

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

ivosidenib

TIBSOVO 250 mg,

comprimé pelliculé

Première évaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 20 septembre 2023

→ LAM
→ Adulte

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans l'indication suivante « en association avec l'azacitidine, pour le traitement des patients adultes atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée avec une mutation IDH1 R132, non éligibles à la chimiothérapie d'induction standard »

Place dans la stratégie thérapeutique	Compte tenu de la démonstration d'un bénéfice cliniquement pertinent par rapport à l'azacitidine en monothérapie en termes de survie globale, la Commission de la transparence considère que TIBSOVO (ivosidenib) en association à l'azacitidine est un traitement de 1^{ère} ligne chez les patients adultes atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée avec une mutation IDH1 R132, non éligibles à une chimiothérapie d'induction standard. Compte tenu de l'absence de données comparatives, la place de l'association ivosidenib et azacitidine vis-à-vis de l'association vénétoclax et azacitidine ne peut être déterminée.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Un progrès thérapeutique par rapport à l'azacitidine en monothérapie. Compte tenu : – de la démonstration d'une supériorité TIBSOVO (ivosidenib) en association à l'azacitidine par rapport à l'azacitidine seule dans une étude randomisée en double aveugle, en termes de : – taux de réponse complète (critère de jugement secondaire hiérarchisé) : OR = 4,76, (IC95% = [2,15 ; 10,50], p < 0,0001) ; – 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 ; – du profil global de tolérance semblable à l'azacitidine seul et d'une moindre proportion d'événements indésirables graves par rapport l'azacitidine seul ; – du besoin à disposer de traitement améliorant la survie globale et la qualité de vie chez les patients adultes atteints de LAM nouvellement diagnostiquée et non éligibles à une chimiothérapie d'induction standard ; et malgré : – l'absence de conclusion possible sur le critère de jugement principal de l'étude (la survie sans événement) causée par des biais méthodologiques ; – l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie compte tenu du caractère exploratoire de l'analyse ; – du risque de syndrome de différenciation et de la nécessité d'une surveillance par ECG en raison du risque d'allongement de l'intervalle QT ; – l'absence de comparaison directe versus l'association vénétoclax et l'azacitidine mais jugée acceptable au regard du développement concomitant de TIBSOVO (ivosidenib) et VENCLYXTO (vénétoclax) ; la Commission considère que TIBSOVO 250 mg (ivosidenib), comprimé pelliculé apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à l'azacitidine en monothérapie, dans le traitement des patients adultes atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée avec une mutation IDH1 R132, non éligibles à une chimiothérapie d'induction standard.
Population cible	La population cible est estimée à environ 250 patients par an.
Demande de données et Recommandations particulières	Sans objet

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	7
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 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	21
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	22
5.3 Service Médical Rendu	22
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	23
5.5 Population cible	24
5.6 Autres recommandations de la Commission	24

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 – Septembre 2023

1. Contexte

Cadre procédural de l'avis	Inscription
DCI (ATC) Présentations concernées*	ivosidenib (L01XX62) TIBSOVO 250 mg, comprimé pelliculé – 1 flacon polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 60 comprimés (CIP : 34009 302 715 9 9)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	LES LABORATOIRES SERVIER
Indication concernée par l'évaluation	– Indication sollicitée par le laboratoire : « en association avec l'azacitidine, pour le traitement des patients adultes atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée avec une mutation IDH1 R132, non éligibles à la chimiothérapie d'induction standard ¹ » Code ORPHA : 519
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 04/05/2023 Date des rectificatifs et teneur : sans objet PGR européen : version 1, 17/02/2023
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier en France	Liste I Médicament orphelin : – Indication cholangiocarcinome (CCA) : 27/02/2023 – Indication leucémie aiguë myéloïde (LAM) : 23/03/2023 ATU nominative : – LAM IDH1 muté en rechute ou réfractaire (R/R) : mai 2017 – CCA IDH1 muté R/R : février 2020 puis transition vers l'autorisation d'accès compassionnel (AAC) le 01/07/2021 Autres indications en AAC : Gliome de bas grade IDH1 muté précédemment traité (décembre 2021), LAM IDH1 muté en première ligne en association à l'azacitidine chez le patient non éligible à la chimiothérapie intensive et ne pouvant recevoir les alternatives disponibles en raison d'un risque infectieux majeur ou de neutropénie fébrile (Février 2022), Syndrome myélodysplasique IDH1 muté réfractaire ou en rechute (Novembre 2022) Autorisations d'accès précoce (AAP) : – Traitement en monothérapie des patients adultes atteints de cholangiocarcinome avancé non résécable ou métastatique avec une mutation de l'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) - octroyée le 15/12/2022 – Traitement en association avec l'azacitidine des patients ayant une leucémie aiguë myéloïde nouvellement diagnostiquée avec mutation

¹ Les termes « chimiothérapie d'induction standard » et « chimiothérapie d'induction intensive » sont synonymes. Le terme de chimiothérapie d'induction standard a été retenu par l'EMA afin d'homogénéiser le libellé d'indication avec celui des autres procédures d'enregistrement européennes centralisées en cours.

	IDH1 R132, non éligibles à la chimiothérapie intensive et aux alternatives disponibles - octroyée le 27/04/2023 Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) - Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Posologie dans l'indication évaluée	« La dose recommandée d'ivosidenib est de 500mg (2 comprimés de 250mg) administrés par voie orale une fois par jour. Ivosidenib doit être débuté 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 pendant un minimum de 6 cycles ». 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	« Ivosidenib est un inhibiteur de la forme mutée de l'enzyme IDH1. L'enzyme IDH1 mutée convertit l'alpha-cétoglutarate (α-CG) en 2-hydroxyglutarate (2-HG) qui bloque la différenciation cellulaire et favorise la tumorigenèse dans les tumeurs malignes hématologiques et non hématologiques. Le mécanisme d'action d'ivosidenib au-delà de sa capacité à réduire le 2-HG et à restaurer la différenciation cellulaire n'est pas complètement élucidé dans toutes les indications. »
Information au niveau international*	Pour les États-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 ≥ 75 years old, or who have comorbidities that preclude use of intensive induction chemotherapy ». L'indication est superposable.
Autres indications de l'AMM	TIBSOVO (ivosidenib) est également indiqué dans le traitement du cholangiocarcinome (cf. RCP pour le libellé d'indication de l'AMM).
Rappel des évaluations précédentes	Autorisation initiale d'accès précoce pré-AMM par le collège de la HAS, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, le 27/04/2023 ² dans l'indication suivante : « 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 », le périmètre de cette autorisation est plus restreint que celui de l'AMM.
Evaluation par la Commission	Calendrier d'évaluation – Date d'examen : 6 septembre 2023. – Date d'adoption : 20 septembre 2023 Contributions de parties prenantes : Non Expertise externe : Non

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

² HAS. 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. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-04/ivosidenib_servier_aap_decision_et_aviscat_ap169.pdf

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée^{3,4,5}

Les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) représentent environ 25 % des leucémies de l'adulte⁶. 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 de l'International Consensus Classification (ICC) retient comme seuil diagnostique l'infiltration de la moelle osseuse par plus de 10 % de blastes non lymphoïdes⁷.

Les LAM sont des maladies rares dont l'incidence en Europe est estimée entre 5 à 8 cas pour 100 000 personnes adultes. Cette incidence augmente avec l'âge, l'âge médian au diagnostic étant de 71 ans⁸. En France, l'incidence de la LAM a été estimée à 3 428 nouveaux cas en 2018⁹.

Dans une étude datant de 2017, il est estimé que 6 à 10% des personnes atteintes de LAM ont une mutation IDH1¹⁰.

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)^{11,12}. Les symptômes sont généralement non spécifiques et incluent notamment fatigue, malaise, pâleur, hémorragies, infections, fièvre¹³. 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 extramédullaires (sang, peau, système nerveux central...) ¹⁴.

La LAM est un cancer agressif, avec un taux de survie à 5 ans de 19 %¹⁵. 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.

³ Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Partie 2 - Hémopathies malignes, p 57- 61

⁴ M.F. Fey, C. Buske Acute myeloblastic leukaemias in adult patients : ESMO Clinical Practice Guidelines Ann Oncol 2013; 24:138-143

⁵ Leucémies aiguës myéloïdes de l'adulte (LAM). SFH 2009

⁶ 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

⁷ Arber DA, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood. 2022 Sep 15;140(11):1200-1228. doi: 10.1182/blood.2022015850. PMID: 35767897; PMCID: PMC9479031.

⁸ 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

⁹ 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-despublications/Synthese-Estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaineentre-1990-et-2018>

¹⁰ 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]

¹¹ De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. 'Acute myeloid leukemia : a comprehensive review and 2016 update'. Blood Cancer J. 2016 Jul 1;6(7):e441

¹² Sekeres MA, Keng M. Acute myeloid leukemia. Cleveland Clinic Center for Continuing Education. 2014

¹³ American Cancer Society (2018) Signs and symptoms of acute myeloid leukemia (AML).

¹⁴ 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.

¹⁵ 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

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 2020¹⁶, 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 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 promyélocytaire¹⁷.

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 médicaments ont l'AMM dans le traitement de la LAM chez les patients adultes **non éligibles à une chimiothérapie d'induction standard** VENCLYXTO (vénétoclax)¹⁸ et DAURISMO (glasdegib)¹⁹.

Les recommandations NCCN 2023²⁰ préconisent préférentiellement chez les patients qui ne sont pas éligibles à une chimiothérapie d'induction intensive et :

- en l'absence de mutation IDH1: un traitement à base de vénétoclax associé à l'azacitidine en premier lieu ou à 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
- avec une mutation FT3 : vénétoclax associé à l'azacitidine ou à la décitabine

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.

¹⁶ 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.

¹⁷ 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

¹⁸ 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).

¹⁹ 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 ».

²⁰ NCCN, Acute Myeloid Leukemia, In: National Comprehensive Cancer Network; Version 3. Avril 2023.

Selon les recommandations ELN 2022²¹ 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 intensive 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				
VENCLYXTO (vé- nétoclax) <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'indica- tion)	SMR important en as- sociation à l'azacitidine et insuffisant en asso- ciation des autres agents hypométhyl- lants Pas d'ISP	ASMR III par rap- port à l'azaciti- dine en monothérapie.
VIDAZA (azaciti- dine) <i>Celgene</i> + génériques (Ac- cord, Betapharm, Mylan, Zentiva)	LAM avec 20-30% de blastes et dys- plasie de lignées multiples, selon la classification de l'OMS.	29/04/2009 (Inscription)	SMR Important	ASMR II par rap- port à la prise en charge habituelle.
ARACYTINE (cytarabine) <i>Pfizer</i> + génériques (Accord, EG, Kabi, Sandoz)	LAM non hyperleucocytaire, identi- fiable 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-in- diquées, – risques liés à une aplasie prolon- gée estimés supérieurs aux béné- fices potentiels.	29/06/2016 (Renouvel- lement d'inscrip- tion)	SMR Important	ASMR III (attri- bué en 2006) dans la prise en charge thérapeu- tique de la LAM du sujet de plus de 60 ans ne pouvant recevoir une chimiothéra- pie 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. Cette spécialité est retenue comme un CCP dans le périmètre de l'évaluation sous réserve des conclusions de la Commission si une demande d'évaluation est sollicitée.

²¹ 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

Les traitements suivants ne sont pas considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

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 indication²². 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.

Il est à noter que, dans son avis du 7 mars 2018²³, 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 2021²⁴, la Commission a attribué au vénétoclax un SMR insuffisant **en association avec les agents hypométhylants autres que l'azacitidine** dans le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée et inéligibles à une chimiothérapie intensive.

➔ Traitements non-médicamenteux

Soins de support.

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'azacitidine, l'azacitidine en monothérapie et la cytarabine à faible dose. 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 TIBSOVO (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 (date de cut-off du 18/03/2021). A titre informatif, le laboratoire a déposé des résultats d'une analyse actualisée

²² 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

²³ 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/haute-authorite-sante/avis-commission-competence-therapeutique/avis-commission-competence-therapeutique-2018/07-03-2018-dacogen-decitabine)

²⁴ 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/haute-authorite-sante/avis-commission-competence-therapeutique/avis-commission-competence-therapeutique-2021/30-06-2021-venclyxto-venetoclax)

de la survie globale (date de cut-off : 30/06/2022), **cependant, aucun rapport d'étude (CSR) validé/signé n'a été associé à ces données, ainsi ces résultats ne seront pas présentés dans cet avis.**

- 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.
- Le laboratoire a également fourni des analyses de comparaison indirecte mettant en perspective l'efficacité d'ivosidenib en association à l'azacitidine avec celle des autres traitements de la LAM nouvellement diagnostiquée chez les patients non éligibles à la chimiothérapie intensive. Compte tenu des diverses limites méthodologiques limitant la fiabilité de ces analyses, les résultats de celle-ci ne seront pas présentés dans cet avis.

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 52mois).

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+ Australie, Israël, Japon, reste du monde), 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 était défini comme l'incapacité à avoir obtenu une réponse complète (RC)²⁵ à la semaine 24 ; dans ce cas l'événement est considéré avoir eu lieu le jour de la randomisation.
- La rechute était 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 risque alpha unilatéral 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 SSE chez les répondeurs de 14,6 mois et 19,2 mois.

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

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	Événement (type d'événement) /Censuré
RC à la semaine 24 puis rechute	Date de rechute	Événement (rechute)
RC à la semaine 24 puis décès (sans rechute)	Date du décès	Événement (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	Événement (échec du traitement sous traitement ≥ 24 semaines, sans RC)
Arrêt du traitement avant la semaine 24, sans RC à la semaine 24		Événement (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)²⁶ entre ivosidenib + azacitidine et placebo + azacitidine.

²⁵ 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

²⁶ Blastos de la moelle osseuse $< 5\%$ et pas de corps d'Auer, absence de maladie extramédullaire, PNN $\geq 1000/\mu L$, plaquettes $\geq 100,000/\mu L$, et indépendance des transfusions sanguines

2. La comparaison de la survie globale²⁷ entre ivosidenib + azacitidine et placebo + azacitidine.
3. La comparaison des taux de rémission complète + taux de rémission complète avec rémission hématologique partielle (RCh)²⁸ entre ivosidenib + azacitidine et placebo + azacitidine.
4. La comparaison du taux de réponse objectif (TRO)²⁹ 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 hiérarchique 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 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 RC + 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 méthodes 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.

²⁷ Délai entre la randomisation et la mort toute cause

²⁸ Réponse complète avec rémission partielle hématologique où PNN > 500/μL et plaquettes > 50,000/μL

²⁹ 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 : blastes 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 blastes à 5-25% ; et diminution du pourcentage des blastes d'au moins 50%.

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.

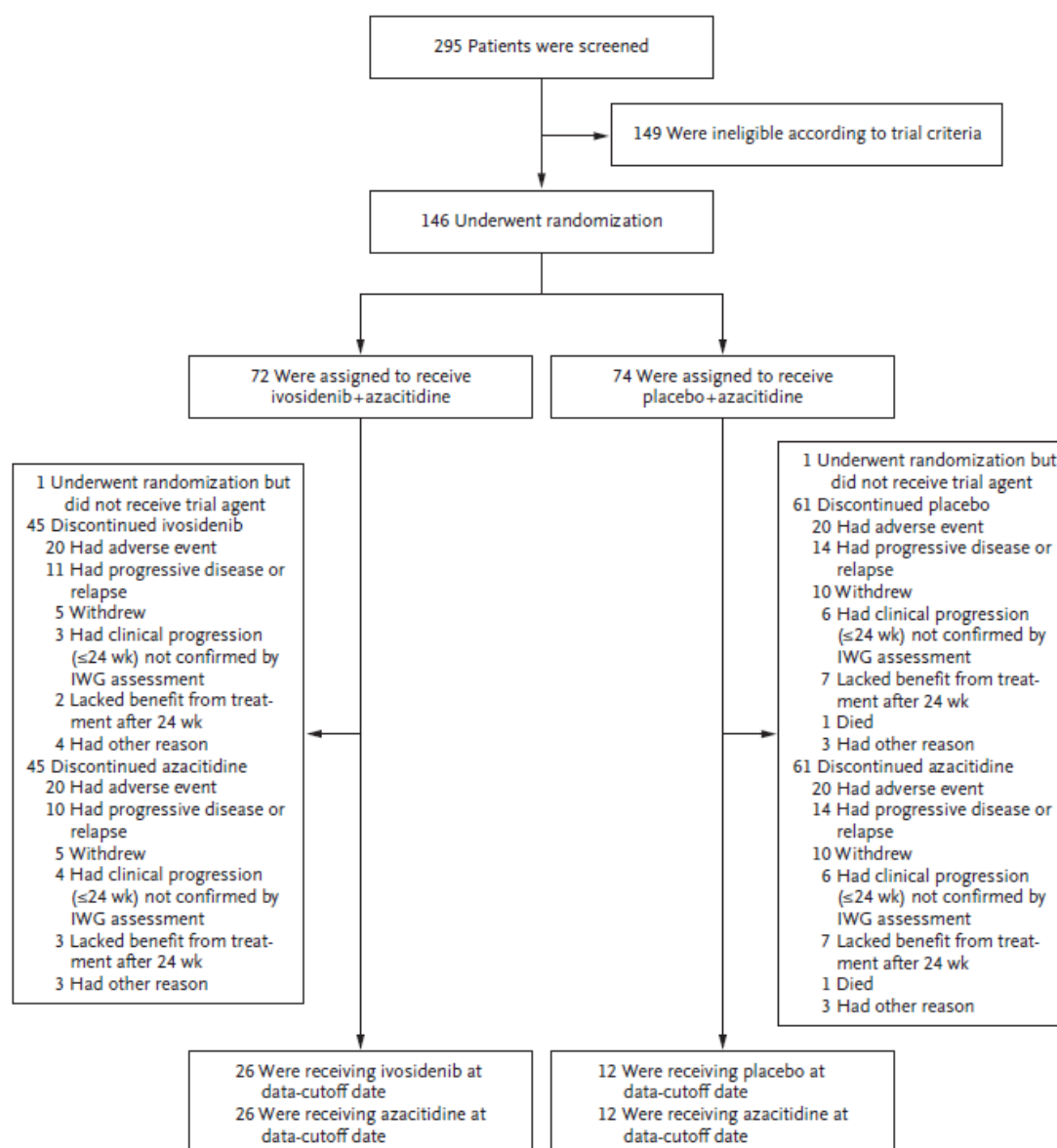


Figure 1 : Diagramme de flux de la population de l'étude AGILE

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 83,5 % des patients.

Le principal motif d'inéligibilité à la chimiothérapie d'induction était l'âge ≥ 75 ans (57 %), suivi par le stade ECOG 2 (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 77,4 % 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 ($\text{IC}_{95\%} = [5,2 ; 5,7]$) dans le groupe ivosidenib + azacitidine et de 3,0 mois ($\text{IC}_{95\%} = [1,9 ; 4,6]$) 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

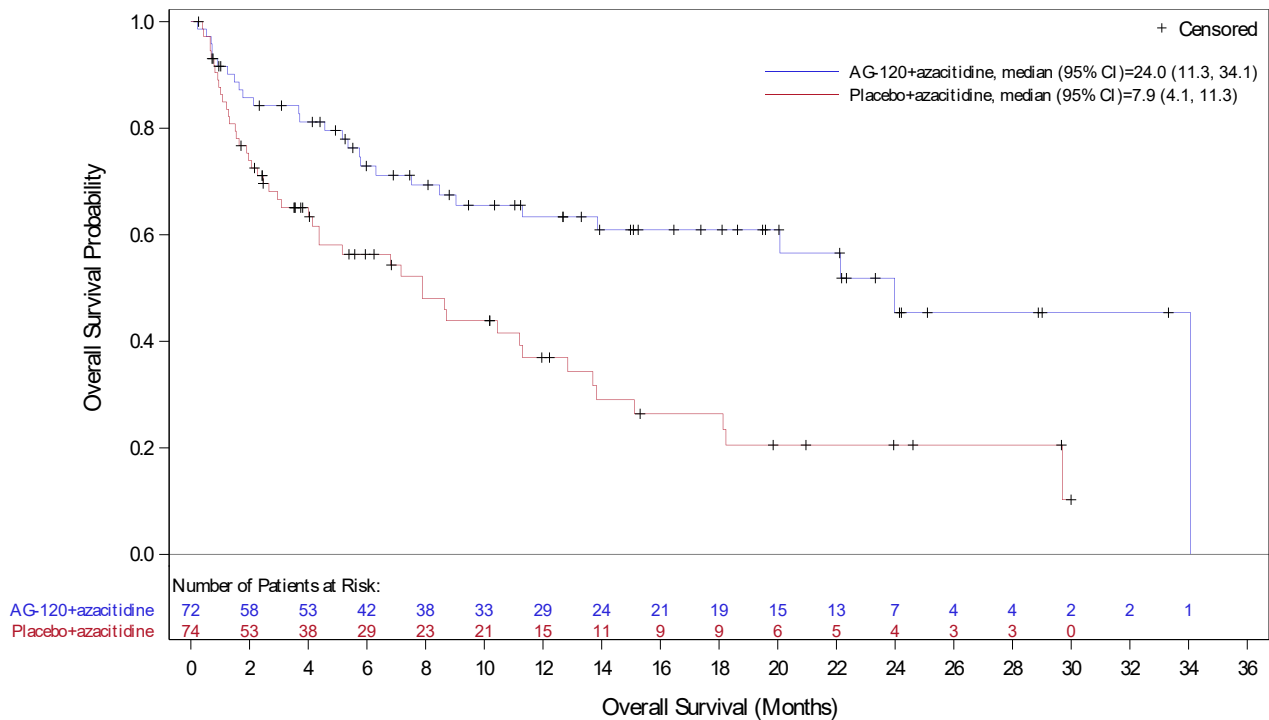


Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (population FAS – N = 146)

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

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

Événements 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 deux embolies pulmonaires, 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 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 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 différenciation (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 différenciation 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 différenciation 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 31/08/2023 48 patients ont bénéficié de l'accès précoce Ivosidenib LAM depuis la date de l'octroi.

3.5 Programme d'études

→ Dans l'indication évaluée

Études cliniques interventionnelles

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.	Deuxième trimestre 2026

Études en vie réelle

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Etude rétrospective LAM		
REAL-IDH	Objectif : Caractéristiques réelles des patients et de la maladie, schémas de traitement, résultats et sécurité des patients atteints de leucémie myéloïde aiguë en France.	Troisième trimestre 2023

→ Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Traitement de la LAM chez les patients éligibles à la chimiothérapie intensive		
HOVON150AML Etude indépendante réalisée par le groupe académique HOVON	Phase 3 : Comparative ivosidenib ou enasidenib vs placebo en association à un traitement d'induction & de consolidation suivi par un traitement de maintenance, multicentrique, double aveugle. Patients ayant une LAM ou un syndrome myélodysplasique avec excès de blastes, IDH1/2 mutée et éligibles à une chimiothérapie intensive.	Résultats de l'analyse principale : Mars 2026 (SSE) Mars 2028 (SG)

4. Discussion

Au total, TIBSOVO (ivosidenib) a démontré sa supériorité par rapport au placebo dans le cadre de son association à l'azacitidine (versus azacitidine seule + 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 de grades ≥ 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 grades ≥ 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 RCP (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'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 ;

Par ailleurs, le comparateur (azacitidine monothérapie + placebo) est acceptable dans la population d'intérêt, à la date d'inclusion des patients de l'étude compte- tenu d'un co-développement avec vénétoclax + azacitidine, mais n'est néanmoins pas le plus cliniquement pertinent au regard de la pratique actuelle.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance ayant montré un impact sur la morbi-mortalité de TIBSOVO (ivosidenib) en association à l'azacitidine versus l'azacitidine monothérapie avec toutefois, une absence de comparaison robuste versus vénétoclax + azacitidine, ce qui ne permet pas de quantifier cet impact au regard des alternatives disponibles. L'impact sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Compte tenu de la démonstration d'un bénéfice cliniquement pertinent par rapport à l'azacitidine en monothérapie en termes de survie globale, la Commission de la transparence considère que TIBSOVO (ivosidenib) en association à l'azacitidine est un traitement de 1^{ère} ligne chez les patients adultes atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée avec une mutation IDH1 R132, non éligibles à une chimiothérapie d'induction standard.

Compte tenu de l'absence de données comparatives, la place de l'association ivosidenib et azacitidine vis-à-vis de l'association vénétoclax et azacitidine ne peut être déterminée

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés. L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2 ;

A noter que VENCLYXTO (vénétoclax) a obtenu une AMM le 27/10/2020 : « en association avec un agent hypométhylant [...] pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée et inéligibles à une chimiothérapie intensive » n'était pas disponible à la date de réalisation de l'étude TIBSOVO (ivosidenib) en association à l'azacitidine [date de début d'inclusion : 19/03/2018], compte tenu d'un développement concomitant. Le choix doit notamment prendre en compte les données d'efficacité et de tolérance disponibles pour chaque médicament et du profil des patients.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ La leucémie aiguë myéloïde (LAM), en particulier chez les patients non éligibles à une chimiothérapie d'induction standard, est une maladie grave qui engage le pronostic vital à court terme.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables de TIBSOVO (ivosidenib) en association à l'azacitidine est important chez les patients adultes atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée avec une mutation IDH1 R132, non éligibles à une chimiothérapie d'induction standard.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention au regard des thérapies disponibles (cf. 2.2).

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de son incidence,
- du besoin médical considéré comme partiellement couvert,
- de la réponse partielle apportée par TIBSOVO (ivosidenib) en association à l'azacitidine, au besoin médical partiellement couvert en raison de la démonstration de sa supériorité par rapport l'azacitidine en monothérapie,
 - avec un impact sur la morbi-mortalité en raison de la démonstration de sa supériorité par rapport à l'azacitidine seule notamment en termes de survie globale,
 - mais sans impact démontré sur la qualité de vie (analyse exploratoire) et l'impact sur la morbi-mortalité est non quantifiable au regard des autres alternatives disponibles notamment l'association vénétoclax + azacitidine,
- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,

TIBSOVO (ivosidenib) en association à l'azacitidine n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TIBSOVO 250 mg (ivosidenib), comprimé pelliculé, est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de TIBSOVO 250 mg (ivosidenib), comprimé pelliculé, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM. Toutefois la Commission souligne la nécessité que l'acte de recherche de mutation IDH1 associé à TIBSOVO (ivosidenib) fasse l'objet d'une évaluation en vue de sa prise en charge.

→ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 100%**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration d'une supériorité TIBSOVO (ivosidenib) en association à l'azacitidine par rapport à l'azacitidine seule dans une étude randomisée en double aveugle, en termes de :
 - taux de réponse complète (critère de jugement secondaire hiérarchisé) : OR = 4,76, (IC95% = [2,15 ; 10,50], $p < 0,0001$) ;
 - 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 ;
- du profil global de tolérance semblable à l'azacitidine seul et d'une moindre proportion d'événements indésirables graves par rapport à l'azacitidine seul ;
- du besoin à disposer de traitement améliorant la survie globale et la qualité de vie chez les patients adultes atteints de LAM nouvellement diagnostiquée et non éligibles à une chimiothérapie d'induction standard ;

et malgré :

- l'absence de conclusion possible sur le critère de jugement principal de l'étude (la survie sans événement) causée par des biais méthodologiques ;
- l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie compte tenu du caractère exploratoire de l'analyse ;
- du risque de syndrome de différenciation et de la nécessité d'une surveillance par ECG en raison du risque d'allongement de l'intervalle QT ;
- l'absence de comparaison directe versus l'association vénétoclax et l'azacitidine mais jugée acceptable au regard du développement concomitant de TIBSOVO (ivosidenib) et VENCLYXTO (vénétoclax) ;

la Commission considère que TIBSOVO 250 mg (ivosidenib), comprimé pelliculé apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à l'azacitidine en monothérapie, dans le traitement des patients adultes atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée avec une mutation IDH1 R132, non éligibles à une chimiothérapie d'induction standard.

5.5 Population cible

La population cible de TIBSOVO (ivosidenib), en association à l'azacitidine, correspond aux patients adultes ayant une leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée avec une mutation IDH1 R132, qui ne sont pas éligibles pour recevoir une chimiothérapie d'induction standard.

En 2018, le nombre de nouveaux cas de LAM en France a été estimé à 3 428³⁰.

Dans une analyse descriptive de tous les patients adultes atteints d'une LAM nouvellement diagnostiquée et suivie au CHU de Toulouse, entre 2007 et 2019, environ 55% n'ont pas été traités par chimiothérapie intensive en 1ère ligne. Des résultats similaires ont été rapportés centres hospitaliers universitaires de Bordeaux et de Toulouse sur la période 2017-2021.

En considérant que cette proportion est similaire en France, le nombre de patients non éligibles à une chimiothérapie intensive est estimée à environ 1 886 patients par an.

Dans l'étude VIALE-A qui incluait 431 patients ayant une leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée chez des sujets adultes non éligibles à une chimiothérapie d'induction standard. Dans cette étude environ 10 % des patients avaient une mutation IDH1³¹. De plus, une analyse descriptive fournie par le laboratoire a estimé un taux de mutés IDH1 de 12,7 % entre 2018 et 2021.

La population cible est estimée à environ 250 patients par an.

5.6 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

³⁰ INCa – Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989 – 2018 : leucémies aiguës myéloïdes. Disponible en ligne : <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-1989-2018-leucemies-aigues-myeloides>

³¹ DiNardo CD et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2020 Aug 13;383(7):617-629. doi: 10.1056/NEJMoa2012971. PMID: 32786187.