

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

^{Pr}VORANIGO®
Comprimés de vorasidenib
Comprimés, 10 mg et 40 mg, voie orale
Agent antinéoplasique

Servier Canada Inc.
3224, avenue Jean-Béraud, bureau 270
Laval (Québec) H7T 2S4 Canada
www.servier.ca

Date de l'autorisation initiale :
27 août, 2024

Voranigo est une marque de commerce de Servier.

Numéro de contrôle : 282910

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Aucune au moment de la dernière autorisation.

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1. INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2. CONTRE-INDICATIONS	4
4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.4 Administration	8
4.5 Dose omise.....	8
5. SURDOSAGE.....	9
6. FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....	9
7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	10
7.1 Populations particulières	12
7.1.1 Femmes enceintes	12
7.1.2 Femmes qui allaitent	12
7.1.3 Enfants (> 12 ans)	12
7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans).....	12
8. EFFETS INDÉSIRABLES	13
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	13
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques	13
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – Enfants	14
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des études cliniques	14
8.3.1 Effets indésirables peu courants observés au cours des études cliniques – Enfants	14
8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	15
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation	15

9 INTERACTIONS mÉDICAMENTEUSES	15
9.4 Interactions médicament-médicament	15
9.5 Interactions médicament-aliment	18
9.6 Interactions médicament-plante médicinale.....	18
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	18
10. PHARMACOLOGIE CLINIQUE	18
10.1 Mode d'action.....	18
10.2 Pharmacodynamie	18
10.3 Pharmacocinétique	18
11. ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....	20
12. INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION DU PRODUIT	20
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	21
13. RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	21
14. ÉTUDES CLINIQUES	21
14.1 Études cliniques par indication	21
14.2 Résultats de l'étude	22
15. MICROBIOLOGIE.....	24
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	24
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	27

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1. INDICATIONS

VORANIGO (comprimés de vorasidenib) est indiqué pour :

le traitement de l'astrocytome ou de l'oligodendrogliome de grade 2^a porteur d'une mutation sensible de l'isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1) ou de l'isocitrate déshydrogénase 2 (IDH2) chez des adultes et des enfants âgés de 12 ans ou plus à la suite d'une intervention chirurgicale.

Le traitement par VORANIGO doit être débuté après confirmation de la présence d'une mutation d'IDH1 ou d'IDH2 au moyen d'un test validé.

^a Organisation mondiale de la Santé (OMS) 2016, classification des tumeurs du SNC – 2021

1.1 Enfants

Enfants (de 12 à 18 ans) : VORANIGO n'a été administré à aucun patient de moins de 18 ans au cours de l'étude pivot de phase III (INDIGO). L'emploi de VORANIGO chez les enfants et adolescents de 12 ans ou plus s'appuie sur des données issues d'études menées chez des adultes ainsi que sur des données pharmacocinétiques de population complémentaires ayant démontré que l'âge n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de vorasidenib, que l'exposition au vorasidenib est généralement comparable entre les adultes et les enfants et adolescents de 12 ans ou plus, et que l'évolution de la maladie est suffisamment similaire chez ces patients pour permettre d'extrapoler les données obtenues chez les adultes aux enfants et adolescents. Les enfants et adolescents risquent davantage d'éprouver des effets indésirables associés au médicament (voir [7 MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS](#), [10.3 Pharmacocinétique](#), [14.1 Études cliniques par indication](#) et [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Modifications de la posologie](#)).

L'innocuité et l'efficacité de VORANIGO chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible à ce sujet.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée entre les personnes âgées de 65 ans ou plus et les sujets plus jeunes quant à l'efficacité ou à l'innocuité de VORANIGO (voir [10.3 Pharmacocinétique](#), [14.1 Études cliniques par indication](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

2. CONTRE-INDICATIONS

L'emploi de VORANIGO est contre-indiqué :

- chez les patients qui présentent une hypersensibilité à la substance active, à l'un des ingrédients de la préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à l'un des composants du contenant. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

La sélection des patients admissibles au traitement d'un astrocytome ou d'un oligodendrogliome de grade 2^a par VORANIGO doit reposer sur la présence d'une mutation d'IDH1 ou d'IDH2 décelée dans les échantillons tumoraux au moyen d'un test diagnostique approprié avant l'initiation du traitement par VORANIGO.

^a OMS 2016, classification des tumeurs du SNC – 2021

Il faut réaliser un hémogramme et des épreuves de la fonction hépatique (comprenant le dosage de l'aspartate aminotransférase [AST], de l'alanine aminotransférase [ALT], de la gamma-glutamyl transférase [GGT], de la bilirubine totale et de la phosphatase alcaline) avant le début du traitement par VORANIGO, toutes les 2 semaines durant les 2 premiers mois du traitement, puis 1 fois par mois durant les 2 premières années, et aussi souvent que l'état clinique le justifie par la suite, en procédant plus fréquemment à ces examens chez les patients ayant des taux accrus de transaminases (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#)).

Administrer VORANIGO jusqu'à une progression radiographique ou clinique de la maladie ou la survenue d'effets toxiques inacceptables.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Schéma posologique recommandé de VORANIGO chez les adultes et les enfants et adolescents de 12 ans ou plus :

- Patients pesant au moins 40 kg : prendre 40 mg par voie orale une fois par jour.
- Patients pesant moins de 40 kg : prendre 20 mg par voie orale une fois par jour.

Les enfants et adolescents risquent davantage d'éprouver des effets indésirables associés au médicament (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [10.3 Pharmacocinétique](#), [14.1 Études cliniques par indication](#) et [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Modifications de la posologie](#)).

Modifications de la posologie

Il pourrait être nécessaire d'interrompre le traitement ou de réduire la dose du médicament pour des raisons d'innocuité et de tolérabilité individuelles. Les réductions de dose recommandées sont présentées au [Tableau 1](#).

Tableau 1 – Réductions de dose recommandées pour VORANIGO

Palier posologique	Schéma posologique	Nombre et teneur des comprimés
<i>Patients de 12 ans ou plus pesant au moins 40 kg</i>		
Dose initiale	40 mg une fois par jour	Un comprimé de 40 mg une fois par jour
Première réduction de la dose	20 mg une fois par jour	Deux comprimés de 10 mg une fois par jour
Deuxième réduction de la dose	10 mg une fois par jour	Un comprimé de 10 mg une fois par jour
<i>Patients de 12 ans ou plus pesant moins de 40 kg</i>		
Dose initiale	20 mg une fois par jour	Deux comprimés de 10 mg une fois par jour
Première réduction de la dose	10 mg une fois par jour	Un comprimé de 10 mg une fois par jour
Cesser définitivement l'administration de VORANIGO si le patient est incapable de tolérer la dose de 10 mg une fois par jour.		

Les recommandations pour la prise en charge des effets indésirables et des modifications de la posologie qui en résulte sont indiquées au [Tableau 2](#).

Tableau 2 – Recommandations pour la prise en charge des effets indésirables et des modifications de la posologie qui en résulte

Effet indésirable	Gravité ^a	Prise en charge et modifications de la posologie
Hépatotoxicité (hausse du taux d'ALT ou AST) (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)	Grade 1 Hausse du taux d'ALT ou d'AST jusqu'à 3 x la LSN <i>sans</i> bilirubinémie totale simultanée > 2 x LSN	Poursuivre l'administration de VORANIGO à la dose actuelle. Surveiller la fonction hépatique toutes les semaines jusqu'au retour à des valeurs de grade < 1.
	Grade 2 Taux d'ALT ou d'AST > 3 à 5 x LSN <i>sans</i> bilirubinémie totale simultanée > 2 x LSN	1^{re} occurrence : Interrompre le traitement par VORANIGO jusqu'au retour à des valeurs de grade ≤ 1 ou aux valeurs initiales. • Si le rétablissement survient en ≤ 28 jours, reprendre le traitement à la même dose. • Si le rétablissement survient en > 28 jours, reprendre le traitement par VORANIGO à une dose réduite (voir Tableau 1).

Effet indésirable	Gravité ^a	Prise en charge et modifications de la posologie
		<u>Récidive</u> : Interrompre le traitement par VORANIGO jusqu'au retour à des valeurs de grade ≤ 1 ou aux valeurs initiales, puis reprendre le traitement par VORANIGO à une dose réduite (voir Tableau 1).
	Grade 3 Taux d'ALT ou d'AST > 5 à 20 x LSN <i>sans</i> bilirubinémie totale > 2 x LSN	<u>1^{re} occurrence</u> : Interrompre le traitement par VORANIGO jusqu'au retour à des valeurs de grade ≤ 1 ou aux valeurs initiales. • Si le rétablissement survient en ≤ 28 jours, reprendre le traitement à une dose réduite (voir Tableau 1). • Si le rétablissement ne survient pas en ≤ 28 jours, cesser définitivement le traitement par VORANIGO. <u>Récidive</u> : Cesser définitivement l'administration de VORANIGO.
	Grade 2 ou 3 Taux d'ALT ou d'AST > 3 à 20 x LSN <i>et</i> bilirubinémie totale simultanée > 2 x LSN	<u>1^{re} occurrence</u> : Interrompre le traitement par VORANIGO jusqu'au retour à des valeurs de grade ≤ 1 ou aux valeurs initiales. • Reprendre le traitement par VORANIGO à une dose réduite (voir Tableau 1). <u>Récidive</u> : Cesser définitivement l'administration de VORANIGO.
	Grade 4 Taux d'ALT ou d'AST > 20 x LSN	Cesser définitivement l'administration de VORANIGO.
Autres effets indésirables (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES)	Grade 3	<u>1^{re} occurrence</u> : Interrompre le traitement par VORANIGO jusqu'au retour à des valeurs de grade ≤ 1 ou aux valeurs initiales. • Reprendre le traitement par VORANIGO à une dose réduite (voir Tableau 1). <u>Récidive</u> : Cesser définitivement l'administration de VORANIGO.

Effet indésirable	Gravité ^a	Prise en charge et modifications de la posologie
	Grade 4	Cesser définitivement l'administration de VORANIGO.

Abréviations : ALT = alanine aminotransférase; AST = aspartate aminotransférase; LSN = limite supérieure de la normale

^a L'intensité des effets indésirables a été cotée selon la version 5.0 des NCI-CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*).

Populations particulières

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients âgés de 65 ans ou plus (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine [CL_{cr}] > 40 mL/min estimée selon la formule de Cockcroft et Gault). La pharmacocinétique et le profil d'innocuité du vorasidenib n'ont pas été étudiés chez les patients qui présentent une CL_{cr} ≤ 40 mL/min ou une insuffisance rénale nécessitant des traitements de dialyse. VORANIGO doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la CL_{cr} est ≤ 40 mL/min ou dont l'état requiert une dialyse (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère ou modérée (classes A et B de Child-Pugh). La pharmacocinétique et le profil d'innocuité du vorasidenib n'ont pas été étudiés chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). Il faut surveiller les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère, car les effets indésirables pourraient être exacerbés chez ces derniers (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

4.4 Administration

Les comprimés doivent être pris une fois par jour à peu près à la même heure chaque jour. Les patients ne doivent pas manger pendant au moins 2 heures avant et 1 heure après la prise de VORANIGO. Les comprimés doivent être avalés entiers avec un verre d'eau; il ne faut pas les couper, les écraser, ni les croquer afin de s'assurer de recevoir la dose complète du médicament.

4.5 Dose omise

Si le patient omet une dose, il doit prendre la dose omise dès que possible dans les 6 heures suivant la dose omise. Toutefois, si une dose est omise depuis plus de 6 heures, le patient doit sauter la dose omise et prendre la prochaine dose à l'heure habituelle.

Si le patient vomit après avoir pris une dose, il doit s'abstenir d'en prendre une deuxième ce jour-là et attendre au lendemain pour prendre la prochaine dose à l'heure habituelle.

5. SURDOSAGE

Un éventuel surdosage est susceptible de se manifester par une exacerbation des effets indésirables associés à VORANIGO (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)). Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage par VORANIGO.

Pour traiter une surdose présumée, contacter le centre antipoison de la région.

6. FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 3 – Formes posologiques, teneurs, composition et emballage

Voie d'administration	Formes posologiques/teneurs/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés dosés à 10 mg et à 40 mg de vorasidenib*	Cellulose microcristalline, cellulose microcristalline silicifiée, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, encre pharmaceutique, hypromellose, lactose monohydraté, laurylsulfate sodique, macrogol et stéarate de magnésium

* Sous forme de vorasidenib acide hémicitrique, hémihydraté

VORANIGO est offert en comprimés pelliculés.

Comprimés pelliculés de 10 mg

Comprimés ronds, pelliculés, de couleur blanche à blanc cassé, portant l'inscription « 10 » imprimée à l'encre noire sur une face et lisse sur l'autre.

Comprimés pelliculés de 40 mg

Comprimés oblongs, pelliculés, de couleur blanche à blanc cassé, portant l'inscription « 40 » imprimée à l'encre noire sur une face et lisse sur l'autre.

Teneur en sodium

Chaque comprimé pelliculé dosé à 10 mg ou à 40 mg renferme moins de 1 mmol (23 mg) de sodium.

VORANIGO est offert dans un flacon de polyéthylène haute densité (PEHD) blanc pourvu d'une fermeture en polypropylène à l'épreuve des enfants et d'un opercule thermoscellé par induction en polyéthylène. Chaque flacon contient 30 comprimés pelliculés et un agent dessiccateur à base de gel de silice dans 3 cartouches en PEHD.

7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Lactose

VORANIGO contient du lactose. Les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou de malabsorption du glucose-galactose doivent éviter de prendre ce médicament.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Au cours de l'étude clinique INDIGO (AG881-C-004), 36,5 % (61/167) des patients traités par VORANIGO ont connu une hausse de leur taux d'ALT et 24,6 % (41/167), une hausse de leur taux d'AST, tous grades confondus. Parmi ces patients, 1,2 % (2/167) ont présenté simultanément une hausse du taux d'ALT ou d'AST excédant 3 fois la LSN et une bilirubinémie totale excédant 2 fois la LSN (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). L'augmentation des taux d'enzymes hépatiques et de bilirubine n'a été que passagère et s'est atténuée ou corrigée après une modification de la dose du médicament ou l'arrêt définitif du traitement. Lors de l'emploi de VORANIGO, un patient a présenté une insuffisance hépatique et une nécrose hépatique et un autre patient a souffert d'une hépatite auto-immune.

Il faut doser les enzymes hépatiques (ALT, AST, GGT, bilirubine totale et phosphatase alcaline) avant l'initiation du traitement par VORANIGO, toutes les 2 semaines durant les 2 premiers mois du traitement, puis 1 fois par mois durant les 2 premières années, et aussi souvent que l'état clinique le justifie par la suite, en procédant plus fréquemment à ces examens chez les patients ayant des taux accrus de transaminases. Une surveillance hebdomadaire des taux d'ALT ou d'AST ≤ 3 fois la LSN est recommandée. Selon la gravité des anomalies des paramètres hépatiques, il faut interrompre temporairement le traitement par VORANIGO, en réduire la dose ou y mettre fin définitivement (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Les patients qui présentent déjà une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) ne peuvent recevoir VORANIGO qu'après une évaluation rigoureuse des bienfaits et des risques du traitement et doivent faire l'objet d'une étroite surveillance. L'emploi de VORANIGO n'a pas été évalué en présence d'une insuffisance hépatique sévère préexistante (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Il faut réaliser un hémogramme et des épreuves de la fonction hépatique (comprenant le dosage de l'ALT, de l'AST, de la GGT, de la bilirubine totale et de la phosphatase alcaline) avant le début du traitement par VORANIGO, toutes les 2 semaines durant les 2 premiers mois du traitement, puis 1 fois par mois durant les 2 premières années, et aussi souvent que l'état clinique le justifie par la suite, en procédant plus fréquemment à ces examens chez les patients ayant des taux accrus de transaminases (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#)). Toute anomalie des paramètres hépatiques doit être prise en charge comme il est décrit au [Tableau 2](#).

Fonction rénale

La pharmacocinétique et le profil d'innocuité du vorasidenib n'ont pas été étudiés chez les patients qui présentent une insuffisance rénale ($CL_{cr} \leq 40$ mL/min) ou une insuffisance rénale nécessitant une dialyse. VORANIGO doit être utilisé avec prudence chez ces patients (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

VORANIGO peut nuire au fœtus s'il est administré à une femme enceinte. Il est recommandé d'effectuer un test de grossesse chez toute femme apte à procréer avant d'entreprendre un traitement par VORANIGO.

- **Fertilité**

Il n'existe aucune donnée sur l'effet du vorasidenib sur la fertilité chez l'humain. Aucune étude menée chez l'animal n'a visé à évaluer l'effet du vorasidenib sur la fertilité. Des effets indésirables sur les organes reproducteurs de rats mâles et femelles ont été observés lors d'études comportant l'administration de doses répétées; ces effets se sont toutefois partiellement résorbés par la suite (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie – Reproduction et développement](#)). La pertinence clinique de ces effets est inconnue. Il faut recommander aux patients qui envisagent de concevoir un enfant d'obtenir des conseils en matière de procréation avant de commencer à prendre VORANIGO.

- **Risque tératogène**

Toxicité embryofœtale : À la lumière des observations recueillies lors des études chez l'animal, VORANIGO peut nuire au fœtus s'il est administré à une femme enceinte. Au cours d'études ayant porté sur le développement embryofœtal chez l'animal, l'administration orale de vorasidenib à des rates gravides pendant la période d'organogenèse a provoqué une toxicité embryofœtale à des doses au moins 31 fois supérieures à la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH) de 40 mg d'après l'aire sous la courbe de la concentration du médicament en fonction du temps (ASC). L'administration orale de vorasidenib à des lapines gravides pendant la période d'organogenèse a entraîné une toxicité embryofœtale à des doses au moins 5 fois supérieures à la DMRH de 40 mg d'après l'ASC.

L'emploi de VORANIGO n'est pas recommandé durant la grossesse ni chez les femmes aptes à procréer qui n'utilisent aucune méthode contraceptive. Les femmes enceintes, les femmes aptes à procréer et les hommes dont les partenaires féminines sont aptes à procréer doivent être informés des risques du traitement pour le fœtus.

Test de grossesse

Les femmes aptes à procréer doivent subir un test de grossesse avant de commencer le traitement par VORANIGO.

Contraception

Femmes

Les femmes aptes à procréer doivent utiliser une méthode de contraception non hormonale efficace pendant leur traitement par VORANIGO et durant au moins 3 mois après avoir pris leur dernière dose. Étant donné que l'effet du vorasidenib sur le métabolisme et l'efficacité des contraceptifs hormonaux à action générale n'a pas été étudié, la patiente doit utiliser une méthode barrière comme deuxième moyen de contraception pour éviter une grossesse (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Hommes

Il faut conseiller aux patients dont les partenaires féminines sont aptes à procréer d'utiliser une méthode de contraception barrière efficace pendant leur traitement par VORANIGO et durant au moins 3 mois après avoir pris leur dernière dose.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe aucune donnée sur la prise du vorasidenib chez la femme enceinte. Les études menées chez l'animal ont révélé une toxicité pour la reproduction, suivie d'un rétablissement partiel, de même que la survenue d'effets indésirables sur le développement embryofœtal durant la période d'organogenèse (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie – Reproduction et développement](#)). Les femmes aptes à procréer doivent utiliser une méthode de contraception non hormonale efficace lorsqu'elles prennent VORANIGO.

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ne sait pas si le vorasidenib et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par VORANIGO et pendant au moins 2 mois après l'administration de la dernière dose.

7.1.3 Enfants (> 12 ans)

VORANIGO n'a été administré à aucun patient de moins de 18 ans au cours de l'étude pivot de phase III (INDIGO). L'emploi de VORANIGO chez les enfants et adolescents de 12 ans ou plus s'appuie sur des données issues d'études menées chez des adultes ainsi que sur des données pharmacocinétiques de population complémentaires ayant démontré que l'âge n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du vorasidenib, que l'exposition au vorasidenib est généralement comparable entre les adultes et les enfants et adolescents de 12 ans ou plus, et que l'évolution de la maladie est suffisamment similaire chez ces patients pour permettre d'extrapoler les données obtenues chez les adultes aux enfants et adolescents. Selon les résultats d'une simulation de la pharmacocinétique de population, l'exposition au vorasidenib et le risque d'effets indésirables associés au médicament pourraient être plus marqués chez les fillettes pesant de 40 à 50 kg (voir [10.3 Pharmacocinétique](#), [14.1 Études cliniques par indication](#) et [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Modifications de la posologie](#)).

7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans)

Au cours de l'étude INDIGO, 1,2 % (2/167) des patients ayant été répartis aléatoirement de façon à recevoir VORANIGO à 40 mg une fois par jour étaient âgés de 65 ans ou plus. Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée entre les personnes âgées de 65 ans ou plus et les sujets plus jeunes quant à l'efficacité ou à l'innocuité de VORANIGO (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

8. EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Durant l'étude INDIGO, les effets indésirables le plus fréquemment rapportés chez ≥ 1 % des patients traités par VORANIGO, avec une différence ≥ 2 % entre les groupes par rapport au placebo, ont été, y compris les anomalies des paramètres de laboratoire, une hausse du taux d'ALT (36,5 %), une hausse du taux d'AST (24,6 %), la fatigue (23,4 %), une hausse du taux de GGT (13,2 %) et la diarrhée (12 %) (voir [Tableau 4](#)).

Les effets indésirables de grade ≥ 3 signalés le plus souvent ont été une hausse des taux d'ALT (9,6 %), d'AST (4,2 %) et de GGT (2,4 %).

Des effets indésirables graves ont été rapportés chez 1 des 167 patients (0,6 %) traités par VORANIGO, le plus courant ayant été une hausse du taux d'ALT (0,6 %).

L'effet indésirable ayant entraîné le plus grand nombre d'abandons définitifs du traitement par VORANIGO a également été une hausse du taux d'ALT (3 %), rapportée chez 5 des 167 patients (3 %).

Des interruptions du traitement en raison d'effets indésirables ont eu lieu chez 31 des 167 patients (18,6 %) traités par VORANIGO. Les effets indésirables ayant le plus fréquemment justifié une interruption du traitement ont été la hausse du taux d'ALT (14,4 %) et la hausse du taux d'AST (6 %).

La dose de VORANIGO a dû être réduite en raison d'un effet indésirable chez 10,2 % des patients. Le principal effet indésirable ayant nécessité une réduction de dose a été une hausse du taux d'ALT (7,8 %).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés dans les études cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne devrait pas être comparée à la fréquence déclarée dans les études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant d'études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Les effets indésirables signalés chez les patients traités par VORANIGO durant l'étude INDIGO (AG881-C-004) sont énumérés dans le [Tableau 4](#), d'après la classification par discipline médicale définie dans le MedDRA, et présentés en fonction de leur fréquence.

Tableau 4 – Effets indésirables rapportés chez ≥ 1 % des patients traités par VORANIGO, avec une différence ≥ 2 % entre les groupes par rapport au placebo, durant l'étude INDIGO (AG881-C-004)

Classification par discipline médicale (SOC) ^a	VORANIGO N = 167 n (%)	Placebo N = 163 n (%)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Diminution de l'appétit	9 (5,4)	5 (3,1)
Affections gastro-intestinales		

Classification par discipline médicale (SOC)^a	VORANIGO N = 167 n (%)	Placebo N = 163 n (%)
Diarrhée ^b	20 (12,0)	16 (9,8)
Douleur abdominale ^c	13 (7,8)	6 (3,7)
Reflux gastro-œsophagien ^d	7 (4,2)	1 (0,6)
Troubles généraux		
Fatigue ^e	39 (23,4)	33 (20,2)
Investigations		
Hausse du taux d'ALT	61 (36,5)	18 (11)
Hausse du taux d'AST	41 (24,6)	9 (5,5)
Hausse du taux de GGT	22 (13,2)	5 (3,1)
Hausse du taux de phosphatase alcaline	6 (3,6)	2 (1,2)
^a Les effets indésirables sont énumérés d'après la classification par discipline médicale (SOC) du MedDRA (version 25.1). ^b Le terme « diarrhée » comprend les cas de diarrhée, de selles molles et de selles fréquentes. ^c Le terme « douleur abdominale » comprend les cas de douleur abdominale, de douleur abdominale haute et de gêne abdominale. ^d Le terme « reflux gastro-œsophagien » comprend les cas de reflux gastro-œsophagien, de gastrite et de dyspepsie. ^e Le terme « fatigue » comprend les cas de fatigue et d'asthénie.		

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – Enfants

Aucune donnée sur l'innocuité du vorasidenib chez les enfants et adolescents n'a été recueillie dans le cadre des études cliniques (voir [7.1.3 Enfants \(> 12 ans\)](#)).

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des études cliniques

Sans objet.

8.3.1 Effets indésirables peu courants observés au cours des études cliniques – Enfants

Aucune donnée sur l'innocuité du vorasidenib chez les enfants et adolescents n'a été recueillie dans le cadre des études cliniques.

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Données provenant d'études cliniques

Tableau 5 – Quelques anomalies des paramètres de laboratoire (nouvelles ou aggravées) observées chez ≥ 1 % des patients traités par VORANIGO, avec une différence ≥ 2 % entre les groupes par rapport au placebo, durant l'étude INDIGO (AG881-C-004)

	VORANIGO N = 167	Placebo N = 163
Paramètre	Tous grades, n (%)	Tous grades, n (%)
Hausse du taux d'alanine aminotransférase (ALT)	61 (36,5)	18 (11)
Hausse du taux d'aspartate aminotransférase (AST)	41 (24,6)	9 (5,5)
Hausse du taux de phosphatase alcaline	6 (3,6)	2 (1,2)
Hausse du taux de gamma-glutamyl transférase (GGT)	22 (13,2)	5 (3,1)
Baisse du nombre de plaquettes	20 (12)	7 (4,3)

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Aucun effet indésirable n'a été recensé après la commercialisation du produit.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

La liste des médicaments figurant au [Tableau 6](#) est fondée sur les résultats d'études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles compte tenu de l'ampleur ou de la gravité théorique de l'interaction.

Tableau 6 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs modérés ou puissants de l'isoenzyme 1A2 du cytochrome P450 (CYP) ciprofloxacine (inhibiteur modéré du CYP1A2) fluvoxamine (puissant inhibiteur du CYP1A2)	ÉC ÉC T	L'administration concomitante d'une dose de 20 mg de VORANIGO et d'un inhibiteur modéré du CYP1A2 (500 mg de ciprofloxacine deux fois par jour pendant 14 jours) a augmenté la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et l'aire sous la courbe (ASC) du vorasidenib de 1,3 fois et de 2,5 fois, respectivement. L'administration concomitante de VORANIGO et d'un puissant inhibiteur du CYP1A2 (fluvoxamine) devrait augmenter la C_{max} du vorasidenib de 5,7 fois et l'exposition au médicament de 7,2 fois.	Éviter d'administrer VORANIGO avec un inhibiteur modéré ou puissant du CYP1A2. Si le recours à cette association ne peut être évité, il importe de surveiller le patient en tenant compte du risque accru d'effets indésirables et de modifier la posologie selon les recommandations émises au Tableau 2 .
Inducteurs modérés du CYP1A2 phénytoïne et rifampicine	ÉC T	L'administration de VORANIGO avec un inducteur modéré du CYP1A2 et un produit du tabac fumé devrait diminuer la C_{max} et l'ASC à l'état d'équilibre du vorasidenib de 30 à 40 %, ce qui pourrait réduire l'efficacité de VORANIGO.	Éviter d'administrer VORANIGO avec un inducteur modéré du CYP1A2 et un produit du tabac fumé.
Substrats des enzymes du CYP à marge thérapeutique étroite alfentanil, carbamazépine, cyclosporine, évérolimus, fentanyl, ifosfamide, pimozide, quinidine, sirolimus, tacrolimus, tamoxifène	T	L'administration de VORANIGO pourrait réduire la concentration plasmatique et l'effet thérapeutique des substrats du CYP2C19 et du CYP3A4, une faible variation de la concentration plasmatique de ces médicaments pouvant en réduire l'effet thérapeutique.	Éviter d'administrer VORANIGO avec des substrats du CYP2C19 et du CYP3A4, une faible variation de la concentration plasmatique de ces médicaments pouvant en réduire l'efficacité.

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Contraceptifs hormonaux	T	L'utilisation concomitante de VORANIGO et de contraceptifs hormonaux pourrait diminuer la concentration de ces agents et ainsi entraîner l'échec de la contraception.	Il est recommandé d'utiliser une méthode de contraception barrière pendant le traitement par VORANIGO et durant au 3 mois après la prise de la dernière dose.

Légende : EC = étude clinique; T = théorique

Agents réduisant la sécrétion d'acide gastrique

Chez des sujets en bonne santé, l'administration à jeun d'une dose unique de 50 mg de vorasidenib en concomitance avec 40 mg d'oméprazole, après l'administration de doses répétées de 40 mg d'oméprazole à raison d'une fois par jour pendant 3 jours, n'a entraîné aucun effet significatif sur l'exposition au vorasidenib.

Substrats du CYP

D'après une modélisation pharmacocinétique physiologique, le vorasidenib pourrait exercer un puissant effet inducteur sur les substrats sensibles du CYP3A, un effet inducteur faible ou modéré sur les substrats sensibles du CYP2C19 et un faible effet inducteur sur les substrats sensibles du CYP2B6.

Substrat de l'UGT1A4

Les caractéristiques pharmacocinétiques de la lamotrigine n'ont pas varié de façon cliniquement significative après l'administration de ce médicament en concomitance avec des doses multiples de vorasidenib.

Substrats de la P-gp et de la BCRP

D'après une modélisation, le vorasidenib ne devrait pas avoir d'effet sur la pharmacocinétique de la digoxine (substrat de la P-gp) et de la rosuvastatine (substrat de la BCRP).

Études in vitro

Effets du vorasidenib sur les enzymes du métabolisme médicamenteux

Le vorasidenib est un inducteur des isoenzymes CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A et UGT1A4.

Effets du vorasidenib sur les interactions médicamenteuses médiées par des transporteurs

Le vorasidenib n'est pas un substrat des enzymes P-gp, BCRP, OATP1B1 et OATP1B3. Il pourrait toutefois exercer un effet inhibiteur sur la BCRP. Le vorasidenib n'inhibe pas les transporteurs P-gp ou SLC. Un métabolite du vorasidenib, l'AGI-69460, pourrait exercer un effet inhibiteur sur l'OATP1B3.

9.5 Interactions médicament-aliment

VORANIGO a été administré chez des sujets à jeun dans le cadre de toutes les études cliniques. Il faut prendre VORANIGO au moins 2 heures après avoir mangé et attendre au moins 1 heure avant de manger de nouveau, car la prise d'un repas riche ou faible en gras peut faire augmenter la concentration plasmatique du médicament.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10. PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le vorasidenib est une petite molécule qui inhibe les enzymes IDH1 et IDH2. Dans des modèles in vitro et in vivo exprimant les protéines IDH1 ou IDH2, le vorasidenib a inhibé le type sauvage et les variants d'IDH1 et d'IDH2, y compris la protéine mutante d'IDH1 (R132H). Le vorasidenib a diminué la production du 2-hydroxyglutarate (2-HG) et pourrait restaurer la différenciation cellulaire.

10.2 Pharmacodynamie

Le vorasidenib diminue les concentrations tumorales de 2-HG chez les patients qui présentent un gliome exprimant une mutation d'IDH1 ou d'IDH2. Relativement au groupe non traité, le pourcentage médian de réduction de 2-HG dans le tissu tumoral s'est situé entre 63,5 % (intervalle de crédibilité à 95 % : 22,2 %; 88,4 %) et 92,6 % (intervalle de crédibilité à 95 % : 76,1 %; 97,6 %) chez les patients qui avaient reçu du vorasidenib à des expositions de 0,3 à 0,8 fois l'exposition observée avec la posologie recommandée approuvée.

Électrophysiologie cardiaque

Le vorasidenib n'a pas prolongé l'intervalle QT dans une quelconque mesure d'importance clinique lors de son administration à une dose équivalant à 4 fois la dose thérapeutique recommandée.

10.3 Pharmacocinétique

La concentration plasmatique maximale (C_{max}) et l'aire sous la courbe (ASC) du vorasidenib augmentent de façon proportionnelle suivant l'administration de doses entre 10 mg et 50 mg.

Tableau 7 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du vorasidenib chez des adultes à jeun et en bonne santé

	C_{max} (ng/mL)*	T_{max} (h)*	$t_{1/2}$ (h)*	$ASC_{0-\infty}$ (h·ng/mL)*	CL/F (L/h)*	Vd/F (L)*
Dose unique	75,4 (44 %)	2,0 (0,5; 4,1)	238 (57 %)	2860 (56 %)	14,0 (56 %)	3930 (40 %)

* Les paramètres pharmacocinétiques sont exprimés sous forme de moyennes géométriques (% du coefficient de variation [CV]), sauf dans le cas du T_{max} , lequel est exprimé en valeurs médianes (min.-max.).

Absorption

La $C_{\max}$ moyenne à l'état d'équilibre (% du CV) du vorasidenib était de 133 ng/mL (73 %) et l'ASC à l'état d'équilibre, de 1988 h·ng/mL (95 %).

Les rapports d'accumulation étaient d'environ 3,83 et de 4,43 pour la $C_{\max}$ et l'ASC, respectivement. L'état d'équilibre a été atteint 14 jours après l'administration du médicament selon une posologie unique quotidienne.

Effet des aliments

La $C_{\max}$ et l'ASC_T moyennes ont augmenté de 3,1 et de 1,4 fois, respectivement, lorsque le vorasidenib était administré avec un repas riche en gras. L'administration du vorasidenib avec un repas faible en gras a entraîné une augmentation de la $C_{\max}$ et de l'ASC_T de 2,3 et de 1,4 fois, respectivement.

Distribution

Le volume de distribution (Vd/F) moyen à l'état d'équilibre (% du CV) du vorasidenib s'établit à 3930 L (40 %).

Le taux de liaison moyen du vorasidenib aux protéines plasmatiques est de 97 %, peu importe la concentration du médicament. Le rapport entre la concentration tumeur cérébrale/plasma se situe à 1,6.

Métabolisme

Le vorasidenib est principalement métabolisé par l'isoenzyme CYP1A2 et à un degré minime par les isoenzymes CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4/5. Des voies autres que le cytochrome (CYP) peuvent assurer jusqu'à 30 % de la clairance hépatique du vorasidenib.

Élimination

Après l'administration orale du vorasidenib radiomarqué, 85 % de la dose ont été récupérés dans les fèces et 4,5 %, dans les urines. La majeure partie (55 %) de la radioactivité récupérée dans les fèces a été excrétée sous forme inchangée, tandis que la quantité de vorasidenib recouvrée sous forme inchangée dans les urines était nulle.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants:** VORANIGO n'a été administré à aucun patient de moins de 18 ans au cours de l'étude pivot de phase III (INDIGO). L'emploi de VORANIGO chez les enfants et adolescents de 12 ans ou plus s'appuie sur des données issues d'études menées chez des adultes ainsi que sur des données pharmacocinétiques de population complémentaires ayant démontré que l'âge n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du vorasidenib, que l'exposition au vorasidenib est généralement comparable entre les adultes et les enfants et adolescents de 12 ans ou plus, et que l'évolution de la maladie est suffisamment similaire chez ces patients pour permettre d'extrapoler les données obtenues chez les adultes aux enfants et adolescents. Selon les résultats d'une simulation de la pharmacocinétique de population, l'exposition au vorasidenib et le risque d'effets indésirables associés au médicament pourraient être plus marqués chez les fillettes pesant de 40 à 50 kg (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [14.1 Études cliniques par indication](#) et [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Modifications de la posologie](#)).

L'innocuité et l'efficacité de VORANIGO n'ont pas été établies chez les patients âgés de moins de 12 ans qui présentent un astrocytome ou un oligodendrogliome de grade 2^a porteur d'une mutation d'IDH1 ou d'IDH2.

^a. OMS 2016, classification des tumeurs du SNC – 2021

- **Personnes âgées (> 65 ans)** : Au cours de l'étude INDIGO, 1,2 % (2/167) des patients ayant été répartis aléatoirement de façon à recevoir VORANIGO à 40 mg une fois par jour étaient âgés de 65 ans ou plus. Dans l'ensemble, aucune différence n'a été observée entre les personnes âgées de 65 ans ou plus et les sujets plus jeunes quant à l'efficacité ou à l'innocuité de VORANIGO.
- **Sexe** : Le sexe du patient n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du vorasidenib. Des valeurs élevées aux épreuves de la fonction hépatique ont été observées plus souvent chez les femmes; la cause de cette différence est toutefois inconnue. Tous les patients devraient être soumis à des épreuves de la fonction hépatique, comme il est décrit précédemment.
- **Origine ethnique** : L'âge (16 à 75 ans), la race (Blancs, Noirs ou Afro-Américains, Asiatiques, Amérindiens, Autochtones de l'Alaska, Autochtones d'Hawaï ou autres insulaires du Pacifique, autre), l'origine ethnique (hispanique ou non hispanique) et le poids corporel (43,5 à 168 kg) des patients n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du vorasidenib.
- **Insuffisance hépatique** : La présence d'une insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A ou B de Child-Pugh) n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du vorasidenib. La pharmacocinétique du vorasidenib n'a pas été étudiée chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#)).
- **Insuffisance rénale** : La présence d'une insuffisance rénale légère ou modérée ($CL_{cr} > 40$ mL/min) n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du vorasidenib. La pharmacocinétique du vorasidenib n'a pas été étudiée chez les patients qui présentent une $CL_{cr} \leq 40$ mL/min ou insuffisance rénale nécessitant une dialyse (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

11. ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver ce médicament à la température ambiante (de 15 à 30 °C).

Une fois le flacon ouvert, VORANIGO doit être utilisé dans les 60 jours.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

12. INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION DU PRODUIT

Sans objet.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13. RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

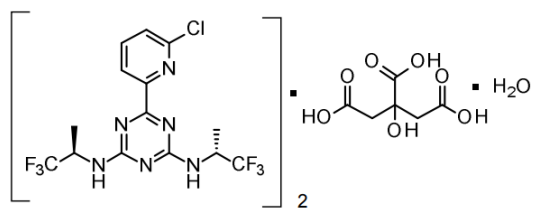
Dénomination commune : vorasidenib

Nom chimique : 6-(6-chloropyridine-2-yl)-*N*²,*N*⁴-bis[(2*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl]-1,3,5-triazine-2,4-diamine, 2-hydroxypropane-1,2,3-acide tricarboxylique, hydraté (2:1:1)

Formule moléculaire et masse moléculaire :

La formule moléculaire du vorasidenib est C₁₄H₁₃ClF₆N₆ · ½ C₆H₈O₇ · ½ H₂O et son poids moléculaire est de 519,8 g/mol.

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : le vorasidenib (sous forme d'acide hémi-citrique, hémihydraté) est un solide blanc à blanc cassé, pratiquement insoluble dans les solutions aqueuses dont le pH est de 1,2 à 6,8.

14. ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Gliome de grade 2 exprimant une mutation d'IDH1 ou d'IDH2

Étude INDIGO (AG881-C-004)

Tableau 8 – Résumé des données démographiques des patients dans l'étude clinique INDIGO sur le gliome de grade 2 exprimant une mutation d'IDH1 ou d'IDH2

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n)	Âge médian (tranche)	Sexe (%)
AG881-C-004	Étude multicentrique de phase III, à double insu, avec répartition aléatoire (1:1) et contrôlée par placebo	40 mg par voie orale une fois par jour ou un placebo apparié jusqu'à une progression radiographique de la maladie ou la survenue d'effets toxiques inacceptables	VORANIGO N = 168	40,5 (21-71)	H : 60,1 F : 39,9
			placebo n = 163	39 (16-65)	H : 52,8 F : 47,2

L'efficacité de VORANIGO a été évaluée dans le cadre de l'étude INDIGO (AG881-C-004), une étude multicentrique de phase III, menée à double insu, avec répartition aléatoire (1:1) et contrôlée par placebo auprès de 331 adultes, enfants et adolescents âgés de 12 ans ou plus pesant au moins 40 kg. Pour être admissibles à l'étude, les patients devaient présenter un astrocytome ou un oligodendrogliome de grade 2 porteur de la mutation R132 de l'IDH1 ou R172 de l'IDH2 et avoir déjà subi une intervention chirurgicale (résection macroscopique totale, résection subtotalaire ou biopsie) liée à un gliome. Les patients qui présentaient des tumeurs ne prenant pas ou prenant peu le contraste (à savoir les tumeurs ne prenant pas ou peu le contraste, non nodulaire et non mesurable n'ayant pas évolué entre les deux derniers examens de tomodensitométrie), y compris les lésions non nodulaires ou non mesurables, étaient autorisés à participer à l'étude. Par ailleurs, les patients qui avaient déjà reçu un traitement anticancéreux, notamment une chimiothérapie ou une radiothérapie, ne pouvaient être admis à l'étude. Le statut mutationnel d'IDH1 ou d'IDH2 était déterminé de façon prospective au moyen du test Oncomine Dx Target.

Les patients ont été répartis au hasard de manière à recevoir VORANIGO à raison de 40 mg par voie orale une fois par jour ou un placebo apparié jusqu'à une progression radiographique de la maladie ou la survenue d'effets toxiques inacceptables. La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction du statut 1p19q local (avec ou sans codélétion) et en fonction de la taille initiale de la tumeur (diamètre ≥ 2 cm ou < 2 cm). Les patients du groupe placebo étaient autorisés à rejoindre le groupe VORANIGO advenant une progression radiographique de la maladie confirmée par un laboratoire central.

Les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales étaient équilibrées entre les groupes de traitement. L'âge médian des 168 patients répartis au hasard pour recevoir VORANIGO était de 41 ans (de 21 à 71 ans); 98,8 % d'entre eux étaient âgés de 18 à 64 ans. 1 adolescent de 16 ans a été affecté au groupe placebo, et aucun patient de moins de 18 ans n'a été affecté à VORANIGO. La majorité des patients étaient des hommes (60,1 %), 74,4 % étaient de race blanche, 3,0 % étaient d'origine asiatique, 1,2 % étaient de race noire, 1,2 % étaient d'une autre origine et 19,6 % étaient d'origine inconnue; 53,6 % affichaient un indice fonctionnel de 100 sur l'échelle de Karnofsky. La plupart des patients avaient déjà subi 1 intervention chirurgicale liée à un gliome (75 %) et 25 % en avaient subi au moins 2 (résection macroscopique totale [50,6 %], résection subtotalaire [48,2 %] ou biopsie [14,3 %]). Dans les deux groupes, 95 % des patients étaient porteurs de la mutation R132 et 5 %, de la mutation R172.

14.2 Résultats de l'étude

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était la survie sans progression (PFS) radiographique, déterminée par un comité d'examen indépendant à l'insu (CEII) selon les critères RANO-LGG (*Response Assessment in Neuro-Oncology for Low Grade Glioma*) modifiés. Le temps avant l'intervention suivante (TTNI), c'est-à-dire le temps écoulé entre la répartition aléatoire et le début du premier traitement anticancéreux subséquent ou le décès toutes causes confondues constituait le critère d'évaluation secondaire clé de l'efficacité.

Les résultats de l'évaluation de l'efficacité quant à la PFS et le TTNI sont résumés dans le [Tableau 9](#) et la [Figure 1](#).

Tableau 9 – Résultats relatifs à l'efficacité issus de l'étude INDIGO (AG881-C-004)

Critère d'évaluation de l'efficacité	VORANIGO 40 mg par jour (n = 168) ^a	Placebo (n = 163)
Survie sans progression (PFS)		
Nombre d'événements, n (%) Progression de la maladie Décès	47 (28,0) 0	88 (54,0) 0
PFS médiane, mois (IC à 95 %) ^b	27,7 (17,0; NE)	11,1 (11,0; 13,7)
RRI (IC à 95 %) ^c	0,39 (0,27; 0,56)	
Valeur de <i>p</i> ^d	0,000000067	
Temps avant l'intervention suivante (TTNI)		
Nombre d'événements, n (%) Premier traitement subséquent Passage à VORANIGO	19 (11,3) 0	6 (3,7) 52 (31,9)
TTNI médian, mois (IC à 95 %) ^b	NE (NE; NE)	17,8 (15,0; NE)
RRI (IC à 95 %) ^c	0,26 (0,15; 0,43)	
Valeur de <i>p</i> ^e	0,000000019	

Abréviations : IC = intervalle de confiance; NE = non estimable; RRI = rapport des risques instantanés

^a Tous les patients ayant fait l'objet de la répartition aléatoire ont été pris en compte dans les analyses des données sur l'efficacité.

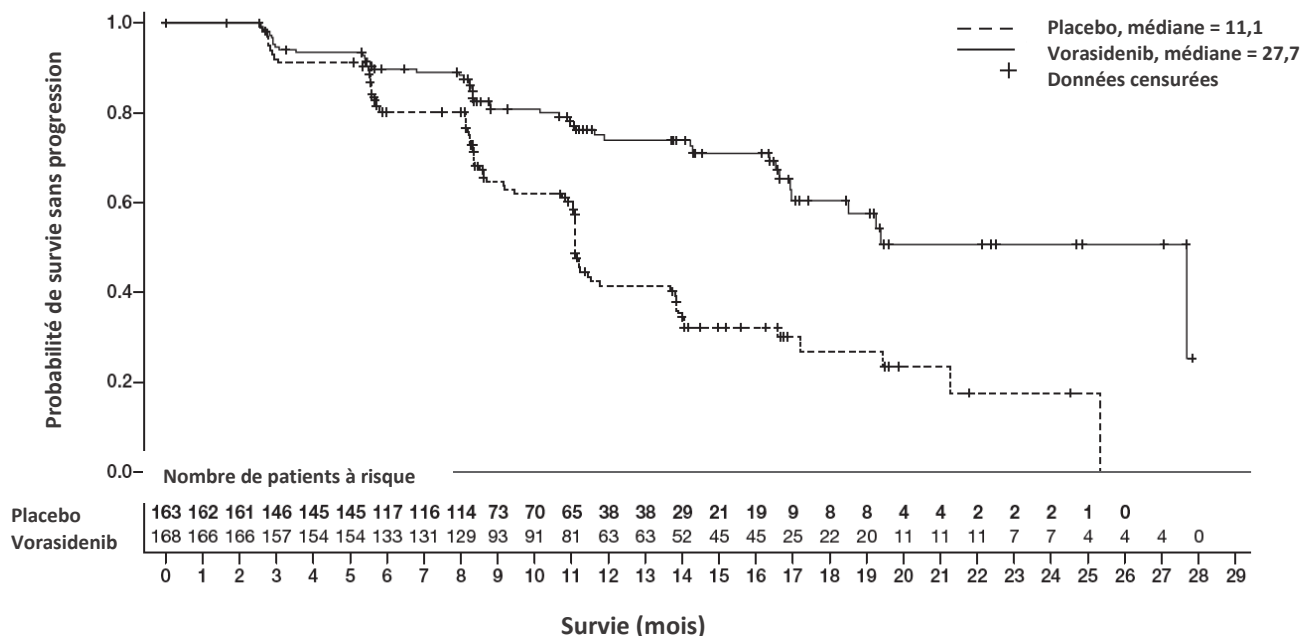
^b L'intervalle de confiance à 95 % pour la médiane a été calculé au moyen de la méthode de Brookmeyer et Crowley.

^c Estimé à l'aide d'un modèle à risques proportionnels de Cox ajusté en fonction des facteurs de stratification suivants : statut de codéletion 1p19q et taille initiale de la tumeur.

^d D'après un test unilatéral de Mantel-Haenszel stratifié par rapport à la valeur α prédéterminée de 0,000359 (valeur unilatérale).

^e D'après un test unilatéral de Mantel-Haenszel stratifié par rapport à la valeur α prédéterminée de 0,00000048 (valeur unilatérale).

Figure 1 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression déterminée par un CEII dans le cadre de l'étude INDIGO



15. MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit médicamenteux.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Durant les études de toxicité à doses répétées, le vorasidenib a été administré par voie orale pendant 13 semaines à des rats Sprague Dawley (mâles et femelles) à des doses quotidiennes de 5, 15 et 50 mg/kg (jusqu'à 176 fois la DMRH de 40 mg d'après l'ASC) et à des macaques de Buffon (mâles et femelles) à des doses quotidiennes de 2, 6 et 20 mg/kg (jusqu'à 73 fois la DMRH de 40 mg d'après l'ASC).

Les effets indésirables énumérés ci-dessous sont survenus chez les rats et les singes et ont été jugés comme étant liés au vorasidenib. Une hypertrophie hépatocellulaire, une augmentation du poids du foie et une variation des taux d'enzymes hépatiques (AST, ALT, GGT, sorbitol-déshydrogénase [SDH] et phosphatase alcaline) ont été observées chez les rats des deux sexes (à une dose d'au moins 5 mg/kg/jour; au moins 29 fois la DMRH de 40 mg d'après l'ASC) et les singes des deux sexes (à une dose d'au moins 6 mg/kg/jour; au moins 9 fois la DMRH de 40 mg d'après l'ASC). Des effets neuromusculaires, tels que tremblements, ataxie, inclinaison de la tête et diminution du tonus musculaire, des effets cutanés tels que desquamation, rougeur et hyperplasie, de même que des effets rénaux tels qu'infiltrats de cellules inflammatoires mixtes, dégénérescence tubulaire et diminution du poids des reins ont été observés dans les groupes des deux espèces qui recevaient une dose élevée. Une variation réversible des numérations érythrocytaire et réticulocytaire, de la distribution érythrocytaire et des taux d'hémoglobine, de plaquettes et de fibrinogène a été constatée chez les rats

mâles et femelles (à une dose d'au moins 15 mg/kg/jour; au moins 77 fois la DMRH de 40 mg d'après l'ASC) et les singes mâles et femelles (à une dose d'au moins 6 mg/kg/jour; au moins 9 fois la DMRH de 40 mg d'après l'ASC).

D'autres effets comme une diminution du poids corporel et de l'apport alimentaire de même que des effets gastro-intestinaux ont principalement été recensés dans les groupes de rats recevant une dose élevée.

Après une phase de récupération de quatre semaines, les effets sur le foie et la variation des taux d'enzymes hépatiques ont persisté ou disparu partiellement chez les rats et les singes, selon la dose administrée. Une résolution partielle de l'hyperplasie cutanée est survenue chez les rats.

Cancérogénicité : Aucune étude à long terme sur les animaux n'a été réalisée pour évaluer le potentiel carcinogène du vorasidenib.

Génotoxicité : Le vorasidenib n'a pas exercé d'effets génotoxiques aux doses maximales étudiées. De même, ce produit ne s'est pas montré mutagène lorsqu'il a été soumis au test de mutation bactérienne inverse (test d'Ames sur 5 souches) pas plus qu'il ne s'est révélé clastogène ou aneugène lors d'une recherche d'aberration chromosomique in vitro (mise en culture de lymphocytes provenant du sang périphérique humain) ou du test du micronoyau effectué in vivo sur de la moelle osseuse de rats traités au moyen de doses orales pouvant atteindre 2000 mg/kg.

Toxicologie – Reproduction et développement :

Fertilité

Aucune étude n'a été menée chez les animaux en vue d'évaluer si le vorasidenib nuit à la fertilité chez les mâles ou les femelles. Lors d'une étude de 13 semaines sur la toxicité de doses répétées, des rats mâles et femelles ont reçu le vorasidenib par voie orale à raison de doses quotidiennes de 5, 15 et 50 mg/kg (donnant lieu à une exposition pouvant atteindre 176 fois la DMRH de 40 mg d'après l'ASC). Des effets indésirables sur les organes reproducteurs mâles et femelles sont survenus à partir de la dose de 5 mg/kg/jour (environ 29 fois la DMRH d'après l'ASC). Les effets indésirables observés chez les femelles comprenaient une atrophie des ovaires, une hyperplasie épithéliale de l'utérus, du col de l'utérus et du vagin, une métaplasie malpighienne du col de l'utérus, une diminution du nombre de corps jaunes et une variation du cycle œstral. Chez les mâles, les effets indésirables comprenaient une dégénérescence des tubes séminifères s'accompagnant d'une perte de cellules germinales et/ou de leur exfoliation dans la lumière tubulaire, la présence de débris cellulaires dans l'épididyme et une atrophie des testicules, de l'épididyme, de la prostate (avec inflammation cellulaire mixte) et des vésicules séminales. Après une période de rétablissement de 4 semaines, un rétablissement partiel a été observé chez les animaux des deux sexes qui recevaient une dose d'au moins 15 mg/kg/jour (au moins 77 fois la DMRH de 40 mg d'après l'ASC).

Développement embryofœtal

Le développement embryofœtal a été évalué chez des rates qui avaient reçu le vorasidenib par voie orale durant l'organogenèse (jours 6 à 17 de la gestation) à des doses quotidiennes de 10, 25 et 75 mg/kg (donnant lieu à une exposition pouvant atteindre 118 fois la DMRH de 40 mg d'après l'ASC). Une augmentation de l'incidence des résorptions précoces et tardives, des pertes post-implantation et des anomalies viscérales ont été observées chez les animaux qui recevaient la dose quotidienne de 75 mg/kg (118 fois la DMRH d'après l'ASC); une diminution de 20 % du poids corporel des fœtus a également été notée à cette dose par rapport aux animaux témoins. De plus, une incidence accrue d'anomalies squelettiques a été observée à toutes les doses (au moins 31 fois la DMRH d'après l'ASC).

Le développement embryofœtal a été évalué chez des lapines gravides qui avaient reçu le vorasidenib par voie orale durant l'organogenèse (jours 6 à 19 de la gestation) à des doses quotidiennes de 2, 6 et 18 mg/kg, produisant des expositions d'importance clinique à la DMRH quotidienne de 40 mg d'après l'ASC. Une augmentation de l'incidence des résorptions embryofœtales et des pertes post-implantation ont été observées chez les animaux qui recevaient la dose quotidienne de 18 mg/kg (exposition équivalant à 12 fois la DMRH de 40 mg d'après l'ASC); une diminution de 8 % du poids corporel des fœtus a également été notée à cette dose par rapport aux animaux témoins. Une incidence accrue de retard d'ossification et d'autres variations du squelette a également été observée à des doses quotidiennes d'au moins 6 mg/kg/jour (exposition équivalant à au moins 5 fois la DMRH d'après l'ASC).

Des diminutions dépendantes de la dose de l'apport alimentaire et du gain pondéral corporel ont été relevées chez les femelles des deux espèces animales durant la gestation.

Toxicologie particulière : L'administration du vorasidenib à des doses ≥ 3 mg/kg/jour pendant 28 jours à des rats mâles et femelles (au moins 8 fois la DMRH de 40 mg d'après l'ASC) a provoqué une infiltration minimale et réversible des neutrophiles dans l'épithélium de l'oreille moyenne et la trompe d'Eustache (otite moyenne) chez les animaux des deux sexes.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **VORANIGO®**

Comprimés de vorasidenib

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **VORANIGO** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **VORANIGO**.

Pour quoi utilise-t-on VORANIGO?

VORANIGO est utilisé après la chirurgie pour traiter les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus) atteints de certains types de cancers du cerveau de bas grade appelés *astrocytome* ou *oligodendrogliome*, qui présentent une anomalie dans le gène *IDH1* ou *IDH2*.

Votre professionnel de la santé effectuera un test pour savoir si votre cancer présente des modifications de la protéine isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1) ou isocitrate déshydrogénase 2 (IDH2) afin de s'assurer que VORANIGO vous convient.

Comment VORANIGO agit-il?

VORANIGO est un médicament anticancéreux; son ingrédient actif est le vorasidenib. Il est employé pour traiter certains types de cancers du cerveau qui sont liés à un changement (mutation) survenant dans les gènes responsables de la fabrication de la protéine IDH1 et de la protéine IDH2. VORANIGO bloque les formes mutées de la protéine IDH1 ou IDH2 et aide à ralentir ou à stopper la croissance du cancer.

Quels sont les ingrédients dans VORANIGO?

Ingrédients médicinaux : vorasidenib

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, cellulose microcristalline silicifiée, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, encre pharmaceutique, hypromellose, lactose monohydraté, laurylsulfate sodique, macrogol et stéarate de magnésium.

VORANIGO se présente sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés dosés à 10 mg et à 40 mg

N'utilisez pas VORANIGO dans les cas suivants :

Si vous êtes allergique au vorasidenib ou à n'importe lequel des autres ingrédients de ce médicament.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser VORANIGO, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez des problèmes aux reins;
- si vous avez des problèmes au foie;

- si vous fumez;
- si vous présentez une intolérance au lactose, car VORANIGO contient du lactose.

Autres mises en garde à connaître :

- **Grossesse et allaitement**

Femmes

- Si vous êtes enceinte ou projetez le devenir pendant votre traitement par VORANIGO, il existe des risques particuliers dont vous devriez discuter avec votre professionnel de la santé.
- Vous ne devez PAS tomber enceinte pendant que vous prenez VORANIGO; ce médicament pourrait nuire à votre enfant à naître.
- Si vous pouvez tomber enceinte :
 - Votre professionnel de la santé doit vous faire subir un test de grossesse avant que vous ne commenciez votre traitement.
 - Pour ne pas tomber enceinte, vous devez utiliser une méthode de contraception barrière (non hormonale) efficace pendant votre traitement et durant au moins 3 mois après avoir pris votre dernière dose de VORANIGO.
 - Si vous utilisez un contraceptif hormonal (comme les contraceptifs oraux [« la pilule »], des timbres ou des implants contraceptifs), vous devez aussi employer une méthode barrière (telle que des condoms ou un diaphragme) pour éviter une grossesse.
 - Consultez votre professionnel de la santé au sujet des méthodes contraceptives qui pourraient vous convenir.
 - Si vous tombez enceinte pendant votre traitement par VORANIGO, informez-en votre professionnel de la santé sans tarder.

Allaitement

- N'allaitiez PAS pendant votre traitement par VORANIGO et durant au moins 2 mois après avoir pris votre dernière dose. On ignore si VORANIGO passe dans le lait maternel.
- Consultez votre professionnel de la santé pour connaître la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant le traitement par VORANIGO.

Hommes

- Vous ne devez PAS concevoir un enfant pendant un traitement par VORANIGO.
- Si votre partenaire peut tomber enceinte :
 - Utilisez une méthode de contraception barrière efficace pendant votre traitement et durant au moins 3 mois après avoir pris votre dernière dose de VORANIGO. Votre partenaire peut également utiliser un contraceptif hormonal pour prévenir une grossesse.
 - Consultez votre professionnel de la santé au sujet des méthodes contraceptives qui pourraient vous convenir.
 - Si votre partenaire tombe enceinte pendant votre traitement par VORANIGO, informez-en votre professionnel de la santé sans tarder.

- **Fertilité**

VORANIGO peut nuire à la fertilité. Consultez votre professionnel de la santé si cet effet du médicament vous inquiète.

- **Enfants**

- Les enfants âgés de moins de 12 ans ne doivent pas prendre VORANIGO. On ignore si VORANIGO est sûr et efficace dans ce groupe d'âge.
- Les adolescents âgés de 12 à 18 ans risquent davantage d'éprouver des effets secondaires associés au médicament.

- **Examens et analyses**

- Vous aurez des rendez-vous réguliers avec votre professionnel de la santé durant votre traitement par VORANIGO. Lors de ces rendez-vous, votre professionnel de la santé :
 - demandera des analyses de sang avant que vous ne commenciez à prendre VORANIGO et en cours de traitement s'il le juge nécessaire. Ces analyses lui permettront de vérifier le fonctionnement de votre foie et le nombre de vos cellules sanguines;
 - vérifiera si vous présentez des signes d'effets secondaires.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tout médicament et produit de santé que vous utilisez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et les produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec VORANIGO :

- l'alfentanil (un médicament utilisé en anesthésie pendant les chirurgies);
- la carbamazépine et la phénytoïne (des médicaments employés pour traiter les crises convulsives);
- la ciprofloxacine (un médicament utilisé pour traiter les infections bactériennes);
- la cyclosporine, l'évérolimus, le sirolimus et le tacrolimus (des médicaments utilisés après une transplantation d'organe pour une meilleure maîtrise du système immunitaire);
- le fentanyl (un médicament employé contre les douleurs intenses);
- la fluvoxamine (un médicament antidépresseur);
- les contraceptifs hormonaux (des médicaments servant à prévenir la grossesse, tels que les contraceptifs oraux [« la pilule »]);
- l'ifosfamide et le tamoxifène (des médicaments anticancéreux);
- le pimozide (un médicament servant au traitement de pensées ou d'émotions anormales);
- la quinidine (un médicament employé pour traiter les battements cardiaques anormaux);
- la rifampicine (un médicament servant au traitement de la tuberculose ou de certaines autres infections);
- le tabac de cigarette.

Comment utiliser VORANIGO?

- Respectez toujours à la lettre les directives de votre professionnel de la santé quand vous prenez ce médicament. En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé.
- Prenez VORANIGO par la bouche. Avalez les comprimés entiers avec un verre d'eau. Vous ne devez pas couper, écraser, ni croquer les comprimés.
- Ne mangez RIEN pendant 2 heures au moins avant de prendre les comprimés et pendant 1 heure au moins après.

- Si vous vomissez après avoir pris votre dose habituelle, n'en prenez pas une autre pour compenser. Prenez votre prochaine dose à l'heure où vous l'auriez prise normalement.
- Ne cessez pas de prendre VORANIGO, sauf si votre professionnel de la santé vous a dit de le faire. Il est important de prendre VORANIGO pendant aussi longtemps que votre médecin vous l'aura prescrit.

Dose habituelle :

- Dose recommandée chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus) en fonction du poids :
 - Patients pesant **au moins 40 kg** : prenez 40 mg (un comprimé dosé à 40 mg) par la bouche une fois par jour, à peu près à la même heure chaque jour.
 - Patients pesant **moins de 40 kg** : prenez 20 mg (deux comprimés dosés à 10 mg) par la bouche une fois par jour, à peu près à la même heure chaque jour.
- Au besoin, votre professionnel de la santé pourrait décider de réduire votre dose ou d'interrompre votre traitement temporairement ou définitivement.

Surdose :

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de VORANIGO, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous vous rendez compte que vous auriez dû prendre une dose de VORANIGO :

- **moins de 6 heures** suivant la dose oubliée, prenez-la dès que vous constatez votre oubli, puis prenez la dose suivante à l'heure normalement prévue.
- **plus de 6 heures** suivant la dose oubliée, sautez cette dose et attendez qu'il soit l'heure de votre prochaine dose pour la prendre. Ne doublez PAS votre dose pour compenser la dose omise.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à VORANIGO?

En utilisant VORANIGO, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Baisse de l'appétit
- Douleur à l'estomac
- Reflux acide ou indigestion
- Fatigue

VORANIGO peut entraîner des résultats anormaux aux analyses sanguines. Votre professionnel de la santé vous dira si vos résultats sont anormaux et si vous avez besoin d'un traitement pour corriger ces effets secondaires.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENTS			
Diarrhée	X		
Hausse de la quantité d'enzymes hépatiques dans le sang (hausse des taux d'alanine aminotransférase, d'aspartate aminotransférase ou de gamma-glutamyl transférase) : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux (jaunisse), urine foncée de la couleur du thé, perte d'appétit, douleur dans la partie supérieure droite de l'estomac et sensation d'extrême fatigue ou de faiblesse		X	X

Si vous présentez un symptôme ou effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

- Garder ce médicament à la température ambiante (de 15 à 30 °C).
- Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et sur la boîte.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

- Une fois le flacon entamé, ce médicament doit être utilisé dans les 60 jours.

Pour en savoir plus sur VORANIGO :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé. Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); sur le site Web du fabricant (www.servier.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1 800 363-6093.

Le présent feuillet a été rédigé par Servier Canada Inc.

Date de la première approbation : 27 août 2024