

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

vorasidenib

VORANIGO 10 mg et 40 mg,

comprimé pelliculé

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 4 mars 2026

- Astrocytome et oligodendrogliome
- Adulte et adolescent (≥ 12 ans)
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans « Voranigo en monothérapie est indiqué pour le traitement de l'astrocytome ou de l'oligodendrogliome de grade 2 ne prenant majoritairement pas le contraste, avec une mutation IDH1 R132 ou IDH2 R172 chez les patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus et ayant un poids corporel d'au moins 40 kg, ayant uniquement eu une intervention chirurgicale et ne nécessitant pas de radiothérapie ou de chimiothérapie dans l'immédiat ».

Place dans la stratégie thérapeutique	La Commission considère que VORANIGO (vorasidenib) en monothérapie est une option pour le traitement de l'astrocytome ou de l'oligodendrogliome de grade 2 ne prenant majoritairement pas le contraste, avec une mutation IDH1 R132 ou IDH2 R172 chez les patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus et ayant un poids corporel d'au moins 40 kg, ayant uniquement eu une intervention chirurgicale et ne nécessitant pas de radiothérapie ou de chimiothérapie dans l'immédiat La Commission signale que les données d'efficacité et de tolérance chez les patients < 18 ans ne sont pas disponibles.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Compte tenu : – de la démonstration dans une étude de phase III comparative, randomisée en double aveugle de la supériorité de VORANIGO (vorasidenib) par rapport à une surveillance active post intervention chirurgicale, en termes de : • survie sans progression : avec un HR = 0,39 (IC95% (0,27 ; 0,56) et une médiane de survie sans progression de 27,7 mois dans le groupe traitement versus 11,1 mois dans le groupe comparateur,

- temps jusqu'à la prochaine intervention : médiane non estimable dans le groupe traitement versus 17,8 mois (IC95% [15,0 ; NE]) dans le groupe comparateur (HR de 0,26, IC95% (0,15 ; 0,43),

Et malgré :

- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirées des résultats de qualité de vie,
- l'absence de donnée concernant les patients âgés de moins de 18 ans,
- le faible recul du suivi de l'étude pivot : environ 13 mois,
- le surcroît de toxicité notamment en termes d'incidence des événements indésirables de grades ≥ 3 rapportés chez 22,8% dans le groupe vorasidenib et 13,5% dans le groupe comparateur,

la Commission considère que VORANIGO 10 et 40 mg (vorasidenib), comprimé, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à une surveillance active post intervention chirurgicale.

Population cible	La population cible est estimée entre 170 et 300 nouveaux patients par an.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	8
3. Synthèse des données	8
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité	8
3.2.1 Etude INDIGO	8
3.3 Profil de tolérance	16
3.3.1 Données issues de l'étude INDIGO	16
3.3.2 RCP	19
3.3.3 Données issues des PSUR	20
3.3.4 PGR	20
3.4 Synthèse des données d'utilisation	20
3.5 Modification du parcours de soins	22
3.6 Programme d'études	22
4. Discussion	22
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	24
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	24
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	24
5.3 Service Médical Rendu	24
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	25
5.5 Population cible	25
5.6 Autres recommandations de la Commission	26

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 – Mars 2026

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Voranigo en monothérapie est indiqué pour le traitement de l'astrocytome ou de l'oligodendrogliome de grade 2 ne prenant majoritairement pas le contraste, avec une mutation IDH1 R132 ou IDH2 R172 chez les patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus et ayant un poids corporel d'au moins 40 kg, ayant uniquement eu une intervention chirurgicale et ne nécessitant pas de radiothérapie ou de chimiothérapie dans l'immédiat (voir rubrique 5.1). »
DCI (code ATC) Présentations concernées	vorasidenib (L01XM04) VORANIGO 10 mg, comprimé pelliculé – flacon (PEHD) de 30 comprimés (CIP : 34009 303 108 7 8) VORANIGO 40 mg, comprimé pelliculé – flacon (PEHD) de 30 comprimés (CIP : 34009 303 108 8 5)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	LES LABORATOIRES SERVIER
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 17/09/2025 Spécificités : – PGR européen version 1.0 (18/07/2025) Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament soumis à prescription hospitalière. • Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. • Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. – Statut particulier • Médicament orphelin (17/09/2025) • Accès compassionnels : - Gliome en rechute/réfractaire (1ère AAC octroyée par l'ANSM le 15/03/2024) - Gliome avec traitement antérieur uniquement par chirurgie (1ère AAC octroyée par l'ANSM le 22/03/2024)
Posologie dans l'indication évaluée	La dose recommandée de Voranigo chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 ans et plus est de 40 mg une fois par jour pour les patients ayant un poids corporel d'au moins 40 kg. Aucune recommandation de dose ne peut être proposée pour les patients ayant un poids corporel de moins de 40 kg en raison du manque de données cliniques dans cette population. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un agent antinéoplasique.
Mécanisme d'action	L'inhibition des formes mutées des protéines IDH1 et IDH2 par le vorasidenib inhibe la production anormale du 2-HG, ce qui entraîne la différenciation des

	cellules malignes et une diminution de leur prolifération. Aucune étude préclinique visant à évaluer la capacité du vorasidenib à réduire la taille des tumeurs n'a été réalisée.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – En Europe, une demande de prise en charge est en cours : au Royaume-Uni, en Allemagne, aux Pays-Bas, en Belgique, en Espagne et en Italie. – Aux Etats-Unis, VORANIGO (vorasidenib) a obtenu une AMM dans l'indication suivante (indication différente de l'AMM en Europe) : "VORANIGO is an isocitrate dehydrogenase-1 (IDH1) and isocitrate dehydrogenase-2 (IDH2) inhibitor indicated for the treatment of adult and pediatric patients 12 years and older with Grade 2 astrocytoma or oligodendroglioma with a susceptible IDH1 or IDH2 mutation following surgery including biopsy, sub-total resection, or gross total resection".
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 17 décembre 2025. • Date d'adoption : 14 janvier 2026. • Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 4 mars 2026. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Les gliomes sont les tumeurs cérébrales les plus fréquentes chez l'enfant et l'adolescent. Les gliomes de bas grade (bénins) sont plus fréquents chez les jeunes enfants alors que les gliomes malins touchent des enfants plus âgés ou des adolescents. Il existe des formes de bon pronostic et des types beaucoup plus difficile à soigner¹.

Les gliomes diffus de type adulte se manifeste avec une incidence plus faible chez les patients pédiatriques et adolescents. Maisse distinguent des gliomes diffus de type pédiatrique conformément à la classification de l'OMS 2021 des tumeurs du SNC². Les gliomes diffus de type adulte peuvent apparaître dès les premières années de l'adolescence ; néanmoins, leur comportement biologique demeure similaire quel que soit l'âge du patient lors du diagnostic.

Les astrocytomes et les oligodendrogliomes sont des tumeurs cérébrales appartenant au groupe des gliomes. Il s'agit de tumeurs primitives du système nerveux central (SNC) issues des cellules gliales (ou de leurs précurseurs). Les cellules gliales participent à l'environnement neuronal et servent essentiellement de soutien, de protection et de nutrition aux neurones³.

Les astrocytomes se développent à partir des cellules gliales appelées astrocytes. Ils peuvent apparaître dans n'importe quelle zone du cerveau. Les astrocytomes sont classés en quatre grades, selon

¹ Gustave Roussy. Gliomes. Consulté le 20/10/2025. Disponible sur : <https://www.gustaveroussy.fr/fr/gliomes#:~:text=Ces%20tumeurs%20sont%20une%20des,post%C3%A9rieure%20au%20niveau%20du%20cervelet>.

² Louis et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Neuro Oncol. 2021 Aug 2;23(8):1231-125.

³ InCA. Les tumeurs cérébrales. Mise à jour le 7 octobre 2021. Disponible sur : <https://pediatrie.e-cancer.fr/parent/comprendre-lecancer/les-types-de-cancers-pediatriques/les-tumeurs-cerebrales>

leur agressivité et la vitesse à laquelle ils se développent. Les astrocytomes de grade 1 et 2 évoluent lentement. Les astrocytomes de grade 3 évoluent rapidement⁴.

Les oligodendrogliomes se développent à partir des oligodendrocytes, un type de cellule gliale. Un oligodendrogliome peut être localisé dans n'importe quelle zone du cerveau. Il en existe deux types : les oligodendrogliomes de bas grade, qui évoluent lentement et les oligodendrogliomes, de haut grade qui évoluent plus rapidement⁴.

Chez les adolescents âgés de 12 à <18 ans, les astrocytomes et oligodendrogliomes mutants pour IDH présentent des caractéristiques cliniques proches de celles observées chez l'adulte, notamment une croissance lente et un pronostic globalement favorable^{5,6,7}.

Parmi les gliomes diffus de type adulte avec mutation IDH, les astrocytomes sont uniquement de grade 2, 3 ou 4 et les oligodendrogliomes sont uniquement de grade 2 ou 3.

Les mutations du gène IDH1 constituent les altérations génétiques les plus fréquentes observées dans les gliomes diffus de grade 2 et 3, présentes dans environ 80 % des cas, tandis que les mutations IDH2 concernent environ 4 % des patients⁸ (Cohen et al., 2013). Plus de 90 % des mutations IDH1 identifiées correspondent à la substitution IDH1 R132H, habituellement détectée par immunohistochimie, alors que les variantes non canoniques (IDH1 R132C/G/L/S et IDH2 R172K/W/G) sont beaucoup plus rares⁹ (Hartmann et al., 2009).

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

Les gliomes diffus porteurs d'une mutation IDH sont le plus souvent diagnostiqués chez des patients jeunes. L'âge médian au diagnostic est de 45 ans pour les oligodendrogliomes et de 38 ans pour les astrocytomes¹⁰. Ces patients jeunes ne présentent généralement aucune comorbidité significative non liée au gliome. Cependant, ils peuvent développer de nombreux symptômes liés à la tumeur ou à son traitement, tels que des crises d'épilepsie, des céphalées, une fatigue persistante, des troubles de la mémoire, un déclin cognitif, ou encore d'autres dysfonctionnements neurologiques, selon la localisation tumorale.

Bon nombre de ces symptômes s'aggravent avec le temps, en raison de la croissance infiltrante diffuse du gliome ou des effets secondaires des traitements, notamment la chirurgie, la radiothérapie (RT), la chimiothérapie et les médicaments antiépileptiques¹¹.

Dans les gliomes, la prise de contraste à l'IRM est associée à un pronostic défavorable et à une réduction de la survie. La plupart des gliomes mutants pour IDH se présentent initialement comme non rehaussés à l'imagerie par résonance magnétique (IRM)¹². Dans un sous-groupe de ces tumeurs non

⁴ InCA. Les tumeurs du cerveau. Mis à jour le 3 juin 2015. Disponible sur : <https://www.cancer.fr/personnes-malades/les-cancers/tumeurs-du-cerveau/comprendre-les-tumeurs-du-cerveau/les-tumeurs-du-cerveau>

⁵ Packer et al. Pediatric low-grade gliomas: implications of the biologic era. *Neuro Oncol*. 2017 Jun 1;19(6):750-761.

⁶ Ryall et al. A comprehensive review of paediatric low-grade diffuse glioma: pathology, molecular genetics and treatment. *Brain Tumor Pathol*. 2017 Apr;34(2):51-61.

⁷ Sturm et al. Pediatric Gliomas: Current Concepts on Diagnosis, Biology, and Clinical Management. *J Clin Oncol*. 2017 Jul 20;35(21):2370-2377.

⁸ Cohen et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013 May;13(5):345.

⁹ Hartmann et al. Type and frequency of IDH1 and IDH2 mutations are related to astrocytic and oligodendroglial differentiation and age: a study of 1,010 diffuse gliomas. *Acta Neuropathol*. 2009 Oct;118(4):469-74. doi: 10.1007/s00401-009-0561-9

¹⁰ Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower-grade gliomas. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2481-2498. doi:10.1056/NEJMoa1402121.

¹¹ EPAR VORANIGO : disponible sur le site de l'EMA

¹² Leu et al. Perfusion and diffusion MRI signatures in histologic and genetic subtypes of WHO grade II–III diffuse gliomas. *J Neurooncol*. 2017;134(1):177-188. doi:10.1007/s11060-017-2506-9.

rehaussées, on peut observer une prise de contraste minimale, diffuse, non progressive et non nodulaire, sans que cela traduise un comportement tumoral plus agressif. Ces tumeurs sont donc désignées comme tumeurs principalement non rehaussées¹³.

Bien que les patients ayant des gliomes mutants pour IDH non rehaussés bénéficient généralement d'un meilleur pronostic et d'une survie meilleure que ceux atteints de gliomes rehaussés, tous les gliomes non rehaussés finissent par progresser, développer une prise de contraste, et évoluer vers une forme plus agressive¹⁴.

Épidémiologie

En France, pour l'année 2024, les estimations d'incidence de l'ensemble des gliomes et de l'ensemble des gliomes diffus de l'adulte de type IDH muté sont respectivement de 6,6 pour 100 000 et de 1 pour 100 000 personnes-années¹⁵.

Les estimations d'incidence des gliomes diffus IDH mutés de grade 2 sont de 0,5 pour 100 000 personnes-années¹⁵.

2.2 Prise en charge actuelle

Il n'existe actuellement aucun traitement approuvé spécifiquement pour les gliomes diffus de grade 2 porteurs d'une mutation IDH, et la plupart des approches thérapeutiques utilisées sont adaptées à partir des protocoles appliqués aux tumeurs de grade supérieur¹¹.

Le traitement standard des gliomes diffus avec mutation IDH au moment du diagnostic initial repose sur une résection chirurgicale maximale et sécuritaire de la tumeur avec préservation fonctionnelle, suivie soit d'une radiothérapie (RT) et/ou d'une chimiothérapie, soit d'une surveillance active par imagerie par résonance magnétique (IRM) à intervalles réguliers^{16,17}.

Une surveillance active post-opératoire constitue une option thérapeutique standard pour les patients atteints de gliomes avec mutation IDH de grade 2 qui ne nécessitent pas de chimiothérapie-radiothérapie immédiate. L'objectif de cette approche est de retarder l'exposition à des traitements plus toxiques (tels que la RT et la chimiothérapie) jusqu'à l'apparition de signes de progression tumorale et/ou d'une détérioration clinique.

Les recommandations de l'ASCO/SNO¹⁸ et NCCN¹⁹, actualisées en 2025, intègrent le vorasidenib dans la prise en charge du gliome de grade 2 avec mutation IDH comme une possible alternative thérapeutique à la surveillance active chez les patients avec un résidu mesurable (pour être en cohérence avec les critères d'inclusion de l'étude INDIGO) en l'absence de facteurs pronostiques de haut risque pour lesquels un traitement par radiothérapie ou chimiothérapie peut être différé. L'objectif est toujours de différer le recours à la radiothérapie ou à la chimiothérapie jusqu'à progression radiologique

¹³ Nabors et al. NCCN CNS tumor guidelines update for 2023. *Neuro Oncol.* 2023 Dec;25(12):2114–2116. doi: 10.1093/neuonc/noad169.

¹⁴ Claus et al. Survival and low-grade glioma: the emergence of genetic information. *Neurosurg Focus.* 2015 Jan;38(1):E6. doi:10.3171/2014.10.FOCUS12367.

¹⁵ Bauchet et al. Epidemiological analysis of adult-type diffuse lower-grade gliomas and incidence and prevalence estimates of diffuse IDH-mutant gliomas in France. *Neurochirurgie.* 2025;71(3):101627. doi:10.1016/j.neuchi.2024.101627

¹⁶ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Central Nervous System Cancers. Version 2.2021. Plymouth Meeting (PA): National Comprehensive Cancer Network; 2021.

¹⁷ Weller et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021 Mar;18(3):170-186. doi:10.1038/s41571-020-00447-z.

¹⁸ Blakeley et al. ASCO–SNO Guideline Expert Panel. Therapy for diffuse astrocytic and oligodendroglial tumors in adults: ASCO–SNO guideline rapid recommendation update. *J Clin Oncol.* 2025;doi:10.1200/JCO-25-00250.

¹⁹ National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Central Nervous System Cancers. Version 2.2025. Plymouth Meeting (PA): NCCN; 2025. Disponible sur : <https://www.nccn.org>.

ou détérioration clinique manifeste afin de maintenir le plus longtemps possible la qualité de vie des patients.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Il n'existe pas de médicaments recommandés à ce stade de la maladie dans cette indication, l'attitude privilégiée étant la surveillance active notamment radiologique.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert. Néanmoins, il persiste un besoin médical de disposer de médicaments évitant la récurrence dans ce contexte et améliorant la survie globale et la qualité de vie des patients.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de VORANIGO (vorasidenib) repose sur les résultats d'une étude de phase III (INDIGO – NCT04164901) randomisée, multicentrique, en double aveugle chez des patients atteints de gliome résiduel ou récidivant de grade 2 avec mutation IDH1 ou IDH2 ayant eu une intervention chirurgicale dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité en termes de survie sans progression du vorasidenib versus placebo.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude INDIGO

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude multicentrique de phase III, comparative, randomisée, en double aveugle, dont l'objectif était de démontrer, la supériorité du vorasidenib par rapport au placebo en termes de survie sans progression chez des patients âgés d'au moins 12 ans et pesant au moins 40 kg et atteints de de gliome résiduel ou récidivant de grade 2 avec mutation IDH1 ou IDH2 après une intervention chirurgicale.

L'étude a débuté le 08/01/2020 (1^{er} patient inclus) et l'analyse intermédiaire devenue analyse principale a eu lieu le 06/09/2022.

Les principaux critères d'inclusion de cette étude étaient :

- patients âgés d'au moins 12 ans et pesant au moins 40 kg,
- diagnostic d'oligodendrogliome ou d'astrocytome de grade 2 selon la classification OMS 2016,
- antécédent d'au moins 1 chirurgie pour le gliome (biopsie, exérèse subtotale « sub-total » ou totale « gross-total »), et la chirurgie la plus récente devant avoir eu lieu entre 1 an (-1 mois) et 5 ans (+ 3 mois) avant la date de randomisation. Les patients ne devaient pas avoir reçu d'autre thérapie anticancéreuse antérieure y compris chimiothérapie et radiothérapie et ne devaient

pas nécessiter dans l'immédiat de chimiothérapie et/ou de radiothérapie selon l'avis de l'investigateur. Les patients ayant eu seulement une biopsie pour la confirmation centrale du statut de mutation IDH (par exemple le tissu provenant d'une chirurgie précédente était épuisé ou non disponible) ont été considérés comme une exception et n'avaient pas besoin d'attendre une année supplémentaire à compter de la date de biopsie pour être éligibles à l'étude,

- une mutation IDH1 (IDH1 R132H/C/G/S/L) ou IDH2 (IDH2 R172K/M/W/S/G) confirmée par une évaluation centralisée durant la période de pré-sélection et un statut sur la co-délétion 1p19q déterminé par un laboratoire local accrédité (par exemple, par une hybridation in situ par fluorescence, hybridation génomique comparative ou séquençage),
- une maladie mesurable, ne prenant pas le contraste et évaluable à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) en séquence 2D pondérée en T2 ou en fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) avec des coupes ≤ 4 mm d'épaisseur et sans espace inter-coupe, à la sélection, confirmée par le BIRC. Une maladie mesurable ne prenant pas le contraste était définie par au moins une lésion cible d'au moins 1 cm x 1 cm (en 2 dimensions). Une prise de contraste, confirmée centralement par le BIRC, minimale, non-nodulaire et non mesurable et qui n'a pas évolué entre les 2 imageries les plus récentes (incluant l'imagerie de sélection) a été autorisée,
- un score de performance Karnofsky (KPS : Karnofsky Performance Scale) (pour les patients ≥ 16 ans) ou de Lansky (LPPS : Lansky Play-Performance Scale) (pour les patients < 16 ans) $\geq 80\%$,
- une espérance de vie ≥ 12 mois,
- une fonction de la moelle osseuse adéquate reflétée par :
 - nombre absolu de neutrophiles $\geq 1500/\text{mm}^3$,
 - hémoglobine ≥ 9 g/dL,
 - plaquettes $\geq 100\,000/\text{mm}^3$,
- une fonction hépatique adéquate reflétée par :
 - bilirubine totale sérique $\leq 1.5 \times \text{LSN}$ (Limite Supérieure à la Normale) (sauf si lié à une maladie de Gilbert après approbation par le moniteur médical de l'étude),
 - aspartate aminotransférase (AST) $\leq 1 \times \text{LSN}$,
 - alanine aminotransférase (ALT) $\leq 1 \times \text{LSN}$,
 - alcalines phosphatases $\leq 2.5 \times \text{LSN}$,
- une fonction rénale adéquate reflétée par :
 - créatinine sérique $\leq 2 \times \text{LSN}$ OU,
 - clairance de la créatinine > 40 mL/minute selon le taux de filtration glomérulaire déterminé par la formule de Cockcroft-Gault,
- ayant récupéré de toute toxicité cliniquement pertinente liée à une chirurgie précédente réalisée dans le cadre du traitement du gliome sauf si stabilisée par un suivi médical,
- les femmes en âge de procréer devant avoir un test de grossesse sérique négatif avant l'initiation du traitement. Les femmes en âge de procréer et les hommes fertiles ayant une/des partenaires en âge de procréer devaient être abstinentes ou utiliser 2 méthodes de contraception hautement efficaces dont au moins une méthode barrière, à compter de la date de consentement à l'étude et jusqu'à 3 mois après la dernière dose de vorasidenib.

Les principaux critères de non-inclusion de cette étude étaient :

- traitement anticancéreux antérieur du gliome autre que la chirurgie (biopsie, exérèse subtotale ou totale), incluant la chimiothérapie systémique, la radiothérapie, les vaccins, les petites molécules, les inhibiteurs IDH, les traitements en essais cliniques, l'ablation au laser (traitement chirurgical) ...

- caractéristiques d'une maladie considérée à haut risque par l'investigateur telles que : atteinte du tronc cérébral en localisation primitive ou par extension de la tumeur, déficits neurocognitifs ou fonctionnels cliniquement pertinents dus à la tumeur selon l'investigateur (les déficits dus à la chirurgie étaient autorisés), ou crises d'épilepsie non contrôlées (définies comme des crises d'épilepsie persistantes malgré 3 lignes de protocoles de traitement antiépileptiques incluant au moins un protocole en association et interférant avec les activités quotidiennes).

Traitements reçus

Un total de 331 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir :

- groupe vorasidenib : les comprimés ont été administrés une fois par jour, par voie orale sur des cycles de 28 jours :
 - avant l'amendement 1 : 1 dose de 50 mg avec un comprimé non enrobé ;
 - après l'amendement 1 : 1 dose de 40 mg avec un comprimé pelliculé, formulation commerciale ;
- groupe placebo :
 - 1 comprimé, une fois par jour, par voie orale, sur des cycles de 28 jours.

Les patients ont été traités jusqu'à progression documentée de la maladie.

Neuf sujets ont été randomisés selon le protocole initial et ont initialement reçu la formulation clinique du comprimé non enrobé, dont 5 sujets randomisés pour recevoir le vorasidenib et 4 sujets randomisés pour recevoir le placebo. Les 5 sujets randomisés pour recevoir le vorasidenib qui ont initialement reçu la formulation clinique ont reçu celle-ci pendant 1 à 3 mois avant de passer à la formulation commerciale.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants :

- statut de co-délétion du chromosome 1p19q (avec ou sans co-délétion),
- taille basale de la tumeur à l'évaluation basale (selon l'évaluation locale) : diamètre le plus long ≥ 2 cm ou < 2 cm).

Population de l'étude

Au total, 331 patients ont été randomisés : 168 dans le groupe vorasidenib (167 avaient été traités et 1 avait retiré son consentement avant de recevoir le traitement) et 163 dans le groupe placebo (tous avaient été traités). La majorité étaient de sexe masculin (56,5% dont 60,1% dans le groupe traitement et 52,8% dans le groupe contrôle).

L'âge médian et la proportion de sujets dans les groupes vorasidenib et placebo étaient respectivement de :

- âge médian (min ; max) : 40,5 ans (21 ; 71) et 39,0 ans (16 ; 65),
- 16 < 18 ans : 1 (0,6) patient dans le groupe placebo,
- 18 < 40 ans : 76 (45,2) et 87 (53,4),
- 40 < 65 ans : 90 (53,6) et 74 (45,4),
- ≥ 65 ans : 2 (1,2) et 1 (0,6).

Tableau 1 : Principales caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude INDIGO (population ITT n = 331)

	Vorasidenib (N = 168)	Placebo (N = 163)	Total (N = 331)
Score KPS^a, n (%)			
100	90 (53,6)	87 (53,4)	177 (53,5)
90-80	77 (45,8)	76 (46,6)	153 (46,2)
70-60	1 (0,6)	-	1 (0,3)
Sous-type histologique, n (%)			
Oligodendrogliome	88 (52,4)	84 (51,5)	172 (52,0)
Astrocytome	80 (47,6)	79 (48,5)	159 (48,0)
Statut de co-délétion 1p19q (source : eCRF), n (%)			
Co-délétion	88 (52,4)	84 (51,5)	172 (52,0)
Sans co-délétion	80 (47,6)	79 (48,5)	159 (48,0)
Délétion homozygote CDKN2A, n (%)	109 (64,9)	93 (57,1)	202 (61,0)
Présente	-	2 (1,2)	2 (0,6)
Absente	109 (64,9)	91 (55,8)	200 (60,4)
Délai entre le diagnostic initial et la randomisation (année)			
Moyenne (ET)	3,3 (2,4)	3,1 (2,5)	3,2 (2,4)
Médiane (Min, Max)	2,9 (1,0, 19,5)	2,5 (0,9, 19,2)	2,7 (0,9, 19,5)
Taille tumorale basale (cm) (source : eCRF), n (%)			
Diamètre le plus long ≥2 cm	139 (82,7)	137 (84,0)	276 (83,4)
Diamètre le plus long <2 cm	29 (17,3)	26 (16,0)	55 (16,6)
Croissance tumorale pré-traitement (mm/an)			
n ^b	56	68	124
Moyenne (ET)	2,17 (2,980)	2,79 (4,479)	2,51 (3,872)
Médiane (Min, Max)	1,95 (-4,8, 9,6)	2,00 (-7,9, 22,1)	2,00 (-7,9, 22,1)
<4	41 (24,4)	46 (28,2)	87 (26,3)
4-<8	14 (8,3)	16 (9,8)	30 (9,1)
≥8	1 (0,6)	6 (3,7)	7 (2,1)
Patients avec des interventions chirurgicales précédentes pour le gliome, n (%)			
1	126 (75,0)	134 (82,2)	260 (78,5)
≥2	42 (25,0)	29 (17,8)	71 (21,5)
Type d'intervention chirurgicale^c, n (%)			
Exérèse totale	85 (50,6)	94 (57,7)	179 (54,1)
Exérèse subtotale	81 (48,2)	67 (41,1)	148 (44,7)
Biopsie	24 (14,3)	20 (12,3)	44 (13,3)
Type de la dernière intervention chirurgicale avant randomisation, n (%)			
Exérèse totale	82 (48,8)	90 (55,2)	172 (52,0)

	Vorasidenib (N = 168)	Placebo (N = 163)	Total (N = 331)
Exérèse subtotal	75 (44,6)	64 (39,3)	139 (42,0)
Biopsie	11 (6,5)	9 (5,5)	20 (6,0)
Délai entre la dernière intervention chirurgicale pour le gliome et la randomisation (ans)			
Moyenne (ET)	2,66 (1,139)	2,60 (1,285)	2,63 (1,211)
Médiane (Min, Max)	2,52 (0,2, 5,2)	2,21 (0,9, 5,0)	2,39 (0,2, 5,2)
>1-2	56 (33,3)	71 (43,6)	127 (38,4)
>2-4	88 (52,4)	57 (35,0)	145 (43,8)
>4	22 (13,1)	34 (20,9)	56 (16,9)
IDH1 positif, n (%)	163 (97,0)	152 (93,3)	315 (95,2)
IDH2 positif, n (%)	5 (3,0)	11 (6,7)	16 (4,8)
Statut du promoteur MGMT, n (%)			
Méthylé	39 (23,2)	52 (31,9)	91 (27,5)
Non méthylé	14 (8,3)	18 (11,0)	32 (9,7)
Inconnu	3 (1,8)	3 (1,8)	6 (1,8)
Non rapporté	112 (66,7)	90 (55,2)	202 (61,0)
Statut mutationnel du promoteur TERT, n (%)			
Oui	34 (20,2)	24 (14,7)	58 (17,5)
Non	18 (10,7)	18 (11,0)	36 (10,9)
Inconnu	1 (0,6)	0	1 (0,3)
Non rapporté	115 (68,5)	121 (74,2)	236 (71,3)
Statut de la mutation ATRX, n (%)			
Oui	60 (35,7)	64 (39,3)	124 (37,5)
Non	61 (36,3)	51 (31,3)	112 (33,8)
Inconnu	3 (1,8)	2 (1,2)	5 (1,5)
Non rapporté	44 (26,2)	46 (28,2)	90 (27,2)
Statut de la mutation p53, n (%)			
Oui	58 (34,5)	65 (39,9)	123 (37,2)
Non	47 (28,0)	46 (28,2)	93 (28,1)
Inconnu	7 (4,2)	2 (1,2)	9 (2,7)
Non rapporté	56 (33,3)	50 (30,7)	106 (32,0)

N : nombre total de patients par groupe ; n : nombre de patients concernés ; % calculé ainsi ($n \times 100 / N$) ; ET : écart-type ; Min : minimum ; Max : maximum.

a aucune donnée rapportée pour le score LPPS.

b n est le nombre de patients avec des données de volume pré-traitement disponible.

c les patients pouvaient avoir eu 1 ou plusieurs chirurgies.

ATRX : α -thalassemia/mental-retardation-syndrome-X-linked gene ; CDKN2A : cyclin-dependent kinase inhibitor 2A ; IMC: indice de masse corporelle ; MGMT : O6 methylguanine-DNA-methyltransferase ; TERT : telomerase reverse transcriptase.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal de l'étude était la survie sans progression (SSP) évaluée par un comité de revue indépendant en aveugle (BIRC).

Le BIRC a évalué, en aveugle, la réponse tumorale par IRM. La réponse tumorale a été évaluée, par IRM, toutes les 12 semaines à partir du Cycle 4 Jour 1, puis tous les 6 mois à partir du Cycle 37 pendant 2 ans et enfin 1 fois par an après cela.

Le critère de jugement secondaire clé hiérarchisé était le temps jusqu'à la prochaine intervention.

Ce critère était défini comme l'intervalle de temps entre la randomisation et l'instauration d'une 1^{ère} thérapie anticancéreuse ultérieure (nouvelle chirurgie, radiothérapie et/ou chimiothérapie et possibilité de recevoir vorasidenib pour les patients randomisés dans le groupe placebo), ou le décès quelle qu'en soit la cause.

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

Analyses statistiques

Deux analyses intermédiaires suivies d'une analyse finale pour la survie sans progression, basées sur la Full Analysis Set (FAS), étaient planifiées.

La 1^{ère} analyse intermédiaire, quand approximativement 55 événements de survie sans progression auraient été observés (33,5% des 164 événements attendus) était prévue pour tester la futilité. La seconde, quand approximativement 123 événements de survie sans progression auraient été observés (75% des 164 événements attendus) pour tester la supériorité et la futilité.

L'analyse finale était planifiée quand 164 événements de survie sans progression auraient été observés et que tous les patients auraient été randomisés dans l'étude.

Afin de contrôler le taux global d'erreur de type I à un niveau $\alpha = 0,025$ (unilatéral), le critère de jugement principal devait être significatif pour conclure puis tester le critère secondaire clé selon une procédure hiérarchique.

Ainsi, si la SSP était statistiquement significative, le temps jusqu'à la prochaine intervention devait être testé, dans le cas contraire, aucun test du temps jusqu'à la prochaine intervention n'était effectué. L'étude était considérée comme ayant atteint son objectif principal si l'effet sur le critère d'efficacité principal était statistiquement significatif au moment de l'analyse intermédiaire ou finale, au niveau α unilatéral correspondant ($\leq 0,000359$ pour la 2^{ème} analyse intermédiaire et $< 0,025$ pour l'analyse finale).

Les résultats présentés dans cet avis sont ceux de la deuxième analyse intermédiaire devenue analyse principale.

A la date du cut-off de la 2^{ème} analyse intermédiaire (6 septembre 2022), 135 événements de survie sans progression [aucun décès] (correspondant à 82% des 164 événements attendus) ont été observés. Le comité indépendant de suivi des données (IDMC) a recommandé de lever l'aveugle de l'étude INDIGO compte-tenu d'une démonstration précoce d'efficacité : critère principal et critère secondaire clé atteints lors de la réunion de revue des données pour la seconde analyse intermédiaire du 24 février 2023. Le 7 mars 2023, le promoteur (Servier) a levé l'aveugle de l'étude. Le 9 mars 2023, les investigateurs ont été informés de ce résultat et invités à lever l'aveugle des traitements des patients.

Les patients recevant encore le placebo au moment de la levée de l'aveugle ont eu l'opportunité de passer dans le groupe vorasidenib à condition de remplir certains critères d'éligibilité. La seconde analyse intermédiaire est devenue l'analyse finale.

Résultats sur le critère de jugement principal

→ Effectifs à la date de l'analyse finale (06/09/2022)

A la date de l'analyse finale (06 septembre 2022), la principale raison de l'arrêt des traitements était la progression de la maladie pour 47 patients (28,0%) dans le groupe traitement et 88 patients (54,0%) dans le groupe contrôle.

Dans chacun des groupes, 1 patient avait été censuré car il avait débuté une thérapie anticancéreuse ultérieure et 4 avaient été censurés pour un retrait de consentement. Un patient du groupe vorasidenib a été censuré dès le début de l'étude du fait de l'absence d'une évaluation basale adéquate.

→ Résultats sur la survie sans progression (SSP) dans la population ITT (analyse du 06/09/2022)

A la date du 06/09/2022 (suivi médian de 13,7 mois (IC95% : 11,2 ; 14,1) dans le groupe vorasidenib et 14,1 mois (IC95% : 11,1 ; 15,2) dans le groupe placebo), il y a eu un total de 135 événements pour le calcul du critère de survie sans progression. Il ne s'agissait que de progressions de la maladie (aucun décès). Cela correspondait à 47 événements (28,0%) dans le groupe vorasidenib et 88 (54,0%) dans le groupe placebo.

Le vorasidenib a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur la survie sans progression dans la population ITT (HR de 0,39, IC95% (0,27 ; 0,56) $p=0,000000067$ unilatérale (inférieure à la valeur 0,000359 pré définie au protocole).

La médiane de la SSP a été de 27,7 mois (IC95% [17,0 ; NE]) dans le groupe traitement versus 11,1 mois (IC95% [11,0 ; 13,7]) dans le groupe contrôle.

Les taux de survie sans progression à 12 mois étaient de 73,8% (IC95% [65,3 ; 80,6]) dans le groupe traitement et de 41,2% (IC95% [32,1 ; 50,1]) dans le groupe contrôle. A 18 mois, les taux de survie sans progression ont été respectivement de 60,4% (IC95% [48,3 ; 70,5]) et 26,7% (IC95%, [17,1 ; 37,4]).

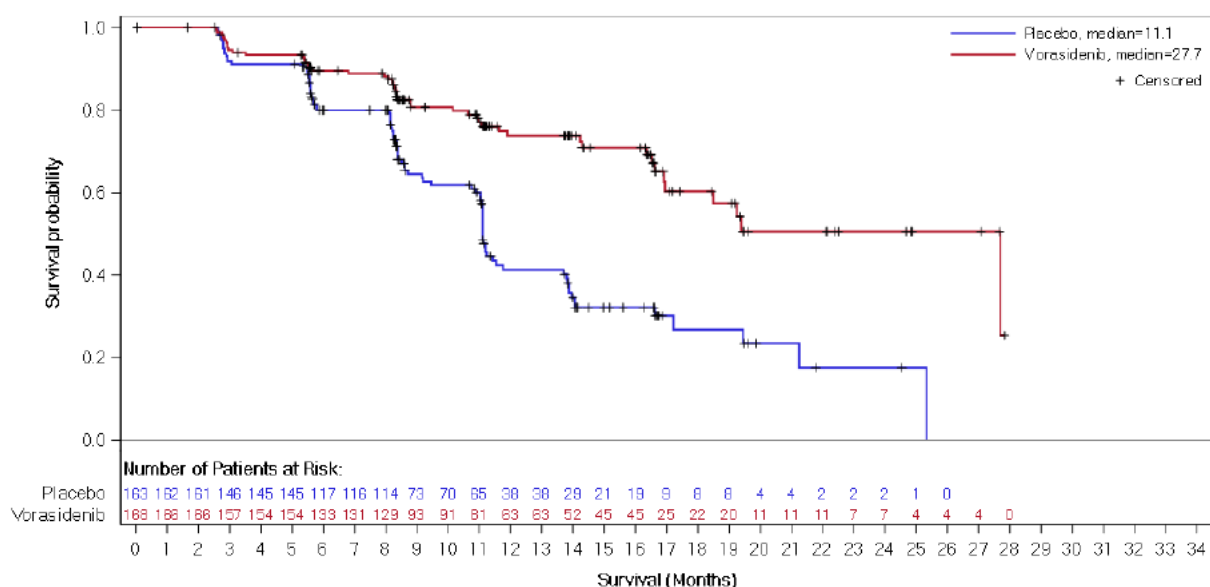


Figure 1 : Résultats de la survie sans progression dans l'étude INDIGO - analyse du 06/09/2022 - population ITT

Résultats sur les critères de jugement secondaire avec gestion du risque alpha

➔ Résultats sur le temps jusqu'à la prochaine intervention dans la population ITT (analyse du 06/09/2022)

A la date du 06/09/2022, il y a eu un total de 77 événements de « prochaine interventions » : 19 événements (11,3%) dans le groupe vorasidenib et 58 (35,6%) dans le groupe placebo.

Tous les événements du groupe vorasidenib correspondaient à des patients ayant débuté un traitement anticancéreux ultérieur. Concernant le groupe placebo il s'agissait de 6 patients (3,7%) ayant débuté un traitement anticancéreux ultérieur autre que le vorasidenib et 52 (31,9%) qui avaient reçu le vorasidenib suite au switch après une progression radiologique de leur maladie confirmée par le BIRC.

Le médicament anticancéreux ultérieur utilisé le plus fréquemment a été le temozolomide, reçu par 10 (6,0%) patients dans le groupe traitement et 3 (1,8%) patients dans le groupe placebo.

Des chirurgies anticancéreuses ultérieures pour le gliome ont été rapportées chez 10 (6,0%) et 3 (1,8%) patients dans les groupes vorasidenib et placebo et la radiothérapie anticancéreuse ultérieure a été rapportée chez respectivement 11 (6,5%) et 5 (3,1%) patients.

Le vorasidenib a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur le « temps jusqu'à la prochaine intervention » en ITT (HR de 0,26, IC95% (0,15 ; 0,43) $p=0,000000019$ unilatérale (inférieure à la valeur 0,00000048 pré définie au protocole). La médiane de « temps jusqu'à la prochaine intervention » a été non estimable dans le groupe traitement et de 17,8 mois (IC95% [15,0 ; NE]) dans le groupe contrôle.

Le taux de patients sans intervention ultérieure à 12 mois étaient de 90,1% (IC95% [83,7 ; 94,0]) dans le groupe traitement et de 75,4% (IC95% [67,1 ; 81,8]) dans le groupe contrôle. A 18 mois, les taux de patients sans intervention ultérieure ont été respectivement de 85,6% (IC95% [77,8 ; 90,8]) et 47,4% (IC95%, [35,8 ; 58,2]).

On note que 40,4% (19/47) des patients ayant eu une progression de la maladie (événement confirmé par BIRC sur le critère de jugement principal) ont reçu un traitement ultérieur dans le groupe vorasidenib contre 65,6% (58/88) dans le groupe placebo.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude INDIGO dans des analyses exploratoires à l'aide du questionnaire FACT-Br (Functional Assessment of Cancer Therapy-Brain). De ce fait, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues de l'étude INDIGO

A la date de l'analyse finale du 06/09/2022, l'analyse de tolérance a été réalisée chez 330 patients sur les 331 randomisés inclus : 167 patients dans le groupe vorasidenib (durée médiane de 12,65 mois : min-max : 1,0 – 29,9 mois) et 163 dans groupe placebo (durée médiane de 11,17 mois : min-max : 0,6 – 26,2 mois).

Des EI de grades ≥ 3 ont été rapportés chez 38 patients (22,8%) dans le groupe vorasidenib et 22 (13,5%) dans le groupe contrôle.

Événements indésirables les plus fréquents

Les événements indésirables les plus fréquents (incidence $\geq 10\%$ de patients pour tous les grades ou incidence $\geq 5\%$ de patients pour les grades ≥ 3) sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 : Événements indésirables les plus fréquents par terme préférentiel (incidence $\geq 10\%$ de patients pour tous les grades ou incidence $\geq 5\%$ de patients pour les grades ≥ 3 , quel que soit le groupe de traitement) - Etude INDIGO (population de tolérance, N = 330)

	Vorasidenib (N = 167)		Placebo (N = 163)	
	Tous les grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	Tous les grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
Patients avec au moins un EI	158 (94,6)	38 (22,8)	152 (93,3)	22 (13,5)
Alanine aminotransférase augmentée	65 (38,9)	16 (9,6)	24 (14,7)	-
COVID-19	55 (32,9)	-	47 (28,8)	-
Fatigue	54 (32,3)	1 (0,6)	52 (31,9)	2 (1,2)
Aspartate aminotransférase augmentée	48 (28,7)	7 (4,2)	13 (8,0)	-
Mal de tête	45 (26,9)	-	44 (27,0)	1 (0,6)
Diarrhée	41 (24,6)	1 (0,6)	27 (16,6)	1 (0,6)
Nausée	36 (21,6)	-	37 (22,7)	-
Gamma-glutamyl transférase augmentée	26 (15,6)	5 (3,0)	8 (4,9)	2 (1,2)
Vertiges	25 (15,0)	-	26 (16,0)	-
Convulsion	23 (13,8)	7 (4,2)	19 (11,7)	4 (2,5)
Constipation	21 (12,6)	-	20 (12,3)	-

N : nombre total de patients par groupe ; n : nombre de patients concernés avec au moins un événement ; % calculé ainsi ($n \times 100 / N$)

Événements indésirables graves

Le nombre de patients présentant au moins un EIG a été de 11 patients (6,6%) dans le groupe vorasidenib et 8 patients (4,9%) dans le groupe placebo.

Tableau 3 : Evénements indésirables graves par terme préférentiel - Etude INDIGO (population de tolérance, N = 330)

	Vorasidenib (N = 167) n (%)	Placebo (N = 163) n (%)
Patients avec au moins un EI grave	11 (6,6)	8 (4,9)
Convulsion	5 (3,0)	3 (1,8)
Encéphalopathie	-	1 (0,6)
Epilepsie	-	1 (0,6)
Crise convulsive partielle	-	1 (0,6)
Encéphalopathie toxique	-	1 (0,6)
Hépatite auto-immune	1 (0,6)	-
Insuffisance hépatique	1 (0,6)	-
Entérocolite infectieuse	1 (0,6)	-
Infection post-intervention	1 (0,6)	-
Alanine aminotransférase augmentée	1 (0,6)	-
Tumeur pulmonaire maligne	1 (0,6)	-
Idées suicidaires	-	2 (1,2)
Ischémie myocardique	-	1 (0,6)
Ostéonécrose	-	1 (0,6)
Hématome	-	1 (0,6)

N : nombre total de patients par groupe ; n : nombre de patients concernés avec au moins un événement ; % calculé ainsi (n*100/N)

Événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement

Le pourcentage de patients avec un EI conduisant à l'arrêt du traitement a été plus élevé dans le groupe vorasidenib (6 patients, 3,6%) que dans le groupe placebo (2 patients, 1,2%).

Tableau 4 : Evénements indésirables menant à l'arrêt du traitement - Etude INDIGO (population de tolérance, N = 330)

	Vorasidenib (N = 167) n (%)	Placebo (N = 163) n (%)
Patients avec au moins un EI menant à l'arrêt du traitement	6 (3,6)	2 (1,2)
Alanine aminotransférase augmentée	5 (3,0)	-
Aspartate aminotransférase augmentée	3 (1,8)	-
Gamma-glutamyltransférase augmentée	1 (0,6)	-
Hépatite auto-immune	1 (0,6)	-
Diarrhée	-	1 (0,6)
Fatigue	-	1 (0,6)

N : nombre total de patients par groupe ; n : nombre de patients concernés avec au moins un événement ; % calculé ainsi (n*100/N)

Événements indésirables ayant conduit à une réduction de dose

Les EIs conduisant à une réduction de dose ont été plus fréquemment rapportés chez les patients dans le groupe vorasidenib (10,8%) que dans le groupe placebo (3,1%).

Tableau 5 : Evénements indésirables les plus fréquents conduisant à une réduction de dose, (incidence ≥ 1% de patients, quel que soit le groupe de traitement) - Etude INDIGO (population de tolérance, N = 330)

	Vorasidenib (N = 167) n (%)	Placebo (N = 163) n (%)
Patients avec au moins un EI menant à une réduction de dose	18 (10,8)	5 (3,1)
Alanine aminotransférase augmentée	13 (7,8)	1 (0,6)
Aspartate aminotransférase augmentée	2 (1,2)	-
Douleur abdominale	2 (1,2)	1 (0,6)
Diarrhée	2 (1,2)	1 (0,6)
Aphasie	2 (1,2)	-

N : nombre total de patients par groupe ; n : nombre de patients concernés avec au moins un événement ; % calculé ainsi (n*100/N)

Événements indésirables ayant conduit à une interruption de traitement

Le pourcentage de patients présentant des EIs conduisant à une interruption de traitement a été plus élevé dans le groupe vorasidenib (29,9%) que dans le groupe placebo (22,7%).

Tableau 6 : Evénements indésirables les plus fréquents conduisant à une interruption de traitement, (incidence ≥ 2% de patients, quel que soit le groupe de traitement) - Etude INDIGO (population de tolérance, N = 330)

	Vorasidenib (N = 167) n (%)	Placebo (N = 163) n (%)
Patients avec au moins un EI menant à une interruption de traitement	50 (29,9)	37 (22,7)
Alanine aminotransférase augmentée	24 (14,4)	3 (1,8)
COVID-19	15 (9,0)	12 (7,4) ^a
Aspartate aminotransférase augmentée	10 (6,0)	3 (1,8)
Gamma-glutamyltransférase augmentée	4 (2,4)	-
Nausée	2 (1,2)	5 (3,1)

N : nombre total de patients par groupe ; n : nombre de patients concernés avec au moins un événement ; % calculé ainsi (n*100/N) ; TP : terme préférentiel.

^a De plus, 2 autres patients (1,2%) ont eu « COVID-19 asymptomatique » en tant que TP.

Événements indésirables d'intérêt particulier

Une proportion plus élevée de patients a eu au moins un EI d'intérêt particulier dans le groupe vorasidenib (18,6%) que dans le groupe placebo (2,5%). Dans le groupe vorasidenib, 18,0% des patients ont eu des augmentations de ALT de Grade ≥2 et 8,4% des augmentations de AST de Grade ≥2. Les EIs d'intérêt particulier de Grade ≥3 ont été rapportés uniquement dans le groupe vorasidenib (10,2%).

Une augmentation de ALT de Grade 4 a été rapportée en tant qu'EI grave chez un patient (0,6%) sous vorasidenib.

Tableau 7 : Evénements indésirables d'intérêt particulier - Etude INDIGO (population de tolérance, N = 330)

	Vorasicidenib (N = 167)			Placebo (N = 163)		
	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Patients avec au moins un EI d'intérêt particulier	14 (8,4)	13 (7,8)	4 (2,4)	4 (2,5)	-	-
Alanine aminotransférase augmentée	14 (8,4)	12 (7,2)	4 (2,4)	2 (1,2)	-	-
Aspartate aminotransférase augmentée	7 (4,2)	5 (3,0)	2 (1,2)	2 (1,2)	-	-

N : nombre total de patients par groupe ; n : nombre de patients concernés avec au moins un événement ; % calculé ainsi (n*100/N)

→ Signes vitaux, éjection ventriculaire gauche et électrocardiogrammes

On a noté une augmentation du QTcF > 60 ms par rapport à la valeur basale, respectivement 4 patients (2,4%) et 2 patients (1,2%).

Un patient (0,6%) dans chacun des groupes a rapporté une valeur de QTcF > 480 ms. Aucun patient dans l'un ou l'autre des groupes n'a eu de valeur de QTcF qui excède 500 ms.

→ Score de performance selon l'échelle Karnofsky

Les résultats concernant les changements à partir de la valeur basale vers une valeur au nadir durant la période de traitement pour le score de Karnofsky ont été similaires entre les groupes de traitement :

- la plupart des patients avec des scores de base de 100 sont restés avec des scores à 100 ou se sont aggravés vers des scores de 90-80 durant la période de traitement ; seul un patient dans le groupe vorasicidenib est passé à un score de 70-60,
- les patients avec des scores de base de 90-80 sont restés avec des scores à 90-80 ; seul un patient dans chaque groupe est passé à un score de 70-60. A noter, 1 patient dans le groupe placebo s'est amélioré avec un passage vers un score de 100,
- seul un patient dans le groupe vorasicidenib avait un score de base de 70-60 et est resté avec ce score durant la période de traitement.

Aucun patient n'a eu de score ≤ 50 durant la période de traitement.

3.3.2 RCP

Les effets indésirables les plus fréquents, incluant des anomalies biologiques, ont été une augmentation des taux d'ALAT (59,3 %), d'ASAT (45,5 %), de GGT (37,7 %), de la fatigue (36,5 %) et des diarrhées (24,6 %).

Les effets indésirables de grade ≥ 3 les plus fréquents ont été une augmentation des taux d'ALAT (9,6 %), d'ASAT (4,2 %) et de GGT (3,0 %).

Des effets indésirables graves d'augmentation du taux d'ALAT sont survenus chez 0,6 % des patients ayant reçu Voranigo.

Un arrêt définitif du vorasicidenib en raison d'une augmentation du taux des ALAT de grade ≥ 3 a été rapporté chez 3,0 % des patients.

Des interruptions de traitement en raison d'un effet indésirable ont été nécessaires chez 18,6 % des patients traités par vorasicidenib. Les effets indésirables les plus fréquents ayant nécessité une interruption de traitement ont été une augmentation des taux des ALAT (14,4 %) et ASAT (6,0 %).

Des réductions de la dose du vorasidenib en raison d'un effet indésirable ont été nécessaires chez 9,6 % des patients. L'effet indésirable le plus fréquent ayant nécessité une réduction de la dose a été une augmentation du taux des ALAT (7,8 %).

Description de certains effets indésirables

Affections hépatobiliaires :

Dans l'étude AG881-C-004, sur les 167 patients traités par vorasidenib, 18,6 % ont présenté des élévations des taux d'ALAT > 3 fois la LSN et 8,4 % ont présenté des élévations des taux d'ASAT > 3 fois la LSN. Parmi ces patients, 1,2 % ont présenté des élévations concomitantes des taux d'ALAT ou d'ASAT > 3 fois la LSN et des taux de bilirubine totale > 2 fois la LSN. Les augmentations des taux d'enzymes hépatiques et de bilirubine étaient transitoires et se sont améliorées ou résolues après une modification de la dose ou l'arrêt définitif du traitement (voir rubriques 4.2 et 4.4 du RCP). Une insuffisance hépatique et une nécrose hépatique ont été observées chez un patient traité par vorasidenib et une hépatite auto-immune a été observée chez un patient traité par vorasidenib (voir rubrique 4.4 du RCP).

3.3.3 Données issues des PSUR

Sans objet.

3.3.4 PGR

Le résumé des risques du PGR de VORANIGO (vorasidenib) (version 1.0, 18/07/2025) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Hépatotoxicité
Risques importants potentiels	– Altération de la fertilité – Utilisation durant la grossesse (toxicité sur le développement embryo-fœtal) – Prolongation du QT – Carcinogénicité
Informations manquantes	– Utilisation durant l'allaitement – Utilisation dans la population âgée de 12 ans et plus – Tolérance à long terme > 12 mois.

3.4 Synthèse des données d'utilisation

Vorasidenib fait l'objet d'AAC octroyées par l'ANSM dans 2 indications :

- depuis le 15/03/2024 dans le traitement du gliome en rechute/réfractaire : « traitement en monothérapie à la dose de 40 mg/j des patients ≥12 ans (poids corporel d'au moins 40 kg) ayant un oligodendrogliome ou un astrocytome avec une mutation IDH1 R132 ou IDH2 R172, inopérables, non répondeurs ou en progression après un traitement par radiothérapie et/ou au moins une ligne de chimiothérapie systémique ou présentant une intolérance à ces traitements »,
- depuis le 22/03/2024 dans le traitement du gliome avec traitement antérieur uniquement par chirurgie : « traitement en monothérapie à la dose de 40 mg/j des patients ≥12 ans (poids corporel d'au moins 40 kg) ayant un oligodendrogliome ou un astrocytome de Grade 2 avec une mutation IDH1 R132 ou IDH2 R172, ne prenant majoritairement pas le contraste*, avec traitement antérieur uniquement par chirurgie et sans besoin immédiat de chimiothérapie et/ou de radiothérapie ».

Les critères d'octroi additionnels sont les suivants :

- pour les deux indications : validation en RCP, uniquement pour les femmes en âge de procréer : réalisation d'un test de grossesse, uniquement pour les femmes en âge de procréer et les hommes ayant une ou des partenaires en âge de procréer : mise en place d'une méthode de contraception efficace, patient non éligible à un essai clinique avec vorasidenib, pas d'hyper-sensibilité au vorasidenib ou aux excipients du comprimé, femme non enceinte et non allaitante, absence d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh), DFG estimé > 40 mL/min/1.73 m² ; ne nécessitant pas une dialyse,
- pour l'indication dans le traitement du gliome en rechute/réfractaire : patient non précédemment traité par ivosidenib,
- pour l'indication dans le traitement du gliome avec traitement antérieur uniquement par chirurgie, le critère d'octroi additionnel est : pas de traitement antérieur du gliome par un traitement autre que la chirurgie : tel chimiothérapie systémique, radiothérapie, inhibiteur IDH dont ivosidenib et autre traitement anti-cancéreux (essai clinique, ...)

Le premier rapport périodique de synthèse de l'AAC a couvert la période du 11/07/2024 au 11/04/2025 et a été soumis à l'ANSM le 11/06/2025.

Parmi les 530 patients inclus (patients ayant une AAC octroyée par l'ANSM) : 235 (44.3%) ont été inclus dans l'indication gliome en rechute ou réfractaire, 192 (36.3%) ont été inclus dans l'indication gliome précédemment traité uniquement par chirurgie et 102 (19.2%) ont été inclus avec une indication inconnue (fiche d'initiation non encore complétée sur la plateforme). Pour 1 (0.2%) patient, la demande de traitement a été annulée (patient non porteur de la mutation IDH).

Gliome avec traitement antérieur uniquement par chirurgie

Parmi les 192 patients inclus, 167 avaient au moins une fiche d'initiation et constituaient la population d'analyse pour cette indication. Les données confirmant l'administration du traitement ont été recueillies pour 101 patients (60,5% des patients inclus avec au moins une fiche d'initiation) considérés comme exposés au Vorasidenib. La durée médiane de suivi pour les 101 patients exposés était de 5,2 mois (min : 0,0 – max : 12,7).

L'âge moyen des 167 patients inclus était de 42,9 ± 13,7 ans et 4 d'entre eux étaient âgés entre 12 et 18 ans. Tous les patients inclus pesaient plus de 40 kg sauf 2 (un pesait 36 kg et l'autre 35 kg). La plupart des patients inclus étaient des hommes (57,5%). Tous les patients inclus avaient une tumeur avec mutation IDH : IDH1 R132 (98,8%) ou IDH2 R172 (1,2%). Le type de tumeur était un oligodendrogliome (41,9%) ou un astrocytome (58,1%). Le grade de la tumeur était de 2 pour tous les patients (98,8%) sauf 2 qui étaient de grade 3. Il n'y avait pas de prise de contraste pour 95,2% des patients (4,8% avaient une prise de contraste). Le temps médian depuis le diagnostic initial était de 16 mois.

Tous les patients avaient uniquement eu une intervention chirurgicale. Une résection totale (étendue de la résection >95 %) a été observée chez 21,0% des patients ; les autres patients ayant subi une résection sous-totale, partielle ou une biopsie. Le temps médian entre la dernière intervention chirurgicale (quelle que soit le type) et la demande d'initiation du vorasidenib était de 13,2 mois.

Concernant les 101 patients exposés, 83,2% avaient au moins un traitement concomitant pendant le suivi et la plupart des patients avaient des antiépileptiques (84,5%). Au total, 12,9% ont eu une interruption de traitement pendant le suivi, principalement pour effet indésirable (84,6%), 3,0% ont eu une modification de posologie pour effet indésirable, 9,9% ont arrêté définitivement le traitement par vorasidenib, principalement pour progression de la maladie (70,0%). Aucun patient n'est décédé pendant le suivi.

Pendant le suivi, 33,7% des patients ont eu au moins une évaluation avec l'échelle RANO-LGG. La meilleure réponse globale était une maladie stable (76,5%) et le taux de réponse objective était de 8,8%. Parmi les patients qui ont arrêté vorasidenib ou qui sont décédés, le temps médian jusqu'à l'arrêt du traitement ou le décès était de 9,5 mois (IC 95 % : 7,6 ; non estimé). La survie globale médiane n'a pas été atteinte.

L'analyse des données de sécurité n'a pas mis en évidence un nouveau signal de sécurité et n'a pas conduit à modifier le profil de tolérance connu de vorasidenib et est conforme à l'information de sécurité de référence en vigueur.

Le risque identifié important est l'hépatotoxicité. Les risques potentiels importants sont les suivants : altération de la fertilité, utilisation durant la grossesse (toxicité embryo-fœtale), allongement de l'intervalle QT et carcinogénicité. Il n'y a pas eu de nouveaux risques importants potentiels ou identifiés au cours de la période.

3.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.6 Programme d'études

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

➔ Dans l'indication évaluée

Sans objet.

➔ Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
CL1-95032-005 NCT05484622	Étude de phase 1, de sécurité, randomisée, ouverte, en périopératoire, évaluant le vorasidenib en association avec le pembrolizumab chez des sujets atteints d'un gliome récurrent ou progressif avec mutation IDH-1.	01/2026 (estimation)
S095032-211 NCT06478212	Étude multicentrique de phase 1b/2 sur le vorasidenib en association avec le témozolomide (TMZ) chez des participants atteints d'un gliome avec mutation IDH1 ou IDH2	11/2027 (estimation)

4. Discussion

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité VORANIGO (vorasidenib) dans l'indication « en monothérapie est indiqué pour le traitement de l'astrocytome ou de l'oligodendrogliome de grade 2 ne prenant majoritairement pas le contraste, avec une mutation IDH1 R132 ou IDH2 R172 chez les patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus et ayant un poids corporel d'au moins 40 kg, ayant uniquement eu une intervention chirurgicale et ne nécessitant pas de radiothérapie ou de chimiothérapie dans l'immédiat ».

Cette demande repose principalement sur les résultats de l'étude de phase III INDIGO randomisée, en double aveugle chez des patients atteints de gliome résiduel ou récidivant de grade 2 avec mutation IDH1 ou IDH2 ayant eu une intervention chirurgicale dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité en termes de survie sans progression du vorasidenib versus placebo (surveillance).

Les caractéristiques des patients étaient similaires dans les deux groupes de traitements. L'âge médian des patients était de 40,0 ans (40,5 ans dans le groupe vorasidenib et 39,0 ans dans le groupe placebo) et 56,5% étaient de sexe masculin (60,1% dans le groupe traitement et 52,8% dans le groupe contrôle). La répartition entre les patients atteints d'un oligodendrogliome et d'un astrocytome était équilibrée, respectivement 52,0% et 48,0%.

Au total, VORANIGO (vorasidenib) a démontré sa supériorité par rapport au placebo en termes de :

- survie sans progression (critère de jugement principal) : lors de l'analyse du 06/09/2022 ((suivi médian de 13,7 mois dans le groupe vorasidenib et 14,1 mois dans le groupe placebo) la médiane de survie sans progression a été de 27,7 mois (IC95% [17,0 ; NE]) dans le groupe traitement versus 11,1 mois (IC95% [11,0 ; 13,7]) dans le groupe contrôle (HR = 0,39, IC95% (0,27 ; 0,56)),
- temps jusqu'à la prochaine intervention (critère secondaire hiérarchisé) : lors de l'analyse du 06/09/2022, la médiane du temps jusqu'à la prochaine intervention a été non estimable dans le groupe traitement et de 17,8 mois (IC95% [15,0 ; NE]) dans le groupe contrôle (HR de 0,26, IC95% (0,15 ; 0,43)).

Et malgré :

- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie compte tenu du statut exploratoire de ce critère,
- l'absence de patients d'âge inférieur à 21 ans dans le groupe traitement (1 patient de 16 ans dans le groupe placebo),
- un effet sur le critère principal (survie sans progression) uniquement porté par les progressions radiologiques (aucun décès observé), dont l'impact pour le patient (dans une population éligible à une stratégie de surveillance) doit être précisé,
- la suppression du taux de croissance tumorale comme critère secondaire hiérarchisé en cours d'étude. Un critère plus pertinent tel que le délai de survie sans seconde progression (PFS2) aurait pu être choisi et aurait permis d'estimer le bénéfice à proposer ce traitement d'emblée ou bien après progression documenté,
- la difficile interprétation des résultats du critère secondaire hiérarchisé « temps jusqu'à la prochaine intervention » (TTNI) qui semble biaisé du fait de la possibilité d'un switch des malades du bras placebo vers le vorasidenib en cas de progression nécessitant un traitement (justifie pleinement de façon éthique pour les inclus affectés à ce bras).

Etant donné que les traitements alternatifs se résument à des thérapeutiques plus intensives (radiothérapie et/ou chimiothérapie) ayant possiblement un nombre plus important de contre-indications et donc réduisant les possibilités thérapeutiques chez les malades affectés au vorasidenib. Ceci est illustré par un pourcentage beaucoup plus faible de patients ayant rechuté et reçu un traitement ultérieur dans le groupe vorasidenib (40,4% (19/47) dans le groupe vorasidenib contre 65,6% (58/99) dans le groupe placebo). La grande majorité des événements TTNI dans le bras placebo étaient dus au cross-over (n = 52) vers le vorasidenib, alors que seuls quelques événements (n = 6) ont été dus à d'autres traitements anticancéreux ultérieurs

- l'intérêt d'un traitement immédiat ou différé par vorasidenib après la chirurgie du fait d'une population incluse hétérogène : 38,4% des patients dont la date de chirurgie est comprise entre 1 et 2 ans et 16,9% à plus de 4 ans),
- un surcroît de toxicité notamment en termes d'incidence des événements indésirables de grades ≥ 3 rapportés chez 22,8% dans le groupe vorasidenib et 13,5% dans le groupe comparateur.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance des résultats, il est attendu un impact supplémentaire de VORANIGO (vorasidenib) sur la morbidité. 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

La Commission considère que VORANIGO (vorasidenib) en monothérapie est une option pour le traitement de l'astrocytome ou de l'oligodendrogliome de grade 2 ne prenant majoritairement pas le contraste, avec une mutation IDH1 R132 ou IDH2 R172 chez les patients adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus et ayant un poids corporel d'au moins 40 kg, ayant uniquement eu une intervention chirurgicale et ne nécessitant pas de radiothérapie ou de chimiothérapie dans l'immédiat

La Commission signale que les données d'efficacité et de tolérance chez les patients < 18 ans ne sont pas disponibles.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Il n'existe pas de comparateur médicamenteux cliniquement pertinent dans le périmètre retenu. La stratégie thérapeutique était fondée sur une surveillance active.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Les gliomes de grade 2 sont des maladies graves mettant en jeu pronostic vital à moyen ou à long terme.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables de VORANIGO est important.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de 1ère ligne après intervention chirurgicale en l'absence de thérapie disponible.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité et de la faible incidence des gliomes de grade II ;
- du besoin médical partiellement couvert ;
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
 - d'un impact supplémentaire démontré sur la morbidité chez les patients adultes,
 - de l'absence de données permettant de tirer des conclusions formelles sur la qualité de vie,
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontrée sur l'organisation des soins,
- l'impact supplémentaire sur le parcours de soins et/ou de vie n'a pas été étudié,

VORANIGO (vorasidenib) 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 VORANIGO 10 et 40 mg (vorasidenib), comprimé, est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de VORANIGO 10 et 40 mg (vorasidenib), comprimé, 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.

→ **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 dans une étude de phase III comparative, randomisée en double aveugle de la supériorité de VORANIGO (vorasidenib) par rapport à une surveillance active post intervention chirurgicale, en termes de :
 - survie sans progression : avec un HR = 0,39 (IC95% (0,27 ; 0,56) et une médiane de survie sans progression de 27,7 mois dans le groupe traitement versus 11,1 mois dans le groupe comparateur,
 - temps jusqu'à la prochaine intervention : médiane non estimable dans le groupe traitement versus 17,8 mois (IC95% [15,0 ; NE]) dans le groupe comparateur (HR de 0,26, IC95% (0,15 ; 0,43),

et malgré :

- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirées des résultats de qualité de vie,
- l'absence de donnée concernant les patients âgés de moins de 18 ans,
- le faible recul du suivi de l'étude pivot : environ 13 mois,
- le surcroît de toxicité notamment en termes d'incidence des événements indésirables de grades ≥ 3 rapportés chez 22,8% dans le groupe vorasidenib et 13,5% dans le groupe comparateur,

la Commission considère que VORANIGO 10 et 40 mg (vorasidenib), comprimé, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à une surveillance active post intervention chirurgicale.

5.5 Population cible

La population cible de VORANIGO (vorasidenib) correspond aux patients adultes et adolescents, âgés de 12 ans et plus avec un poids corporel d'au moins 40 kg, ayant un astrocytome ou un oligodendrogliome, de grade 2, ne prenant majoritairement pas le contraste, avec une mutation IDH1 R132 ou IDH2 R172, ayant uniquement eu une intervention chirurgicale et ne nécessitant pas de radiothérapie ou de chimiothérapie dans l'immédiat.

D'après une analyse¹⁵ basée sur la base de données française des tumeurs cérébrales et de la littérature, l'estimation de l'incidence des gliomes diffus IDH mutés de grade 2 est de 0,5 pour 100 000 personnes-années (environ 350 patients par an).

D'après une étude rétrospective, les gliomes diffus de grade 2 avec mutation IDH ne prendraient le contraste en IRM que dans environ 5% des cas²⁰ (environ 333 patients par an).

Le pourcentage de patients suivis par une stratégie de surveillance active seule à l'issue de l'intervention chirurgicale varie entre 50²¹ et 90²²% (environ entre 170 et 300 patients par an).

L'estimation de la population cible à partir de la prévalence est difficile aujourd'hui pour les raisons suivantes :

- La publication fournie par le laboratoire²³ estimant la prévalence a concerné un nombre limité de centre et est donc non exhaustive en France,
- L'absence de données précises sur la survie sans progression moyenne des patients atteints d'astrocytome et d'oligodendrogliome ne permet pas d'approcher la prévalence par l'incidence.

En l'absence de données robustes concernant la prévalence, la population cible ne prend en compte que l'incidence. Elle est donc estimée entre 167 et 300 nouveaux patients par an.

La population cible est estimée entre 170 et 300 nouveaux patients par an.

5.6 Autres recommandations de la Commission

➔ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

²⁰ Hervey-Jumper et al. Interactive Effects of Molecular, Therapeutic, and Patient Factors on Outcome of Diffuse Low-Grade Glioma. J Clin Oncol. Jan 2022. Doi :10.1200/JCO.21.02929.

²¹ Minniti et al. Long-term treatment outcomes of temozolomide-based chemoradiation in patients with adult-type diffuse IDH-mutant grade 2 astrocytoma. J of Neuro Onc (2023). 164:331–339 <https://doi.org/10.1007/s11060-023-04418-z>

²² Ng. et al. Long-term autonomy, professional activities, cognition, and overall survival after awake functional-based surgery in patients with IDH-mutant grade 2 gliomas: a retrospective cohort study. Lancet Reg Health Eur. 2024;46:101078. doi:10.1016/j.lanepe.2024.10107.

²³ Bauchet L, et al. Epidemiological analysis of adult-type diffuse lower-grade gliomas and incidence and prevalence estimates of diffuse IDH-mutant gliomas in France. Neurochirurgie. 2025;71(3):101627. doi:10.1016/j.neuchi.2024.101627.