
Résumé de rapport de synthèse

Autorisation d'accès compassionnel - Vorasidenib

Rapport n°1 – Période du 11 Juillet 2024 au 11 Avril 2025

1- Introduction

L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) délivre des autorisations d'accès compassionnel (AAC) pour vorasidenib, comprimé pelliculé 10 et 40 mg dans les situations suivantes :

- depuis le 15/03/2024 dans le traitement du gliome en rechute/réfractaire : « Traitement en monothérapie à la dose de 40mg/j du patient âgé de 12 ans ou plus (poids corporel d'au moins 40 kg) ayant un oligodendrogliome ou un astrocytome avec mutation IDH1 R132 ou IDH2 R172, inopérable, non répondeur ou en progression après un traitement par radiothérapie et/ou au moins une ligne de chimiothérapie systémique OU patient intolérant à un traitement par radiothérapie et/ou chimiothérapie ;
- depuis le 22/03/2024 dans le traitement du gliome avec traitement antérieur uniquement par chirurgie : « Traitement en monothérapie à la dose de 40mg/j du patient âgé de 12 ans ou plus (poids corporel d'au moins 40 kg) ayant un oligodendrogliome ou un astrocytome de grade 2 avec mutation IDH1 R132 ou IDH2 R172, ne prenant majoritairement pas le contraste, avec traitement antérieur uniquement par chirurgie et sans besoin immédiat de chimiothérapie et/ou de radiothérapie.

Pour ces 2 indications, les critères d'octroi additionnels sont les suivants :

- Validation en RCP ;
- Uniquement pour les femmes en âge de procréer : réalisation d'un test de grossesse ;
- Uniquement pour les femmes en âge de procréer et les hommes ayant une ou des partenaires en âge de procréer : mise en place d'une méthode de contraception efficace ;
- Patient non éligible à un essai clinique avec vorasidenib ;
- Pas d'hypersensibilité au vorasidenib ou aux excipients du comprimé ;

AAC Vorasidenib

Résumé du Rapport de Synthèse n°1 version 2.0 – 10 JUILLET 2026 (mise à jour à partir de la version n°1 soumise le 10/06/2025)

1/30

- Femme non enceinte et non allaitante ;
- Absence d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) ;
- DFG estimé > 40 mL/min/1.73 m² ; ne nécessitant pas une dialyse.

Pour l'indication dans le traitement du gliome en rechute/réfractaire, le critère d'octroi additionnel est :

- Patient non précédemment traité par ivosidenib.

Pour l'indication dans le traitement du Gliome avec traitement antérieur uniquement par chirurgie, le critère d'octroi additionnel est :

- Pas de traitement antérieur du gliome par un traitement autre que la chirurgie : tel chimiothérapie systémique, radiothérapie, inhibiteur IDH dont ivosidenib et autre traitement anti-cancéreux (essai clinique,).

Au cours de la période couverte par ce rapport de synthèse, ce médicament ne dispose pas d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France.

2- Données recueillies dans le cadre de l'AC

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Parmi les 530 patients pour lesquels une AAC a été octroyée par l'ANSM :

- Pour 235 patients (44.3%) une AAC a été octroyée dans l'indication gliome en rechute ou réfractaire (R/R) dont 191 patients avec statut « accepté ou terminé » (correspondant à au moins une fiche d'initiation) et 129 patients exposés ;
- Pour 192 patients (36.3%) une AAC a été octroyée dans l'indication gliome précédemment traité uniquement par chirurgie (CHIR), dont 167 patients avec statut « accepté ou terminé » (correspondant à au moins une fiche d'initiation) et 101 patients exposés ;
- Pour 102 patients (19.2%) une AAC a été octroyée dans une indication inconnue (fiche d'initiation non encore complétée sur la plateforme) ;
- Pour 1 patient (0.2%), la demande de traitement a été annulée car le patient ne portait pas la mutation IDH requise par les critères d'éligibilité.

Tableau 1 : Etat d'avancement de l'AAC pour les deux indications

Indication	<u>Gliome en rechute/réfractaire (gliome R/R)</u>	<u>Gliome traité uniquement par chirurgie (Patients CHIR)</u>
Patients inclus	235	192
Patient inclus avec statut « accepté ou terminé »	191*	167**
Patient exposé (administration du traitement confirmée)	129	101
Durée médiane de suivi	3,4 mois (min : 0,0 ; max : 12,2)	5,2 mois (min : 0,0 ; max : 12,7)
Visites		
Fiche d'initiation de traitement	191 (100.0%)	167 (100.0%)
Fiche de suivi M1	90 (47.1%)	78 (46.7%)
Fiche de suivi M2	85 (44.5%)	70 (41.9%)
Fiche de suivi M3	70 (36.6%)	74 (44.3%)
Fiche de suivi M4	51 (26.7%)	64 (38.3%)
Fiche de suivi M5	39 (20.4%)	54 (32.3%)
Fiche de suivi M6	26 (13.6%)	40 (24.0%)
Fiche de suivi M12	1 (0.5%)	2 (1.2%)
Fiche d'arrêt de traitement	45 (23.6%)	10 (6.0%)

*44 et **25 patients inclus avec un statut demande d'accès en cours

Caractéristiques générales des patients

Patients inclus et ayant un statut « accepté ou terminé »

Indication gliome R/R : L'âge moyen des 191 patients inclus était de 46,0 ans et l'âge médian de 44 ans. Tous les patients inclus étaient âgés de 18 ans et plus. Le ratio femme/homme était de 0,79 (107 hommes et 84 femmes). Tous les patients avaient un poids $\geq$ 40 kg (1 donnée manquante).

Indication gliome CHIR : L'âge moyen des 167 patients inclus était de 42,9 ans et l'âge médian de 41 ans. Quatre patients étaient âgés de 12 à 18 ans. Le ratio femme/homme était de 0,74 (96 hommes et 71 femmes). Tous les patients avaient un poids $\geq$ 40 kg sauf 2 : poids de 35 kg pour un patient âgé de 12 ans et poids de 36 kg pour un patient âgé de 50 ans.

Tableau 2: Caractéristiques générales des patients inclus[§]

Variable(s)		Gliome R/R (N=191)	Gliome CHIR (n=167)
Age (ans)	N	191	167
	Moyenne ± ET	46.0 ± 11.4	42.9 ± 13.7
	Médiane	44.0	41.0
	Q1 ; Q3	37.0 ; 54.0	34.0 ; 51.0
	Min. ; Max.	21 ; 79	12 ; 82
	Manquant	0	0
Age en classe	N	191	167
	≥ 18 ans	191 (100.0%)	163 (97.6%)
	< 18 ans	0 (0%)	4 (2.4%)
	Manquant	0	0
Sexe du patient	N	191	167
	Masculin	107 (56.0%)	96 (57.5%)
	Féminin	84 (44.0%)	71 (42.5%)
	Manquant	0	0
Sex-ratio (femme/homme)		0.79	0.74
Poids (en classes)	N	190	167
	< 40 kg	0 (0%)	2 (1.2%)*
	≥ 40 kg	190 (100.0%)	165 (98.8%)
	Manquant	1*	0

$Age\ (ans) = ((Date\ d'entrée\ dans\ l'AAC - Date\ de\ naissance) / 365.25)$

*Pour ce patient, le médecin a confirmé via une réponse à une query que le patient pesait plus de 40 kg.

§ : Patients avec statut « accepté ou terminé »

Caractéristiques de la maladie

Patients inclus dans l'indication R/R et ayant un statut « accepté ou terminé »

Tableau 3 : Caractéristiques de la maladie des patients inclus[§] dans l'indication R/R

Variable(s)		Total (N=191)
Ancienneté du diagnostic (mois)	N	190
	Moyenne ± ET	87.09 ± 67.75
	Médiane	69.55
	Q1 ; Q3	36.00 ; 127.00

Variable(s)	Total (N=191)
Min. ; Max.	0.6 ; 304.8
Manquant	1

Type actuel de la tumeur	N	191
	Oligodendrogliome	87 (45.5%)
	Astrocytome	102 (53.4%)
	Autre*	2 (1.0%)
	Manquant	0
Mutation IDH	N	191
	IDH1 R132	177 (92.7%)
	IDH2 R172	14 (7.3%)
	Manquant	0
Statut 1p19q**	N	183
	Co-déléte	77 (42.1%)
	Non co-déléte	106 (57.9%)
	Manquant	8
Grade de la tumeur	N	191
	2	125 (65.4%)
	3	58 (30.4%)
	4	8 (4.2%)
	Manquant	0
Grade évalué selon la classification OMS, 2021	N	191
	Non	86 (45.0%)
	Oui	105 (55.0%)
	Manquant	0
Gliome avec prise de contraste	N	191
	Non	138 (72.3%)
	Oui	53 (27.7%)
	Manquant	0

Ancienneté du diagnostic (mois) = (Date d'entrée dans l'AAC – Date de diagnostic + 1) / (365.25/12)

**Pour le 1^{er} patient : « GLIOMA INFILTRANT (MORPHOLOGIE PREDOMINANTEMENT OLIGODENDROGLIALE) » et pour le 2^{ème} patient n° 2 : « NON CLASSIFIABLE ».*

**Depuis le 10/09/2024, cette variable est une donnée obligatoire demandée uniquement pour les patients dont le type actuel de tumeur est un oligodendrogliome. Ainsi, pour tous les patients présentant un type de tumeur actuel différent de l'oligodendrogliome pour lesquels les données ont été complétées après le 10/09/2024, cette variable sera considérée comme manquante.*

AAC Vorasidenib

Résumé du Rapport de Synthèse n°1 version 2.0 – 10 JUILLET 2026 (mise à jour à partir de la version n°1 soumise le 10/06/2025)

5/30

§ : Patients avec statut « accepté ou terminé »

Tous les patients avaient une tumeur présentant une mutation IDH IDH1 R132 (92,7%) ou IDH2 R172 (7,3%). Le type de tumeur était un oligodendrogliome (45,5%) ou un astrocytome (53,4%). Le grade de la tumeur était de 2 pour la majorité des patients (65,4 %), de 3 pour 30,4 % et de 4 pour 4,2 %. Une prise de contraste a été observée dans 27,7 % des cas. Le délai médian depuis le diagnostic initial était de 69,6 mois.

Tableau 4 : Traitements antérieurs des patients inclus^s dans l'indication R/R

Variable(s)		Total (N=191)
Patient ayant au moins un traitement antérieur	N	191
	Oui	191 (100.0%)
	Manquant	0
Dernière chirurgie	N	189
	Résection sub-totale ([50-95%])	81 (42.9%)
	Biopsie	38 (20.1%)
	Résection totale (>95%)	25 (13.2%)
	Résection partielle (<50%)	23 (12.2%)
	Biopsie + Résection sub-totale ([50-95%])	10 (5.3%)
	Résection partielle (<50%) + Résection sub-totale ([50-95%])	5 (2.6%)
	Biopsie + Résection partielle (<50%)	3 (1.6%)
	Résection sub-totale ([50-95%]) + Résection totale (>95%)	3 (1.6%)
	Nature de la chirurgie manquante*	1 (0.5%)
	Manquant	2
Délai entre la dernière chirurgie (toutes chirurgies confondues) et la demande d'initiation de traitement N (mois)		187
	Moyenne ± ET	83.03 ± 65.84
	Médiane	65.50
	Q1 ; Q3	30.00 ; 122.90
	Min. ; Max.	1.1 ; 304.5
	Manquant	4
Une radiothérapie et/ou une chimiothérapie concomitante de la chirurgie	N	191
	Non	143 (74.9%)
	Oui	46 (24.1%)
	Non applicable	2 (1.0%)
	Manquant	0
Si oui, radiothérapie / chimiothérapie systémique concomitante	N	46
	Radiothérapie + Chimiothérapie	23 (50.0%)
	Chimiothérapie	16 (34.8%)

AAC Vorasidenib

Résumé du Rapport de Synthèse n°1 version 2.0 – 10 JUILLET 2026 (mise à jour à partir de la version n°1 soumise le 10/06/2025)

Variable(s)		Total (N=191)
	Radiothérapie	7 (15.2%)
	Manquant	0
Radiothérapie (en dehors de celle concomitante à la chirurgie)	N	191
	Non	99 (51.8%)
	Oui	92 (48.2%)
	Manquant	0
Si oui, le patient a présenté une intolérance	N	92
	Non	88 (95.7%)
	Oui	4 (4.3%)
	Manquant	0
Chimiothérapie systémique (en dehors de celle concomitante à la chirurgie)	N	191
	Oui	176 (92.1%)
	Non	15 (7.9%)
	Manquant	0
Si oui, le patient a présenté une intolérance	N	174
	Non	146 (83.9%)
	Oui	28 (16.1%)
	Manquant	2
Nombre de ligne de traitement	N	182
	1 ligne	93 (51.1%)
	2 lignes	59 (32.4%)
	3 lignes	18 (9.9%)
	4 lignes	7 (3.8%)
	5 lignes	3 (1.6%)
	6 lignes et +	2 (1.1%)
	Manquant	9
1ère ligne de traitement	N	182
	Temozolomide	103 (56.6%)
	PCV (procarbazine + lomustine + vincristine)	70 (38.5%)
	Autre	9 (4.9%)
	Manquant	0
2ème ligne de traitement	N	89
	Temozolomide	40 (44.9%)
	PCV (procarbazine + lomustine + vincristine)	31 (34.8%)
	Autre	14 (15.7%)
	Bevacizumab	4 (4.5%)
	Manquant	0
3ème ligne de traitement	N	30

AAC Vorasidenib

Résumé du Rapport de Synthèse n°1 version 2.0 – 10 JUILLET 2026 (mise à jour à partir de la version n°1 soumise le 10/06/2025)

7/30

Variable(s)	Total (N=191)
	Autre12 (40.0%)
	Temozolomide9 (30.0%)
	PCV (procarbazine + lomustine + vincristine)7 (23.3%)
	Bevacizumab2 (6.7%)
	Manquant0
4ème ligne de traitement	N12
	Autre8 (66.7%)
	Temozolomide3 (25.0%)
	Bevacizumab1 (8.3%)
	Manquant0
5ème ligne de traitement	N5
	Autre3 (60.0%)
	PCV (procarbazine + lomustine + vincristine)1 (20.0%)
	Bevacizumab1 (20.0%)
	Manquant0
6ème ligne de traitement	N2
	Autre2 (100.0%)
	Manquant0

Délai chirurgie biopsie (mois) = (Date de la demande d'initiation de traitement – Date de la chirurgie + 1) / (365.25/12)

Délai chirurgie résection partielle (mois) = (Date de la demande d'initiation de traitement – Date de la chirurgie + 1) / (365.25/12)

Délai chirurgie résection sub-totale (mois) = (Date de la demande d'initiation de traitement – Date de la chirurgie + 1) / (365.25/12)

Délai chirurgie résection totale (mois) = (Date de la demande d'initiation de traitement – Date de la chirurgie + 1) / (365.25/12)

Délai de la dernière radiothérapie (mois) = (Date de la demande d'initiation de traitement – Date de la dernière radiothérapie + 1) / (365.25/12)

Délai de la dernière chimiothérapie (mois) = (Date de la demande d'initiation de traitement – Date de la dernière chimiothérapie + 1) / (365.25/12)

**Nature de la chirurgie manquante = nature de la chirurgie cochée à manquante, ceci est différent de la donnée manquante qui correspond à aucune donnée renseignée*

Pour certains patients, les médecins ont coché plusieurs cases pour la dernière chirurgie.

§ : Patients avec statut « accepté ou terminé »

Tous les patients avaient reçu au moins un traitement antérieur (N=191) et tous avaient subi une intervention chirurgicale antérieure (biopsie, résection sub-totale, résection totale et/ou résection partielle) (2 données manquantes concernant le type de chirurgie). Le délai médian entre la dernière intervention chirurgicale (quel qu'en soit le type) et la demande de mise en route du vorasidenib était de 65,5 mois.

AAC Vorasidenib

Résumé du Rapport de Synthèse n°1 version 2.0 – 10 JUILLET 2026 (mise à jour à partir de la version n°1 soumise le 10/06/2025)

8/30

Concernant le traitement antérieur du gliome, 24,1 % des patients ont reçu une radiothérapie et/ou une chimiothérapie en même temps que la chirurgie (radiothérapie + chimiothérapie chez 50 % des patients, chimiothérapie chez 34,8 % des patients et radiothérapie chez 15,2 % des patients). En dehors du traitement adjuvant, 48,2 % des patients ont été traités par radiothérapie et le délai médian entre la radiothérapie et la demande d'initiation du vorasidenib était de 41,2 mois. 92,1 % des patients ont reçu une chimiothérapie systémique et le délai médian entre la chimiothérapie et la demande d'initiation du vorasidenib était de 21,3 mois. 83,5 % avaient reçu une ou deux lignes de traitement systémique avant l'instauration du vorasidenib (9 données manquantes). Le traitement systémique le plus fréquent pour les 1ère et 2ème lignes était le temolozomide (56,6% en première ligne et 44,9% en seconde ligne) suivi par le PCV (38,5% en première ligne et 34,8% en seconde ligne). En ce qui concerne les données d'intolérance : 4,3% ont souffert d'intolérance à la radiothérapie et 16,1% à la chimiothérapie. Aucun n'avait été traité auparavant par ivosidenib.

Concernant les comorbidités, 3 patients inclus en présentaient au moins une. Trois patients présentaient une insuffisance rénale : sévère pour l'un, modérée (< 40 ml/min/1.73m²) pour un autre et légère pour le dernier. Les 2 patients ayant une insuffisance rénale sévère ou modérée ont été inclus dans l'AAC en amont de l'introduction du critère d'éligibilité afférent au débit de filtration glomérulaire. Aucun patient ne présentait d'insuffisance hépatique.

Concernant le statut de fertilité des patientes, 40,5 % (n=34) des femmes étaient ménopausées, 58,3 % (n=49) étaient considérées comme en capacité de procréer (une patiente avait subi une hystérectomie n'était pas ménopausée ni en capacité de procréer) et 95,9 % (n=47) ont eu test de grossesse. Toutes les femmes en capacité de procréer ou les hommes ayant une ou plusieurs partenaires en capacité de procréer, utilisaient une méthode contraceptive efficace.

En ce qui concerne le statut épileptique, 78.0% des patients n'ont pas reporté de crise d'épilepsie sur les 30 derniers jours. Au total, 78.0% des patients recevaient un traitement antiépileptique.

En ce qui concerne les traitements concomitants, 84.8% des patients avaient au moins un traitement concomitant.

Tableau 5 : Statut épileptique des patients inclus^s dans l'indication R/R

Variable(s)	Total (N=191)
Nombre total de crises d'épilepsie reportées par le patient sur les 30 derniers jours (en classes)	191
0	149 (78.0%)
[1-5]	36 (18.8%)
[6-10]	2 (1.0%)
[21-30]	1 (0.5%)
> 40	3 (1.6%)
Manquant	0

AAC Vorasidenib

Résumé du Rapport de Synthèse n°1 version 2.0 – 10 JUILLET 2026 (mise à jour à partir de la version n°1 soumise le 10/06/2025)

9/30

Variable(s)		Total (N=191)
Traitement antiépileptique*	N	191
	Oui	149 (78.0%)
	Non	42 (22.0%)
	Manquant	0
§ : Patients avec statut « accepté ou terminé »		

Tableau 6 : Traitements concomitants des patients inclus^s dans l'indication R/R

Variable(s)		Total (N=191)
Patient ayant au moins un traitement concomitant	N	191
	Oui	162 (84.8%)
	Non	29 (15.2%)
	Manquant	0
Nombre de traitements	N	191
	0	29 (15.2%)
	1	64 (33.5%)
	2	42 (22.0%)
	3	22 (11.5%)
	4	14 (7.3%)
	5	11 (5.8%)
	6	5 (2.6%)
	7	1 (0.5%)
	8	2 (1.0%)
	9	1 (0.5%)
	Manquant	0
§ : Patients avec statut « accepté ou terminé »		

Il est à noter que 25,1 % des patients inclus dans l'indication Gliome R/R avaient déjà été traités dans le cadre d'AAC octroyées en amont de la mise en place du PUT-SP en juillet 2024.

En ce qui concerne les critères d'éligibilité des 191 patients, les critères d'éligibilité suivants n'ont pas été remplis pour certains patients :

- Traitement en monothérapie par le vorasidenib chez 1 patient : le vorasidenib était administré pour un gliome en association avec le bevacizumab)
- Oligodendrogliome ou Astrocytome chez 2 patients : 1 patient avait un gliome infiltrant avec une morphologie d'oligodendrogliome et 1 patient avait un gliome inclassable
- Test de grossesse effectué pour les femmes en âge de procréer chez 2 patientes : pour l'une, le médecin a indiqué « Aucun test de grossesse n'a été effectué lors de la

visite d'initiation » ; pour l'autre, le médecin a indiqué « Surveillance gynécologique rapprochée en externe »

- Débit de filtration glomérulaire > 40 ml/min/1.73m² pour 2 patients : un patient avait une insuffisance rénale modérée qui était < 40 ml/min/1.73m² et un patient avait une insuffisance rénale sévère. Ces patients ont bénéficié de l'AAC avant l'introduction de ce critère d'inéligibilité dans le PUT-SP

Patients inclus dans l'indication CHIR et ayant un statut « accepté ou terminé »

Tableau 7 : Caractéristiques de la maladie des patients inclus^s dans l'indication CHIR

Variable(s)		Total (N=167)
Ancienneté du diagnostic (mois)	N	167
	Moyenne ± ET	33.25 ± 38.62
	Médiane	15.90
	Q1 ; Q3	3.60 ; 53.50
	Min. ; Max.	0.1 ; 216.2
	Manquant	0
Type actuel de la tumeur	N	167
	Oligodendrogliome	70 (41.9%)
	Astrocytome	97 (58.1%)
	Manquant	0
Mutation IDH	N	167
	IDH1 R132	165 (98.8%)
	IDH2 R172	2 (1.2%)
	Manquant	0
Statut 1p19q*	N	161
	Co-déléte	68 (42.2%)
	Non co-déléte	93 (57.8%)
	Manquant	6
Grade de la tumeur	N	167
	2	165 (98.8%)
	3	2 (1.2%)
	Manquant	0
Grade évalué selon la classification OMS, 2021	N	167
	Non	24 (14.4%)
	Oui	143 (85.6%)
	Manquant	0

Variable(s)	Total (N=167)
En cas de grade 3 s'agit-il cependant d'un gliome évoluant comme un grade 2**	
N	2
Oui	2 (100.0%)
Manquant	165
Gliome avec prise de contraste	
N	167
Non	159 (95.2%)
Oui	8 (4.8%)
Manquant	0

Concernant les patients ayant une tumeur de grade 3, ceux-ci ont été inclus en Mai et Août 2024. Les tumeurs de grade 3 étaient acceptées selon les précédents critères d'inclusion (seuls les grade 4 étaient exclus : il s'agissait de gliomes de grade 3 évoluant comme des grade 2 (c'est pourquoi ils étaient acceptés)

Concernant les 8 patients ayant un gliome avec prise de contraste, deux d'entre eux ont été inclus après la mise en place du PUT-SP et les 6 autres ont été inclus avant.

Ancienneté du diagnostic (mois) = (Date d'entrée dans l'AAC – Date de diagnostic + 1) / (365.25/12)

*Depuis le 10/09/2024, cette variable est une donnée obligatoire demandée uniquement pour les patients dont le type actuel de tumeur est un oligodendrogliome. Ainsi, pour tous les patients présentant un type de tumeur actuel différent de l'oligodendrogliome pour lesquels les données ont été complétées après le 10/09/2024, cette variable sera considérée comme manquante.

**Cette variable a été supprimée le 10/09/2024. Ainsi, pour tous les patients pour lesquels les données ont été complétées après le 10/09/2024, cette variable sera considérée comme manquante.

§ : Patients avec statut « accepté ou terminé »

Tous les patients avaient une tumeur avec une mutation IDH IDH1 R132 (98,8%) ou IDH2 R172 (1,2%). Le type de tumeur était un oligodendrogliome (41.9%) ou un astrocytome (58.1%). Le grade de la tumeur était de 2 pour tous les patients à part 2 (98.8%) pour lesquels le grade était de 3. Il n'y avait pas de prise de contraste pour 95.2% des patients (pour 8 patients (4.8%), une prise de contraste de la tumeur a été rapportée). Le délai médian depuis le diagnostic initial était de 16 mois.

Tableau 8 : Traitements antérieurs des patients inclus^s dans l'indication CHIR

Variable(s)	Total (N=167)
Patient ayant au moins un traitement antérieur	
N	167
Oui	167 (100.0%)
Manquant	0
Dernière chirurgie	
N	167
Résection sub-totale ([50-95%])	74 (44.3%)
Résection totale (>95%)	35 (21.0%)
Résection partielle (<50%)	23 (13.8%)

AAC Vorasidenib

Résumé du Rapport de Synthèse n°1 version 2.0 – 10 JUILLET 2026 (mise à jour à partir de la version n°1 soumise le 10/06/2025)

12/30

Variable(s)	Total (N=167)
Biopsie	22 (13.2%)
Biopsie + Résection sub-totale ([50-95%])	7 (4.2%)
Résection sub-totale ([50-95%]) + Résection totale (>95%)	3 (1.8%)
Biopsie + Résection partielle (<50%)	2 (1.2%)
Résection partielle (<50%) + Résection sub-totale ([50-95%])	1 (0.6%)
Manquant	0
Délai entre la dernière chirurgie (toutes chirurgies confondues) et la demande d'initiation de traitement (mois)	N 166
Moyenne ± ET	29.73 ± 36.71
Médiane	13.15
Q1 ; Q3	3.40 ; 46.70
Min. ; Max.	0.0 ; 216.3
Manquant	1

Délai chirurgie biopsie (mois) = (Date de la demande d'initiation de traitement – Date de la chirurgie + 1) / (365.25/12)

Délai chirurgie résection partielle (mois) = (Date de la demande d'initiation de traitement – Date de la chirurgie + 1) / (365.25/12)

Délai chirurgie résection sub-totale (mois) = (Date de la demande d'initiation de traitement – Date de la chirurgie + 1) / (365.25/12)

Délai chirurgie résection totale (mois) = (Date de la demande d'initiation de traitement – Date de la chirurgie + 1) / (365.25/12)

Délai de la dernière radiothérapie (mois) = (Date de la demande d'initiation de traitement – Date de la dernière radiothérapie + 1) / (365.25/12)

Délai de la dernière chimiothérapie (mois) = (Date de la demande d'initiation de traitement – Date de la dernière chimiothérapie + 1) / (365.25/12)

Pour certains patients, les médecins ont coché plusieurs cases pour la dernière chirurgie.

§ : Patients avec statut « accepté ou terminé »

Tous les patients ont bénéficié au moins d'une chirurgie parmi leurs traitements antérieurs. Aucun patient n'a reçu de radiothérapie ou de chimiothérapie en même temps que la chirurgie, ni de radiothérapie et/ou de chimiothérapie (N=167). Une résection totale (> 95 %) a été observée chez 21,0 % des patients, les autres patients ayant subi une résection sub-totale, partielle ou une biopsie. Le délai médian entre la dernière intervention chirurgicale (quel qu'en soit le type) et la demande d'instauration du vorasidenib était de 13,2 mois.

Concernant les comorbidités, 1 patient inclus en présentait au moins une. Un patient souffrait notamment d'une insuffisance rénale légère. Aucun patient ne présentait d'insuffisance hépatique.

En ce qui concerne l'état clinique des patients, une grande majorité d'entre eux (98,2% ; N=164) avaient un statut ECOG de 0 ou 1. Concernant le statut de fertilité des patientes, 26.8% (n=19) des femmes étaient ménopausées, 71.8% (n=51) étaient considérées comme en capacité de procréer (une patiente âgée de 12 ans a été considérée comme n'étant pas en

AAC Vorasidenib

Résumé du Rapport de Synthèse n°1 version 2.0 – 10 JUILLET 2026 (mise à jour à partir de la version n°1 soumise le 10/06/2025)

capacité de procréer) et 98% (n=50) ont eu test de grossesse. Toutes les femmes en capacité de procréer ou les hommes ayant une ou plusieurs partenaires en capacité de procréer, utilisaient une méthode contraceptive efficace.

En ce qui concerne le statut épileptique, 84.4% des patients n'ont pas reporté de crise d'épilepsie sur les 30 derniers jours. Au total, 69.5% des patients recevaient un traitement antiépileptique.

En ce qui concerne les traitements concomitants, 77.8% des patients avaient au moins un traitement concomitant.

Tableau 9 : Statut épileptique des patients inclus^s dans l'indication CHIR

Variable(s)	Total (N=167)
Nombre total de crises d'épilepsie reportées par le patient sur les 30 derniers jours (en classes)	N 167
0	141 (84.4%)
[1-5]	22 (13.2%)
[6-10]	1 (0.6%)
[11-20]	1 (0.6%)
[21-30]	1 (0.6%)
> 40	1 (0.6%)
Manquant	0
Traitement antiépileptique*	N 167
Non	51 (30.5%)
Oui	116 (69.5%)
Manquant	0

Tableau 10 : Traitements concomitants des patients inclus^s dans l'indication CHIR

Variable(s)	Total (N=167)
Patient ayant au moins un traitement concomitant	N 167
Oui	130 (77.8%)
Non	37 (22.2%)
Manquant	0
Nombre de traitements	N 167
0	37 (22.2%)
1	80 (47.9%)
2	32 (19.2%)
3	10 (6.0%)
4	3 (1.8%)
5	2 (1.2%)
6	1 (0.6%)

AAC Vorasidenib

Résumé du Rapport de Synthèse n°1 version 2.0 – 10 JUILLET 2026 (mise à jour à partir de la version n°1 soumise le 10/06/2025)

Variable(s)	Total (N=167)
8	1 (0.6%)
10	1 (0.6%)
Manquant	0

§ : Patients avec statut « accepté ou terminé »

Il est à noter que 20,4 % des patients inclus dans l'indication Gliome CHIR avaient déjà été traités dans le cadre d'AAC octroyées en amont de la mise en place du PUT-SP en juillet 2024.

En ce qui concernant les critères d'éligibilité des 167 patients, les critères d'éligibilité suivants n'ont pas été remplis pour certains patients :

- Poids $\geq$ 40 kg pour 2 patients : l'un pesait 36 kg et avait 50 ans et l'autre 35 kg et avait 12 ans ;
- Tumeur de grade 2 chez 2 patients : ces patients avaient une tumeur de grade 3 (inclus en mai et août 2024 au moment où les grades 3 étaient acceptés selon le critère suivant : tumeur de grade 3 évoluant comme une tumeur de grade 2) ;
- Gliome ne prenant pas majoritairement le contraste chez 8 patients : 6 ont été inclus avant la publication du PUT-SP et pour les 2 derniers patients, des demandes étaient en cours concernant cet item à la date du cut-off du rapport périodique ;
- Test de grossesse effectué pour les femmes en capacité de procréer chez 1 patiente : il s'agissait d'une patiente ayant une méthode de contraception efficace (dispositif intra-utérin) et traitée par hormonothérapie (tamoxifène) pour un cancer du sein.

Caractéristiques des prescripteurs

Patients inclus dans l'indication R/R et ayant un statut « accepté ou terminé »

Pour les patients inclus dans l'indication R/R, 79 médecins ont fait au moins une demande de traitement suite à une AAC délivrée par l'ANSM. Sur les 79 médecins demandeurs, 68 ont inclus au moins un patient avec un statut « accepté ou terminé » (médecins actifs). La majorité des médecins étaient des oncologues (69.1%). Les médecins provenaient de 13 régions différentes et de 47 centres. Les régions les plus représentées en médecins actifs étaient l'Île-de-France, l'Auvergne-Rhône-Alpes, les Pays de la Loire et la Nouvelle Aquitaine (11,8 % des médecins pour chaque région). Les régions ayant la plus forte représentation de patients inclus avec un statut « accepté ou terminé » étaient la Nouvelle Aquitaine (13,6% des patients) et le Grand-Est (13,1%).

Patients inclus dans l'indication CHIR et ayant un statut « accepté ou terminé »

AAC Vorasidenib

Résumé du Rapport de Synthèse n°1 version 2.0 – 10 JUILLET 2026 (mise à jour à partir de la version n°1 soumise le 10/06/2025)

15/30

Pour les patients inclus dans l'indication CHIR, 71 médecins ont fait au moins une demande de traitement suite à une AAC délivrée par l'ANSM. Sur les 71 médecins demandeurs, 65 ont inclus au moins un patient avec un statut « accepté ou terminé » (médecins actifs). La majorité des médecins étaient des oncologues (55,4%). Les médecins provenaient de 12 régions différentes et de 42 centres. Les régions les plus représentées en médecins actifs étaient l'Île-de-France (23,1% des médecins), l'Auvergne-Rhône-Alpes (15,4% des médecins) et la Nouvelle Aquitaine (12,3% des médecins). Les régions ayant la plus forte représentation de patients inclus avec un statut « accepté ou terminé » étaient l'Auvergne-Rhône-Alpe (20,4% des patients) et l'Île-de-France (17,4%).

b. Conditions d'utilisation du médicament

Patients inclus dans l'indication gliome en rechute/réfractaire (Patients R/R)

Parmi les patients exposés, 89,9% (N=116) avaient au moins un traitement concomitant au cours du suivi. Pour 22,4% de ces patients, une modification d'un traitement concomitant a été constatée au cours du suivi.

Tableau 11 : Conditions d'utilisation du Vorasidenib – Patients R/R exposés

Variable(s)		Total (N=129)
Patient avec au moins une interruption de traitement au cours du suivi*	N	129 (100.0%)
	Non	111 (86.0%)
	Oui	18 (14.0%)
	Manquant	0 (0.0%)
Raison d'interruption du traitement**	N	20
	Progression de la maladie	7 (38.9%)
	Effet indésirable***	10 (55.6%)
	Autre****	3 (16.7%)
Durée d'interruption (jours)	N	9
	Moyenne ± ET	16.8 ± 13.3
	Médiane	10.0
	Q1 ; Q3	10.0 ; 22.0
	Min. ; Max.	6 ; 47
	Manquant	11
Reprise de traitement	N	18
	Non	9 (50.0%)
	Oui	9 (50.0%)
	Manquant	0
Posologie à la reprise (mg/j)*****	N	10
	40	7 (77.8%)

AAC Vorasidenib

Résumé du Rapport de Synthèse n°1 version 2.0 – 10 JUILLET 2026 (mise à jour à partir de la version n°1 soumise le 10/06/2025)

Variable(s)		Total (N=129)
	20	3 (33.3%)
Patient avec au moins une modification de posologie au cours du suivi*	N	129 (100.0%)
	Non	123 (95.3%)
	Oui	6 (4.7%)
	Manquant	0 (0.0%)
Raison de modification de la posologie	N	6
	Autre	1 (16.7%)
	Effet indésirable + Autre	1 (16.7%)
	Effet indésirable	4 (66.7%)
Nouvelle posologie (mg/j)	N	6
	40	2 (33.3%)
	20	2 (33.3%)
	30	2 (33.3%)*****

*% basé sur le nombre de patients exposés.

** Deux patients ont interrompu deux fois leur traitement au cours du suivi c'est pourquoi le nombre de raisons d'interruption est supérieur au nombre de qui ont interrompu le traitement.

interrupted their treatment twice during follow-up, which is why the number of reasons for interruption is greater than the number who interrupted treatment.

*** dans 10 cas, la raison d'interruption du traitement est un effet indésirable. Cependant, seulement 9 raisons d'interruption du traitement sont à considérer car 2 interruptions (1 à M1 et l'autre à M2 pour un patient) ont la même date (même interruption ; le doublon n'a pas été supprimé) et un seul EI a de ce fait été rapporté pour ces 2 interruptions.

Parmi les 9 interruptions du traitement en raison d'un effet indésirable, seuls 8 effets indésirables ont été collectés permettant ainsi de détailler les effets indésirables concernés pour uniquement 8 des 9 patients. Les 8 effets indésirables sont les suivants : bilan hépatique perturbé (n=1), alanine aminotransferase increased (n=1), cytolysse hépatique (n=3), phosphore =17 mg/l (n=1), hépatotoxicité (n=2)

**** Les 3 autres raisons étaient :

- « intolérance du traitement » et « syndrome pseudo-grippal » pour lesquelles un EI a été reporté.
- « crise de convulsions » : considérée comme un évènement indésirable non relié.

***** Un patient repris a repris deux fois le traitement au cours du suivi c'est pourquoi le nombre de posologie à la reprise est supérieur au nombre de patients qui ont repris le traitement.

***** ; Dosage non recommandé dans le PUT-SP ; décision du médecin

Parmi les 129 Patients R/R exposés :

- 18 (14.0%) ont présenté une interruption temporaire de traitement au cours du suivi, et pour 10 d'entre eux (soit 55.6%) la raison était liée à un effet indésirable (1 interruption ayant été enregistrée en doublon, seules 9 interruptions sont à décompter pour lesquelles 8 effets indésirables ont été reportés)
- Pour 6 patients (4.7%), une modification de posologie a été nécessaire et principalement en raison d'un effet indésirable (83.3% des raisons d'interruptions temporaires de traitement)

AAC Vorasidenib

Résumé du Rapport de Synthèse n°1 version 2.0 – 10 JUILLET 2026 (mise à jour à partir de la version n°1 soumise le 10/06/2025)

17/30

Tableau 12 : Arrêts définitifs de traitement – Patients R/R exposés

Variable(s)		Total (N=129)
Arrêt définitif de traitement*	N	129 (100.0%)
	Non	87 (67.4%)
	Oui	42 (32.6%)
	Manquant	0 (0.0%)
Raison d'arrêt du traitement	N	42
	Progression de la maladie	36 (85.7%)
	Survenue d'une contre-indication	1 (2.4%)
	Décès	3 (7.1%)
	Survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement	2 (4.8%)
	Manquant	0
Raison de décès	N	3
	Décès lié à la progression de la maladie	3 (100.0%)
	Manquant	0
Posologie à l'arrêt du traitement (mg/j)	N	42
	40 mg/jour	38 (90.5%)
	20 mg/jour	4 (9.5%)
	Manquant	0

*% basé sur le nombre de patients exposés.

Parmi les 129 Patients R/R exposés, 42 (32,6 %) ont interrompu définitivement leur traitement par vorasidenib. La principale raison de l'arrêt définitif était la progression de la maladie (85,7 % ; N=36). Trois patients sont décédés au cours du suivi et, dans tous les cas, le décès était lié à la progression de la maladie.

Patients inclus dans l'indication gliome traité uniquement par chirurgie (Patients CHIR)

Parmi les patients exposés, 83,2% (N=84) avaient au moins un traitement concomitant au cours du suivi. Pour 16,7% de ces patients, une modification d'un traitement concomitant a été constatée au cours du suivi.

Tableau 13 : Conditions d'utilisation du Vorasidenib – Patients CHIR exposés

Variable(s)		Total (N=101)
Patient avec au moins une interruption de traitement au cours du suivi*	N	101 (100.0%)
	Non	88 (87.1%)
	Oui	13 (12.9%)
	Manquant	0 (0.0%)
Raison d'interruption du traitement	N	16

AAC Vorasidenib

Résumé du Rapport de Synthèse n°1 version 2.0 – 10 JUILLET 2026 (mise à jour à partir de la version n°1 soumise le 10/06/2025)

18/30

Variable(s)		Total (N=101)
	Progression de la maladie	2 (15.4%)
	Effet indésirable**	11 (84.6%)
	Autre***	2 (15.4%)
	Souhait du patient + Autre***	1 (7.7%)
Durée d'interruption (jours)	N	7
	Moyenne ± ET	17.7 ± 6.5
	Médiane	16.0
	Q1 ; Q3	15.0 ; 24.0
	Min. ; Max.	7 ; 26
	Manquant	9
Reprise de traitement	N	13
	Non	5 (38.5%)
	Oui	8 (61.5%)
	Manquant	0
Posologie à la reprise (mg/j)	N	8
	40	6 (75.0%)
	20	2 (25.0%)
Patient avec au moins une modification de posologie au cours du suivi*	N	101 (100.0%)
	Non	98 (97.0%)
	Oui	3 (3.0%)
	Manquant	0 (0.0%)
Raison de modification de la posologie	N	3
	Effet indésirable	3 (100.0%)
Nouvelle posologie (mg/j)	N	3
	20	3 (100.0%)

*% basé sur le nombre de patients exposés

** dans 11 cas, la raison d'interruption du traitement est un effet indésirable. Cependant, seulement 9 raisons d'interruption du traitement sont à considérer car 2 interruptions pour 2 patients (1 à M5 et l'autre à M6 pour un patient ; 1 à M2 et l'autre à M3 pour l'autre patient) ont la même date (même interruption ; les doublons n'ont pas été supprimés) et un seul EI a de ce fait été rapporté pour chacune de ces 2 interruptions.

Parmi les 9 interruptions du traitement en raison d'un effet indésirable, seuls 7 effets indésirables ont été collectés permettant ainsi de détailler les effets indésirables concernés pour uniquement 7 des 9 patients. Les 7 effets indésirables sont les suivants : bilan hépatique perturbé (n=1), alanine aminotransferase increased (n=1), cytolysse hépatique (n=3), augmentation transaminases (n=1), ALAT à 6xN (n=1)

***en ce qui concerne les raisons « autres » ou « souhait du patient + autres » d'interruption du traitement, celles-ci étaient :

- « surveillance bilan biologique supplémentaire » : une question a été posée au professionnel de santé pour vérifier le lien de causalité avec vorasidenib.
- « cytolysse hépatique alcoolique, interruption temporaire pour essai sevrage alcoolique » et « souhait du patient et épilepsie » : considérés comme des événements indésirables non reliés

Parmi les 101 patients CHIR exposés :

AAC Vorasidenib

Résumé du Rapport de Synthèse n°1 version 2.0 – 10 JUILLET 2026 (mise à jour à partir de la version n°1 soumise le 10/06/2025)

19/30

- 13 (12.9%) ont présenté une interruption temporaire de traitement au cours du suivi, et pour 11 d'entre eux (soit 84.6%) la raison était liée à un effet indésirable (2 interruptions ayant été enregistrée en doublon, seules 9 interruptions sont à décompter pour lesquelles 7 effets indésirables ont été reportés).
- Pour 3 patients (3.0%), une modification de posologie a été nécessaire et à chaque fois en raison d'un effet indésirable.

Tableau 14 : Arrêts définitifs de traitement – Patients CHIR exposés

Variable(s)		Total (N=101)
Arrêt définitif de traitement*	N	101 (100.0%)
	Non	91 (90.1%)
	Oui	10 (9.9%)
	Manquant	0 (0.0%)
Raison d'arrêt du traitement	N	10
	Progression de la maladie	7 (70.0%)
	Souhait du patient d'interrompre le traitement	1 (10.0%)
	Survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement	2 (20.0%)
	Manquant	0
Posologie à l'arrêt du traitement (mg/j)	N	10
	40 mg/jour	10 (100.0%)
	Manquant	0

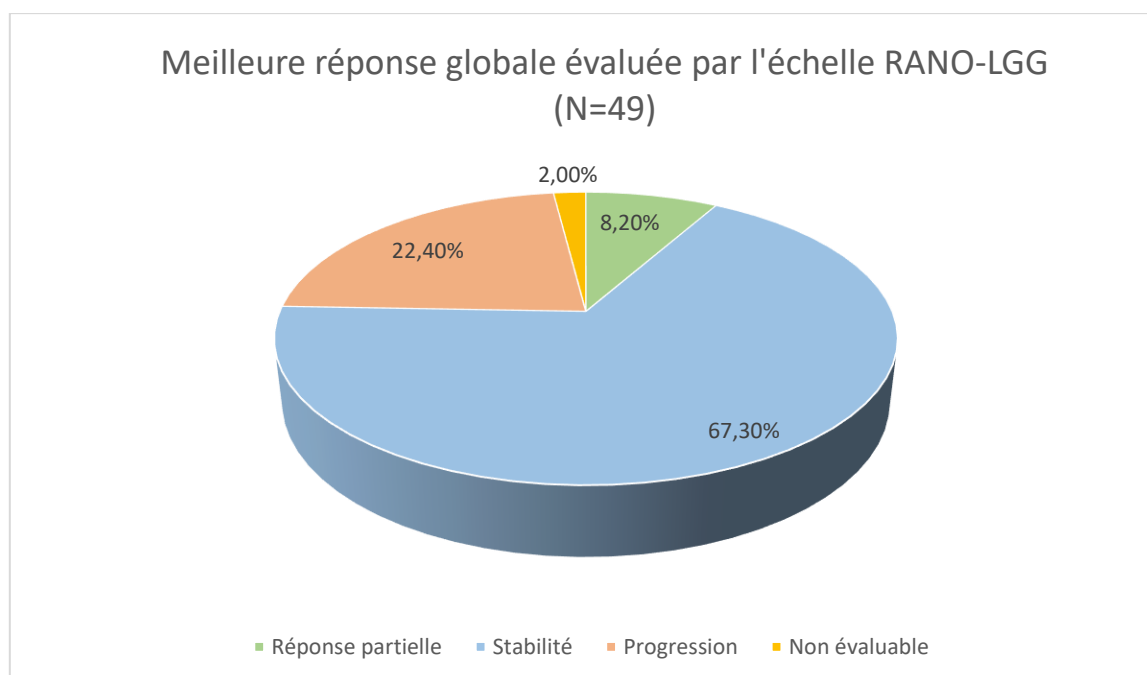
*% basé sur le nombre de patients exposés

Parmi les 101 Patients CHIR exposés, 10 (9,9 %) ont interrompu leur traitement par vorasidenib. La principale raison de l'arrêt définitif était la progression de la maladie (70,0 % ; N=7). Aucun patient n'est décédé au cours du suivi.

c. Données d'efficacité

Patients inclus dans l'indication gliome en rechute/réfractaire (Patients R/R)

Figure 1 : Meilleure réponse globale évaluée par l'échelle RANO-LGG – Patients R/R exposés



Au cours du suivi, 38.0% (N=49) des patients exposés ont eu au moins une évaluation par l'échelle RANO-LGG. La meilleure réponse globale évaluée a été une stabilisation de la maladie pour 67.3% des patients.

Temps jusqu'à l'arrêt du traitement ou le décès

Tableau 15 : Temps jusqu'à l'arrêt du traitement ou le décès – Patients R/R exposés

	N=129
Patients ayant arrêté définitivement leur traitement ou décédés (n,%)	42 (32.6%)
Patients ayant arrêté définitivement leur traitement (n)	39
Patients décédés (n)	3
Patients encore sous traitement et en vie (n,%)	87 (67.4%)
Temps jusqu'à l'arrêt du traitement ou décès (mois)*	
Médiane [IC95%]	6.3 [4.9 ; NE**]
Q1-Q3	3.3 - 7.2

*Temps jusqu'à l'arrêt du traitement ou décès (mois) est défini comme le temps entre la date d'initiation du traitement par Vorasidenib et la date d'arrêt de traitement définitif ou décès quelle que soit la cause (mois).

**NE : non estimé

Survie globale

Trois patients exposés sont décédés au cours du suivi dans l'indication Gliome R/R. La médiane de la survie globale n'était, de ce fait, pas évaluable sur la période couverte par le rapport.

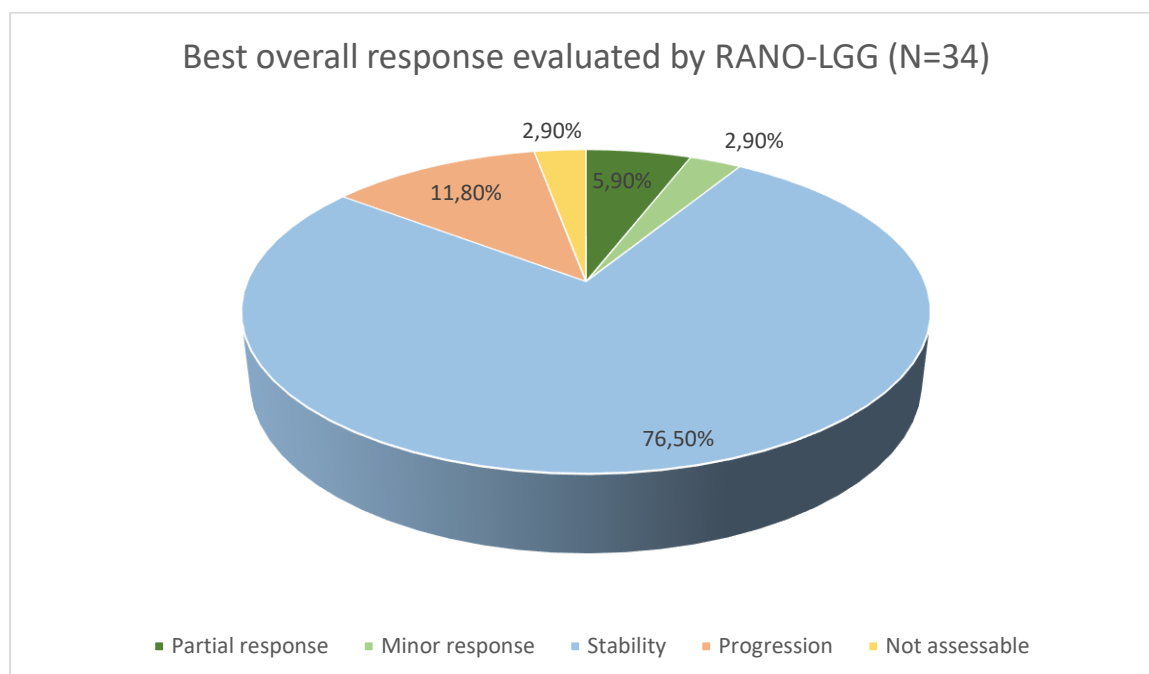
Descriptions des décès

Tableau 16 : Description des décès – Patients R/R

Référence du patient	Age sur la fiche d'initiation (années)	Genre	Cause de décès	Délai entre l'initiation et le décès (jours)	Lien de causalité entre la cause de décès et le Vorasidenib	Référence du cas PV (si applicable)
006-008	49	Femme	Progression de la maladie	64	Non relié	NA
006-014	56	Homme	Progression de la maladie	84	Non relié	NA
066-001	39	Femme	Progression de la maladie	75	Non relié	NA

Patients inclus avec gliome traité uniquement par chirurgie (Patients CHIR)

Figure 2 : Meilleure réponse globale évaluée par l'échelle RANO-LGG – Patients CHIR exposés



Au cours du suivi, 33.7% (N=34) des patients exposés ont eu au moins une évaluation par l'échelle RANO-LGG. La meilleure réponse globale évaluée a été une stabilisation de la maladie pour 76.5% des patients.

Temps jusqu'à l'arrêt du traitement ou le décès

Tableau 17 : Temps jusqu'à l'arrêt du traitement ou décès – Patients CHIR exposés

	N=101
Patients ayant arrêté définitivement leur traitement ou décédés (n,%)	10 (9.9%)
Patients ayant arrêté définitivement leur traitement (n)	10
Patients décédés (n)	0
Patients encore sous traitement et en vie (n,%)	91 (90.1%)
Temps jusqu'à l'arrêt du traitement ou décès (mois)*	
Médiane [IC95%]	9.5 [7.6 ; NE]
Q1-Q3	7.6 - Non atteinte

*Temps jusqu'à l'arrêt du traitement ou décès (mois) est défini comme le temps entre la date d'initiation du traitement par Vorasidenib et la date d'arrêt de traitement définitif ou décès quelle que soit la cause (mois).

**NE : non estimé

Survie globale

Aucun patient n'est décédé au cours de la période de référence. Ainsi la médiane de survie globale n'a pas été atteinte pour les patients CHIR exposés.

d. Données nationales de pharmacovigilance

Durant la période concernée par ce rapport

Cas collectés par le laboratoire

Soixante-sept (67) cas dont 13 graves, incluant 100 effets indésirables (EI) (15 graves, 85 non graves) ont été collectés par le laboratoire. Les 15 EI graves par PT étaient : distension abdominale (1) (inattendu), vomissement (1) (inattendu), décès (1) (inattendu), progression de la maladie (3) (inattendu), cytolyse hépatique (5) (inattendu), insuffisance hépatique (1) (inattendu), transaminases augmentées (2) (attendu) et épilepsie (1) (inattendu). 2 EI (2 cas) ont eu une issue fatale : 1 décès de cause inconnue et 1 progression de la maladie.

7 cas ont conduit à une diminution de dose du traitement, 33 cas ont conduit à une interruption du traitement dont 26 événements en lien avec une atteinte hépatique.

4 situations particulières ont été collectées par le laboratoire : 1 cas d'Intolérance au produit, 2 cas d'utilisation non conforme au document de référence et 1 cas de problème d'utilisation du produit. Aucun cas d'exposition pendant la grossesse ou l'allaitement n'a été signalé en France au cours de la période concernée.

Cas des Autorités Réglementaires

Aucun EI ou Situation Particulière émanant de la France n'ont été identifiés/téléchargés d'Eudravigilance sur la période concernée par ce rapport.

Durant la période cumulée

NA

Signaux de Pharmacovigilance et mesures de sécurité

Sur la période concernée par ce rapport, six EI graves hépatiques inattendus ont été rapportés dans le cadre de cette AAC : 5 EI de cytolyse hépatique et 1 EI d'insuffisance hépatique.

L'hépatotoxicité est un risque important identifié pour le vorasidenib. Des mesures de réduction de ce risque sont mentionnées dans le PUT-SP mis en place dans le cadre de cette AAC (surveillance des paramètres hépatiques au cours du traitement par vorasidenib et adaptations de la posologie à appliquer en cas de survenue d'EI hépatiques).

Cependant, au vu de la gravité des EI rapportés et de leur caractère inattendu, une revue semble nécessaire afin de mieux caractériser l'hépatotoxicité associée au vorasidenib.

3- Conclusion

Ce premier rapport de synthèse couvre les données collectées selon le PUT-SP pour les patients inclus dans l'AC sur la période de référence du 11 Juillet 2024 au 11 Avril 2025.

Au cours de la période de référence, une Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC) a été délivrée par l'ANSM à 530 patients (après exclusion des doublons). Ces patients constituent la population incluse.

Parmi ces 530 patients inclus, 235 patients ont été inclus pour un gliome en rechute/réfractaire (R/R) et 192 patients pour un gliome avec traitement antérieur uniquement par chirurgie. Il est à noter que l'indication était inconnue pour 102 patients inclus à la fin de la période couverte par le rapport.

Pour les patients inclus dans l'indication R/R, 79 médecins ont fait au moins une demande de traitement suite à une AAC délivrée par l'ANSM. Sur les 79 médecins demandeurs, 68 ont inclus au moins un patient avec un statut « accepté ou terminé » (médecins actifs). La majorité des médecins étaient des oncologues (69,1%). Les médecins provenaient de 13 régions différentes et de 47 centres. Les régions les plus représentées en médecins actifs étaient l'Île-de-France, l'Auvergne-Rhône-Alpes, les Pays de la Loire et la Nouvelle Aquitaine (11,8 % des médecins pour chaque région). Les régions ayant la plus forte représentation de patients inclus avec un statut « accepté ou terminé » étaient la Nouvelle Aquitaine (13,6% des patients) et le Grand-Est (13,1%).

AAC Vorasidenib

Résumé du Rapport de Synthèse n°1 version 2.0 – 10 JUILLET 2026 (mise à jour à partir de la version n°1 soumise le 10/06/2025)

24/30

Pour les patients inclus dans l'indication CHIR, 71 médecins ont fait au moins une demande de traitement suite à une AAC délivrée par l'ANSM. Sur les 71 médecins demandeurs, 65 ont inclus au moins un patient avec un statut « accepté ou terminé » (médecins actifs). La majorité des médecins étaient des oncologues (55,4%). Les médecins provenaient de 12 régions différentes et de 42 centres. Les régions les plus représentées en médecins actifs étaient l'Île-de-France (23,1% des médecins), l'Auvergne-Rhône-Alpes (15,4% des médecins) et la Nouvelle Aquitaine (12,3% des médecins). Les régions ayant la plus forte représentation de patients inclus avec un statut « accepté ou terminé » étaient l'Auvergne-Rhône-Alpe (20,4% des patients) et l'Île-de-France (17,4%).

Patients ayant un gliome R/R

Parmi les 235 patients inclus avec un gliome R/R, 191 avaient un statut « accepté ou terminé » au sein de la plateforme de l'AAC et constituaient la population d'analyse pour cette indication. Des données confirmant l'administration du traitement ont été recueillies pour 129 patients (67,5 % des patients inclus dont le statut était « accepté ou terminé ») qui ont été considérés comme exposés au vorasidenib. La durée médiane du suivi pour les 129 patients exposés était de 3,4 mois [min:0,0 - max : 12,2].

L'âge moyen des 191 patients inclus était de $46,0 \pm 11,4$ ans. Tous les patients inclus étaient âgés de 18 ans et plus, pesaient plus de 40 kg et le ratio femme/homme était de 0,79. Tous avaient une tumeur présentant une mutation IDH IDH1 R132 (92,7%) ou IDH2 R172 (7,3%). Le type de tumeur était un oligodendrogliome (45,5%) ou un astrocytome (53,4%). Le grade de la tumeur était de 2 pour la majorité des patients (65,4 %), de 3 pour 30,4 % et de 4 pour 4,2 %. Une prise de contraste a été observée dans 27,7 % des cas. Le délai médian depuis le diagnostic initial était de 69,6 mois.

Tous avaient reçu au moins un traitement antérieur (N=191) et tous avaient subi une intervention chirurgicale antérieure (biopsie, résection sub-totale, résection totale et/ou résection partielle) (2 données manquantes concernant le type de chirurgie). Le délai médian entre la dernière intervention chirurgicale (quel qu'en soit le type) et la demande de mise en route du vorasidenib était de 65,5 mois.

Concernant le traitement antérieur du gliome, 24,1 % des patients ont reçu une radiothérapie et/ou une chimiothérapie en même temps que la chirurgie (radiothérapie + chimiothérapie chez 50 % des patients, chimiothérapie chez 34,8 % des patients et radiothérapie chez 15,2 % des patients). En dehors du traitement adjuvant, 48,2 % des patients ont été traités par radiothérapie et le délai médian entre la radiothérapie et la demande d'initiation du vorasidenib était de 41,2 mois. 92,1 % des patients ont reçu une chimiothérapie systémique et le délai médian entre la chimiothérapie et la demande d'initiation du vorasidenib était de 21,3 mois. 83,5 % avaient reçu une ou deux lignes de traitement systémique avant l'instauration du vorasidenib (9 données manquantes). Le traitement systémique le plus fréquent pour les 1^{ère} et 2^{ème} lignes était le temozolomide (56,6% en première ligne et 44,9% en seconde ligne) suivi par le PCV (38,5% en première ligne et 34,8% en seconde ligne). En ce qui concerne les données d'intolérance : 4,3% ont souffert d'intolérance à la radiothérapie et 16,1% à la chimiothérapie. Aucun n'avait été traité auparavant par ivosidenib.

En ce qui concerne leur état clinique, une grande majorité d'entre eux (93,7% ; N=179) avaient un statut ECOG de 0 ou 1. Concernant le statut de fertilité des patientes, 40,5 % (n=34) des femmes étaient ménopausées, 58,3 % (n=49) étaient considérées comme en capacité de

AAC Vorasidenib

Résumé du Rapport de Synthèse n°1 version 2.0 – 10 JUILLET 2026 (mise à jour à partir de la version n°1 soumise le 10/06/2025)

procréer (une patiente avait subi une hystérectomie, n'était pas ménopausée ni en capacité de procréer) et 95,9 % (n=47) ont eu test de grossesse. Toutes les femmes en capacité de procréer ou les hommes ayant une ou plusieurs partenaires en capacité de procréer, utilisaient une méthode contraceptive efficace.

Un patient présentait une insuffisance rénale sévère et un patient présentait une insuffisance rénale modérée inférieure à 40 ml/min/1.73m². L'AAC de ces patients a été octroyée en amont de l'introduction du critère afférent au débit de filtration glomérulaire. Aucun patient ne présentait d'insuffisance hépatique. Parmi les patients inclus, 78,0 % (N=149) étaient traités par un antiépileptique au début du traitement par vorasidenib et 78,0 % ont déclaré ne pas avoir eu de crise d'épilepsie au cours des 30 derniers jours lors de la visite d'initiation. Seuls 25,1 % (N=48) des patients ont commencé le traitement par vorasidenib avant la mise en place du PUT-SP et ces 48 patients ont été traités par vorasidenib 40 mg/jour en une seule prise.

En ce qui concerne les critères d'éligibilité des 191 patients, les critères d'éligibilité suivants n'ont pas été remplis pour certains patients :

- Traitement en monothérapie par le vorasidenib chez 1 patient : le vorasidenib était administré pour un gliome en association avec le bevacizumab)
- Oligodendrogliome ou Astrocytome chez 2 patients : 1 patient avait un gliome infiltrant avec une morphologie d'oligodendrogliome et 1 patient avait un gliome inclassable
- Test de grossesse effectué pour les femmes en capacité de procréer chez 2 patientes : pour l'une, le médecin a indiqué « Aucun test de grossesse n'a été effectué lors de la visite d'initiation » ; pour l'autre, le médecin a indiqué « Surveillance gynécologique rapprochée en externe »
- Débit de filtration glomérulaire > 40 ml/min/1. 73m² pour 2 patients : un patient avait une insuffisance rénale modérée qui était < 40 ml/min/1.73m² et un patient avait une insuffisance rénale sévère. Ces patients ont bénéficié de l'AAC avant l'introduction de ce critère d'inéligibilité dans le PUT-SP

Concernant les 129 patients exposés atteints d'un gliome R/R, 89,9 % (N=116) ont reçu un traitement concomitant au cours du suivi et la plupart des patients avaient des antiépileptiques (N=100 ; 86,2 %). 18 patients (14,0 %) ont subi une interruption de traitement au cours du suivi, et pour 10 d'entre eux (soit 55.6%) la raison était liée à un effet indésirable (1 interruption ayant été enregistrée en doublon, seules 9 interruptions sont à décompter pour lesquelles 8 effets indésirables ont été reportés). 6 patients (4,7 %) ont subi une modification du schéma posologique, principalement en raison d'un effet indésirable (83,3 % [n=5]). 42 patients (32,6 %) ont interrompu définitivement le traitement par vorasidenib. La principale raison de l'arrêt définitif était la progression de la maladie (85,7 % ; N=36). Trois patients sont décédés au cours du suivi et, dans tous les cas, le décès était lié à la progression de la maladie.

38,0 % (N=49) des patients exposés ont fait l'objet d'au moins une évaluation selon l'échelle RANO-LGG au cours du suivi. La meilleure réponse globale était une maladie stable (67,3 %) et le taux de réponse objective (ORR) était de 8,2 %. Le délai médian avant l'arrêt du traitement ou le décès était de 6,3 mois (IC 95% : 4,9 ; non estimé) et la médiane de survie globale n'a pas été atteinte.

Patients avec gliome avec traitement antérieur uniquement par chirurgie

AAC Vorasidenib

Résumé du Rapport de Synthèse n°1 version 2.0 – 10 JUILLET 2026 (mise à jour à partir de la version n°1 soumise le 10/06/2025)

Parmi les 192 patients inclus, 167 avaient un statut « accepté ou terminé » au sein de la plateforme de l'AAC et constituaient la population d'analyse pour cette indication. Des données confirmant l'administration du traitement ont été recueillies pour 101 patients (60,5 % des patients inclus ayant un « statut accepté ou terminé ») qui ont été considérés comme exposés au vorasidenib. La durée médiane du suivi pour les 101 patients exposés était de 5,2 mois [min :0,0 - max : 12,7].

L'âge moyen des 167 patients inclus était de $42,9 \pm 13,7$ ans et 4 d'entre eux étaient âgés de 12 à 18 ans. Tous les patients inclus pesaient plus de 40 kg, à l'exception de 2. Le ratio femme/homme était de 0,74. Tous les patients avaient une tumeur avec une mutation IDH IDH1 R132 (98,8%) ou IDH2 R172 (1,2%). Le type de tumeur était un oligodendrogliome (41.9%) ou un astrocytome (58.1%). Le grade de la tumeur était de 2 pour tous les patients à part 2 (98.8%) pour lesquels le grade était de 3. Il n'y avait pas de prise de contraste pour 95.2% des patients (pour 8 patients (4.8%), une prise de contraste de la tumeur a été rapportée). Le délai médian depuis le diagnostic initial était de 16 mois.

Tous les patients ont bénéficié au moins d'une chirurgie parmi leurs traitements antérieurs. Aucun patient n'a reçu de radiothérapie ou de chimiothérapie en même temps que la chirurgie, ni de radiothérapie et/ou de chimiothérapie (N=167). Une résection totale (> 95 %) a été observée chez 21,0 % des patients, les autres patients ayant subi une résection sub-totale, partielle ou une biopsie. Le délai médian entre la dernière intervention chirurgicale (quel qu'en soit le type) et la demande d'instauration du vorasidenib était de 13,2 mois.

En ce qui concerne l'état clinique, une grande majorité d'entre eux (98,2% ; N=164) avaient un statut ECOG de 0 ou 1.

Concernant le statut de fertilité des patientes, 26.8% (n=19) des femmes étaient ménopausées, 71.8% (n=51) étaient considérées comme en capacité de procréer et 98% (n=50) ont eu test de grossesse. Toutes les femmes en capacité de procréer ou les hommes ayant une ou plusieurs partenaires en capacité de procréer, utilisaient une méthode contraceptive efficace.

Un patient présentait une comorbidité avec une légère insuffisance rénale. Aucun patient n'a présenté d'insuffisance hépatique. Parmi les patients inclus, 69,5 % (N=116) étaient traités par un antiépileptique au début du traitement par vorasidenib et 84,4 % (N=141) ont déclaré n'avoir subi aucune crise d'épilepsie au cours des 30 derniers jours lors de la visite d'initiation. Seuls 20,4 % (N=34) des patients inclus ont commencé le traitement par vorasidenib avant que l'AC ne soit protocolisé et ces 34 patients ont été traités par vorasidenib 40 mg/jour en une seule prise.

En ce qui concernant les critères d'éligibilité des 167 patients, les critères d'éligibilité suivants n'ont pas été remplis pour certains patients :

- Poids $\geq$ 40 kg pour 2 patients ;
- Tumeur de grade 2 pour 2 patients ;
- Gliome ne prenant pas majoritairement le contraste pour 8 patients ;
- Test de grossesse effectué pour les femmes en capacité de procréer pour 1 patiente.

Concernant les 101 patients exposés, 83,2 % (N=84) ont reçu un traitement concomitant au cours du suivi et la plupart des patients avaient des antiépileptiques (N=71 ; 84,5 %). 13 (12,9 %) ont subi une interruption de traitement au cours du suivi, et pour 11 d'entre eux (soit 84.6%) la raison était liée à un effet indésirable (2 interruptions ayant été enregistrées en doublon, AAC Vorasidenib

Résumé du Rapport de Synthèse n°1 version 2.0 – 10 JUILLET 2026 (mise à jour à partir de la version n°1 soumise le 10/06/2025)

seules 9 interruptions sont à décompter pour lesquelles 7 effets indésirables ont été reportés). 3 (3,0 %) ont subi une modification du régime posologique, toutes en raison de la survenue d'un effet indésirable. 10 (9,9 %) ont interrompu le traitement par vorasidenib. La principale raison de l'arrêt définitif était la progression de la maladie (70,0 % ; N=7). Aucun patient n'est décédé au cours du suivi.

Concernant les 101 patients exposés, 33,7 % (N=34) d'entre eux ont fait l'objet d'au moins une évaluation à l'aide de l'échelle RANO-LGG au cours du suivi. La meilleure réponse globale était une maladie stable (76,5 %) et l'ORR était de 8,8 %. Le temps médian jusqu'à l'arrêt du traitement ou le décès était de 9,5 mois (IC 95% : 7,6 ; non estimé) et la médiane de survie globale n'a pas été atteinte.

Sur la période du 11/07/2024 au 11/04/2025, l'analyse des données de sécurité n'a pas mis en évidence de nouveau risque important pour le vorasidenib.

Le risque identifié important reste l'hépatotoxicité. Six EI graves hépatiques inattendus ont été rapportés dans le cadre de cette AAC. Au vu de la gravité de ces EI et de leur caractère inattendu, une revue semble nécessaire afin de mieux caractériser l'hépatotoxicité associée au vorasidenib.

L'évaluation globale des bénéfices et des risques du Voranigo (vorasidenib) reste favorable sur la base des données de sécurité présentées dans ce rapport.

Information post soumission du rapport périodique de synthèse au 08/10/2025 :

Comme suite à la revue cumulative des données de sécurité disponibles au 05/08/2025, le signal « Lésion hépatique induite par une drogue ou un médicament » (« drug induced-liver injury ») a été confirmé pour le vorasidenib le 25/09/2025.

La section 4.8 de l'information de sécurité de référence pour vorasidenib en vigueur au moment de la rédaction du rapport périodique de synthèse (CCDS version 1 datant du 28/10/2024) va être mise à jour avec les termes préférés (PTs) du medDRA suivants : « Lésion hépatique induite par une drogue ou un médicament », « Hépatite auto-immune », « Hépatite aiguë », « Nécrose hépatique », « Bilirubine sanguine augmentée ».

Les sections correspondantes du RCP seront mises à jour dès approbation de la variation de type 2 (date prévisionnelle de soumission : Décembre 2025).

Le nouveau signal validé " Lésion hépatique induite par une drogue ou un médicament " ne modifie pas l'évaluation globale du rapport bénéfice-risque du vorasidenib qui reste favorable.