

AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS

ivosidenib

## TIBSOVO 250 mg,

comprimé pelliculé

Extension d'indication

Adopté par la Commission de la transparence le 20 décembre 2023

→ Cancer des voies biliaires

→ Secteurs : Ville et Hôpital

## Synthèse de l'avis

**Avis favorable au remboursement uniquement dans le sous-groupe des patients adultes ayant un cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique avec une mutation IDH1 R132 qui ont progressé après au moins une ligne de traitement systémique et non éligibles à une chimiothérapie par FOLFOX.**

**Avis défavorable au remboursement dans les autres situations de l'AMM.**

<p><b>Place dans la stratégie thérapeutique</b></p>	<p>Considérant l'impossibilité de positionner TIBSOVO (ivosidenib) par rapport au protocole FOLFOX en 2e ligne en l'absence d'étude comparative directe entre ces deux traitements ou de comparaison indirecte robuste, la Commission considère que TIBSOVO (ivosidenib) en monothérapie est une option thérapeutique uniquement pour les patients adultes ayant un cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique avec une mutation IDH1 R132 qui ont progressé après au moins une ligne de traitement systémique et non éligibles à une chimiothérapie par FOLFOX.</p>
<p><b>Service médical rendu (SMR)</b></p>	<p><b>MODERE</b> dans le sous-groupe des patients adultes ayant un cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique avec une mutation IDH1 R132 qui ont progressé après au moins une ligne de traitement systémique et non éligibles à une chimiothérapie par FOLFOX.</p> <p><b>INSUFFISANT</b> dans les autres situations de l'AMM.</p>
<p><b>Intérêt de santé publique (ISP)</b></p>	<p>Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</p>
<p><b>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</b></p>	<p>→ <b>Dans le périmètre du remboursement :</b></p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– de la démonstration d'une supériorité de TIBSOVO (ivosidenib) par rapport au placebo en termes de survie sans progression (HR = 0,37 IC<sub>95%</sub> : [0,25 ; 0,54], p &lt;0,0001), avec une différence absolue sur les médianes de 1,3 mois dans une étude de phase III randomisée en double-aveugle ;</li> </ul> <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– ce gain jugé comme modeste sur ce critère et l'absence de gain démontré en survie globale ;</li> </ul>

- un profil de toxicité marqué des EI graves notés chez 35% des patients du groupe ivosidenib et de chez 23,7% des patients du placebo, et un risque d’allongement de l’espace QT ;
- l’absence d’amélioration démontrée sur la qualité de vie,
- l’impossibilité de définir la place précise de ce traitement par rapport au protocole FOLFOX en l’absence de donnée comparative robuste ;

**la Commission considère que TIBSOVO (ivosidenib), 250 mg, comprimé pelliculé apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le traitement des patients adultes ayant un cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique avec une mutation IDH1 R132 qui ont progressé après au moins une ligne de traitement systémique et non éligibles à une chimiothérapie par FOLFOX.**

→ **Dans le périmètre inclus dans l’AMM mais non retenu au remboursement :**

Sans objet.

<b>Population cible</b>	La population cible est estimée à un maximum de 100 patients par an.
<b>Demande de données</b> <b>Recommandations particulières</b>	Sans objet.

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>4</b>
<b>2. Environnement médical</b>	<b>5</b>
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	9
<b>3. Synthèse des données</b>	<b>9</b>
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1 Etude ClarIDHy	9
3.2.2 Données de comparaisons indirectes	13
3.3 Profil de tolérance	13
3.4 Données d'utilisation	14
3.5 Modification du parcours de soins	14
3.6 Programme d'études	14
<b>4. Discussion</b>	<b>15</b>
<b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>	<b>16</b>
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	16
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	16
5.3 Service Médical Rendu	16
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	17
5.5 Population cible	18
5.6 Demande de données	19
5.7 Autres recommandations de la Commission	19
<b>6. Annexes</b>	<b>19</b>

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://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 – Décembre 2023

# 1. Contexte

<b>Résumé du motif d'évaluation</b>	<b>Extension d'indication</b>
<b>DCI (code ATC)</b> <b>Présentation concernée</b>	ivosidenib (L01XX62) <b>TIBSOVO 250 mg, comprimé pelliculé</b> – 1 flacon polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 60 comprimés (CIP : 34009 302 715 9 9)
<b>Liste(s) concernée(s)</b>	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
<b>Laboratoire</b>	LES LABORATOIRES SERVIER
<b>Indication concernée par l'évaluation</b>	<b>Indication de l'AMM : « En monothérapie dans le traitement des patients adultes ayant un cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique avec une mutation IDH1 R132 et précédemment traités avec au moins une ligne de traitement systémique »</b>
<b>AMM (Autorisation de mise sur le marché)</b>	Date initiale (procédure centralisée) : 04/05/2023 Date des rectificatifs et teneur : sans objet PGR
<b>Conditions et statuts</b>	<b>Conditions de prescription et de délivrance</b> – Liste I – Médicament à prescription hospitalière (PH) – Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie et aux médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang. – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. <b>Statuts particuliers</b> – Médicament orphelin (27/02/2023) – ATU nominative en février 2020 puis transition vers l'autorisation d'accès compassionnel le 01/07/2021 – Accès précoce pré-AMM octroyé le 15/12/2022
<b>Posologie dans l'indication évaluée</b>	La dose recommandée est de 500 mg d'ivosidenib (2 comprimés de 250 mg) par voie orale une fois par jour. Pour plus de précision, se référer au RCP.
<b>Classe pharmacothérapeutique</b>	Il s'agit d'un inhibiteur de la forme mutée de l'enzyme IDH1.
<b>Mécanisme d'action</b>	L'enzyme IDH1 mutée convertit l'alpha-cétoglutarate ( $\alpha$ -CG) en 2-hydroxyglutarate (2-HG) qui bloque la différenciation cellulaire et favorise la tumorigénèse dans les tumeurs malignes hématologiques et non hématologiques. Le mécanisme d'action d'ivosidenib 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.
<b>Information au niveau international</b>	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – Pour l'Europe : la pris en charge dans le périmètre de l'AMM est en cours d'évaluation. – Pour les Etats-Unis : la spécialité dispose d'une AMM dans une indication superposable à celle de l'AMM européenne.

<b>Autres indications de l'AMM</b>	TIBSOVO (ivosidenib), en association avec l'azacitidine, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de leucémie aigüe myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée avec une mutation IDH1 R132, non éligibles à la chimiothérapie d'induction standard.
<b>Rappel des évaluations précédentes</b>	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 15/12/2022 <sup>1</sup> dans une indication plus restreinte que celle de l'AMM : « traitement en monothérapie des patients adultes atteints de cholangiocarcinome avancé non résécable ou métastatique avec une mutation de l'isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1) R132, <b>ayant un score ECOG 0 ou 1</b> , et en progression <b>après 2 lignes de traitement</b> pour la maladie avancée non résécable et/ou métastatique <b>sur avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)</b> . »
<b>Evaluation par la Commission</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen : 25 octobre 2023.</li> <li>• Date d'adoption : 8 novembre 2023.</li> <li>• Date d'audition du laboratoire : 20 décembre 2023.</li> </ul> </li> <li>– Contributions de parties prenantes : non</li> <li>– Expertise externe : non</li> </ul>

## 2. Environnement médical

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

#### Description de la maladie

Le cancer des voies biliaires ou cholangiocarcinome est un cancer qui se développe à partir des cellules biliaires, les cholangiocytes, qui tapissent la paroi des voies biliaires. Les voies biliaires sont les canaux qu'emprunte la bile pour être excrétée par le foie dans l'intestin au niveau du duodénum<sup>2</sup>.

Le cholangiocarcinome représente le second cancer du foie après le carcinome hépatocellulaire. Il s'agit d'une tumeur dite « primitive » du foie par opposition aux métastases qui proviennent d'un cancer qui s'est développé dans un autre organe (colon, sein...)<sup>2</sup>.

Les cancers des voies biliaires ou cholangiocarcinomes peuvent être subdivisés en 3 sous-groupes de facteurs de risque, de présentation et de pronostic différents : les cholangiocarcinomes intra-hépatiques, les cholangiocarcinomes extra-hépatiques (péri-hilaires et distaux) et les adénocarcinomes de la vésicule biliaire.

#### Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Le diagnostic est souvent tardif du fait de manifestations cliniques présentes à un stade avancé de la maladie. Par conséquent son pronostic est sombre, en particulier pour le cholangiocarcinome intra-hépatique<sup>3</sup>. Selon *l'American Joint Committee on Cancer*, le taux de survie à 5 ans est de 50 % pour le stade I, 30 % pour le stade II, 10 % pour le stade III et 0 % pour le stade IV<sup>4</sup>. Au stade avancé, stade auquel ils sont le plus souvent diagnostiqués, les cancers des voies biliaires sont incurables et

<sup>1</sup> HAS. Décision n°2022.0477/DC/SEM du 15 décembre 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité IVOSIDENIB.

<sup>2</sup> AFEF. Le cholangiocarcinome : cancer des voies biliaires. Disponible sur : <https://afef.asso.fr/la-maladie/maladies/le-cholangiocarcinome-cancer-des-voies-biliaires/>

<sup>3</sup> SNFGE. Cholangiocarcinome (cancer des voies biliaires). Octobre 2020. Disponible sur : <https://www.snfge.org/content/cholangiocarcinome-cancer-des-voies-biliaires>

<sup>4</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à PEMAZYRE en date du 21 juillet 2021.

engagent le pronostic vital à très court terme<sup>5</sup>. Aux stades localement avancé ou métastatique, les taux de survie à 1 an, 3 ans et 5 ans sont respectivement de 25%, 10% et 7%, avec une médiane de survie inférieure à 12 mois<sup>5,6,7,8</sup>.

Au plan moléculaire, plusieurs altérations génomiques ont été observées dans ces cancers. Selon la localisation anatomique de la tumeur sur l'arbre biliaire, on distingue différents profils génomiques, certaines altérations ayant un tropisme pour une forme en particulier<sup>9</sup>. C'est le cas des mutations des gènes de l'isocitrate deshydrogénase 1 (IDH1) et 2 (IDH2) qui sont retrouvées majoritairement dans les cholangiocarcinomes intra-hépatiques<sup>10,11</sup>.

Selon différentes sources bibliographiques<sup>6,12</sup>, la mutation IDH1 serait retrouvée chez 10 à 20% des patients atteints d'un cholangiocarcinome intrahépatique, et 1% en cas de cholangiocarcinome extra-hépatique.

La majorité des patients atteints de cancers des voies biliaires (> 65%) ont une maladie non résécable au moment du diagnostic, et le taux de récurrence est élevé chez le faible nombre de patients pouvant subir une chirurgie potentiellement curative.

## Épidémiologie

Le cancer des voies biliaires<sup>6,13,14</sup> est une tumeur rare dont l'incidence annuelle en France est estimée à 2 965 nouveaux cas hors cholangiocarcinomes intra-hépatiques<sup>15</sup> et 1 328 à 1 825 nouveaux cas de cholangiocarcinomes intra-hépatiques<sup>4</sup>.

L'incidence de ces cancers augmente continuellement avec l'âge, avec un âge médian au diagnostic d'environ 72 ans chez l'homme et de 78 ans chez la femme. Il existe une prédominance masculine (sexe-ratio de 2).

## 2.2 Prise en charge actuelle

La stratégie thérapeutique de prise en charge des patients atteints d'un cancer avancé des voies biliaires repose sur des recommandations :

- françaises : le thésaurus national de cancérologie digestive (TNCD) sur les cancers des voies biliaires de 2023<sup>6</sup> ;

<sup>5</sup> SEER. Survival Rates for Bile Duct Cancer. Disponible sur : <https://www.cancer.org/cancer/bile-duct-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-by-stage.html>.

<sup>6</sup> Malka D, Bernardini D, Boudjema K, et al. « Cancer des voies biliaires ». Thésaurus National de Cancérologie Digestive. Septembre 2023.

<sup>7</sup> Ghidini M, Pizzo C, Botticelli A, et al. Biliary tract cancer: current challenges and future Prospects. Cancer Management and Research 2019;11 379–388.

<sup>8</sup> Farhat MH, Shamseddine AI, Tawil AN, et al. Prognostic factors in patients with advanced cholangiocarcinoma: Role of surgery, chemotherapy and body mass index. World J Gastroenterol. 2008 May 28; 14(20): 3224–3230.

<sup>9</sup> Rizzo A, Ricci AD, Tober N, Nigro MC, Mosca M, Palloni A, et al. Second-line Treatment in Advanced Biliary Tract Cancer: Today and Tomorrow. Anticancer Res. 2020 Jun;40(6):3013–30.

<sup>10</sup> Valle JW, Kelley RK, Nervi B, Oh D-Y, Zhu AX. Biliary tract cancer. Lancet. 2021 Jan 30;397(10272):428–44

<sup>11</sup> Jain A, Javle M. Molecular profiling of biliary tract cancer: a target rich disease. J Gastrointest Oncol. 2016 Oct;7(5):797–803.

<sup>12</sup> Lamarca A, Barriuso J, et al. Molecular targeted therapies : Ready for “prime time” in biliary tract cancer. Journal of Hepatology. 2020. Vol.73 170-185.

<sup>13</sup> Rizvi S, Gores GJ. Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Cholangiocarcinoma. Gastroenterology. 2013 December; 145(6).

<sup>14</sup> Krishna M. Pathology of Cholangiocarcinoma and Combined Hepatocellular Cholangiocarcinoma. Clinical Liver Disease, Vol 17, N°4, avril 2021.

<sup>15</sup> Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019. 372 p

- européennes de l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO) de 2022<sup>16</sup> et de l'*European Association for the Study of the Liver* (EASL)<sup>17</sup>;
- internationales du *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) de 2023<sup>18</sup>.

Le seul traitement curatif des cancers des voies biliaires est la résection chirurgicale. Toutefois, seulement 10 à 40% des patients ayant un cholangiocarcinome peuvent en bénéficier au moment du diagnostic<sup>19</sup>. Pour la plupart des patients, diagnostiqués à un stade avancé, la prise en charge consiste en une chimiothérapie à visée palliative en cas d'inéligibilité à la chirurgie. Le choix de la chimiothérapie dépend notamment de l'état général du patient et de l'existence ou non de métastases.

Selon les recommandations françaises (TNCD)<sup>6</sup>, le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne est basé sur une chimiothérapie palliative mais diffère selon l'indice de performance ECOG/OMS :

- 0-1 : protocole CISGEM (cisplatine suivi de gemcitabine ; grade A) plus durvalumab (grade A)
- 2 : gemcitabine en monothérapie (ou CISGEM) (grade B)
- 3-4 : soins de support exclusifs (accord d'experts).

**Selon les recommandations françaises (TNCD)<sup>6</sup>, le traitement de 2<sup>ème</sup> ligne est conduit comme suit :**

- 1. en présence d'altération moléculaire tumorale ciblable chez les patients avec un indice de performance ECOG/OMS 0-2, selon l'accessibilité :**
  - Participation à un essai clinique si disponible ;
  - En cas de mutation IDH1, ivosidenib est recommandé (grade A).
- 2. en l'absence d'altération moléculaire tumorale ciblable identifiée : selon indice de performance ECOG/OMS (et fonction hépatique) :**
  - 0-1 : FOLFOX (en deuxième ligne de chimiothérapie après CISGEM ou gemcitabine en première ligne) (grade B) ou essai clinique (notamment orienté par portrait moléculaire tumoral ou statut MSI/dMMR). Une autre option est recommandée aux patients, en alternative au FOLFOX : LV5FU2 plus irinotécan nanoliposomal (si ECOG/OMS 0-1).
  - 2 : fluoropyrimidine seule (grade C),
  - 3-4 : soins de support exclusifs (accord d'experts).

A noter qu'en 2<sup>ème</sup> ligne, la chimiothérapie par FOLFOX est la seule option ayant démontré un bénéfice en survie globale dans un essai randomisé contrôlé versus les meilleurs supports de soins (Lamarca A, Lancet Oncol 2021).

**Selon les recommandations européennes (ESMO et EASL)**, aucune priorisation n'est faite à la 2<sup>ème</sup> ligne de traitement, et il est proposé soit le FOLFOX, soit ivosidenib en cas de mutation IDH1.

Les recommandations de l'EASL positionnent le protocole FOLFIRI comme une option thérapeutique en 3<sup>ème</sup> ligne.

### **Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation**

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents a été faite dans le champ de l'AMM.

<sup>16</sup> Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022 Nov 3;S0923-7534(22)04699-3. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.506.

<sup>17</sup> EASL. Clinical Practice Guidelines on the management of intrahepatic cholangiocarcinoma. Journal of Hepatology, July 2023 .vol.79 - 181–208

<sup>18</sup> Benson AB, D'Angelica MI, Abrams T, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Biliary Tract Cancers. Version 1.2023. Mars 2023.

<sup>19</sup> SNFGE. Cholangiocarcinome (cancer des voies biliaires). Octobre 2020. Disponible sur : <https://www.snfge.org/content/cholangiocarcinome-cancer-des-voies-biliaires>

## → Traitements médicamenteux

Aucun médicament n'a une AMM spécifique en 2<sup>ème</sup> ligne et plus pour le traitement des patients adultes ayant un cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique avec une mutation IDH1 R132 et précédemment traités avec au moins une ligne de traitement systémique. Les patients sont traités indépendamment du statut IDH1 par les protocoles de chimiothérapie recommandés en deuxième ligne<sup>6,16,18,19</sup> de traitement des cholangiocarcinomes :

- FOLFOX (5 fluoro-uracile + oxaliplatine) après CISGEM ou gemcitabine en première ligne ;
- FOLFIRI (5 fluoro-uracile + irinotécan) en cas de contre-indication au FOLFOX<sup>17</sup> ;
- fluoropyrimidine en monothérapie

## → Traitements non-médicamenteux

Les soins de support pour les patients non éligibles à la chimiothérapie.

Pour les tumeurs non résécables mais limitées au foie, les traitements locorégionaux (radiofréquence, radiothérapie, chimioembolisation, radioembolisation) peuvent être discutés.

Pour le cholangiocarcinome intrahépatique uniquement, THERASPHERE, dispositif médical composé de microsphères en verre, biocompatibles, contenant de l'yttrium-90, un isotope à forte énergie émettant des rayons bêta purs, sans aucune émission gamma primaire, est une application de la technique de radiothérapie sélective interne (SIRT) ou radioembolisation, aussi appelée « curiethérapie » qui consiste à introduire des sources radioactives au contact ou à l'intérieur même de la tumeur, sans toutefois causer d'occlusion artérielle.

NOM (DCI) Laboratoire	Indication retenue par la CNEDIMTS	Date de l'avis de la CNEDIMTS	Service attendu (SA)	Amélioration du service attendu (ASA)	Prise en charge
THERASPHERE (Microsphères d'Yttrium-90) Biocompatibles UK Limited, Groupe BTG International (UK)	Première ligne de traitement palliatif des cholangiocarcinomes intrahépatiques (CCi) naïfs, non résécables au diagnostic ou lors d'une récurrence après résection, avec ou sans association à une chimiothérapie, chez des patients présentant : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Un état général préservé (indice fonctionnel <math>\leq 1</math>) lorsque traités par THERASPHERE en association à une chimiothérapie concomitante ou indice fonctionnel <math>\leq 2</math> lorsque traités par THERASPHERE seul ;</li> <li>- Une absence de diffusion extra-hépatique ;</li> <li>- Une charge tumorale <math>&lt; 50\%</math> et un score Child-Pugh A-B.</li> </ul>	28/01/2020	Suffisant (avec un ISP)	Amélioration mineure du service attendu (ASA IV) par rapport à la chimiothérapie ou au traitement symptomatique adapté (« best supportive care ») pour les patients non éligibles à une chimiothérapie.	Oui
	En deuxième ligne de traitement palliatif des cholangiocarcinomes intrahépatiques, réfractaires à la chimiothérapie, non résécables au diagnostic ou lors d'une récurrence après résection, sans association, chez des patients présentant : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Un état général préservé (indice fonctionnel <math>\leq 1</math>) ;</li> <li>- Une charge tumorale <math>\leq 25\%</math> et bilirubinémie <math>\leq 2</math> mg/dL.</li> </ul>	28/01/2020	Insuffisant	-	Non



## 2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement insuffisamment couvert par des protocoles de chimiothérapie. Néanmoins, il persiste un besoin médical non couvert 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 une **étude de phase 3, ClarIDHy**, multicentrique, randomisée, en double-aveugle évaluant ivosidenib versus placebo, chez les patients atteints de cholangiocarcinome avancé non résécable ou métastatique précédemment traité par au moins un traitement systémique.

Le laboratoire a fourni une étude rétrospective, CHOLEPI, réalisée sur les données issues des bases de données médico administratives de l'Assurance Maladie (SNDS) entre 2016 et 2021, et sera décrite dans le paragraphe « 5.5 Population cible ».

Le laboratoire a également déposé des données de comparaisons indirectes versus FOLFOX (étude ABC-06) et FOLFIRI (étude NIFTY).

### 3.2 Synthèse des données d'efficacité

#### 3.2.1 Etude ClarIDHy

##### Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 3, multicentrique, comparative, randomisée, en double aveugle, dont l'objectif principal était de démontrer, la supériorité d'ivosidenib par rapport au placebo en termes de survie sans progression chez des patients adultes atteints de cholangiocarcinome avancé non résécable ou métastatique muté IDH1, précédemment traité par au moins un traitement systémique.

Le premier patient a été inclus le 20/02/2017, et la dernière visite du dernier patient a été réalisée le 17/05/2021.

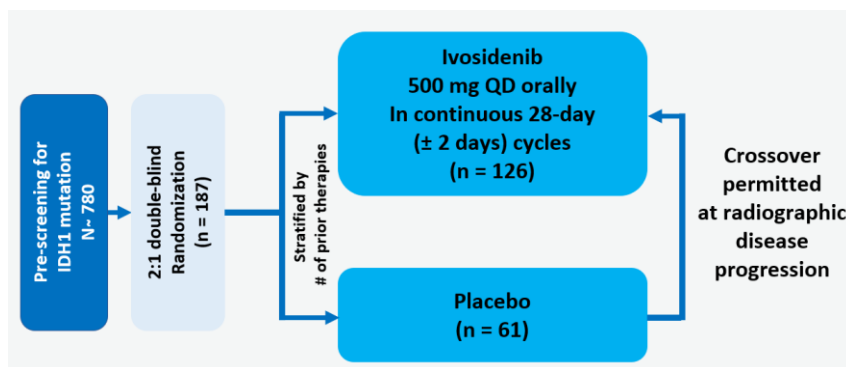


Figure 1 : Schéma de l'étude ClarIDHy

L'analyse finale sur le critère de jugement principal, la survie sans progression (SSP) a été réalisée au 31/01/2019, et celle de la survie globale (SG) le 31/05/2020.

## Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2 :1) pour recevoir :

- **Groupe ivosidenib (n=126)** : 500 mg d'ivosidenib (2 comprimés à 250 mg) par voie orale, une fois par jour ;
- **Groupe placebo (n=61)** : placebo (2 comprimés) par voie orale, une fois par jour.

Les patients recevaient le traitement jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable ou fin de l'étude.

Une **stratification** en fonction du nombre de lignes de traitements systémiques antérieures (1 ou 2) a été réalisée. Il est à noter que dans le cas de la progression de la maladie (documentée, évaluée par l'investigateur), un « **switch** » des patients du groupe placebo vers le groupe ivosidenib était autorisé si les patients restaient conformes aux critères d'inclusion.

## Critères de jugement

**Le critère d'évaluation principal a été la survie sans progression (SSP)**, définie comme le délai entre la date de randomisation et la date à laquelle le patient présente une progression de la maladie (évaluée selon les critères RECIST v1.1) ou la date de survenue du décès quelle qu'en soit la cause [les règles de censures sont présentées en annexe], a été évaluée par un comité de relecture indépendant (CRI), dans la population ITT (tous les patients randomisés).

**Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha (hiérarchisation) ont été :**

1. **La survie globale**
2. **Le taux de réponse globale<sup>20</sup> évaluée par un CRI.**

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

## Population de l'étude

Les patients avaient un âge médian de 62 ans, et un peu plus de la moitié (63,2 %) étaient des femmes.

La majorité des patients avaient un **cholangiocarcinome intra-hépatique (91,4 %)**, 1,1 % des patients avaient un cholangiocarcinome extra-hépatique, 2,2 % des patients avaient un cholangiocarcinome péri-hilaire, et le type de cholangiocarcinome était inconnu pour 5,4 % des patients. La maladie avait atteint un stade métastatique chez 92,4 % des patients. **Un peu plus de la moitié des patients (53,5 %) avaient reçu une seule ligne de traitement antérieur, et 46,5 % en avaient reçu deux.** Plus de 70% des patients (76,2 % dans le groupe ivosidenib et 72,1 % dans le groupe placebo avaient reçu préalablement une chimiothérapie à base de gemcitabine et d'un sel de platine), et 21 patients du groupe ivosidenib (16,7%) versus 2 patients du groupe placebo (3,3 %) avaient reçu un protocole FOLFOX.

Tous les patients avaient un score ECOG 0 ou 1, à l'exception d'un dans chaque groupe de traitement (score  $\geq 2$ ).

Les principales caractéristiques des patients inclus dans l'étude sont présentées dans le tableau 1 ci-dessous.

<sup>20</sup> Le TRG défini comme le pourcentage de patients atteignant une réponse complète (RC) ou une réponse partielle (RP) évalué par le CRI selon les critères RECIST v1.1. Le taux de réponse global (RC ou RP) est dérivé de la Meilleure Réponse Globale (MRG). La MRG est définie comme le meilleur état de réponse qu'a obtenu un patient durant l'étude (du meilleur au pire RC>RP>Maladie Stable (MS)>Maladie en Progression (MP)>Inconnu>autres).

Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude ClarIDHy

	Placebo N=61	Ivosidenib N=124	Total N=185
<b>Age, ans</b>			
Moyenne (écart-type)	62,9 (10.4)	60,3 (11.0)	61,2 (10.8)
Médiane	63,0	61,0	62,0
Min-max	40 - 83	33 - 80	33 - 83
<b>Sexe, n (%)</b>			
Homme	24 (39,3)	44 (35,5)	68 (36,8)
Femme	37 (60,7)	80 (64,5)	117 (63,2)
<b>Nombre de lignes de traitement antérieures (facteur de stratification), n (%)</b>			
1 ligne	33 (54,1)	66 (53,2)	99 (53,5)
2 lignes	28 (45,9)	58 (46,8)	86 (46,5)
<b>Score PS-ECOG, n (%)</b>			
0	19 (31,1)	49 (39,5)	68 (36,8)
1	41 (67,2)	74 (59,7)	115 (62,2)
2	1 (1,6)	0	1 (0,5)
3	0	1 (0,8)	1 (0,5)
<b>Type de cholangiocarcinome, n (%)</b>			
Intra-hépatique	58 (95,1)	111 (89,5)	169 (91,4)
Extra-hépatique	1 (1,6)	1 (0,8)	2 (1,1)
Péri-hilaire	0	4 (3,2)	4 (2,2)
Inconnu	2 (3,3)	8 (6,5)	10 (5,4)
<b>Étendue de la maladie à la sélection, n (%)</b>			
Locale/régionale	5 (8,2)	9 (7,3)	14 (7,6)
Métastatique	56 (91,8)	115 (92,7)	171 (92,4)
<b>Ascite à la sélection, n (%)</b>			
Oui	13 (21,3)	34 (27,4)	47 (25,4)
Non	48 (78,7)	90 (72,6)	138 (74,6)

### Résultats sur le critère de jugement principal

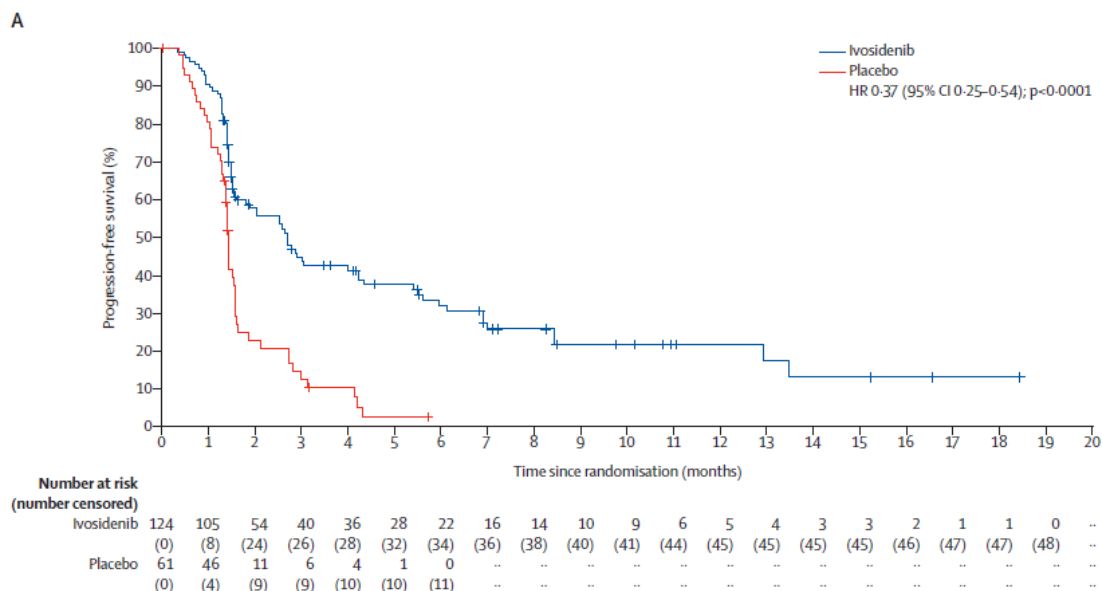
Ivosidenib a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur la SSP avec une médiane de 2,7 mois dans le groupe ivosidenib versus 1,4 mois dans le groupe placebo soit une différence absolue de médianes 1,3 mois (HR = 0,37 IC<sub>95%</sub> : [0,25 ; 0,54], p <0,0001).

La maladie avait progressé chez 72,1 % des patients du groupe placebo, et chez 51,6 % des patients du groupe ivosidenib. Les décès ont représenté 9,75 % des patients dans les deux groupes.

De plus, une censure des données de respectivement 38,7 % des patients du groupe ivosidenib et 18 % des patients du groupe placebo a été observée, majoritairement administratives - dues à l'absence d'événements (progression ou décès) à la date du 31 janvier 2019 -, mais parfois possiblement informatives - liées au changement de traitement ou aux interruptions du suivi (15 dans le groupe ivosidenib et 4 dans le groupe placebo) (cf. Tableau 3 en annexe). Ceci peut introduire un biais d'estimation.

**Tableau 2 : Survie sans progression dans l'étude ClarIDHy – population ITT**

	Groupe Placebo N=61	Groupe Ivosidenib N=124
Evénements, n (%)	50 (82,0)	76 (61,3)
Progression de la maladie	44 (72,1)	64 (51,6)
Décès	6 (9,8)	12 (9,7)
Censurés, n (%)	11 (18,0)	48 (38,7)
Pas de progression documentée et patient non décédé à la date de cut-off	6 (9,8)	32 (25,8)
Progression documentée ou décès après une longue période entre des évaluations appropriées de la maladie	1 (1,6)	5 (4,0)
Autre traitement anticancéreux commencé avant progression documentée de la maladie ou décès du patient	0	5 (4,0)
Pas d'évaluation post-basale et patient non décédé	3 (4,9)	5 (4,0)
Pas de progression documentée ou décès du patient avant sortie définitive du patient de l'étude	1 (1,6)	1 (0,8)



**Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la SSP (évaluée par un CRI) - Population ITT - Etude ClarIDHy. Analyse finale du 31/01/2019**

## Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

### Survie globale : 1<sup>er</sup> critère hiérarchisé évalué dans la population ITT

A la date du 31/01/2019, l'analyse intermédiaire de la survie globale n'a montré aucune différence significative entre les deux groupes : médiane de survie globale de 10,8 mois dans le groupe ivosidenib versus 9,7 mois dans le groupe placebo. Les données à cette date n'étaient pas matures.

**L'analyse finale de la survie globale réalisée le 31/05/2020 n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes : médiane de survie globale de 10,3 mois dans le groupe ivosidenib versus 7,5 mois pour le groupe placebo (HR = 0,79 ; IC95% : [0,56 ; 1,12], NS).**

**Il est à noter que 70,5 % des patients du groupe placebo ont permuté vers le groupe ivosidenib après progression de la maladie.**

Le laboratoire a fourni une analyse supplémentaire de la survie globale réalisée avec le modèle « *Rank Preserving Structural Failure Time* » (RPSFT) qui prend en compte la survenue des switches après progression des malades du groupe placebo. Ce modèle fait l'hypothèse que l'effet du traitement est le même pour le groupe placebo (traité à partir de la progression) que pour le groupe expérimental (traité à partir de la randomisation). Cette hypothèse peut être mise en doute dans le contexte de la pathologie, les résultats exploratoires de cette analyse ne seront donc pas retenus.

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre ivosidenib et le placebo pour le critère de survie globale, ce qui a interrompu l'analyse des critères hiérarchisés suivants. Les résultats concernant le taux de réponse globale sont de ce fait exploratoires et ne seront donc pas décrits.

## Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée de manière exploratoire à l'aide de trois questionnaires, EORTC, PGI et EQ-5D-5L. De ce fait, aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère.

### 3.2.2 Données de comparaisons indirectes

Le laboratoire a également déposé des données de comparaisons indirectes versus FOLFOX (étude ABC-06) et FOLFIRI (étude NIFTY).

Les résultats ne seront pas décrits en raison de réserves méthodologiques majeures rendant impossible l'interprétation de ces résultats du fait notamment de l'inclusion de populations hétérogènes en termes de type et sous-type de cancer des voies biliaires, considérant que le pronostic étant le même quel que soit le sous-type, et que l'effet du traitement n'est pas modifié par ce dernier.

## 3.3 Profil de tolérance

### Données issues des essais cliniques

La population de tolérance comportait 182 patients (123 dans le groupe ivosidenib [sans switch] et 59 patients dans le groupe placebo [avant switch]). Les durées de traitement médianes ont été de 2,8 mois (min-max : 0,1 mois-45,1 mois) pour le groupe ivosidenib et de 1,6 mois (min-max : 0,0 mois – 6,9 mois) pour le groupe placebo avant switch.

La quasi-totalité des patients ont rapporté au moins un événement indésirable (EI) : 97,6 % dans le groupe ivosidenib versus 96,6 % dans le groupe placebo. Les **EI les plus fréquents** dans le groupe ivosidenib versus placebo ont été : la fatigue (30,9% vs 16,9%), l'appétit diminué (24,4% vs 18,6%), la toux (25,2% vs 8,5%), les troubles gastro-intestinaux avec des nausées (42,3% vs 28,8%), les diarrhées (35,0% vs 16,9%), les douleurs abdominales (24,4% vs 15,3%), les vomissements (22,8% vs 18,6%) et les ascites (22,8% vs 15,3%).

Les arrêts de traitement pour EI ont concerné 4,1 % des patients du groupe ivosidenib versus aucun du groupe placebo.

Les **EI considérés comme liés au traitement** ont été rapportés chez 81 patients (65,9%) du groupe ivosidenib, et 23 patients (39,0%) des patients du groupe placebo.

Environ un tiers de patients du groupe ivosidenib (30,1%) ont rapporté un **EI ayant entraîné un arrêt temporaire** du traitement, contre 18,6% des patients du groupe placebo avant switch.

Les **EI de grades  $\geq 3$**  ont concerné 51,2 % dans le groupe ivosidenib et 37,3 % dans le groupe placebo ; les plus fréquents étaient notamment l'ascite, l'anémie, l'hyperbilirubinémie et l'hyponatrémie.

Les **EI graves** ont été recensés chez 35,0% des patients du groupe ivosidenib, et 23,7 % dans le groupe placebo.

Au total, **6 patients ont eu un EI conduisant au décès** dans le groupe ivosidenib, et aucun dans le groupe placebo (avant switch). Aucun de ces EI n'a été considéré comme lié au traitement : obstruction intestinale, pneumonie, sepsis (n=2), encéphalopathie hépatique et une embolie pulmonaire.

**L'allongement de l'espace QT est un EI spécifique** qui fait l'objet d'une surveillance rapprochée (cf RCP). Dans l'étude ClarIDHy, cet EI a été rapporté pour 9,8% (n=12) des patients dans le groupe ivosidenib versus 3,4% (2 patients) dans le groupe placebo. La majorité de ces EI d'intérêt spécifique a été de grade faible (grade < 3) avec un EI de grade ≥ 3 pour 2 patients dans le groupe ivosidenib vs 0 dans le groupe placebo. Aucun événement de torsade de pointe ou d'arythmie fatal n'a été observé. Cet EI est également présent comme risque important identifié.

### 3.4 Données d'utilisation

La spécialité TIBSOVO (ivosidenib) a fait l'objet d'une autorisation d'**accès compassionnel (AAC)** à partir du 01/07/2021, en continuité des ATU nominatives délivrées depuis février 2020. Cet accès concernait les patients adultes atteints de cholangiocarcinome avancé non résécable ou métastatique avec une mutation IDH1 en progression **après 2 lignes de traitement** pour la maladie avancée non résécable et/ou métastatique.

A la date du 31 mai 2022, 88 patients ont été traités depuis février 2020.

Cette spécialité a ensuite fait l'objet d'une **autorisation d'accès précoce le 15/12/2022** dans le « traitement en monothérapie des patients adultes atteints de cholangiocarcinome avancé non résécable ou métastatique avec une mutation de l'isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1) R132, ayant un score ECOG 0 ou 1, et en progression après 2 lignes de traitement pour la maladie avancée non résécable et/ou métastatique sur avis d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) ».

### 3.5 Modification du parcours de soins

#### Commodité d'emploi

La spécialité TIBSOVO (ivosidenib) s'administre par voie orale, une fois par jour.

#### Autres impacts importants

Sans objet.

### 3.6 Programme d'études

#### → Dans l'indication évaluée

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
ProVIDHe	Etude de phase 3b de tolérance « <i>an Early Access Study of Ivosidenib in Patients With a Pretreated Locally Advanced or Metastatic Cholangiocarcinoma</i> »	2025 (date prévisionnelle, analyse intermédiaire)

## → Dans d'autres indications

Une étude de phase 3 multicentrique en double-aveugle est en cours, dont l'objectif est de comparer ivosidenib ou enasidenib versus placebo en association à un traitement d'induction & de consolidation suivi par un traitement de maintenance. Il s'agit d'une étude académique (groupe HOVON). Cette étude concernera les patients ayant une LAM ou un syndrome myélodysplasique avec excès de blastes, IDH1/2 mutée et éligibles à une chimiothérapie intensive et les premiers résultats devraient être disponibles en mars 2026.

## 4. Discussion

Au total, TIBSOVO (ivosidenib) a démontré sa supériorité par rapport au placebo en termes de survie sans progression (SSP) dans une étude randomisée, en double aveugle (étude ClarIDHy) réalisée chez 187 patients atteints de cholangiocarcinome avancé, non résecable ou métastatique muté IDH1, et précédemment traité par un ou deux traitements systémiques. La médiane de SSP était de 2,7 mois dans le groupe ivosidenib et de 1,4 mois dans le groupe placebo **soit une différence de médianes de 1,3 mois** (HR = 0,37 IC<sub>95%</sub> : [0,25 ; 0,54], p <0,0001).

En revanche, aucune différence sur la survie globale (SG) n'a été démontrée, avec une médiane de SG de 10,3 mois dans le groupe ivosidenib versus 7,5 mois pour le groupe placebo (HR = 0,79 ; IC<sub>95%</sub> : [0,56 ; 1,12], NS).

Il est à noter que 70,5 % des patients du groupe placebo ont réalisé un switch vers le groupe ivosidenib après progression de la maladie.

Les EI de grades  $\geq 3$  ont concerné 51,2 % dans le groupe ivosidenib et 37,3 % dans le groupe placebo ; les plus fréquents étaient notamment l'ascite, l'anémie, l'hyperbilirubinémie et l'hyponatrémie.

Les EI graves ont été recensés chez 35,0% des patients du groupe ivosidenib, et 23,7 % dans le groupe placebo.

Au total, 6 patients ont eu un EI conduisant au décès dans le groupe ivosidenib, et aucun dans le groupe placebo (avant switch). Aucun de ces EI n'a été considéré comme lié au traitement : obstruction intestinale, pneumonie, sepsis (n=2), encéphalopathie hépatique et une embolie pulmonaire.

L'allongement de l'espace QT est un EI spécifique qui fait l'objet d'une surveillance rapprochée (cf. RCP). Dans l'étude ClarIDHy, cet EI a été rapporté pour 9,8% (n=12) des patients dans le groupe ivosidenib versus 3,4% (2 patients) dans le groupe placebo. La majorité de ces EI d'intérêt spécifique a été de grade faible (grade < 3) avec un EI de grade  $\geq 3$  pour 2 patients dans le groupe ivosidenib vs 0 dans le groupe placebo. Aucun événement de torsade de pointe ou d'arythmie fatal n'a été observé. Cet EI est également présent comme risque important identifié.

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- La réalisation d'une étude versus placebo en 2<sup>ème</sup> ligne alors que des traitements actifs étaient utilisés à cette ligne de traitement ;
- Le gain modeste démontré en survie sans progression versus placebo (différence de médianes de 1,3 mois) ;
- Aucune supériorité de TIBSOVO (ivosidenib) par rapport au placebo n'a été démontrée sur la survie globale ;
- Un profil de tolérance notamment marqué des EI de grades  $\geq 3$  ;
- L'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats exploratoires des critères de qualité de vie.

Par ailleurs, la Commission rappelle qu'en deuxième ligne de traitement, la chimiothérapie par FOLFOX est la seule option ayant démontré un bénéfice en survie globale dans un essai randomisé contrôlé versus les meilleurs supports de soins (Lamarca A, Lancet Oncol 2021).

**Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, l'impact supplémentaire de TIBSOVO (ivosidenib) sur la morbidité reste discutable au vu de la faible différence en médiane de survie sans progression. L'impact supplémentaire sur la mortalité ou 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

Considérant l'impossibilité de positionner TIBSOVO (ivosidenib) par rapport au protocole FOLFOX en 2e ligne en l'absence d'étude comparative directe entre ces deux traitements ou de comparaison indirecte robuste, la Commission considère que TIBSOVO (ivosidenib) en monothérapie est une option thérapeutique uniquement pour les patients adultes ayant un cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique avec une mutation IDH1 R132 qui ont progressé après au moins une ligne de traitement systémique et non éligibles à une chimiothérapie par FOLFOX.

### 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

En 2<sup>ème</sup> ligne de traitement, le comparateur pertinent est le protocole FOLFOX dont la comparaison directe n'a pas été réalisée par la firme (les données de comparaison indirecte présentent des limites majeures les rendant non interprétables). Dans le périmètre restreint du remboursement soit, les patients non éligibles au FOLFOX, les comparateurs sont limités à l'utilisation notamment de la fluopyrimidine seule ou du protocole FOLFIRI selon les recommandations de l'EASL.

### 5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Le cholangiocarcinome est une tumeur rare dont l'incidence annuelle en France est estimée à 2 965 nouveaux cas hors cholangiocarcinomes intra-hépatiques, et 1 328 à 1 825 nouveaux cas de cholangiocarcinomes intra-hépatiques. Le diagnostic est souvent tardif du fait de manifestations cliniques présentes à un stade avancé de la maladie. Par conséquent son pronostic est sombre, en particulier pour le cholangiocarcinome intra-hépatique.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste :
  - du fait de la faible quantité d'effet observée dans l'étude de phase 3 CLarIDHy (différence de médianes de 1,3 mois en survie sans progression versus placebo sans gain démontré en survie globale) ;
  - d'un profil de tolérance notamment marqué des EI de grades  $\geq 3$  qui ont concerné 51,2% des patients du groupe ivosidenib versus 37,3% des patients du groupe placebo.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de deuxième ligne et plus.



## → Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- du besoin médical insuffisamment couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié avec :
  - un impact supplémentaire démontré sur la morbidité en raison de la démonstration de sa supériorité par rapport au placebo en termes de survie sans progression avec une taille d'effet jugée faible et de l'absence d'impact démontré sur la survie globale,
  - de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie ;
  - l'absence de démonstration d'impact supplémentaire sur l'organisation des soins et sur le parcours de soins ;

TIBSOVO (ivosidenib) 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 (ivosidenib) 250 mg, comprimé pelliculé, est**

- **modéré uniquement chez les patients adultes ayant un cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique avec une mutation IDH1 R132 qui ont progressé après au moins une ligne de traitement systémique et non éligibles à une chimiothérapie par FOLFOX ;**
- **insuffisant dans les autres situations pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription de TIBSOVO (ivosidenib) 250 mg, comprimé pelliculé sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le périmètre retenu et aux posologies de l'AMM.**

**La Commission donne un avis défavorable à l'inscription de TIBSOVO (ivosidenib) 250 mg, comprimé pelliculé sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations.**

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

## 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

### → Dans le périmètre du remboursement :

Compte tenu :

- de la démonstration d'une supériorité de TIBSOVO (ivosidenib) par rapport au placebo en termes de survie sans progression (HR = 0,37 IC<sub>95%</sub> : [0,25 ; 0,54], p <0,0001), avec une différence absolue sur les médianes de 1,3 mois dans une étude de phase III randomisée en double-aveugle ;

et malgré :

- ce gain jugé comme modeste sur ce critère et l'absence de gain démontré en survie globale ;
- un profil de toxicité marqué des EI graves notés chez 35% des patients du groupe ivosidenib et de chez 23,7% des patients du placebo, et un risque d'allongement de l'espace QT ;

- l'absence d'amélioration démontrée sur la qualité de vie ;
- l'impossibilité de définir la place précise de ce traitement par rapport au protocole FOLFOX en l'absence de donnée comparative robuste ;

**la Commission considère que TIBSOVO (ivosidenib) 250 mg, comprimé pelliculé apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le traitement des patients adultes ayant un cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique avec une mutation IDH1 R132 qui ont progressé après au moins une ligne de traitement systémique et non éligibles à une chimiothérapie par FOLFOX.**

→ Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :

Sans objet

## 5.5 Population cible

La population cible de TIBSOVO (ivosidenib) correspond aux patients adultes atteints de cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique avec mutation IDH1 R132 et ayant déjà reçu au moins une ligne de traitement systémique, et inéligibles à un traitement par FOLFOX.

Le cancer des voies biliaires<sup>6,21,22</sup> est une tumeur rare dont l'incidence annuelle en France est estimée à 2 965 nouveaux cas hors cholangiocarcinomes intra-hépatiques<sup>23</sup> et 1 328 à 1 825 nouveaux cas de cholangiocarcinomes intra-hépatiques (CCAi)<sup>4</sup>. Le laboratoire a fourni des données issues d'une étude rétrospective, CHOLEPI, réalisée à partir des données de l'Assurance Maladie (SNDS) sur la période allant de 2016 à 2021 et qui s'intéresse uniquement au CCAi ; pour 2021, il est estimé à 2188 le nombre de patients nouvellement diagnostiqués avec un CCAi.

Selon différentes sources bibliographiques<sup>6,12</sup>, la mutation IDH1 serait retrouvée chez 10 à 20% des patients atteints d'un CCA intrahépatique (CCAi), et 1% en cas de CCA extrahépatique (CCAe) ; cela correspond respectivement à maximum 438 et 30 patients par an soit environ 468 patients par an au total ayant un CCA IDH1 muté.

Parmi les patients ayant un CCAi, 80% ne sont pas éligibles à une chirurgie à visée curative et relèvent ainsi d'un traitement systémique. Parmi les 20% éligibles à la chirurgie curative, 40% évoluent vers le stade métastatique et relèvent également d'un traitement systémique<sup>4</sup>. Au total, il est estimé qu'environ 375 patients ayant un CCAi avec mutation IDH1 sont traités annuellement par une première ligne de traitement systémique. En appliquant le même calcul en cas de CCAe, cela concerne environ 27 patients.

Entre 37,7% (étude CHOLEPI) et 46%<sup>4</sup> des patients atteints d'un CCAi nécessiteront un traitement de deuxième ligne, soit 142 à 173 patients ayant un CCAi avec une mutation IDH1. En appliquant le même

<sup>21</sup> Rizvi S, Gores GJ. Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Cholangiocarcinoma. *Gastroenterology*. 2013 December; 145(6).

<sup>22</sup> Krishna M. Pathology of Cholangiocarcinoma and Combined Hepatocellular Cholangiocarcinoma. *Clinical Liver Disease*, Vol 17, N°4, avril 2021.

<sup>23</sup> Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019. 372 p

calcul chez les patients ayant un CCAe avec mutation IDH1, 10 à 13 patients nécessiteront un traitement de deuxième ligne (soit un total de 152 à 186 patients en deuxième ligne).

La non-éligibilité au FOLFOX pourrait concerner un tiers des patients à ce stade de la maladie soit 51 à 62 patients par an. D'après l'étude CHOLEPI, environ un tiers des patients démarreront une 3<sup>ème</sup> ligne de traitement, soit environ 20 patients par an.

**Au total, la population cible de TIBSOVO (ivosidenib) est estimée à un maximum de 100 patients par an.**

## 5.6 Demande de données

Sans objet.

## 5.7 Autres recommandations de la Commission

### → Conditionnement

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

## 6. Annexes

Tableau 3 : règles de censure pour l'analyse de la SSP - Etude ClarIDHy

Situation	Date de censure
Pas d'évaluation basale et patient non décédé	Date de randomisation
Autre traitement anticancéreux systémique commencé avant progression documentée de la maladie	Date de dernière évaluation analysable avant l'initiation du nouveau traitement anticancéreux
Pas d'évaluation post-basale analysable et patient non décédé	Date de randomisation
Pas de progression documentée ou patient décédé avant la date de cut-off	Date de dernière évaluation analysable
Progression ou décès documenté suite à une longue période après la dernière évaluation analysable (2 évaluations ou plus consécutives non faites). Cette période est définie comme $\geq 95$ jours. En l'absence d'évaluation post-basale, cette période est calculée à partir de la date de randomisation.	Date de la dernière évaluation analysable avant la première des 2 évaluations non faites