrhée (attendu), 1 cas de pancréatite (inattendu), 1 cas de condition aggravée (inattendu), 1 cas de prolongement du QT à l'ECG (attendu), 1 cas de syndrome de différenciation (attendu), 1 cas d'accident vasculaire cérébral ischémique (inattendu), 1 cas de paresthésie (attendu), 1 cas de syndrome de détresse respiratoire aigu (inattendu), 1 cas de pneumonie organisée (inattendu), 1 cas de dermatose neutrophilique (inattendu), 1 cas de prurit (attendu), 1 cas de Pyoderma gangrenosum ((inattendu), 1 cas de rash maculo-papuleux (attendu) et 1 cas d'éruption cutanée toxique (attendu). Aucun de ces EI n'a eu d'issue fatale.

Aucun cas d'exposition pendant la grossesse ou l'allaitement n'a été signalé en France au cours de la période cumulée. Six (6) situations particulières ont été rapportées sur la période par le laboratoire : 3 Produit thérapeutique inefficace, 1 interaction médicamenteuse, 1 utilisation non conforme au document de référence et 1 problème d'utilisation du produit.

Sur la période cumulée, l'analyse des données de pharmacovigilance nationales collectée par le laboratoire et des cas issus des autorités réglementaires n'a pas mis en évidence de nouveau signal de sécurité pour TIBSOVO.

Par ailleurs, l'analyse, sur la période cumulée, des données de pharmacovigilance internationales collectés par le laboratoire et des cas issus des autorités réglementaires internationales n'a pas mis en évidence de nouveau signal de sécurité pour TIBSOVO.

3- Conclusion

L'analyse des données de 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 en vigueur.

Les risques identifiés importants restent les suivants : 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 importants restent les suivants : toxicité embryo-fœtale.

Il n'y a pas eu de nouveaux risques importants potentiels 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 n'est requise en ce qui concerne le PUT-RD.