

## Servier reçoit de la Commission européenne l'autorisation de mise sur le marché pour Tibsovo® dans la leucémie myéloïde aiguë et le cholangiocarcinome avec mutation du gène IDH1

- **Autorisation de mise sur le marché pour Tibsovo® (ivosidénib) en tant que première et seule thérapie ciblée sur l'IDH1 en Europe**
- **Leucémie myéloïde aiguë et cholangiocarcinome avec mutation IDH1, deux cancers rares et difficiles à traiter**

**Paris, France, 10 mai 2023** – Servier, groupe pharmaceutique international, annonce aujourd'hui que la Commission européenne (CE) a autorisé Tibsovo® (comprimés d'ivosidénib) en tant que thérapie ciblée dans deux indications : en association avec l'azacitidine dans le traitement des patients adultes ayant une leucémie myéloïde aiguë (LMA) nouvellement diagnostiquée avec une mutation de l'isocitrate déshydrogénase-1 (IDH1) R132, non éligibles à la chimiothérapie d'induction standard ; ainsi qu'en monothérapie dans le traitement des patients adultes ayant un cholangiocarcinome (CCA) localement avancé ou métastatique avec une mutation IDH1 R132 et précédemment traités avec au moins une ligne de traitement systémique.

Tibsovo® est le premier et le seul inhibiteur d'IDH1 autorisé en Europe. Il a reçu la désignation de médicament orphelin en reconnaissance du bénéfice significatif apporté par Tibsovo® aux patients par rapport aux thérapies disponibles dans le CCA et la LMA.

« Historiquement, le pronostic des patients atteints de leucémie myéloïde aiguë ou de cholangiocarcinome est défavorable et les options thérapeutiques sont très limitées. Avec l'autorisation accordée aujourd'hui par la Commission européenne, Tibsovo® est désormais le premier inhibiteur ciblant l'IDH1 approuvé en Europe. Cela confirme notre leadership scientifique dans le traitement des patients porteurs de la mutation IDH1 et notre engagement à trouver de nouvelles solutions thérapeutiques pour les patients atteints de cancers difficiles à traiter », **déclare le Dr Arnaud Lallouette, Vice-Président Exécutif, Global Medical & Patient Affairs, chez Servier.**

« Les mutations IDH1 sont des facteurs majeurs de progression de la maladie dans la leucémie myéloïde aiguë et le cholangiocarcinome, qui sont généralement diagnostiqués à un stade avancé, soulignant le besoin urgent d'une option thérapeutique ciblée. Le développement de nouvelles thérapies ciblées comme Tibsovo®, qui agissent différemment des chimiothérapies traditionnelles, offre aujourd'hui des alternatives thérapeutiques susceptibles d'augmenter l'espérance de vie et la qualité de vie des patients », **déclare le Dr Philippe Gonnard, Vice-Président Exécutif, Global Product Strategy, chez Servier.**

La LMA est un cancer du sang et de la moelle osseuse qui évolue rapidement. Il s'agit de la forme de leucémie aiguë la plus fréquente chez l'adulte et elle touche 5 personnes sur 100 000 en Europe, soit

plus de 20 000 nouveaux cas chaque année.<sup>i</sup> Chez les patients âgés de 75 ans atteints de LMA, le taux de survie à deux ans est inférieur à 10 %.<sup>ii</sup>

L'autorisation délivrée par la Commission européenne pour le traitement de la LMA est soutenue par l'étude AGILE, une étude clinique internationale de phase 3, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, dont les données ont été publiées dans le [New England Journal of Medicine](#). Les résultats ont démontré une amélioration statistiquement significative de la survie sans événement (SSE) (hazard ratio [HR] 0,33 ; IC à 95 % [0,16 - 0,69]) et de la survie globale (SG) (HR 0,44 ; IC à 95 % [0,27 - 0,73]) chez les patients atteints de LMA porteurs d'une mutation IDH1, traités par Tibsovo® en association avec l'azacitidine par rapport à un placebo associé à l'azacitidine. La médiane de SG (IC à 95 %) avec Tibsovo® en association avec l'azacitidine versus un placebo associé à l'azacitidine était respectivement de 24,0 (11,3 - 34,1) et 7,9 (4,1 - 11,3) mois. En plus de la SSE qui était le critère d'évaluation principal, l'étude a atteint l'ensemble des critères d'évaluation secondaires, y compris le taux de rémission complète (RC), la SG et le taux de rémission complète avec récupération hématologique partielle (RCh), ainsi que le taux de réponse objective (TRO). Ces résultats démontrent que Tibsovo® associé à l'azacitidine est une option thérapeutique efficace chez les patients atteints de LMA nouvellement diagnostiqués avec une mutation IDH1.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été vomissements, neutropénie, thrombopénie, allongement de l'intervalle QT à l'ECG et insomnie. Les effets indésirables graves les plus fréquents ont été syndrome de différenciation et thrombopénie.

Le cholangiocarcinome, un cancer des voies biliaires, est une tumeur rare et agressive, souvent liée à des antécédents médicaux tels qu'une cirrhose ou une infection hépatique. Le cholangiocarcinome touche 1 à 3 personnes sur 100 000 en Europe, avec environ 10 000 nouveaux cas chaque année.<sup>iii</sup> Le taux de survie à cinq ans est de 9 %, mais de 0 % en cas de métastases.<sup>iv</sup> Seule la chirurgie permet de le guérir, mais elle n'est réalisable que pour un nombre limité de patients et le risque de rechute reste élevé. La chimiothérapie et l'immunothérapie sont les traitements standards pour les patients atteints de cholangiocarcinome qui ne sont pas éligibles à la chirurgie ou dont la maladie a progressé après la chirurgie.

L'autorisation délivrée par la Commission européenne pour le cholangiocarcinome est soutenue par les données de l'étude ClarIDHy, la première et la seule étude clinique randomisée de phase 3 dans le cholangiocarcinome chez les patients porteurs d'une mutation IDH1 et précédemment traités. Les résultats de l'étude ClarIDHy ont démontré une amélioration statistiquement significative du critère d'évaluation principal, à savoir la survie sans progression (SSP) évaluée par un comité indépendant (HR 0,37 ; IC à 95% [0,25 - 0,54],  $p < 0,001$ ).<sup>v</sup> La médiane de SSP (IC à 95 %) pour Tibsovo® et le placebo était respectivement de 2,7 (1,6 - 4,2) et 1,4 (1,4 - 1,6) mois. Après 6 et 12 mois, respectivement 32 % et 22 % des patients randomisés dans le groupe Tibsovo® étaient restés sans progression de la maladie ou étaient en vie *versus* aucun dans le groupe placebo.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été : fatigue, nausées, douleur abdominale, diarrhée, appétit diminué, ascite, vomissements, anémie et rash. Les effets indésirables graves les plus fréquents ont été : ascite, hyperbilirubinémie et ictère cholestatique.

Tibsovo® est actuellement autorisé aux États-Unis en monothérapie pour le traitement des adultes porteurs d'une mutation du gène IDH1 atteints de LMA en rechute ou réfractaire, et en monothérapie ou en association avec l'azacitidine chez les adultes atteints de LMA nouvellement diagnostiquée et porteurs d'une mutation du gène IDH1 âgés de plus de 75 ans ou présentant des comorbidités qui excluent l'utilisation d'une chimiothérapie d'induction intensive. Tibsovo® a également été autorisé aux États-Unis et en Australie chez les patients atteints de cholangiocarcinome et porteurs d'une mutation

du gène IDH1 précédemment traités. Tibsovo® est aussi autorisé en Chine<sup>vi</sup> pour le traitement des patients adultes atteints de LMA en rechute ou réfractaire et porteurs d'une mutation IDH1.

L'autorisation de mise sur le marché couvre les 27 pays<sup>vii</sup> de l'Union européenne ainsi que l'Islande, le Liechtenstein et la Norvège.

Rendez-vous sur [servier.com](http://servier.com) pour en savoir plus sur le [cholangiocarcinome](#) et la [leucémie myéloïde aiguë](#).

### Contacts presse

[presse@servier.com](mailto:presse@servier.com)

### À propos de l'étude de phase 3 AGILE dans la LMA<sup>viii</sup>

L'étude AGILE est un essai clinique international de phase 3, multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, destiné à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de Tibsovo® en association avec l'azacitidine par rapport à un placebo associé à l'azacitidine, chez des adultes qui sont atteints de LMA non précédemment traitée et porteurs d'une mutation IDH1, et qui ne sont pas éligibles à une chimiothérapie intensive (≥ 75 ans ou présence de comorbidités qui excluent une chimiothérapie d'induction intensive). Le critère d'évaluation principal de l'étude est la survie sans événement (SSE), définie par le délai entre la randomisation et un échec du traitement, une rechute après rémission, ou un décès toutes causes confondues, selon la première de ces éventualités. L'échec du traitement est défini par l'impossibilité d'obtenir une rémission complète (RC) à la 24<sup>e</sup> semaine.

Les principaux critères d'évaluation secondaires comprennent le taux de RC, défini par la proportion de participants ayant obtenu une RC ; la survie globale (SG), définie par la période comprise entre la date de la randomisation et la date de décès du patient, toutes causes confondues; le taux de RC et de rémission complète avec récupération hématologique partielle (RCh), défini par la proportion de participants ayant obtenu une RC ou une RCh ; et le taux de réponse objective (TRO), défini par le taux de RC, de RC avec récupération hématologique incomplète (RCi) (y compris RC avec récupération plaquettaire incomplète [RCp]), de rémission partielle (RP) et d'état morphologique sans leucémie (EMSL).

### À propos de l'étude de phase 3 ClarIDHy dans le cholangiocarcinome

L'étude ClarIDHy est un essai clinique international, randomisé, de phase 3 mené chez des patients qui sont atteints d'un cholangiocarcinome et porteurs d'une mutation IDH1, précédemment traités et qui ont présenté une progression de la maladie après une ou deux thérapies systémiques dans le cadre d'une maladie avancée. Les patients ont reçu du Tibsovo® 500 mg une fois par jour en monothérapie (ratio randomisation de 2:1) ou un placebo avec autorisation de recevoir ensuite du Tibsovo® dans le cas d'une progression radiographique documentée selon les critères RECIST 1.1. Le critère d'évaluation principal de l'essai ClarIDHy est la survie sans progression (SSP) évaluée par un examen radiologique indépendant. Les critères d'évaluation secondaires comprennent la SSP évaluée par l'investigateur, la sécurité d'emploi et la tolérance, le taux de réponse global, la SG, la durée de réponse, la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et les évaluations de la qualité de vie.

### 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 21 400 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 reconnu, focalisé et innovant en oncologie en ciblant des cancers difficiles à traiter. C'est pourquoi le Groupe consacre plus de 50 % 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 2022, un chiffre d'affaires de 4,9 milliards d'euros.

Plus d'informations sur le nouveau site du Groupe : [servier.com](https://servier.com)

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

---

<sup>i</sup> ESMO Guidelines 2020 - Acute myeloid leukemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

<sup>ii</sup> National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. Cancer Stat Facts: Acute Myeloid Leukemia (AML). <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html>.

<sup>iii</sup> Valle JW, et al. *Ann Oncol*. 2016;27(Suppl. 5):v28–v37

<sup>iv</sup> Oliveira IS, et al. *Abdom Radiol (NY)*. 2017;42(6):1637–1649

<sup>v</sup> Abou-Alfa GK, et al. *Lancet Oncol*. 2020;21(6):796–807

<sup>vi</sup> Autorisation conditionnelle à une demande d'enregistrement de nouveau médicament (NDA) délivrée par la NMPA pour cette indication. En Chine continentale, à Taiwan, à Hong Kong, à Macau et à Singapour, Servier a accordé à CStone une licence co-exclusive pour le développement et un accord de licence exclusive pour la commercialisation de Tibsovo (comprimés d'ivosidénib).

<sup>vii</sup> L'autorisation de mise sur le marché centralisée n'inclut pas l'autorisation en Grande-Bretagne (Angleterre, Écosse et Pays de Galles).

<sup>viii</sup> ClinicalTrials.gov. Study of AG-120 (Ivosidenib) vs. Placebo in Combination with Azacitidine in Patients with Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia With an IDH1 Mutation (AGILE). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03173248>.