

La FDA et l'EMA acceptent les soumissions réglementaires de demande d'autorisation sur le marché du vorasidenib pour le traitement du gliome diffus présentant une mutation d'un gène IDH

Le vorasidenib sera le premier traitement ciblé contre le gliome diffus présentant une mutation d'un gène IDH, une tumeur cérébrale maligne et incurable, s'il est approuvé.

Dans les études cliniques, le vorasidenib a démontré une forte pénétration de la barrière hémato-encéphalique, ainsi que des améliorations cliniquement et statistiquement significatives de la survie sans progression et du délai jusqu'à la prochaine intervention.

L'approbation du vorasidenib représenterait la sixième indication de Servier approuvée pour un traitement « first-in-class » dans le cancer avec mutation d'un gène IDH.

Suresnes, France, Boston, MA, 20 février 2024 - Servier, un leader mondial en oncologie engagé pour le progrès thérapeutique au bénéfice des patients, annonce, aujourd'hui, l'acceptation par la FDA du dépôt et de l'examen prioritaire du dossier d'enregistrement pour un nouveau médicament (NDA) pour le vorasidenib, ainsi que l'acceptation par l'EMA d'une évaluation accélérée de la demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) du vorasidenib. Cette thérapie ciblée innovante, administrée par voie orale, est un double inhibiteur sélectif des enzymes isocitrate déshydrogénases 1 et 2 (IDH1/2) mutées, au fort potentiel pénétrant dans le cerveau pour le traitement du gliome diffus à mutation IDH. Le vorasidenib deviendra une thérapie ciblée « first-in-class » pour les patients présentant des gliomes avec une mutation d'un gène IDH, s'il est approuvé. Il représentera la sixième indication de Servier approuvée dans les cancers présentant une mutation d'un gène IDH. La FDA a fixé la date cible de la PDUFA (Prescription Drug User Fee Act) au 20 août 2024, et l'approbation de la Commission européenne est prévue au cours du second semestre de 2024.

« Dans le domaine du traitement des gliomes, on observe une stagnation des innovations depuis près d'un quart de siècle, ce qui constitue un obstacle pour les patients qui, après une intervention chirurgicale, peuvent choisir de différer leur traitement en raison des inquiétudes suscitées par les effets indésirables toxiques éventuels. Le vorasidenib est un médicament qui a spécialement été conçu pour pénétrer la barrière hémato-encéphalique. Il a démontré une efficacité clinique significative chez les patients atteints de gliomes diffus à mutation IDH1/IDH2, ainsi qu'un profil de sécurité gérable. », a indiqué Susan Pandya, docteur en médecine, directrice du développement global du métabolisme du cancer, Oncologie et Immuno-Oncologie chez Servier. « Ce résultat prometteur donne de l'espoir aux patients présentant des gliomes diffus à mutation IDH, offrant une avancée potentielle aux patients qui attendent avec impatience une nouvelle option thérapeutique. »

Les gliomes diffus chez l'adulte représentent environ 81 % des tumeurs cérébrales malignes primitives. Environ 20 % d'entre eux présentent une mutation d'un gène IDH, dont 100 % des gliomes diffus de l'adulte de grade 2 et de grade 3, ainsi qu'une proportion beaucoup plus faible de tumeurs de grade 4.^{1,2} La recherche de mutations des gènes IDH est essentielle pour diagnostiquer avec précision les gliomes diffus de l'adulte et permet d'obtenir de plus amples informations sur la pathogenèse et le pronostic de la maladie.³ La classification de l'OMS de 2021 inclut des caractéristiques histologiques et moléculaires définissant la maladie, y compris le statut mutationnel des gènes IDH, pour diagnostiquer les gliomes diffus chez l'adulte.⁴ De plus, les directives nationales en matière de pratique clinique en oncologie (directives du NCCN) recommandent de rechercher une mutation d'un gène IDH chez tous les patients atteints d'un gliome, en soulignant que le statut mutationnel des gènes IDH a une incidence sur le diagnostic, le pronostic et les recommandations en matière de traitement.⁵

« En tant que pionnier dans le domaine de l'inhibition des enzymes IDH mutées, Servier est un leader dans le développement d'options thérapeutiques de pointe pour divers types de cancer caractérisés par la présence de mutations d'un gène IDH. Les résultats probants en termes d'efficacité observés avec le vorasidenib dans le cadre de l'étude INDIGO soulignent son fort potentiel à s'imposer en tant que traitement de référence pour les patients atteints d'un gliome diffus présentant des mutations des gènes IDH1/2 », a indiqué **Claude Bertrand, Vice-Président Exécutif Recherche & Développement et Directeur Scientifique chez Servier**. « La soumission des dossiers réglementaires mondiaux pour le vorasidenib confirme l'engagement mondial de Servier dans le domaine de l'oncologie, tout en marquant une étape potentiellement importante pour les patients qui ont subi plus de deux décennies sans avoir accès à de nouvelles solutions thérapeutiques. »

Les demandes sont basées sur les résultats de l'étude clinique pivot de phase 3 INDIGO, qui a atteint son critère d'évaluation principal de la survie sans progression (SSP) évaluée par un comité d'examen indépendant en aveugle (CEIA) et son principal critère d'évaluation secondaire du temps écoulé jusqu'à l'intervention suivante (TEIS) lors de la deuxième analyse intermédiaire pré-spécifiée. Le critère d'évaluation principal, la SSP évaluée par le CEIA, était significatif sur le plan statistique et pertinent sur le plan clinique en faveur du groupe recevant le vorasidenib (rapport de risques [RR] : 0,39 ; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,27 à 0,56 ; P unilatérale = 0,00000067), avec une SSP médiane sous vorasidenib et sous placebo de 27,7 mois et de 11,1 mois, respectivement. Le TEIS était également statistiquement significatif (RR : 0,26 ; IC à 95 % : 0,15 à 0,43 ; P unilatérale = 0,00000019). Le TEIS médian n'a pas été atteint sous vorasidenib et était de 17,8 mois sous placebo. Le vorasidenib a également permis de réduire le volume tumoral de 2,5 % en moyenne (taux de croissance tumorale, TCT de -2,5 % ; IC à 95 % : -4,7 % à -0,2 %) tous les 6 mois, tandis que le volume tumoral a augmenté de 13,9 % en moyenne (TCT de 13,9 % ; IC à 95 % : 11,1 % à 16,8 %) tous les 6 mois chez les patients randomisés dans le groupe recevant le placebo, selon les mesures réalisées par un comité de radiologie indépendant en aveugle.

L'étude INDIGO a montré que le vorasidenib était bien toléré et que son profil de sécurité était comparable aux résultats des études de phase 1. Globalement, le vorasidenib a été associé à des effets indésirables principalement de faible intensité. Des effets indésirables de grade 3 ou plus sont survenus chez 22,8 % des patients ayant reçu le vorasidenib et chez 13,5 % de ceux ayant reçu le placebo. Une augmentation du taux d'alanine aminotransférase de grade 3 ou plus est survenue chez 9,6 % des patients ayant reçu le vorasidenib et chez aucun patient ayant reçu le placebo.

Les résultats de l'étude INDIGO ont été présentés lors de la réunion annuelle de 2023 de la Société américaine d'oncologie clinique (ASCO) et publiés simultanément dans [The New England Journal of Medicine](#). Les résultats concernant d'autres critères d'évaluation secondaires, notamment l'impact du vorasidenib sur le taux de croissance tumorale (TCT) des gliomes présentant une mutation d'un gène IDH, ont été présentés lors de la [réunion annuelle de 2023 de la Société de neuro-oncologie](#) (SNO), parmi d'autres présentations incluant les résultats concernant la qualité de vie liée à la santé, le contrôle des crises convulsives, la neurocognition, et les analyses moléculaires translationnelles préliminaires.

Un examen prioritaire est accordé aux demandes soumises à la FDA pour des médicaments qui, s'ils sont approuvés, permettront d'améliorer de manière significative l'efficacité ou l'innocuité du traitement, le diagnostic ou la prévention d'affections graves.⁶ La FDA a accordé au vorasidenib la désignation de « Procédure accélérée » en février 2023 et la désignation de « Thérapie innovante » en août 2023.

L'évaluation accélérée de l'EMA est accordée si le Comité des médicaments à usage humain décide que le nouveau médicament présente un intérêt majeur pour la santé publique, notamment en termes d'innovation thérapeutique.⁷

Servier a également soumis une demande pour les pays membres du projet Orbis, à savoir le Brésil, le Canada, l'Australie, Israël et la Suisse. De plus, Servier prévoit de soumettre une demande d'AMM au Royaume-Uni après l'avis positif du CHMP. De plus amples informations sur le projet Orbis sont disponibles sur le [site Internet de la FDA](#).

À propos de l'étude de phase 3 INDIGO ([NCT04164901](#))

L'étude INDIGO était une étude de phase 3 mondiale, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, visant à obtenir l'homologation du vorasidenib chez les patients présentant un gliome de grade 2 résiduel ou récurrent avec une mutation du gène codant pour l'isocitrate déshydrogénase 1/2 (IDH1/2) chez lesquels le seul traitement reçu était une intervention chirurgicale. Les résultats ont été publiés dans [The New England Journal of Medicine](#).

À propos du gliome⁸

Les gliomes diffus chez l'adulte représentent environ 81 % des tumeurs cérébrales malignes primitives. Environ 20 % d'entre eux présentent une mutation d'un gène IDH, dont 100 % des gliomes diffus de l'adulte de grade 2 et de grade 3, ainsi qu'une proportion beaucoup plus faible de tumeurs de grade 4.^{1,2} Il est essentiel de déterminer le statut mutationnel des gènes IDH de ces tumeurs pour poser le diagnostic et déterminer le pronostic, conformément à la classification de l'OMS de 2021 des tumeurs du SNC et aux lignes directrices en matière de traitement du NCCN, respectivement. Depuis 2021, les gliomes diffus de l'adulte sont subdivisés en seulement trois catégories :

- Les astrocytomes avec une mutation d'un gène *IDH* (grades 2 à 4 selon la classification des tumeurs du SNC de l'OMS).
- Les oligodendrogliomes avec une mutation d'un gène *IDH* et une co-délétion 1p/19q (grades 2 à 3 selon la classification des tumeurs du SNC de l'OMS).
- Les glioblastomes avec un gène *IDH* de type sauvage (grade 4 selon la classification des tumeurs du SNC de l'OMS).

À propos de Servier

Fondé pour servir la santé, Servier est un groupe pharmaceutique international gouverné par une Fondation, qui aspire à avoir un impact sociétal significatif pour les patients et pour un monde durable. Son modèle unique de gouvernance lui permet de servir pleinement sa vocation avec une vision à long terme : être engagé pour le progrès thérapeutique au bénéfice des patients. Les 21 900 collaborateurs qui composent le Groupe sont engagés autour de cette vocation commune, source d'inspiration au quotidien.

Leader mondial en cardiologie, Servier a pour ambition de devenir un acteur focalisé et innovant en oncologie en ciblant des cancers difficiles à traiter. C'est pourquoi le Groupe consacre plus de 70 % de son budget de R&D au

développement de thérapies ciblées et innovantes en oncologie. Les neurosciences et les maladies immuno-inflammatoires constituent un futur relais de croissance.

Dans ces domaines, Servier se focalise sur un nombre restreint de pathologies spécifiques dans lesquelles une caractérisation précise des patients permet de proposer une réponse thérapeutique ciblée, grâce à la médecine de précision. Pour favoriser l'accès à des soins de qualité pour tous, et à moindre coût, le Groupe propose également une offre de médicaments génériques couvrant la majorité des pathologies, en s'appuyant sur des marques fortes en France, en Europe de l'Est, au Brésil et au Nigeria.

Dans tous ces domaines, le Groupe intègre la voix du patient à chaque étape du cycle de vie du médicament. Servier, dont le siège social est basé en France, s'appuie sur une solide implantation géographique dans plus de 150 pays et a réalisé, en 2023, un chiffre d'affaires de 5,3 milliards d'euros.

Plus d'informations sur le nouveau site du Groupe: servier.com

Suivez-nous sur les réseaux sociaux : [LinkedIn](#), [Facebook](#), [Twitter](#), [Instagram](#)

Contact media:

Marion Breyer
marion.breyer@servier.com

Disclosures

This release contains general information about the Servier Group and its entities (hereinafter "Servier and its Affiliates") and is intended for informational purposes only. The information is thought to be reliable; however, Servier and its Affiliates make no representation as to the accuracy or completeness of the information contained herein or otherwise provided and accept no responsibility or liability, in contract, in tort, in negligence, or otherwise, should the information be found to be inaccurate or incomplete in any respect.

Servier and its Affiliates are not acting as an advisor to the recipient of this information, and the ultimate decision to proceed with any transaction rests solely with the recipient of this information. Therefore, prior to entering into any proposed transaction, the recipient of this information should determine, without reliance upon Servier or its Affiliates, the economic risks and merits, as well as the legal, tax, and accounting characterizations and consequences, of the transaction and that it is able to assume these risks.

This statement also contains forward-looking statements that are subject to varying levels of uncertainty and risk. Investigational new drugs and indications are subject to further scientific and medical review and regulatory approval. They are not approved for use by the FDA.

Any reliance placed on this document is done entirely at the risk of the person placing such reliance. The information contained in this document is neither an offer to sell nor the solicitation of an offer to enter into a transaction.

The content of this document is a summary only, is not complete, and does not include all material information about Servier and its Affiliates, including potential conflicts of interest.

To the maximum extent permitted by applicable laws and regulations, Servier and its Affiliates disclaim all representations, warranties, conditions and guarantees, whether express, implied, statutory or of other kind, nor does it accept any duty to any person, in connection with this document. Without prejudice to the generality of the foregoing, Servier and its Affiliates do not warrant or represent that the information or opinions contained in this document is accurate or complete.

To the maximum extent permitted by applicable laws and regulations, Servier and its Affiliates shall not be liable for any loss, damage or expense whatsoever, whether direct or indirect, howsoever arising, whether in contract, tort (including negligence), strict liability or otherwise, for direct, indirect, incidental, consequential, punitive or special damages arising out of or in connection with this document, including (without limitation) any course of action taken on the basis of the same. The estimates, strategies, and views expressed in this document are based upon past or current data and information and are subject to change without notice.

¹ Louis, D. et. al (2021). The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary, *Neuro-Oncology*, 23(8): 1231–1251. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>. Consulté en février 2024.

² Ostrom, Q. T., Price, M., Neff, C., Cioffi, G., Waite, K. A., Kruchko, C., & Barnholtz-Sloan, J. S. (2022). CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2015-2019. *Neuro-oncology*, 24(Suppl 5), v1–v95. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac202>. Consulté en février 2024.

³ Isocitrate Dehydrogenase. Science Direct. <https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/isocitrate-dehydrogenase>. Consulté en février 2024.

⁴ Antonelli M, Poliani PL. Adult type diffuse gliomas in the new 2021 WHO Classification. *Pathologica*. 2022 Dec;114(6):397-409. doi: 10.32074/1591-951X-823. PMID: 36534419; PMCID: PMC9763975.

⁵ NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Brain Cancer Gliomas 2021. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2023. Consulté en février 2024. <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/brain-gliomas-patient.pdf>

⁶ U.S. Food and Drug Administration (FDA). Fast Track, Breakthrough Therapy, Accelerated Approval, Priority Review. <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/priority-review>. Consulté en février 2024.

⁷ European Medicines Agency (EMA). Accelerated assessment. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/accelerated-assessment>. Consulté en février 2024.

⁸ *Neuro Oncology*. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. <https://academic.oup.com/neuro-oncology/article/23/8/1231/6311214>. Consulté en février 2024.