
Résumé de rapport de synthèse Autorisation d'Accès Précoce

TIBSOVO 250 mg, comprimé pelliculé
(ivosidenib)

Rapport n°1 - Période du 15/12/2022 au 15/08/2023

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.

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

- Sur la période concernée du 15/12/2022 au 15/08/2023, une demande d'AAP a été faite auprès de Les Laboratoires Servier pour 60 patients.
- 54 patients ont été inclus dans l'AAP (i.e., patients pour lesquels l'AAP a été accordée par Les Laboratoires Servier).
- 29 patients ont été initiés directement en AAP et 25 patients ont été transférés de l'AAC vers l'AAP.
- 30 patients ont été exposés à Ivosidenib (i.e., patients pour lesquels le traitement a été administré selon les informations disponibles dans eMAP) : 5 patients initiés directement en AAP et 25 patients ayant été transférés de l'AAC vers l'AAP.
- L'ensemble des patients inclus a rempli l'ensemble des critères d'éligibilité de l'AAP.
- **Sur la période concernée, pour les patients ayant été transférés de l'AAC vers l'AAP (n=25 patients exposés dans l'AAP) :**
 - o la durée médiane d'exposition au traitement était de 6 mois et la durée médiane de prise du traitement était similaire à la durée médiane d'exposition au traitement (6 mois) indiquant que les durées des interruptions de traitement, le cas échéant, ont été courtes
 - o une interruption de traitement a été observée chez 4% 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 72% des patients et de 250 mg pour 8% des patients. La donnée était manquante pour 5 patients (20%). La posologie d'Ivosidenib n'a pas été modifiée pour 75% des patients (statut manquant pour 5 patients)
 - o en ce qui concerne l'arrêt définitif du traitement, il a concerné 16% des patients.
- **Pour les patients directement initiés en AAP (n=5 patients exposés) :**
 - o la durée médiane d'exposition au traitement pour les 5 patients exposés directement initiés en AAP était de 2.6 mois et la durée médiane de prise du traitement était similaire à la durée médiane d'exposition au traitement (2.6 mois) indiquant que les durées des interruptions de traitement, le cas échéant, ont été courtes
 - o aucune interruption de traitement n'a été observée
 - 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 80% des patients et de 250 mg pour 20% des patients. La posologie d'Ivosidenib n'a pas été modifiée pour 80% des patients
 - o 2 patients (40%) 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 (n=25 patients exposés dans l'AAP).

- Les patients inclus ont un âge moyen de 62.5 ans (médiane 64 ans, âge min 53 ans, âge max 73 ans) et sont en majorité des femmes (84%).

Pour les patients directement initiés en AAP (n=5 patients exposés).

- Les patients inclus ont un âge moyen de 73,6 ans (médiane 71 ans, âge min 67 ans, âge max 82 ans) et étaient toutes des femmes.

Caractéristiques de la maladie

Sur la période concernée, pour les patients ayant été transférés de l'AAC vers l'AAP (n=25 patients exposés dans l'AAP) :

- L'ancienneté du diagnostic (durée médiane) à l'inclusion était de 19.7 mois (minimum : 5.8 mois et maximum : 84.5 mois ; la donnée était manquante pour 8 patients).
- A la visite d'initiation, 72% des patients avaient un stade métastatique et 8% des patients avaient un stade localement avancé (la donnée était manquante pour 20% des patients). La localisation des métastases était le foie (60% des patients), les ganglions lymphatiques (36% des patients), le poumon (16% des patients), les os (12% des patients) et une autre localisation (44% des patients).
- Au total, 20.0% des patients avaient reçu un traitement adjuvant par capécitabine (donnée manquante pour 12% des patients).
- Au total, le nombre de lignes de traitement antérieur systémique reçu était de 2 lignes (84% des patients), 3 lignes (8% des patients), plus de 3 lignes (4% des patients) et la donnée était manquante pour 4% des patients. Le protocole de traitement de 1ère ligne reçu le plus fréquemment reçu a été le CISGEM (60% des patients) suivi par le GEMOX (16% des patients) ; celui de 2ème ligne le plus fréquemment reçu a été le FOLFOX, le FOLFIRI et le GEMOX (16% des patients pour chacun). En 3ème ligne les patients ont été le plus fréquemment traités par FOLFIRI ou FOLFOX (4% des patients pour chacun).
- Le PS-ECOG était le plus fréquemment à 0 (32% des patients) ou à 1 (48% des patients ; données manquantes pour 20% des patients). 68% des patients ont eu un intervalle QTc $\leq$ 480 msec (données manquantes pour 32% des patients). En ce qui concerne les traitements concomitants par inhibiteurs puissants ou modérés ou par inducteurs puissants du CYP3A4, 76% des patients n'en recevaient pas, 4% des patients recevaient un inhibiteur modéré et les données étaient manquantes pour 20% des patients. Concernant les traitements concomitants connus pour allonger l'intervalle QT, 76% des patients n'en recevaient pas (4% des patients en recevaient et ont eu un ECG concomitamment à la prise de ces traitements et la donnée était manquante chez 20% des patients).
- Au total, 76.2% des femmes étaient ménopausées et une (4.8%) n'était pas ménopausée (données manquantes pour 19% des patients). Le test de grossesse pour les femmes en âge de procréer n'a pas été réalisé pour une patiente (20%) et était négatif pour 80% des patientes. Une méthode de contraception efficace a été mise en place pour 80% des patients (données manquantes pour 20% des patients).

Pour les patients directement initiés en AAP de la population exposée :

- L'ancienneté du diagnostic (durée médiane) à l'inclusion était de 18.6 mois (minimum : 11.5 mois et maximum : 28.5 mois)
- A la visite d'initiation, 100% des patients inclus dans l'AAP avaient un cholangiocarcinome intra-hépatique au stade métastatique. La localisation des métastases était le foie (80% des patients), le poumon (20% des patients), les ganglions lymphatiques (20% des patients) et une autre localisation (40% des patients). Tous les patients avaient une mutation IDH1 R132. Une comorbidité significative était présente chez 20% des patients.
- Au total, 20% des patients avaient reçu un traitement adjuvant par capécitabine.
- Au total, le nombre de lignes de traitement antérieur systémique reçu était de 2 lignes (100% des patients).
- Le protocole de traitement de 2ème ligne le plus fréquemment reçu a été le FOLFOX (40% des patients).
- Le PS-ECOG était le plus fréquemment à 0 (40% des patients) ou à 1 (60% des patients). Tous les patients ont eu un intervalle QTc $\leq$ 480 msec. En ce qui concerne les traitements concomitants par inhibiteurs puissants ou modérés ou

par inducteurs puissants du CYP3A4 ou les traitements concomitants connus pour allonger l'intervalle QT, aucun patient n'en recevait.

Au total, 100% des femmes étaient ménopausées.

Caractéristiques des prescripteurs

Sur la période concernée, un total de 51 prescripteurs a sollicité l'octroi d'au moins une AAP auprès de Les Laboratoires Servier.

La spécialité des prescripteurs est manquante dans l'application eMAP pour 6 prescripteurs (11.8%). Pour les prescripteurs ayant une spécialité renseignée (n=45, 88.2%), 5.9% d'entre eux étaient des gastro-entérologues, 15.7% des oncologues digestifs, 11.8% des hépato-gastro-entérologues, 2% des onco-hépatologues, 23.5% des oncologues médicaux, 23.5% des oncologues, 2% des hépato-gastro-entérologues spécialisés dans le traitement médical des cancers, 2% des hépato-gastro oncologues et 2% des oncologues radiothérapeutes.

Au total, 37.3% des prescripteurs exerçaient en Centre Hospitalier Universitaire (CHU), 15.7% en Centre Hospitalier Général (CHG), 13.7% en Centre de Lutte Contre le Cancer (CLCC), 23.5% en établissement privé. La structure d'exercice était manquante pour 9.8%.

b. Conditions d'utilisation du médicament

Les données afférentes aux conditions d'utilisation du médicament sont présentées sur les 30 patients de la population exposée à Ivosidenib dans le cadre de l'AAP (25 patients ayant été transférés de l'AAC vers l'AAP et 5 patients directement initiés en AAP).

Sur la période concernée, 53.3% des patients ont reçu au moins un traitement concomitant dans le cadre de l'AAP.

Au cours de la période concernée de l'AAP, 1 patient (3.3%) a reçu un inhibiteur modéré du CYP3A4 nécessitant une adaptation de la posologie journalière.

Sur la période concernée, l'utilisation d'une méthode de contraception efficace a été déclarée pour 30% des patientes exposées au traitement à la 1ère visite de suivi (43.3% de données manquantes), pour 10% des patientes lors de la 2nde visite de suivi (26.7% de données manquantes), 6.7% des patientes lors de la 3ème visite de suivi (6.7% de données manquantes), 3.3% des patientes lors de la 4ème visite de suivi (aucune donnée manquante) et aucune patiente lors de la 5ème visite de suivi (1 donnée manquante).

Sur la période concernée, 30 patients ont eu un ECG normal à la 1ère visite de suivi, 10 à la 2ème, 3 à la 3ème, 1 à la 4ème et 1 à la 5ème visite de suivi. Un patient n'a pas eu un ECG normal à la 3ème visite de suivi et la donnée était manquante pour 1 patient à la 2ème visite de suivi.

Aucun patient n'a reçu un traitement connu pour allonger l'intervalle QT au cours de l'AAP (la donnée était manquante pour un patient à la 2ème visite de suivi).

c. Données d'efficacité

L'analyse planifiée sur la survie globale n'a pas été réalisée car aucun patient n'est décédé pendant la période concernée de l'AAP.

d. Données de qualité de vie

Sur la période concernée, 9 patients ont rempli un 1er questionnaire de qualité de vie, 4 patients ont rempli un 2ème questionnaire, 1 patient a rempli un 3ème questionnaire, 1 patient a rempli un 4ème questionnaire et un 1 patient a rempli un 5ème questionnaire.

Au total, 3 patients ont pu être évalués en termes d'évolution de la qualité de vie au travers de l'item qualité de vie globale 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 2 patients et une absence de détérioration ($-10 < x \leq 0$) observée pour 1 patient.

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.

e. Données nationales de pharmacovigilance

L'analyse des effets indésirables a été réalisée sur la période considérée du 15/12/2022 au 15/08/2023 en prenant en compte l'ensemble des EI qu'ils aient été rapportés dans le cadre de l'AAC (en cours jusqu'au 01/08/2023) ou des AAP en cours et ce, quelle que soit l'indication de prescription.

Durant la période concernée par ce rapport, 31 Effets Indésirables ou Situations Particulières (EI/SP) appartenant à 20 cas ont été collectés en France par le laboratoire. Parmi ceux-ci, 15 EI (7 cas) ont été évalués comme graves et 16 EI (13 cas) ont été évalués comme non graves.

Parmi ces 31 Els, 15 était attendus (dont 7 graves) et 16 inattendus (dont 8 graves).

Les 8 EI inattendus graves incluaient (par PT, MedDRA Preferred Term) : 3 cas de Progression de la maladie, 3 cas de Produit thérapeutique inefficace, 1 cas d'Inflammation, et 1 cas de Douleur osseuse.

Les 8 EI inattendus non-graves incluaient (par PT) : 1 cas de Photophobie, 3 cas de Produit thérapeutique inefficace, 1 cas d'Herpès buccal, 1 cas d'Administration de produit contre-indiqué, 1 cas d'Utilisation non conforme au document de référence et 1 cas de Problème d'utilisation du produit.

Sur la période, 4 cas (7 EI) ont eu une issue fatale (par PT) : 3 cas de Progression de la maladie/Produit thérapeutique inefficace et un cas de Progression de la maladie. Par ailleurs, il y a eu 1 cas (2 EI) avec mise en jeu du pronostic vital (par PT) : Phlébite/Embolie pulmonaire.

Par ailleurs, 2 cas graves (non fatals) incluant 2 EI émanant de la France ont été identifiés/téléchargés d'Eudravigilance (par PT) : 1 cas d'Anémie (EI grave et attendu) et 1 cas d'Eruption cutanée toxique (grave et inattendu). Aucun de ces événements n'a eu d'issue fatale.

7 EI ont conduit à une diminution de dose du traitement (Neutropénie, Asthénie, Prolongement de l'intervalle Qtc, 2 cas de Syndrome de différenciation et 2 cas de Neuropathie périphérique).

8 EI ont conduit à une interruption temporaire du traitement : Inflammation/Insuffisance respiratoire et phlébite/Embolie pulmonaire, 2 cas de Syndrome de différenciation et 2 cas de Neuropathie périphérique

9 EI ont entraîné l'arrêt définitif du traitement ; 4 cas de Progression de la maladie (dont 1 évalué comme non relié à Ivosidenib), 1 cas Phlébite/Embolie pulmonaire et 3 cas de Manque d'efficacité du traitement.

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. Par ailleurs, 9 situations particulières ont été rapportées durant la période (PT) : 1 cas d'Administration de produit contre-indiqué, 1 cas d'Utilisation non conforme au document de référence, 1 cas de Problème d'utilisation du produit, et 6 cas de Produit thérapeutique inefficace (dont 3 graves).

L'analyse des données de pharmacovigilance nationale 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.

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'IRS 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 n'est requise en ce qui concerne le PUT-RD.