

POINTS ESSENTIELS DES INFORMATIONS DE PRESCRIPTION

Ces points essentiels n'incluent pas toutes les informations nécessaires pour utiliser OJEMDA de manière sûre et efficace. Voir toutes les informations de prescription pour OJEMDA.

**Comprimés OJEMDA (tovorafénib), à usage oral
OJEMDA (tovorafénib) pour suspension buvable
Approbation initiale des États-Unis : 2024**

-----INDICATIONS ET UTILISATION-----

OJEMDA est un inhibiteur de kinase indiqué pour le traitement des patients âgés de 6 mois et plus atteints d'un gliome pédiatrique de bas grade (GBG) récidivant ou réfractaire hébergeant une fusion ou un réarrangement BRAF, ou une mutation BRAF V600. (1)
Cette indication est approuvée dans le cadre d'une approbation accélérée fondée sur le taux de réponse et la durée de la réponse [voir *Études cliniques (14)*]. Le maintien de l'approbation pour cette indication peut dépendre de la vérification et de la description du bénéfice clinique dans un ou plusieurs essais de confirmation.

-----POSOLOGIE ET ADMINISTRATION-----

- Confirmer la présence d'une fusion ou d'un réarrangement BRAF, ou d'une mutation BRAF V600 avant le début du traitement par OJEMDA. (2.1)
- La posologie recommandée d'OJEMDA est basée sur la surface corporelle (voir *Tableaux 1 et 2*). (2.3)
- Administrer OJEMDA par voie orale, une fois par semaine, avec ou sans repas. (2.3, 2.4).
- Comprimés : Avaler les comprimés entiers avec de l'eau. Ne pas mâcher, couper ou écraser. (2.4)
- Pour suspension buvable : Voir les informations de prescription complètes pour les instructions de préparation et d'administration. (2.4)

-----FORMES POSOLOGIQUES ET CONCENTRATIONS-----

Comprimés : 100 mg (3)
Pour suspension buvable : 25 mg/mL (3)

-----CONTRE-INDICATIONS-----

Aucune. (4)

-----AVERTISSEMENTS ET PRECAUTIONS-----

- Hémorragie : Des événements hémorragiques majeurs peuvent survenir pendant le traitement par OJEMDA. Suspendre, reprendre à dose réduite ou arrêter définitivement en fonction de la gravité. (5.1)
- Toxicité cutanée, y compris photosensibilité : Conseiller aux patients de surveiller l'apparition de nouvelles réactions cutanées ou une aggravation de celles-ci. Conseiller aux patients de limiter l'exposition directe aux ultraviolets et d'utiliser des mesures de précaution telles qu'un écran solaire, des lunettes de soleil et/ou des vêtements de protection pendant le traitement par OJEMDA. Suspendre, réduire la dose ou arrêter définitivement en fonction de

la gravité. (5.2)

- Hépatotoxicité : OJEMDA peut provoquer une hépatotoxicité. Surveiller les tests de la fonction hépatique avant l'administration et pendant le traitement. Suspendre, réduire la dose ou arrêter définitivement en fonction de la gravité. (5.3)
- Effet sur la croissance : Des réductions de la vitesse de croissance ont été signalées. Surveiller régulièrement la croissance chez les patients pédiatriques. (5.4)
- Toxicité embryo-fœtale : Peut causer des dommages au fœtus. Informer du risque potentiel pour le fœtus et recommander d'utiliser une contraception non hormonale efficace. (5.5, 8.1, 8.3)
- Tumeurs associées à NFI : Une croissance tumorale accrue peut survenir avec OJEMDA. (5.6, 13.2)

-----EFFETS INDÉSIRABLES-----

Les effets indésirables les plus courants (> 30 %) étaient : éruptions cutanées, changements de couleur des cheveux, fatigue, infections virales, vomissements, maux de tête, hémorragies, fièvre, peau sèche, constipation, nausées, dermatite acnéiforme et infections des voies respiratoires supérieures. (6)

Les anomalies biologiques de grade 3 ou 4 les plus courantes (> 2 %) étaient : diminution du phosphate, diminution de l'hémoglobine, augmentation de la créatinine phosphokinase, augmentation de l'alanine aminotransférase, diminution de l'albumine, diminution des lymphocytes, diminution des leucocytes, augmentation de l'aspartate aminotransférase, diminution du potassium et diminution du sodium.

Pour signaler des EFFETS INDÉSIRABLES SUSPECTÉS, contactez Day One Biopharmaceuticals au téléphone sans frais # 1-855-329-1246 ou la FDA (Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux) au 1-800-FDA-1088 ou www.fda.gov/medwatch.

-----INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES-----

- Inhibiteurs modérés et puissants du CYP2C8 : Éviter la co-administration avec OJEMDA. (7.1).
- Inducteurs modérés et puissants du CYP2C8 : Éviter la co-administration avec OJEMDA. (7.1).
- Certains substrats de CYP3A : Éviter la co-administration d'OJEMDA avec des substrats de CYP3A où des changements minimes de concentration peuvent entraîner une efficacité réduite. (7.2).
- Contraceptifs hormonaux : Éviter la co-administration avec OJEMDA. (7.2).

UTILISATION CHEZ DES POPULATIONS SPÉCIFIQUES

- Lactation : Conseiller de ne pas allaiter. (8.2)
- Infertilité : Peut altérer la fertilité des hommes et des femmes. (8.3)

Voir 17 pour les INFORMATIONS D'ACCOMPAGNEMENT AUX PATIENTS et l'étiquetage des patients approuvé par la FDA.

Modifié : 4/2024

**INFORMATIONS COMPLÈTES DE PRESCRIPTION :
CONTENU***

1 INDICATIONS ET UTILISATION

2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

- 2.1 Sélection des patients
- 2.2 Tests recommandés avant de commencer OJEMDA
- 2.3 Posologie recommandée
- 2.4 Administration
- 2.5 Modifications posologiques en cas d'effets indésirables

3 FORMES POSOLOGIQUES ET CONCENTRATIONS

4 CONTRE-INDICATIONS

5 AVERTISSEMENTS ET PRECAUTIONS

- 5.1 Hémorragie
- 5.2 Toxicité cutanée, y compris photosensibilité
- 5.3 Hépatotoxicité
- 5.4 Effet sur la croissance
- 5.5 Toxicité embryo-fœtale
- 5.6 Tumeurs associées à NF1

6 EFFETS INDÉSIRABLES

- 6.1 Expérience des essais cliniques

7 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

- 7.1 Effets des autres médicaments sur OJEMDA
- 7.2 Effets de l'OJEMDA sur d'autres médicaments

**8 UTILISATION CHEZ DES POPULATIONS
SPÉCIFIQUES**

- 8.1 Grossesse
- 8.2 Lactation
- 8.3 Hommes et femmes en âge de procréer
- 8.4 Utilisation pédiatrique
- 8.6 Insuffisance hépatique
- 8.7 Insuffisance rénale

11 DESCRIPTION

12 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

- 12.1 Mécanisme d'action
- 12.2 Pharmacodynamique
- 12.3 Pharmacocinétique

13 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

- 13.1 Carcinogénèse, mutagenèse, altération de la fertilité
- 13.2 Toxicologie et/ou pharmacologie animale

14 ÉTUDES CLINIQUES

**16 MODE D'APPROVISIONNEMENT/DE STOCKAGE ET
DE MANUTENTION**

**17 INFORMATIONS D'ACCOMPAGNEMENT AUX
PATIENTS**

* Les sections ou sous-sections omises des informations posologiques complètes ne sont pas répertoriées.

INFORMATIONS COMPLÈTES DE PRESCRIPTION

1 INDICATIONS ET UTILISATION

OJEMDA est indiqué pour le traitement des patients âgés de 6 mois et plus atteints d'un gliome pédiatrique de bas grade (GBG) récidivant ou réfractaire hébergeant une fusion ou un réarrangement BRAF, ou une mutation BRAF V600.

Cette indication est approuvée dans le cadre d'une approbation accélérée fondée sur le taux de réponse et la durée de la réponse [voir *Études cliniques (14)*]. Le maintien de l'approbation pour cette indication peut dépendre de la vérification et de la description du bénéfice clinique dans un ou plusieurs essais de confirmation.

2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

2.1 Sélection des patients

Confirmer la présence d'une fusion ou d'un réarrangement BRAF, ou d'une mutation BRAF V600 avant le début du traitement par OJEMDA [voir *Avertissements et précautions (5.6)*, *Études cliniques (14)*].

Un test approuvé par la FDA pour la détection de la fusion ou du réarrangement BRAF, ou de la mutation BRAF V600 dans les GBG pédiatriques récidivants ou réfractaires, n'est actuellement pas disponible.

2.2 Tests recommandés avant de commencer OJEMDA

Avant de commencer OJEMDA, évaluer les tests de la fonction hépatique, y compris l'ALAT, l'ASAT et la bilirubine [voir *Avertissements et précautions (5.3)*].

2.3 Posologie recommandée

La posologie recommandée d'OJEMDA en fonction de la surface corporelle (BSA) est de 380 mg/m² par voie orale une fois par semaine (la posologie maximale recommandée est de 600 mg par voie orale une fois par semaine) avec ou sans repas [voir *Administration (2.4)* et *Pharmacologie clinique (12.3)*] jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité intolérable. OJEMDA peut être administré sous forme de comprimé à libération immédiate (voir [Tableau 1](#)) ou sous forme de suspension buvable (voir [Tableau 2](#)). La posologie recommandée pour les patients dont la surface corporelle est inférieure à 0,3 m² n'a pas été établie.

Tableau 1 Posologie recommandée des comprimés OJEMDA en fonction de la surface corporelle

Surface corporelle (m ²)	Posologie recommandée
0,30-0,89	Administrer la suspension buvable d'OJEMDA une fois par semaine (voir Tableau 2)
0,90-1,12	400 mg une fois par semaine
1,13-1,39	500 mg une fois par semaine
> 1,40	600 mg une fois par semaine

Tableau 2 Posologie recommandée pour OJEMDA pour suspension buvable en fonction de la surface corporelle

Surface corporelle (m ²)	Volume de dosage (mL) ¹	Dosage
0,30-0,35	5	125 mg une fois par semaine
0,36-0,42	6	150 mg une fois par semaine
0,43-0,48	7	175 mg une fois par semaine
0,49-0,54	8	200 mg une fois par semaine
0,55-0,63	9	225 mg une fois par semaine
0,64-0,77	11	275 mg une fois par semaine
0,78-0,83	12	300 mg une fois par semaine
0,84-0,89	14	350 mg une fois par semaine
0,90-1,05	15	375 mg une fois par semaine
1,06-1,25	18	450 mg une fois par semaine
1,26-1,39	21	525 mg une fois par semaine
> 1,40	24	600 mg une fois par semaine

¹OJEMDA pour suspension buvable a une concentration de 25 mg/mL. Chaque flacon d'OJEMDA pour suspension buvable délivre 300 mg/12 mL.

Continuer son administration une fois par semaine jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité intolérable.

2.4 Administration

- Prendre OJEMDA à une heure régulière une fois par semaine.
- OJEMDA peut être pris avec ou sans repas [voir *Pharmacologie clinique (12.3)*].

Si une dose est oubliée depuis :

- 3 jours ou moins, prendre la dose oubliée dès que possible et prendre la dose suivante le jour normalement prévu.
- plus de 3 jours, sauter la dose oubliée et prendre la dose suivante le jour normalement prévu.

Si des vomissements surviennent immédiatement après la prise d'une dose, reprendre une autre dose.

Comprimés OJEMDA

- Avaler les comprimés entiers avec de l'eau.
- Ne pas mâcher, couper ou écraser.

OJEMDA pour suspension buvable

- Avant la première utilisation d'OJEMDA pour suspension buvable, s'assurer que les soignants (et, le cas échéant, les patients) lisent et comprennent le « Notice d'utilisation » avant de préparer, de mesurer et d'administrer OJEMDA.

Préparation et Administration

- Reconstituer la poudre dans chaque flacon fourni avec exactement 14 mL d'eau à température ambiante pour former l'OJEMDA pour suspension buvable. Après reconstitution, chaque mL contient 25 mg de tovorafénib. La production de mousse du produit après reconstitution réduit le volume administrable.

- Chaque flacon délivre 300 mg de tovorafénib dans 12 mL. Pour les doses supérieures à 300 mg, reconstituer deux flacons pour atteindre la dose. Répartir la dose aussi également que possible entre les deux flacons (par exemple, 6 mL et 7 mL pour une dose de 325 mg).
- Administrer OJEMDA pour suspension buvable à l'aide de la seringue pour administration orale ou de la sonde d'alimentation (minimum 12 French) fournie immédiatement après la préparation.
- Si l'OJEMDA pour suspension buvable n'est pas administré dans les 15 minutes suivant sa préparation, demander au patient de le jeter.

2.5 Modifications posologiques en cas d'effets indésirables

Les réductions posologiques recommandées en cas d'effets indésirables des comprimés OJEMDA sont fournies dans le [Tableau 3](#) et de l'OJEMDA pour suspension buvable dans le [Tableau 4](#).

Tableau 3C | **Comprimés JEMDA : Réductions posologiques recommandées en cas d'effets**

BSA (m ²)	Première réduction posologique	Seconde réduction posologique
0,30-1,12	Administrer la suspension buvable une fois par semaine (voir Tableau 4)	
1,13-1,39	400 mg une fois par semaine	Administrer la suspension buvable d'OJEMDA une fois par semaine (voir Tableau 4)
> 1,40	500 mg une fois par semaine	400 mg une fois par semaine

Tableau 4C | **JEMDA pour suspension buvable : Réductions posologiques recommandées en cas**

BSA (m ²)	Première réduction posologique		Seconde réduction posologique	
	Volume (mL)	Dose (mg)	Volume (mL)	Dose (mg)
0,30-0,35	4	100 mg une fois par semaine	3	75 mg une fois par semaine
0,36-0,42	5	125 mg une fois par semaine	4	100 mg une fois par semaine
0,43-0,48	6	150 mg une fois par semaine	5	125 mg une fois par semaine
0,49-0,54	7	175 mg une fois par semaine	6	150 mg une fois par semaine
0,55-0,63	8	200 mg une fois par semaine	6	150 mg une fois par semaine
0,64-0,77	9	225 mg une fois par semaine	8	200 mg une fois par semaine
0,78-0,83	10	250 mg une fois par semaine	8	200 mg une fois par semaine
0,84-0,89	12	300 mg une fois par semaine	10	250 mg une fois par semaine
0,90-1,05	13	325 mg une fois par semaine	11	275 mg une fois par semaine
1,06-1,25	15	375 mg une fois par semaine	13	325 mg une fois par semaine
1,26-1,39	18	450 mg une fois par semaine	15	375 mg une fois par semaine
> 1,40	20	500 mg une fois par semaine	16	400 mg une fois par semaine

Les modifications posologiques recommandées d'OJEMDA en cas d'effets indésirables sont dans le [Tableau 5](#).

Tableau 5 Modifications posologiques recommandées en cas d'effets indésirables

Gravité des effets indésirables ^a	Modification posologique ^b
Hémorragie [voir Avertissements et précautions(5.1)]	
<ul style="list-style-type: none"> • Grade 2 intolérable • Tout Grade 3 	Retenir OJEMDA. <ul style="list-style-type: none"> • En cas d'amélioration au grade 0-1, reprendre à une dose plus faible. • Si aucune amélioration n'est observée, envisager l'arrêt définitif d'OJEMDA.
<ul style="list-style-type: none"> • Première occurrence de tout grade 4 	Retenir OJEMDA. <ul style="list-style-type: none"> • En cas d'amélioration au grade 0-1, reprendre à une dose plus faible. OU <ul style="list-style-type: none"> • Arrêter définitivement OJEMDA.
<ul style="list-style-type: none"> • Grade 4 récidivant 	Arrêter définitivement OJEMDA.
Toxicité cutanée, y compris photosensibilité [voir Avertissements et précautions (5.2)]	
<ul style="list-style-type: none"> • Grade 2 intolérable • Grade 3 ou 4 	Retenir OJEMDA. <ul style="list-style-type: none"> • En cas d'amélioration au grade 0-1, reprendre à une dose plus faible. • Si aucune amélioration n'est observée, envisager l'arrêt définitif d'OJEMDA.
Hépatotoxicité [voir Avertissements et précautions(5.3)]	
<ul style="list-style-type: none"> • ASAT et ALAT de grade 3 • Bilirubine de grade 3 	Retenir OJEMDA. <p>En cas d'amélioration à un grade < 2 ou au niveau de référence, reprendre comme suit :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si l'anomalie de laboratoire disparaît dans les 8 jours, reprendre OJEMDA à la même dose. • Si les anomalies biologiques ne disparaissent pas dans les 8 jours, reprendre OJEDMA à une dose plus faible.
<ul style="list-style-type: none"> • Première occurrence de tout grade 4 	Retenir OJEMDA. <ul style="list-style-type: none"> • En cas d'amélioration au grade 0-1, reprendre à une dose plus faible. OU <ul style="list-style-type: none"> • Arrêter définitivement OJEMDA
<ul style="list-style-type: none"> • Grade 4 récidivant 	Arrêter définitivement OJEMDA.
Autres effets indésirables [voir Effets indésirables (6.1)]	
<ul style="list-style-type: none"> • Grade 2 intolérable • Tout Grade 3 	Retenir OJEMDA. <ul style="list-style-type: none"> • En cas d'amélioration au grade 0-1, reprendre à une dose plus faible. • Si aucune amélioration n'est observée, envisager l'arrêt définitif d'OJEMDA.
<ul style="list-style-type: none"> • Première occurrence de tout grade 4 	Retenir OJEMDA. <ul style="list-style-type: none"> • En cas d'amélioration au grade 0-1, reprendre à une dose plus faible. OU <ul style="list-style-type: none"> • Arrêter définitivement OJEMDA.
<ul style="list-style-type: none"> • Grade 4 récidivant 	Arrêter définitivement OJEMDA.

^a Critères de terminologie communs pour les événements indésirables du National Cancer Institute (NCI CTCAE) version 5.0.

^b Voir [Tableau 3](#) et [Tableau 4](#) pour les réductions posologiques recommandées.

3 FORMES POSOLOGIQUES ET CONCENTRATIONS

Comprimés : •100 mg : comprimés orange, pelliculés, ovales, portant l'inscription « 100 » gravée sur une face et « D101 » sur la face opposée. Chaque comprimé contient 100 mg de tovorafénib.

Pour suspension buvable :

•25 mg/mL : poudre blanche à blanc cassé. Après reconstitution, chaque mL de suspension de tovorafénib aromatisée à la fraise contient 25 mg de tovorafénib. Chaque flacon délivre 300 mg de tovorafénib dans 12 mL.

4 CONTRE-INDICATIONS

Aucune.

5 AVERTISSEMENTS ET PRECAUTIONS

5.1 Hémorragie

Une hémorragie, y compris une hémorragie majeure définie comme un saignement symptomatique dans une zone ou un organe critique, peut survenir avec OJEMDA. Dans la population d'innocuité regroupée [voir *Réactions indésirables (6.1)*], des événements hémorragiques se sont produits chez 37 % des patients, y compris l'épistaxis chez 26 % des patients et l'hémorragie intratumorale chez 9 % des patients. Des événements hémorragiques graves sont survenus chez 5 % des patients, dont une hémorragie tumorale de grade 5 chez 1 patient (0,6 %). OJEMDA a été définitivement arrêté en raison d'hémorragie chez 2 % des patients. Informer les patients et les soignants du risque d'hémorragie pendant le traitement par OJEMDA. Surveiller les signes et symptômes d'hémorragie et évaluer selon les indications cliniques. Suspendre et reprendre à dose réduite en cas d'amélioration, ou arrêter définitivement en fonction de la gravité [voir *Posologie et administration (2.5)*].

5.2 Toxicité cutanée, y compris photosensibilité

OJEMDA peut provoquer des éruptions cutanées, notamment une éruption maculopapuleuse et une photosensibilité. Dans la population d'innocuité regroupée [voir *Réactions indésirables (6.1)*], des éruptions cutanées sont survenues chez 67 % des patients traités par OJEMDA, y compris des éruptions cutanées de grade 3 chez 12 %. L'éruption cutanée a entraîné une interruption du traitement chez 15 % des patients et une réduction de la dose chez 7 % des patients. OJEMDA a été définitivement arrêté en raison d'une éruption cutanée chez 1 % des patients (n=2). Dans la population d'innocuité regroupée, une dermatite acnéiforme est survenue chez 26 % des patients traités par OJEMDA, y compris une dermatite acnéiforme de grade 3 chez 0,6 % des patients (n=1). Une réduction de la dose a été nécessaire chez 2 % des patients (n=3) en raison d'une dermatite acnéiforme. Surveiller l'apparition de nouvelles réactions cutanées ou une aggravation de celles-ci. Envisager une consultation dermatologique et instaurer des soins de soutien selon les indications cliniques. Suspendre, réduire la dose ou interrompre définitivement OJEMDA en fonction de la gravité de l'effet indésirable. [Voir *posologie et administration (2.5)*].

Photosensibilité

Dans la population d'innocuité regroupée [voir *Réactions indésirables (6.1)*], une photosensibilité est survenue chez 12 % des patients traités par OJEMDA, y compris des événements de grade 3 chez 0,6 % des patients (n=1). Conseiller aux patients de prendre des mesures de précaution contre l'exposition aux ultraviolets telles qu'un écran solaire, des lunettes de soleil et/ou des vêtements de protection pendant le traitement par OJEMDA. Suspendre, réduire la dose ou interrompre définitivement OJEMDA en fonction de la gravité de l'effet indésirable. [Voir *posologie et administration (2.5)*].

5.3 Hépatotoxicité

OJEMDA peut provoquer une hépatotoxicité. Dans la population d'innocuité regroupée [voir *Réactions indésirables (6.1)*], une augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) s'est produite chez 42 % des patients et une augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT) s'est produite chez 74 % des patients, y

compris une ALAT de grade 3 chez 4 % des patients et une augmentation de l'ASAT chez 2 % des patients traités par OJEMDA. Le délai médian avant l'apparition d'une augmentation de l'ALAT ou de l'ASAT était de 14 jours (plage : 3 à 280 jours). Une augmentation de l'ALAT ou de l'ASAT conduisant à une interruption du traitement s'est produite chez 5 % des patients et une réduction de la dose a été nécessaire chez 1,2 % des patients. Une augmentation de la bilirubine est survenue chez 23 % des patients, y compris une augmentation de la bilirubine de grade 3 chez 0,6 % des patients (n=1) traités par OJEMDA. Une hyperbilirubinémie ayant entraîné l'arrêt du traitement est survenue chez un seul patient adulte atteint d'une tumeur solide avancée non-SNC.

Surveiller les tests de la fonction hépatique, y compris l'ALAT, l'ASAT et la bilirubine, avant le début d'OJEMDA, un mois après le commencement, puis tous les trois mois par la suite et selon les indications cliniques. Suspendre et reprendre à la dose identique ou réduite en cas d'amélioration, ou arrêter définitivement OJEMDA en fonction de la gravité [voir Posologie et administration (2.5)].

5.4 Effet sur la croissance

OJEMDA peut entraîner des réductions de la vitesse de croissance. Dans FIREFLY-1 [voir Réactions indésirables (6.1)], des effets indésirables survenus pendant le traitement sur la croissance sont survenus chez 15 % des patients âgés de 18 ans ou moins, y compris des événements de grade 3 chez 5 % des patients. OJEMDA a été définitivement arrêté en raison d'une réduction de la vitesse de croissance chez 2 % des patients (n=2). La vitesse de croissance s'est rétablie après l'interruption du traitement par OJEMDA. Surveiller régulièrement la croissance du patient pendant le traitement par OJEMDA [voir Effets indésirables(6), Utilisation chez des populations spécifiques (8.4)].

5.5 Toxicité embryo-fœtale

D'après les résultats d'études sur les animaux et son mécanisme d'action, OJEMDA peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Le tovorafénib s'est révélé mortel pour l'embryon chez le rat à des doses environ 0,8 fois supérieures à l'exposition humaine à la dose recommandée basée sur l'aire sous la courbe (ASC). Informer les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer du risque potentiel pour le fœtus. Conseiller aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception non hormonale efficace pendant le traitement par OJEMDA et pendant 28 jours après la dernière dose, car OJEMDA peut rendre certains contraceptifs hormonaux inefficaces [voir Interaction médicamenteuse (7.2)]. Conseiller aux patients de sexe masculin ayant des partenaires de sexe féminin en âge de procréer d'utiliser une contraception non hormonale efficace pendant le traitement par OJEMDA et pendant les 2 semaines suivant la dernière dose. [voir Utilisation chez des populations spécifiques(8.1, 8.3)].

5.6 Tumeurs associées à NF1

Sur la base de données non cliniques issues de modèles NF1 sans altérations de BRAF, le tovorafénib pourrait favoriser la croissance tumorale chez les patients atteints de tumeurs NF1. [voir Toxicologie non clinique (13.2)]. Confirmer la preuve d'une altération de BRAF avant le début du traitement par OJEMDA.

6 EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables cliniquement significatifs suivants sont décrits ailleurs dans l'étiquetage :

- Hémorragie [voir Avertissements et précautions(5.1)]
- Toxicité cutanée, y compris photosensibilité [voir Avertissements et précautions (5.2)]
- Hépatotoxicité [voir Avertissements et précautions(5.3)]
- Effet sur la croissance [voir Avertissements et précautions(5.4)]

6.1 Expérience des essais cliniques

Du fait que les essais cliniques sont menés dans des conditions très variables, les taux d'effets indésirables

observés dans les essais cliniques d'un médicament ne peuvent pas être directement comparés aux taux dans les essais cliniques d'un autre médicament et peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique.

La population d'innocuité décrite dans AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS reflète l'exposition à OJEMDA pris par voie orale une fois par semaine à une dose basée sur la surface corporelle [voir *Études cliniques (14)*] chez 140 patients atteints de GBG pédiatrique récidivant ou réfractaire ou de tumeurs solides avancées présentant une altération de la RAF et une dose forfaitaire de 600 mg chez 32 patients adultes atteints de tumeurs solides avancées jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité intolérable. Parmi les 172 patients traités par OJEMDA, 86 % ont été exposés pendant 6 mois ou plus et 49 % ont été exposés pendant 1 an ou plus.

Gliome pédiatrique de bas grade

L'innocuité d'OJEMDA a été évaluée chez 137 patients atteints de GBG pédiatrique récidivant ou réfractaire présentant une altération de BRAF dans FIREFLY-1 (bras 1 et 2) [voir *Études cliniques (14)*]. Les patients ont reçu OJEMDA à une dose basée sur la surface corporelle [voir *Posologie et administration (2.3)*] par voie orale une fois par semaine jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité intolérable.

L'âge médian des patients était de 9 ans (de 1 à 24 ans) ; 53 % d'hommes ; 58 % de Blancs, 7 % d'Asiatiques, 2 % de Noirs ou d'Afro-Américains, 6 % d'autres races, 25 % de race n'a pas été déclarée ; 2,9 % étaient hispaniques ou latino-américains ; et un indice de performance Karnofsky/Lansky à 90 % compris entre 80 et 100.

Des effets indésirables graves sont survenus chez 45 % des patients ayant reçu OJEMDA. Les effets indésirables graves chez > 2 % des patients comprenaient une infection virale (9 %), une pneumonie (4 %) et une septicémie (4 %). Un effet indésirable mortel, une hémorragie tumorale, est survenu chez 1 patient (1 %).

L'arrêt définitif d'OJEMDA en raison d'un effet indésirable est survenu chez 7 % des patients. Les effets indésirables ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement par OJEMDA chez plus d'un patient étaient : hémorragie tumorale et réduction de la vitesse de croissance.

Des interruptions de traitement d'OJEMDA en raison d'un effet indésirable sont survenues chez 57 % des patients. Les effets indésirables ayant nécessité une interruption du traitement chez > 5 % des patients comprenaient des éruptions cutanées, de la fièvre, des vomissements et des hémorragies.

Des réductions de posologie d'OJEMDA en raison d'un effet indésirable sont survenues chez 24 % des patients. Les effets indésirables ayant nécessité une réduction de dose chez > 2 % des patients comprenaient des éruptions cutanées et de la fatigue.

Les effets indésirables les plus courants (> 30 %) étaient : éruptions cutanées, changements de couleur des cheveux, fatigue, infections virales, vomissements, maux de tête, hémorragies, fièvre, peau sèche, constipation, nausées, dermatite acnéiforme et infections des voies respiratoires supérieures.

Les anomalies biologiques de grade 3 ou 4 les plus courantes (> 2 %) étaient : diminution du phosphate, diminution de l'hémoglobine, augmentation de la créatinine phosphokinase, augmentation de l'alanine aminotransférase, diminution de l'albumine, diminution des lymphocytes, diminution des leucocytes, augmentation de l'aspartate transférase, diminution du potassium et diminution du sodium.

[Le Tableau 6](#) et [le Tableau 7](#) présentent des effets indésirables et des anomalies de laboratoire, respectivement, identifiés dans FIREFLY-1 (bras 1 et 2).

Tableau 6 Effets indésirables (> 20 %) chez les patients atteints de GBG pédiatrique ayant reçu OJEMDA dans l'étude FIREFLY-1 (Bras 1 et 2)

Effet indésirable	OJEMDA (N=137)	
	Tous grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruption cutanée ^a	77	12
Changements de couleur de cheveux	76	0
Peau sèche	36	0
Dermatite acnéiforme	31	1
Prurit	26	1
Troubles généraux		
Fatigue	55	4
Pyrexie	39	4
Œdème ^b	26	0
Infections et infestations		
Infection virale ⁰	55	7
Infection des voies respiratoires supérieures	31	1,5
Périorionyx	26	1,5
Troubles gastro-intestinaux		
Vomissements ^d	50	4
Constipation	33	0
Nausées	33	0
Douleur abdominale	28	0
Diarrhée ^e	22	1,5
Stomatite ^f	20	0
Troubles du système nerveux		
Maux de tête	45	1
Troubles vasculaires		
Hémorragie ^g	42	5*

^a Comprend les termes érythème polymorphe, eczéma, éruption érythémateuse, éruption maculaire, éruption folliculaire, éruption prurigineuse, éruption maculopapuleuse, éruption cutanée, éruption cutanée populaire, éruption pustuleuse, exfoliation cutanée, éruption médicamenteuse, dermatite, dermatite bulleuse.

^b Comprend les termes œdème des lèvres, œdème périorbitaire, œdème périphérique, œdème localisé, œdème du visage et œdème vulvaire.

^c Comprend les termes infection virale, infection à rhinovirus, infection à entérovirus, infection virale des voies respiratoires supérieures, entérocologie virale, herpès buccal, gastro-entérite virale, grippe, syndrome grippal, infection par le virus respiratoire syncytial, infection à entérovirus, infection à coronavirus, COVID-19, Test positif au SARS-COV-2, herpès simplex, infection par le virus parainfluenza, infection adénovirale des voies respiratoires supérieures, virémie, infection à adénovirus, conjonctivite virale, infection oculaire virale, infection à métapneumovirus, infection à parvovirus, bronchiolite à virus respiratoire syncytial, infection virale des voies respiratoires, pharyngite virale, virale rhinite, amygdalite virale.

^d Comprend les termes haut-le-cœur et hématemèse.

^e Comprend les termes colite et entérocologie.

^f Comprend les termes ulcération buccale, inflammation des muqueuses, ulcère aphteux et chéilite.

^g Comprend les termes hémorragie tumorale, hémorragie gastro-intestinale, hémorragie sous-durale, épistaxis, hémorragie tumorale intracrânienne, hémorragie gastro-intestinale supérieure, hémorragie gastro-intestinale inférieure, hémorragie vaginale, saignement gingival, hémorragie post-procédure, hémoptysie, hémorragie anale.

*Comprend un événement de grade 5.

D'autres effets indésirables cliniquement importants observés chez moins de 20 % des patients traités par OJEMDA étaient des réductions de la vitesse de croissance [voir Avertissements et précautions (5.4)] et de la photosensibilité [voir Avertissements et précautions (5.2)].

Tableau 7 Certaines anomalies biologiques (> 20 %) qui se sont aggravées par rapport aux valeurs initiales chez les patients atteints de GBG pédiatrique ayant reçu OJEMDA dans l'étude FIREFLY-1 (bras 1 et 2)

Anomalie biologique ¹	OJEMDA ²	
	Tous grades (%)	Grade 3 ou 4 (%)
Hématologie		
Diminution de l'hémoglobine	90	15
Diminution des lymphocytes	50	2
Diminution des leucocytes	31	2
Augmentation des lymphocytes	23	0
Chimie		
Diminution du phosphate	87	25
Augmentation de l'ASAT	83	2
Augmentation de la créatine	83	11
Augmentation de la LDH	73	0
Diminution du potassium	51	2
Augmentation de la ALT	50	5
Augmentation de la bilirubine	22	1
Diminution de l'albumine	24	5
Diminution du sodium	20	2

¹ Gravité telle que définie par le National Cancer Institute CTCAE v5.0

²Le dénominateur de chaque paramètre de laboratoire est basé sur le nombre de patients avec une valeur de laboratoire de niveau de référence et post-traitement disponible comprise entre 67 et 137 patients.

L'augmentation de la créatinine phosphokinase était une anomalie biologique cliniquement importante qui s'est aggravée par rapport au niveau de référence chez les patients traités par OJEMDA.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

7.1 Effets des autres médicaments sur OJEMDA

Le tableau 8 décrit les interactions médicamenteuses où la co-administration avec un autre médicament affecte l'OJEMDA.

Tableau 8 Coadministration avec d'autres médicaments affectant l'utilisation d'OJEMDA	
Inhibiteurs puissants ou modérés du CYP2C8	
<i>Prévention ou Gestion</i>	<ul style="list-style-type: none">• Éviter la co-administration d'OJEMDA avec un inhibiteur puissant ou modéré du CYP2C8.
<i>Mécanisme et Effet(s) clinique(s)</i>	<ul style="list-style-type: none">• Le tovorafénib est un substrat du CYP2C8. Il est prévu que les inhibiteurs puissants ou modérés du CYP2C8 augmentent l'exposition au tovorafénib en fonction d'une compréhension mécaniste de son élimination [voir <i>Pharmacologie clinique (12.3)</i>], ce qui peut augmenter le risque d'effets indésirables avec OJEMDA.
Inducteurs puissants ou modérés du CYP2C8	
<i>Prévention ou Gestion</i>	<ul style="list-style-type: none">• Éviter la co-administration d'OJEMDA avec un inducteur puissant ou modéré du CYP2C8.
<i>Mécanisme et Effet(s) clinique(s)</i>	<ul style="list-style-type: none">• Le tovorafénib est un substrat du CYP2C8. Il est prévu que les inducteurs puissants ou modérés du CYP2C8 diminuent l'exposition au tovorafénib en fonction d'une compréhension mécaniste de son élimination [voir <i>Pharmacologie clinique (12.3)</i>], ce qui peut réduire l'efficacité d'OJEMDA.

7.2 Effets de l'OJEMDA sur d'autres médicaments

Le tableau 9 décrit les interactions médicamenteuses où la co-administration avec l'OJEMDA affecte un autre médicament.

Tableau 9 Coadministration avec OJEMDA qui affecte l'utilisation d'autres médicaments	
Substrats CYP3A	
<i>Prévention ou gestion</i>	<ul style="list-style-type: none">• <i>Contraceptifs hormonaux</i> : Éviter la co-administration de contraceptifs hormonaux avec OJEMDA. Si la co-administration est inévitable, utiliser une méthode contraceptive non hormonale efficace supplémentaire pendant la co-administration et pendant 28 jours après l'arrêt d'OJEMDA.• <i>Autres substrats du CYP3A</i> : Éviter la co-administration d'OJEMDA avec certains substrats du CYP3A où des changements minimes de concentration peuvent entraîner de graves échecs thérapeutiques. Si la co-administration est inévitable, surveiller les patients pour détecter toute perte d'efficacité, sauf indication contraire dans les informations de prescription des substrats du CYP3A.
<i>Mécanisme et Effet(s) clinique(s)</i>	<ul style="list-style-type: none">• Le tovorafénib est un inducteur du CYP3A.• Il est prévu que le tovorafénib diminue l'exposition à certains substrats du CYP3A où des changements minimes de concentration peuvent conduire à de graves échecs thérapeutiques [voir <i>Pharmacologie clinique (12.3)</i>], ce qui peut réduire l'efficacité de ces substrats.• La co-administration avec des contraceptifs hormonaux (substrat du CYP3A) peut diminuer l'exposition au progestatif-x et à l'éthinylestradiol, ce qui peut conduire à un échec contraceptif et/ou à une augmentation des saignements intermenstruels [voir <i>Avertissements et précautions (5.5)</i>, <i>Utilisation dans des populations spécifiques (8.3)</i>].

UTILISATION CHEZ DES POPULATIONS SPÉCIFIQUES

8.1 Grossesse

Résumé des risques

Sur la base des résultats d'études effectuées sur les animaux et de son mécanisme d'action [voir *Pharmacologie clinique (12.1)*], OJEMDA peut causer des dommages au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Il n'existe aucune donnée disponible sur l'utilisation d'OJEMDA chez la femme enceinte. L'administration orale de tovorafénib à des rats gravides pendant la période d'organogenèse a entraîné la létalité des embryons à des expositions 0,8 fois supérieures à l'exposition humaine à la dose recommandée basée sur l'ASC (voir *Données*). Informer les femmes enceintes du risque potentiel pour le fœtus. Dans la population générale des États-Unis, le risque naturel estimé de malformations congénitales majeures et de fausse couche lors de grossesses cliniquement reconnues est respectivement de 2 à 4 % et de 15 à 20 %.

Données

Données sur les animaux

Dans une étude sur le développement embryo-fœtal, l'administration orale une fois par jour de tovorafénib à des rats gravides pendant la période d'organogenèse, du 7^e au 17^e jour de gestation, à des doses de 37,5, 75 et 150 mg/kg, a entraîné des résorptions précoces et une perte totale de la portée à toutes les doses. La dose de 37,5 mg/kg/jour correspond à environ 0,8 fois supérieure à l'exposition humaine à la dose recommandée basée sur l'ASC.

8.2 Lactation

Résumé des risques

Il n'existe aucune donnée sur la présence du tovorafénib ou de ses métabolites dans le lait maternel, leurs effets sur l'enfant allaité ou sur la production de lait. En raison du risque d'effets indésirables graves d'OJEMDA chez les enfants allaités, conseiller aux femmes qui allaitent de ne pas allaiter pendant le traitement par OJEMDA et pendant les 2 semaines suivant la dernière dose.

8.3 Hommes et femmes en âge de procréer

OJEMDA peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à des femmes enceintes [voir *Utilisation chez des populations spécifiques (8.1)*].

Tests de grossesse

Vérifier l'état de grossesse chez les femmes en âge de procréer avant de commencer OJEMDA [voir *Utilisation chez des populations spécifiques (8.1)*].

Contraception

Femmes

Conseiller aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception non hormonale efficace pendant le traitement par OJEMDA et pendant les 28 jours suivant la dernière dose. OJEMDA peut rendre les contraceptifs hormonaux inefficaces [voir *Interactions médicamenteuses (7.2)*].

Hommes

Conseiller aux patients de sexe masculin ayant des partenaires de sexe féminin en âge de procréer d'utiliser une contraception non hormonale efficace pendant le traitement par OJEMDA et pendant les 2 semaines suivant la dernière dose.

Infertilité

D'après les résultats obtenus chez les animaux, OJEMDA peut avoir un impact sur la fertilité des hommes et des femmes en âge de procréer. Les effets sur la fertilité masculine étaient réversibles. Les effets sur la fertilité féminine n'étaient pas réversibles [voir *Toxicologie non clinique (13.1)*].

8.4 Utilisation pédiatrique

L'innocuité et l'efficacité d'OJEMDA chez les patients pédiatriques âgés de 6 mois et plus atteints de GBG pédiatriques récidivistes ou réfractaires hébergeant une fusion ou un réarrangement BRAF, ou une mutation BRAF V600, ont été établies sur la base des données d'une étude clinique multicentrique, ouverte et à bras unique. [voir *Études cliniques* (14)].

L'efficacité d'OJEMDA a été évaluée chez 76 patients atteints de GBG pédiatrique récidiviste ou réfractaire. L'innocuité d'OJEMDA a été évaluée chez 137 patients atteints de GBG pédiatrique récidiviste ou réfractaire dans l'étude FIREFLY-1 (bras 1 et 2). Parmi ces 137 patients, 2 % (n=3) étaient âgés de 6 mois à < 2 ans, 67 % (n=92) avaient entre 2 ans et < 12 ans et 31 % (n=42) avaient > 12 ans [voir *Réactions indésirables* (6.1)]. La C_{max} et l'ASC chez les patients pédiatriques âgés de 11 mois à 17 ans se situaient dans la plage des valeurs observées chez les adultes ayant reçu la même dose par surface corporelle.

L'innocuité et l'efficacité d'OJEMDA chez les patients âgés de moins de 6 mois n'ont pas été établies.

Effet sur la croissance

Les patients atteints de GBG pédiatrique traités par OJEMDA pendant une période allant jusqu'à 24 mois ont montré des diminutions par rapport à la valeur initiale des scores Z pour la taille par rapport aux données normatives correspondant à l'âge et au sexe. Parmi les 19 patients ayant présenté une diminution de la vitesse de croissance et ayant subi des radiographies des mains pour évaluer l'âge osseux, il n'y avait aucune preuve de fermeture prématurée des cartilages de conjugaison épiphysaire ou d'avancement de l'âge osseux. Les patients suivis après l'interruption du traitement par OJEMDA ont montré une reprise de la croissance et une augmentation des scores Z. Surveiller régulièrement la croissance pendant le traitement [voir *Avertissements et précautions* (5.4)].

8.6 Insuffisance hépatique

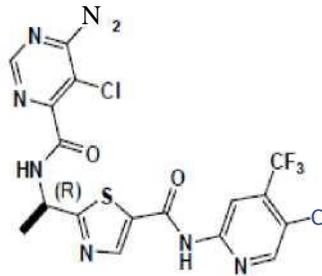
Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine < limite supérieure de la normale (LSN) et alanine aminotransférase (ASAT) > LSN ou bilirubine > 1x à 1,5x LSN et toute ASAT). OJEMDA n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (bilirubine > 1,5x à 3x LSN et tout ASAT) à sévère (bilirubine > 3x LSN et tout ASAT) [voir *Pharmacologie clinique* (12.3)].

8.7 Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (DFGe > 30 mL/min/1,73 m² calculé par l'équation de Schwartz ou l'équation MDRD). OJEMDA n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (eGFR <30 mL/min/1,73 m²) [voir *Pharmacologie clinique* (12.3)].

11 DESCRIPTION

OJEMDA contient du tovorafénib, un inhibiteur de kinase. Le tovorafénib a la formule moléculaire $C_{17}H_{12}Cl_2F_3N_7O_2S$ et un poids moléculaire de 506,29. Le nom chimique du tovorafénib est 6-amino-5-chloro-N-[(1R)-1-[5-[[[5-chloro-4-(trifluorométhyl)-2-pyridinyl]amino]carbonyl]-2-thiazolyl]éthyl]-4-pyrimidinecarboxamide. Le tovorafénib a la structure chimique suivante :



C'est une poudre blanche à blanc cassé. La solubilité du tovorafénib à 37 °C est < 3 microgrammes/mL de pH 1,2 à 8 en milieu aqueux.

Les comprimés OJEMDA (tovorafénib) sont fournis sous forme de comprimés dosés à 100 mg pour administration orale. Chaque comprimé contient 100 mg de tovorafénib et les ingrédients inactifs suivants : copovidone, dioxyde de silice colloïdale, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et Opadry® Orange.

OJEMDA (tovorafénib) pour suspension buvable est une poudre blanche à blanc cassé qui produit une suspension blanche lorsqu'elle est reconstituée avec de l'eau. Chaque mL de suspension de tovorafénib reconstituée contient 25 mg de tovorafénib et les ingrédients inactifs suivants : arôme artificiel de fraise, dioxyde de silice colloïdale, copovidone, maltodextrine, mannitol, cellulose microcristalline, siméthicone, laurylsulfate de sodium et sucralose.

12 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

12.1 Mécanisme d'action

Le tovorafénib est un inhibiteur de la kinase RAF de type II des kinases mutantes BRAF V600E, BRAF de type sauvage et CRAF de type sauvage.

Le tovorafénib a présenté une activité antitumorale dans des cellules en culture et des modèles de tumeurs de xénotransplante hébergeant des mutations BRAF V600E et V600D, ainsi que dans un modèle de xénotransplante hébergeant une fusion BRAF.

12.2 Pharmacodynamique

Relations exposition-réponse

L'exposition au tovorafénib est associée à une réduction des scores z taille-pour-âge chez les patients pédiatriques. Une réduction des risques taille-pour-âge persiste pendant le traitement par tovorafénib.

Une exposition plus élevée au tovorafénib est associée à un risque accru d'éruption cutanée, d'enzymes hépatiques élevées (ASAT et ALAT) et de créatinine phosphokinase élevée.

La relation exposition-réponse pour le taux de réponse global basée sur RAPNO-GBG (*Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology*, en français, Évaluation de la réponse en neuro-oncologie pédiatrique) et RANO-GBG (*Response Assessment in Neuro-Oncology*, en français, Évaluation de la réponse en neuro-oncologie) n'était pas cliniquement significative sur la plage posologique de 290 à 476 mg/m² (0,76 à 1,25 fois la dose recommandée approuvée) [voir Posologie et administration (2.3) et Études cliniques (14)].

Électrophysiologie cardiaque

À la posologie recommandée d'OJEMDA de 380 mg/m² par voie orale une fois par semaine (sans dépasser 600 mg), aucune augmentation moyenne de l'intervalle QT > 20 millisecondes n'a été observée.

12,3 Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques du tovorafénib sont présentés sous forme de moyenne (CV %), sauf indication contraire. La concentration maximale (C_{max}) du tovorafénib à l'état d'équilibre est de 6,9 pg/mL (23 %) et l'aire sous la courbe concentration-temps (ASC) est de 508 Lig*li/mL. (31 %). Le temps nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre du tovorafénib est de 12 jours (33 %). L'exposition au tovorafénib augmente de manière proportionnelle à la dose. Aucune accumulation cliniquement significative de tovorafénib ne se produit.

Absorption

Le temps médian (minimum, maximum) du tovorafénib pour atteindre la concentration plasmatique maximale (T_{max}) est de 3 heures (1,5 à 4 heures), après une dose unique de comprimés ou de suspension buvable.

Effet des repas

Aucune différence cliniquement significative dans la C_{max} et l'ASC du tovorafénib n'a été observée après l'administration de comprimés avec un repas riche en graisses (environ 859 calories au total, 54 % de matières grasses) par rapport aux conditions à jeun, mais le T_{max} a été retardé à 6,5 heures.

Distribution

Le volume apparent de distribution du tovorafénib est de 60 L/m² (23 %). Le tovorafénib est lié à 97,5 % aux protéines plasmatiques humaines in vitro.

Élimination

La demi-vie terminale du tovorafénib est d'environ 56 heures (33 %) et la clairance apparente est de 0,7 L/h/m² (31 %). *Métabolisme*

Le tovorafénib est principalement métabolisé par l'aldéhyde oxydase et le CYP2C8 in vitro. Les CYP3A, CYP2C9 et CYP2C19 métabolisent le tovorafénib dans une moindre mesure.

Excrétion

Après une dose orale unique de tovorafénib radiomarqué, 65 % de la dose radiomarquée totale a été retrouvée dans les selles (8,6 % sous forme inchangée) et 27 % de la dose a été récupérée dans l'urine (0,2 % sous forme inchangée).

Populations spécifiques

Aucune différence cliniquement significative entre le tovorafénib et l'âge n'a été observée (tranche : 1 à 94 ans), sexe, race (Blanc, Noir, Asiatique), insuffisance hépatique légère [bilirubine < limite supérieure de la normale (LSN) et ASAT > LSN ou bilirubine > 1 à 1,5x LSN et toute ASAT] et insuffisance rénale légère à modérée (DFGe) > 30 mL/min/1,73 m² calculé par l'équation de Schwartz ou l'équation MDRD.

Études sur les interactions médicamenteuses

Études cliniques et approches fondées sur des modèles

Substrats CYP3A : La C_{max} et l'ASC à l'état d'équilibre du midazolam (substrat du CYP3A4) devraient diminuer d'au moins 20 % après une co-administration avec le tovorafénib.

Études in vitro

Enzymes CYP450 : Le tovorafénib inhibe le CYP2C8, le CYP2C9, le CYP2C19 et le CYP3A, mais n'inhibe pas le CYP1A2, le CYP2B6 et le CYP2D6 à des concentrations cliniquement pertinentes.

Le tovorafénib induit le CYP3A, le CYP2C8, le CYP1A2, le CYP2B6, le CYP2C9 et le CYP2C19 à des concentrations cliniquement pertinentes.

Systèmes de transporteur : Le tovorafénib n'est pas un substrat de la BCRP, de la glycoprotéine P (P-gp), de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3. Le tovorafénib n'a pas été évalué en tant que substrat d'OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K et OCT2. Le tovorafénib inhibe la BCRP à des concentrations cliniquement pertinentes.

13 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

13.1 Carcinogénèse, mutagenèse, altération de la fertilité

Aucune étude de cancérogénicité avec le tovorafénib n'a été menée.

Le tovorafénib ne s'est pas révélé mutagène dans le test de mutation inverse bactérienne (Ames) in vitro. Le tovorafénib n'était pas génotoxique dans les lymphocytes humains en culture sans activation métabolique. Le tovorafénib a induit des aberrations chromosomiques dans des lymphocytes humains en culture avec activation métabolique à une concentration unique in vitro. Le tovorafénib ne s'est pas révélé génotoxique lors d'un test in vivo du micronoyau de la moelle osseuse du rat.

Dans une étude sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce chez le rat, les animaux ont reçu des doses de tovorafénib de 37,5, 75 ou 150 mg/kg/jour par voie orale. Les femelles, couplées à des mâles non traités, ont reçu une dose pendant 14 jours avant l'accouplement, pendant la période d'accouplement et jusqu'au 6^e jour de gestation. Le tovorafénib a diminué le nombre de grossesses, de corps jaunes et d'embryons vivants, ainsi qu'une augmentation des pertes post-implantatoires à toutes les doses. La dose de 37,5 mg/kg/jour correspond à environ 0,8 fois supérieure à l'exposition humaine à la dose recommandée basée sur l'ASC.

Dans des études toxicologiques à doses répétées chez le rat d'une durée allant jusqu'à 3 mois, les résultats liés au tovorafénib chez les rats femelles comprenaient une augmentation réversible de l'épaisseur de la muqueuse vaginale, une augmentation de la taille et/ou du nombre de corps hémorragiques et des hémorragies, ainsi que des follicules kystiques non réversibles, une diminution des corps jaunes et une hyperplasie des cellules interstitielles ont été observées dans les ovaires à des doses > 50 mg/kg une fois tous les deux jours (environ 0,4 fois supérieures à l'exposition humaine à la dose recommandée basée sur l'ASC). Chez les rats mâles, le tovorafénib a réduit le poids de l'épididyme et des testicules, ce qui était en corrélation avec une dégénérescence/atrophie tubulaire réversible des testicules et une réduction des spermatozoïdes épидидymaires à des doses > 50 mg/kg une fois tous les deux jours (environ 0,3 fois supérieures à l'exposition humaine à la dose recommandée basée sur l'ASC).

13.2 Toxicologie et/ou pharmacologie animale

In vitro, le tovorafénib a augmenté la phosphorylation de l'ERK à des concentrations cliniquement pertinentes dans les cellules atteintes de neurofibromatose de type 1 avec perte de fonction (NF1-LOF), suggérant une activation plutôt qu'une inhibition de la voie de la MAP kinase. Dans un modèle murin de neurofibrome plexiforme génétiquement modifié par NF1 sans altération de BRAF, le tovorafénib n'avait pas d'activité antitumorale et, bien que non statistiquement significative, une augmentation du volume tumoral a été notée chez 2 souris sur 12 (environ 17 %).

14 ÉTUDES CLINIQUES

L'efficacité d'OJEMDA a été évaluée dans le cadre d'un essai clinique multicentrique ouvert à un seul bras (FIREFLY-1 ; NCT04775485). Les patients éligibles (N=76) devaient avoir un gliome pédiatrique de bas grade (GBG) récidivant ou réfractaire présentant une altération de BRAF activatrice sur la base de tests de laboratoire locaux. Les patients devaient également présenter au moins une lésion mesurable telle que définie par les critères RANO 2010. Tous les patients avaient reçu au moins une ligne de traitement systémique antérieur et présentaient des preuves documentées de progression radiographique. Les patients présentant des tumeurs présentant des altérations moléculaires activatrices supplémentaires (par exemple, mutations IDH1/2, mutations FGFR, etc.) ou les patients avec un diagnostic connu ou suspecté de neurofibromatose de type 1 (NF1) ont été exclus.

Les patients ont reçu environ 420 mg/m² d'OJEMDA par voie orale une fois par semaine (plage : 290 à 476 mg/m², 0,76 à 1,25 fois la dose recommandée approuvée) selon la surface corporelle avec une dose maximale de 600 mg jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable. Bien que les doses d'OJEMDA administrées dans FIREFLY-1 soient comprises entre 290 mg/m² et 476 mg/m², la dose recommandée d'OJEMDA est de 380 mg/m² par voie orale une fois par semaine, car cette dose a été jugée sûre et efficace pour le traitement des patients de 6 mois et plus avec un GBG pédiatrique récidivant ou réfractaire hébergeant une fusion ou un réarrangement BRAF, ou une mutation BRAF V600 [voir Posologie et administration (2.3)].

Des évaluations tumorales ont été effectuées toutes les 12 semaines.

Le principal critère de jugement d'efficacité était le taux de réponse globale (ORR), défini comme la proportion de patients présentant une réponse complète (RC), une réponse partielle (RP) ou une réponse mineure (RM) par un examen indépendant basé sur RAPNO-GBG (*Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology in low-grade glioma*, en français, Évaluation de la réponse en neuro-oncologie pédiatrique). Des mesures supplémentaires des résultats d'efficacité étaient la durée de la réponse, le délai de réponse et l'ORR selon un examen indépendant basé sur les critères RANO-GBG (2011).

La population d'efficacité comprenait 76 patients présentant une maladie mesurable au départ et ayant reçu OJEMDA. L'âge médian était de 8,5 ans (tranche de 2 à 21 ans) ; 53 % étaient des hommes ; 53 % de Blancs, 7 % d'Asiatiques, 2,6 % de Noirs ou d'Afro-Américains, 3,9 % de races multiples, 8 % d'autres races, 26 % pour lesquels la race n'a pas été déclarée ; 3,9 % étaient hispaniques ou latino-américains et 93 % avaient un indice de performance Karnofsky/Lansky compris entre 80 et 100. Les patients ont reçu une médiane de 3 schémas thérapeutiques systémiques antérieurs (tranche : 1 à 9). Quarante-cinq patients (59 %) ont reçu un traitement préalable avec un inhibiteur de la voie MAP kinase. Les localisations tumorales les plus courantes étaient la voie optique (51 %), les structures médianes profondes (12 %), le tronc cérébral (8 %), l'hémisphère cérébral et le cervelet (7 % chacun). Cinquante-six patients (74 %) présentaient une fusion KIAA1549:BRAF, douze patients (16 %) présentaient une mutation V600E et huit patients (11 %) présentaient une altération de BRAF classée comme « autre », y compris une duplication de BRAF ou un réarrangement de BRAF. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le [Tableau 10](#).

Tableau 10 Résultats d'efficacité basés sur un examen indépendant dans l'étude FIREFLY-1 (bras 1)

Paramètre d'efficacité	RAPNO-GBG N=76*
Taux de réponse globale	
ORR (IC à 95 %) ^a	51 % (40, 63)
Réponse complète (CR), n (%)	0 (0)
Réponse partielle (PR), n (%)	28 (37)
Réponse mineure (MR), n (%)	11(14)
Durée de réponse (DoR)	
N=39	
Médiane (IC à 95 %) ^b , mois	13,8 (11,3, NE)
% avec DoR observée > 6 mois	85%
% avec DoR observée > 12 mois	23%

Abréviations : GBG = gliome de bas grade ; RAPNO = Évaluation de la réponse en neuro-oncologie pédiatrique ; IC = intervalle de confiance ; NE = non estimable.

*Au moins une lésion mesurable au départ basée sur les critères RAPNO-GBG.

^aBasé sur l'intervalle de confiance exact de Clopper-Pearson.

^bBasé sur l'estimation de Kaplan-Meier.

Parmi les répondeurs, le délai médian de réponse était de 5,3 mois (plage de 1,6 à 11,2). Dans les analyses exploratoires du statut d'altération de BRAF, l'ORR était de 52 % chez les patients présentant une fusion ou un réarrangement de BRAF (n=64) et de 50 % chez les patients présentant une mutation BRAF V600E (n=12), respectivement. Dans les analyses exploratoires des thérapies antérieures, l'ORR était de 49 % chez les patients ayant déjà reçu un traitement ciblé par MAPK (n=45) et de 55 % chez les patients n'ayant pas reçu de traitement ciblé par MAPK auparavant (n=31).

Sur la base des critères RANO-GBG (2011) (n=76), l'ORR était de 53 % [IC à 95 % : (41, 64)], incluant 20 patients respectivement avec RP et RM.

16 MODE D'APPROVISIONNEMENT/DE STOCKAGE ET DE MANUTENTION

Comprimés OJEMDA :

100 mg : comprimés orange, pelliculés, ovales, portant l'inscription « 100 » gravée sur une face et « D101 » sur la face opposée et fournis comme suit :

4 cartes de plaquettes thermoformées (4 comprimés chacune) par boîte, NDC 82950-001-16.

5 cartes de plaquettes thermoformées (4 comprimés chacune) par boîte, NDC 82950-001-20.

4 cartes de plaquettes thermoformées (6 comprimés chacune) par boîte, NDC 82950-001-24.

Conserver entre 20 °C et 25 °C (68 °F et 77 °F) ; excursions autorisées entre 15 °C et 30 °C (59 °F à 86 °F) [voir Température ambiante contrôlée par USP].

Distribuer le produit dans son emballage d'origine. Les comprimés ne doivent être retirés des plaquettes thermoformées qu'au moment de leur utilisation.

OJEMDA pour suspension buvable :

25 mg/mL : poudre blanche à blanc cassé dans un flacon en verre transparent, co-emballé avec un adaptateur de flacon à pression et une seringue pour administration orale de 20 mL (NDC# 82950-012-01).

Chaque mL de suspension de tovorafénib aromatisée à la fraise reconstituée contient 25 mg de tovorafénib. Chaque flacon délivre 300 mg de tovorafénib dans 12 mL.

Conserver entre 20 °C et 25 °C (68 °F et 77 °F) ; excursions autorisées entre 15 °C et 30 °C (59 °F à 86 °F) [voir Température ambiante contrôlée par USP].

Ne pas utiliser si le sceau d'invulnérabilité sous le capuchon est brisé ou manquant.

La suspension doit être utilisée immédiatement après reconstitution.

Jeter le flacon (y compris toute portion inutilisée) et la seringue après l'administration.

17 INFORMATIONS D'ACCOMPAGNEMENT AUX PATIENTS

Conseiller au patient de lire l'étiquetage du patient approuvé par la FDA (informations sur le patient et instructions d'utilisation).

Hémorragie

Informez les patients qu'OJEMDA peut provoquer des saignements et contacter leur fournisseur de soins de santé pour des signes ou des symptômes de saignement [voir *Avertissements et précautions (5.1)*].

Toxicités cutanées

Informez les patients qu'OJEMDA peut provoquer des toxicités cutanées et contacter leur fournisseur de soins de santé en cas d'aggravation ou d'éruption cutanée intolérable [voir *Avertissements et précautions (5.2)*].

Photosensibilité

Informez les patients qu'OJEMDA peut provoquer une photosensibilité. Conseiller aux patients de limiter l'exposition directe aux ultraviolets pendant le traitement par OJEMDA. Recommander aux patients d'utiliser des mesures de précaution telles que l'utilisation d'un écran solaire, de lunettes de soleil et/ou de vêtements de protection pendant le traitement par OJEMDA [voir *Avertissements et précautions (5.2)*].

Hépatotoxicité

Informez les patients qu'OJEMDA peut provoquer une toxicité hépatique et contacter leur professionnel de la santé en cas de signes ou de symptômes de dysfonctionnement hépatique. Informez les patients que des tests en série de tests hépatiques sériques (ALAT, ASAT, bilirubine) sont recommandés pendant le traitement par OJEMDA [voir *Avertissements et précautions (5.3)*].

Effet sur la croissance

Informez les patients et les soignants que le traitement par OJEMDA peut entraîner une réduction de la vitesse de croissance et que la croissance sera surveillée pendant le traitement par OJEMDA [voir *Avertissements et précautions (5.4)*].

Toxicité embryon-fœtale

- Informez les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer du risque potentiel pour un fœtus [voir *Avertissements et précautions (5.5)*, *Utilisation chez des populations spécifiques (8.1, 8.3)*].
- Conseillez aux femmes d'informer leur fournisseur de soins de santé d'une grossesse connue ou suspectée pendant le traitement par OJEMDA.
- Conseillez aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception non hormonale efficace pendant le traitement et dans les 28 jours suivant l'arrêt du traitement par OJEMDA.
- Conseillez aux patients de sexe masculin ayant des partenaires de sexe féminin en âge de procréer d'utiliser une contraception non hormonale efficace pendant le traitement par OJEMDA et pendant les 2 semaines suivant la dernière dose.

Lactation

Conseillez aux femmes de ne pas allaiter pendant le traitement par OJEMDA et dans les 2 semaines suivant la dernière dose d'OJEMDA [voir *Utilisation dans des populations spécifiques (8.2)*].

Infertilité

Informez les hommes et les femmes en âge de procréer du risque potentiel d'altération de la fertilité avec OJEMDA [voir *Toxicologie non clinique (13.1)*].

Dosage et administration

Informez les patients et les soignants sur le mode d'administration d'OJEMDA et sur ce qu'il faut faire en cas de doses oubliées ou vomies [voir *Posologie et administration (2.4)*].

Avant d'utiliser la suspension buvable, assurez-vous que les patients ou les soignants reçoivent une formation sur la posologie, la préparation et l'administration appropriées [voir *Posologie et administration (2.4)* et *Mode d'emploi*].

Stockage

Conseillez aux patients de ne pas retirer les comprimés OJEMDA de la plaquette thermoformée jusqu'au moment de les utiliser.

Jeter le flacon (y compris toute portion inutilisée) et la seringue après l'administration.

OJEMDA est une marque déposée de Day One Biopharmaceuticals Inc.

© 2024 Day One Biopharmaceuticals, Inc. Tous droits réservés.

Fabriqué pour :

Day One Biopharmaceuticals, Inc.
2000 Sierra Point Parkway, Suite 501
Brisbane CA 94005

Fabriqué par (comprimés) :
Quotient Sciences - Philadelphia LLC
3 Chelsea Parkway, Suite 305
Boothwyn PA 19061

Fabriqué par (suspension buvable) :
Quotient Sciences - Philadelphia LLC
3080 McCann Farm Dr.
Garnet Valley, PA 19060