

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr IDHIFA®

Énasidénib (sous forme de mésylate d'énasidénib)

Comprimés de 50 mg, 100 mg pour administration orale

Antinéoplasique

*IDHIFA (énasidénib), indiqué pour le traitement de patients adultes atteints de leucémie myéloïde aiguë (LMA) en rechute ou réfractaire avec une mutation dans le gène de l'isocitrate déshydrogénase 2 (IDH2), bénéficie d'une autorisation de commercialisation avec conditions, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir de plus amples renseignements pour IDHIFA, veuillez consulter le site Web de Santé Canada sur les [avis de conformité avec conditions – médicaments](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/index-fra.php) : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/index-fra.php>.*

Celgene inc.  
6755, Mississauga Road  
Bureau 600  
Mississauga (Ontario)  
L5N 7Y2

Date d'approbation initiale :  
Le 05 février 2019

Date de révision :  
30 novembre 2020

© 2020 Celgene Corporation.

® IDHIFA est une marque déposée de Celgene Corporation utilisée sous licence par Celgene inc.

Sous licence de :  
Agius Pharmaceuticals,  
Cambridge, MA 02139

Numéro de contrôle de la présentation : 242218

**Ce produit a été approuvé en vertu de la politique sur les  
Avis de conformité avec conditions (AC-C)  
pour ses utilisations indiquées.**

**Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?**

Un AC-C est une autorisation de mise en marché décernée à un produit sur la base de données cliniques **prometteuses**, après l'évaluation de la présentation par Santé Canada.

Les produits autorisés conformément à la politique sur les AC-C de Santé Canada sont indiqués pour le traitement, la prévention ou le diagnostic d'une maladie grave, mettant la vie en danger ou sévèrement débilite. Ils ont démontré un bénéfice prometteur, sont de grande qualité et affichent un profil d'innocuité acceptable, sur la base d'une évaluation des risques et des bénéfices correspondants. En outre, ils répondent à un besoin médical important non satisfait au Canada ou ils ont donné la preuve qu'ils affichaient un profil de risques et de bénéfices sensiblement amélioré par rapport à celui des médicaments existants. Santé Canada a donc décidé de mettre ce produit à la disposition des patients, à la condition que les fabricants entreprennent des essais cliniques supplémentaires pour vérifier les bénéfices escomptés dans les délais convenus.

**En quoi cette monographie de produit diffère-t-elle des autres?**

La monographie de produit suivante contient des encadrés au début de chacune de ses principales sections qui précisent en termes clairs le caractère de l'autorisation de mise en marché dont il bénéficie. Les sections pour lesquelles l'AC-C revêt une importance particulière sont identifiées par le symbole AC-C dans la marge gauche. La liste non exhaustive de ces sections est la suivante :

- Indications;
- Mode d'action et pharmacologie clinique;
- Mises en garde et précautions;
- Effets indésirables;
- Posologie et administration;
- Essais cliniques.

**Déclaration des effets indésirables des médicaments et reformulation de la monographie de produit**

Les professionnels de la santé sont invités à déclarer tous les effets indésirables associés à l'utilisation normale de tous les produits au Programme Canada Vigilance de Santé Canada au 1 866 234-2345. La monographie du produit sera reformulée si de nouvelles préoccupations graves liées à l'innocuité du produit venaient à survenir ou lorsque le fabricant fournira les données nécessaires à l'appui du bénéfice escompté du produit. Ce n'est qu'à partir de ce moment-là et conformément à la politique sur les avis de conformité avec conditions, que les conditions associées avec l'approbation du produit seront retirées de l'AC par Santé Canada.

## MODIFICATIONS MAJEURES ET RÉCENTES AUX ÉTIQUETTES

- Mises en garde et précautions importantes (3.0) 02/2020
- Mises en garde et précautions, Appareil respiratoire, Syndrome de différenciation (7.0) 02/2020

## TABLE DES MATIÈRES

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>5</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>5</b>
1.1 Enfants.....	5
1.2 Personnes âgées .....	5
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>5</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».....</b>	<b>6</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>6</b>
4.1 Dose recommandée et modification posologique.....	6
4.2 Administration .....	7
4.3 Dose oubliée .....	7
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>8</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....</b>	<b>8</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>8</b>
7.1 Populations particulières .....	10
7.1.1 Femmes enceintes .....	10
7.1.2 Allaitement.....	11
7.1.3 Enfants .....	11
7.1.4 Personnes âgées.....	11
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>11</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	11
8.2 Effets indésirables observés lors des essais cliniques.....	12
8.3 Effets indésirables peu courants (non fréquents) observés lors des essais cliniques .....	14
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : analyses hématologiques, chimie clinique et autres données quantitatives.....	15
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>	<b>16</b>
9.1 Aperçu .....	16
9.2 Interactions médicament-médicament .....	16
9.3 Interactions médicament-aliment.....	18
9.4 Interactions médicament-plante médicinale.....	18
9.5 Interactions médicament-épreuve de laboratoire.....	18
<b>10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>18</b>
10.1 Mode d'action .....	18

10.2	Pharmacodynamique .....	19
10.3	Pharmacocinétique .....	19
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....</b>	<b>21</b>
	<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>22</b>
<b>12</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>22</b>
<b>13</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>23</b>
13.1	Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude .....	23
13.2	Résultats de l'étude .....	24
<b>14</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>27</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT .....</b>	<b>30</b>

*IDHIFA (énasidénib), indiqué pour le traitement de patients adultes atteints de leucémie myéloïde aiguë (LMA) en rechute ou réfractaire avec une mutation dans le gène de l'isocitrate déshydrogénase 2 (IDH2), bénéficie d'une autorisation de commercialisation avec conditions, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir de plus amples renseignements pour IDHIFA, veuillez consulter le site Web de Santé Canada sur les [avis de conformité avec conditions – médicaments](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/index-fra.php) : <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/index-fra.php>.*

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### AC-C 1 INDICATIONS

IDHIFA® (comprimés d'énasidénib) est indiqué pour :

- le traitement de patients adultes atteints de leucémie myéloïde aiguë (LMA) en rechute ou réfractaire avec une mutation dans le gène de l'isocitrate déshydrogénase 2 (IDH2).

Le traitement par IDHIFA doit être instauré après confirmation de l'existence d'une mutation de l'IDH2 au moyen d'un test validé.

#### 1.1 Enfants

**Enfants (< 18 ans) :** Santé Canada ne dispose pas de données; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé l'utilisation pédiatrique.

#### 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Aucune modification posologique en fonction de l'âge n'est nécessaire pour IDHIFA. Aucune différence globale quant à l'innocuité et à l'efficacité n'a été observée entre les patients de ≥ 65 ans et les patients plus jeunes, d'âge < 65 ans.

### AC-C 2 CONTRE-INDICATIONS

IDHIFA est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

### 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

#### Mises en garde et précautions importantes

Des patients traités par IDHIFA ont éprouvé des symptômes du syndrome de différenciation, qui peut être fatal s'il n'est pas traité. Les symptômes peuvent comprendre : fièvre inexplicquée, dyspnée, détresse respiratoire aiguë se manifestant par la dyspnée et/ou l'hypoxie avec un besoin d'oxygène d'appoint, infiltrations pulmonaires, épanchements pleuraux ou péricardiques, prise de poids rapide ou œdème périphérique, lymphadénopathie, douleur osseuse et dysfonctionnement hépatique, rénal ou multiviscéral. Le syndrome de différenciation a été observé dans un délai aussi bref qu'un jour et jusqu'à 5 mois après l'instauration du traitement par IDHIFA. Si l'on soupçonne un syndrome de différenciation, il faut instaurer une corticothérapie et une surveillance hémodynamique jusqu'à la résolution des symptômes. Il est recommandé d'hospitaliser les patients présentant des manifestations pulmonaires et/ou rénales, aux fins d'observation et de surveillance étroites (voir Error! Reference source not found. et Error! Reference source not found.).

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Dose recommandée et modification posologique

La dose recommandée d'IDHIFA est de 100 mg en administration orale une fois par jour avec ou sans nourriture jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à une toxicité inacceptable (voir **Interactions médicament-aliments**). Il est recommandé de traiter les patients pendant au moins six mois pour permettre à une réponse clinique de se développer.

Santé Canada n'a pas autorisé l'utilisation dans la population pédiatrique (voir **INDICATIONS**).

Aucune modification posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées ( $\geq 65$  ans) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**).

Aucune modification posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (ClCr  $> 30$  mL/min) (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques**).

Les instructions pour les interruptions et réductions de la dose d'IDHIFA sont résumées dans le Tableau 1 ci-dessous.

**Tableau 1 : Instructions pour les modifications de la dose en raison d'une toxicité**

<b>Effet indésirable</b>	<b>Mesures recommandées</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Syndrome de différenciation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si un syndrome de différenciation est soupçonné, administrer des corticostéroïdes à action générale et instaurer une surveillance hémodynamique (voir <b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités</b>).</li> <li>• Interrompre IDHIFA en cas de symptômes pulmonaires graves nécessitant une intubation ou une ventilation artificielle, et/ou si un dysfonctionnement rénal persiste pendant plus de 48 heures après le début de la corticothérapie.</li> <li>• Reprendre le traitement par IDHIFA quand les signes et symptômes s'améliorent jusqu'au grade 2* ou se dissipent.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucocytose non infectieuse (nombre de globules blancs [leucocytes] supérieure à <math>30 \times 10^9/l</math>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Instaurer un traitement par l'hydroxyurée, en suivant les modalités habituelles de l'établissement.</li> <li>• Interrompre IDHIFA si la leucocytose ne s'améliore pas avec l'hydroxyurée, puis reprendre le traitement par IDHIFA à 100 mg par jour quand la numération leucocytaire est inférieure à <math>30 \times 10^9/l</math>.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Élévation de la bilirubine supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) persistant pendant <math>\geq 2</math> semaines sans élévation des transaminases ou autres troubles hépatiques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réduire la dose d'IDHIFA à 50 mg par jour.</li> <li>• Reprendre le traitement par IDHIFA à 100 mg par jour si l'élévation de la bilirubine se résout à moins de 2 x LSN.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Autre toxicité de grade 3* ou supérieur considérée comme étant liée au traitement, y compris le syndrome de lyse tumorale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompre IDHIFA jusqu'à ce que la toxicité se résolve au grade 2* ou inférieur.</li> <li>• Reprendre le traitement par IDHIFA à 50 mg par jour; il est possible de l'augmenter jusqu'à 100 mg par jour si les toxicités se résolvent jusqu'au grade 1* ou inférieur.</li> <li>• Si une toxicité de grade 3* ou supérieur réapparaît, arrêter le traitement par IDHIFA.</li> </ul>

\*Grade 1 correspond à une toxicité légère, grade 2 modérée, grade 3 grave et grade 4 potentiellement mortelle.

## 4.2 Administration

Les comprimés d'IDHIFA doivent être administrés par voie orale environ à la même heure chaque jour. Ne pas écraser ni séparer le comprimé, mais l'avaler entier avec de l'eau.

## 4.3 Dose oubliée

Si une dose d'IDHIFA est vomie, oubliée ou qu'elle n'est pas prise à l'heure habituelle, il faut administrer la dose dès que possible le même jour et revenir à l'horaire normal le lendemain. Les patients ne doivent pas prendre deux doses le même jour.

## 5 SURDOSAGE

En cas de surdosage, il faut surveiller les réactions indésirables chez les patients et fournir les soins de soutien appropriés. On ignore si l'énasidénib s'élimine par dialyse.

Pour traiter un surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou le service d'urgence d'un hôpital.

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 – Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement.

Voie d'administration	Forme posologique/ Concentration/ Composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé de 50 mg et de 100 mg d'énasidénib (sous forme de mésylate d'énasidénib)	silice sublimée, hydroxypropylcellulose, acétate-succinate d'hypromellose, oxyde de fer jaune, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, alcool polyvinylique, laurylsulfate sodique, glycolate d'amidon sodique, talc et dioxyde de titane

Les comprimés de 50 mg sont de forme ovale et de couleur jaune pâle à jaune. Il est gravé « ENA » d'un côté et « 50 » de l'autre.

Les comprimés de 100 mg sont en forme de capsule et sont de couleur jaune pâle à jaune. Il est gravé « ENA » d'un côté et « 100 » de l'autre.

Les comprimés d'IDHIFA sont offerts en bouteilles de 30 unités.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter l'encadré Mises en garde et précautions importantes au début de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

### Troubles du sang et du système lymphatique

#### Leucocytose non infectieuse

IDHIFA peut induire une prolifération myéloïde conduisant à une augmentation rapide du nombre de leucocytes sans signe d'infection ni signe clinique du syndrome de différenciation (voir Error! Reference source not found., **Appareil respiratoire, Syndrome de différenciation**). Au cours de l'essai clinique de phases 1/2 regroupées, des effets indésirables apparus sous traitement (EIAST) de leucocytose non infectieuse ont été signalés chez 13,6 % des patients et 6,5 % des signalements étaient graves. La majorité des cas sont survenus durant les trois premiers mois du traitement. La leucocytose non infectieuse a mené à une interruption du traitement chez 1,9 % des patients et le traitement a été abandonné chez 0,9 % des patients (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire**).

### Troubles du métabolisme et de la nutrition



### Syndrome de lyse tumorale

Une augmentation du taux d'acide urique associée à un déséquilibre des électrolytes, pouvant évoquer les signes et symptômes du syndrome de lyse tumorale (SLT) a été observée. Des EIAST de SLT ont été signalés chez 6,1 % des patients de l'essai clinique de phases 1/2 regroupées et 4,7 % des cas signalés étaient graves. Le SLT est survenu habituellement durant les trois premiers mois du traitement. Le SLT a mené à l'abandon du traitement chez 0,9 % des patients (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire**).

### **Appareil respiratoire**

#### Syndrome de différenciation

Dans l'essai clinique de phases 1/2 regroupées, 13,1 % des patients traités par IDHIFA ont présenté un EIAST de syndrome de différenciation, lequel peut mettre la vie en danger ou conduire au décès s'il n'est pas traité. 7,5 % des patients ont subi un syndrome de différenciation signalé comme étant grave. De plus, on a signalé en dehors des essais cliniques des cas de syndrome de différenciation ayant eu une issue fatale en lien avec un retard dans l'identification de la maladie ou un retard dans l'instauration du traitement. Le syndrome de différenciation est associé à une prolifération rapide et une différenciation des cellules myéloïdes. Bien qu'il n'existe pas de test diagnostique du syndrome de différenciation, les symptômes rapportés par plus de 50 % des patients comportaient une détresse respiratoire aiguë se manifestant par une dyspnée et/ou une hypoxie accompagnée d'un besoin d'oxygène d'appoint, une fièvre inexplicée, des infiltrations pulmonaires et une insuffisance rénale. Les symptômes moins courants peuvent comprendre un épanchement pleural, une lymphadénopathie, des douleurs osseuses, un œdème périphérique avec prise de poids rapide et un épanchement péricardique. Une élévation de l'ALAT ou de l'ASAT a été observée.

Le syndrome de différenciation a été observé avec et sans hyperleucocytose concomitante, dans un délai aussi bref qu'un jour et jusqu'à 5 mois après l'instauration du traitement par IDHIFA.

Si l'on soupçonne un syndrome de différenciation, il faut commencer une corticothérapie orale ou intraveineuse (p. ex., 10 mg de dexaméthasone toutes les 12 heures) et une surveillance hémodynamique jusqu'à une amélioration. Réduire la dose de corticostéroïdes seulement après la résolution des symptômes. Les symptômes du syndrome de différenciation peuvent réapparaître si la corticothérapie est interrompue prématurément. En cas de symptômes pulmonaires graves nécessitant une intubation ou une ventilation artificielle, et/ou si un dysfonctionnement rénal persiste pendant plus de 48 heures après le début de la corticothérapie, il faut interrompre le traitement par IDHIFA jusqu'à ce que les signes et symptômes ne soient plus graves (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Il est recommandé d'hospitaliser les patients présentant des manifestations pulmonaires et/ou rénales, aux fins d'observation et de surveillance étroites.

Les prescripteurs doivent informer les patients du risque de syndrome de différenciation. Les patients trouveront une carte de patient ainsi qu'une carte pour portefeuille supplémentaire dans l'emballage d'IDHIFA. Les symptômes du syndrome de différenciation figurent sur les cartes et on y trouve une section présentant les coordonnées du médecin ou de l'hôpital/du centre. Cette

carte doit être utilisée quand on observe un ou plusieurs symptômes du syndrome de différenciation. Les prescripteurs doivent encourager les patients à garder leur carte de patient sur eux et à donner la carte supplémentaire à un aidant. Le patient ou l'aidant doit présenter cette carte à tous les nouveaux professionnels de la santé traitant le patient.

### **Conduire un véhicule et utiliser une machine**

Aucune étude sur la capacité à conduire et à utiliser des machines n'a été réalisée. Il est improbable qu'IDHIFA affecte la capacité à conduire ou à utiliser une machine. Comme avec n'importe quel nouveau médicament, il convient de recommander aux patients d'être prudents en conduisant un véhicule ou en utilisant une machine potentiellement dangereuse jusqu'à ce qu'ils sachent comment IDHIFA les affecte.

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

Il faut réaliser une formule sanguine complète, y compris une numération différentielle, et les tests de biochimie pour dépister une leucocytose et un syndrome de lyse tumorale avant de commencer le traitement par IDHIFA et surveiller ces paramètres au moins toutes les deux semaines pendant au moins les trois premiers mois du traitement. Prendre en charge les anomalies rapidement, s'il y a lieu (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Surveiller la fonction hépatique au départ et à intervalles réguliers pour détecter des changements du taux de bilirubine. Réduire la dose d'IDHIFA en cas d'élévation de la bilirubine supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale persistant pendant  $\geq 2$  semaines sans élévation des transaminases ou autres troubles hépatiques (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

### **Santé sexuelle**

#### ***Fertilité***

Aucune étude de toxicologie reproductive chez l'animal n'a été menée afin d'évaluer l'effet de l'énasidénib sur la fertilité. Toutefois, des études de toxicité orale à doses répétées chez le rat ont révélé des changements histopathologiques liés à la dose dans les testicules, l'épididyme et/ou l'ovaire, suggérant un potentiel d'effets associés à l'énasidénib sur la fertilité masculine et féminine (voir **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicité pour la reproduction**).

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

Aucune étude adéquate et bien contrôlée portant sur IDHIFA n'a été menée chez les femmes enceintes. Selon des études de toxicité chez l'embryon ou le fœtus menées sur des animaux, IDHIFA peut être néfaste pour l'embryon ou le fœtus quand il est administré à une femme enceinte. L'administration orale d'énasidénib à des rates et à des lapines gravides pendant l'organogenèse a été associée à une mortalité embryofœtale (perte post-implantation ou avortement) et à des altérations de la croissance (diminution du poids moyen du fœtus et/ou variation squelettique des sternèbres non ossifiées) à partir de 0,1 fois l'exposition clinique à

l'état d'équilibre en se basant sur l'ASC à la dose recommandée pour l'humain de 100 mg une fois par jour. Aussi bien chez le rat que chez le lapin, l'énasidénib et son métabolite, AGI-16903, ont été détectés dans le plasma fœtal, indiquant un transfert à travers la barrière placentaire (voir **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**). IDHIFA ne doit pas être utilisé durant la grossesse à moins que les bienfaits escomptés pour la mère l'emportent sur les risques pour le fœtus. Si une patiente ou la partenaire d'un patient tombe enceinte pendant le traitement par IDHIFA, il faut informer celle-ci du risque potentiel pour le fœtus.

Il est recommandé aux femmes en âge de procréer d'utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement par IDHIFA et pendant huit semaines après la dernière dose d'IDHIFA. Il est recommandé aux hommes ayant des partenaires féminines en âge de procréer d'utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement par IDHIFA et pendant huit semaines après la dernière dose d'IDHIFA. IDHIFA peut nuire à l'efficacité des contraceptifs hormonaux combinés (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Un test de grossesse doit être obtenu chez les femmes en âge de procréer avant de commencer le traitement par IDHIFA. Discuter avec le patient de la méthode contraceptive qui lui convient le mieux.

### 7.1.2 Allaitement

On ignore si l'énasidénib ou ses métabolites sont excrétés dans le lait humain. Comme beaucoup de petites molécules thérapeutiques sont excrétées dans le lait humain et compte tenu du potentiel de réactions indésirables chez les nourrissons allaités à cause de l'énasidénib, il faut recommander aux femmes de ne pas allaiter pendant le traitement par l'énasidénib et pendant huit semaines après la dernière dose.

### 7.1.3 Enfants

**Enfants (< 18 ans)** : Santé Canada ne dispose pas de données; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé l'utilisation pédiatrique.

### 7.1.4 Personnes âgées

**Personnes âgées (≥ 65 ans)** : Les données d'études cliniques portent à croire que l'utilisation de ce médicament chez les personnes âgées n'est associée à aucune différence d'innocuité ou d'efficacité. Aucune modification posologique en fonction de l'âge n'est nécessaire pour IDHIFA (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

AC-C

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

L'évaluation de l'innocuité d'IDHIFA en monothérapie repose sur les données regroupées de phase 1/2 provenant de l'étude clinique AG221-C-001. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 15 %) évalués comme étant liés au traitement par le chercheur étaient la nausée, les vomissements, la diarrhée, l'élévation du taux de bilirubine et une diminution de l'appétit. (Tableau 3). Les effets indésirables graves les plus fréquents du traitement par IDHIFA étaient

le syndrome de différenciation (7,5 %), la neutropénie fébrile (4,2 %), la leucocytose (3,7 %), la nausée (3,3 %), la dyspnée (2,8 %), une diminution de l'appétit (1,9 %), la pyrexie (1,9 %) et les vomissements (1,9 %).

Des interruptions du traitement dues à des effets indésirables d'IDHIFA ont été nécessaires pour 20,6 % des patients. Les effets indésirables les plus fréquents conduisant à une interruption du traitement étaient le syndrome de différenciation (3,7 %), la dyspnée (1,4 %), la fatigue (1,4 %) et la leucocytose (1,4 %). Des réductions de la dose dues à des effets indésirables d'IDHIFA ont été nécessaires pour 4,2 % des patients, le plus souvent pour une neuropathie sensorielle périphérique (1,4 %). Des abandons dus à des effets indésirables ont été nécessaires pour 4,2 % des patients.

#### Taux élevé de bilirubine

IDHIFA peut interférer avec le métabolisme de la bilirubine en inhibant UGT1A1 (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). IDHIFA a causé une élévation liée à la dose du taux de bilirubine dès la première mesure effectuée au cours du traitement, et cette élévation s'était stabilisée à la fin du premier mois de traitement. L'élévation du taux de bilirubine a conduit à une réduction de la dose chez 0,5 % des patients (1/214) et à une interruption du traitement chez 4,2 % des patients (9/214) (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Les patients atteints d'un déficit congénital en UGT1A1 (le syndrome de Gilbert) ayant reçu IDHIFA ont présenté une augmentation plus rapide des taux de bilirubine que les patients ne portant pas cette mutation, et ils ont présenté plus fréquemment une élévation du taux de bilirubine > 3 x LSN. Une modification posologique initiale n'est pas recommandée pour les patients atteints du syndrome de Gilbert. La dose peut être réduite si les taux de bilirubine sont plus élevés.

#### Troubles gastro-intestinaux

Les effets indésirables tels que la nausée, la diarrhée, les vomissements et d'autres effets tels que la dysgueusie et une diminution de l'appétit étaient généralement de gravité légère à modérée, n'ont pas conduit à un arrêt du traitement et n'ont nécessité que rarement une réduction de la dose ou une interruption du traitement. Ces effets n'étaient pas liés à la dose, sont généralement survenus pendant le premier mois de traitement et se sont souvent dissipés avec la poursuite du traitement.

## **8.2 Effets indésirables observés lors des essais cliniques**

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'estimation des taux.

L'évaluation de l'innocuité d'IDHIFA en monothérapie repose sur les données regroupées de phase 1/2 provenant de l'étude clinique AG221-C-001, dans laquelle 214 patients atteints de LMA en rechute ou réfractaire avec une mutation dans le gène IDH2 ont été répartis pour recevoir 100 mg quotidiennement. La dose de certains patients a été augmentée à 200 mg par jour. La durée médiane du traitement par IDHIFA était de 4,6 mois (intervalle : 0,3 à 34,1).

**Tableau 3 – Résumé de tous les effets indésirables signalés chez  $\geq 10\%$  et des effets indésirables de grade 3-4 signalés chez  $\geq 1\%$  des patients atteints de LMA en rechute ou réfractaire traités par IDHIFA, tirés de l'étude de phase 1/2 AG221-C-001, évalués par le chercheur comme étant en lien avec le traitement**

Système ou appareil de l'organisme Effet indésirable	IDHIFA 100 mg N = 214 (%)	
	Tous les grades	Grade 3-4
<b>Troubles du sang et du système lymphatique</b>	<b>47 (22,0)</b>	<b>27 (12,6)</b>
Anémie	14 (6,5)	12 (5,6)
Neutropénie fébrile	9 (4,2)	8 (3,7)
Leucocytose	16 (7,5)	4 (1,9)
Thrombocytopénie	7 (3,3)	7 (3,3)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	<b>96 (44,9)</b>	<b>10 (4,7)</b>
diarrhée;	33 (15,4)	2 (0,9)
nausées;	59 (27,6)	5 (2,3)
vomissements;	37 (17,3)	2 (0,9)
<b>Troubles généraux et anomalies au point d'administration</b>	<b>57 (26,6)</b>	<b>5 (2,3)</b>
fatigue;	31 (14,5)	2 (0,9)
<b>Troubles hépatobiliaires</b>	<b>22 (10,3)</b>	<b>6 (2,8)</b>
Hyperbilirubinémie	16 (7,5)	4 (1,9)
<b>Investigations</b>	<b>95 (44,4)</b>	<b>28 (13,1)</b>
Élévation de l'alanine aminotransférase	15 (7,0)	4 (1,9)
Augmentation de la bilirubine sanguine	57 (26,6)	11 (5,1)
Diminution du nombre de neutrophiles	5 (2,3)	3 (1,4)
Diminution du nombre de plaquettes	6 (2,8)	5 (2,3)

<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	<b>64 (29,9)</b>	<b>13 (6,1)</b>
diminution de l'appétit;	41 (19,2)	4 (1,9)
Hyperuricémie	12 (5,6)	3 (1,4)
Syndrome de lyse tumorale	5 (2,3)	4 (1,9)
<b>Troubles du système nerveux</b>	<b>41 (19,2)</b>	<b>1 (0,5)</b>
Dysgueusie	22 (10,3)	0
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>	<b>50 (23,4)</b>	<b>27 (12,6)</b>
Syndrome de différenciation	27 (12,6)	14 (6,5)
Dyspnée	20 (9,3)	9 (4,2)
Hypoxie	3 (1,4)	3 (1,4)
Œdème pulmonaire	4 (1,9)	3 (1,4)

### 8.3 Effets indésirables peu courants (non fréquents) observés lors des essais cliniques

Les réactions indésirables au médicament, d'après l'évaluation du chercheur, qui surviennent chez 1 à < 10 % des patients traités par IDHIFA, qui sont signalées chez au moins deux patients recevant IDHIFA et qui ne sont pas décrites ailleurs, sont les suivantes :

**Troubles du sang et du système lymphatique** : coagulation intravasculaire disséminée

**Troubles cardiaques** : insuffisance cardiaque, tachycardie

**Troubles gastro-intestinaux** : distension abdominale, douleur abdominale, douleur abdominale haute, constipation, sécheresse buccale, dyspepsie, gastrite, reflux gastro-œsophagien pathologique, stomatite

**Troubles généraux et anomalies au point d'administration** : asthénie, frissons, inflammation des muqueuses, œdème périphérique, douleur, pyrexie

**Troubles hépatobiliaires** : cholestase, jaunisse

**Infections et infestations** : septicémie

**Lésions, intoxications et complications liées aux procédures** : contusion, chute

**Investigations** : amylase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, phosphatase alcaline sanguine augmentée, créatinine sanguine augmentée, intervalle QT augmenté à

l'électrocardiogramme, gamma-glutamyltransférase augmentée, lipase augmentée, numération des neutrophiles diminuée, numération plaquettaire diminuée, poids diminué, poids augmenté, globules blancs diminués

**Troubles du métabolisme et de la nutrition** : déshydratation, hyperglycémie, hyperphosphatémie, hypertriglycéridémie, hypoglycémie, hypokaliémie, hypomagnésémie, hyponatrémie

**Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif** : arthralgie, douleur dorsale, douleur osseuse, myalgie

**Troubles du système nerveux** : étourdissements, céphalée, neuropathie périphérique, paresthésie

**Troubles psychiatriques** : insomnie

**Troubles du rein et des voies urinaires** : lésion rénale aiguë, insuffisance rénale

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** : toux, épistaxis, maladie pulmonaire interstitielle, troubles pulmonaires, épanchement pleural

**Troubles de la peau et du tissu sous-cutané** : alopecie, sécheresse cutanée, érythème, sueurs nocturnes, réaction de photosensibilité, trouble de la pigmentation, prurit, éruption cutanée, éruption maculo-papuleuse, lésion cutanée

#### 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : analyses hématologiques, chimie clinique et autres données quantitatives

Les variations des valeurs de laboratoire postérieures à l'état de référence sélectionnées chez les patients atteints de LMA en rechute ou réfractaire peuvent être consultées au tableau 4.

**Tableau 4 – Résultats de laboratoire anormaux nouvellement obtenus ou qui s'aggravent, tous grades confondus ( $\geq 20\%$ ) et de grade 3-4 ( $\geq 5\%$ ), signalés chez les patients atteints de LMA en rechute ou réfractaire, tirés de l'étude de phase 1/2 AG221-C-001**

Variation de l'épreuve de laboratoire	IDHIFA 100 mg N = 213*	
	Tous les grades (%)	Grade 3-4 (%)
Augmentation de la bilirubine totale	82,2	16,9
Diminution du taux de calcium	75,6	8,5
Diminution du taux de potassium	42,3	16,0
Diminution du taux de phosphore	28,4	8,1

---

\*Inclut les anomalies survenant jusqu'à 28 jours après la dernière dose d'IDHIFA, s'il s'agit d'un résultat nouveau ou s'étant aggravé d'au moins un grade par rapport à la référence, ou si la référence était inconnue. Le dénominateur est variable en fonction du paramètre pour lequel les données ont été recueillies (N = 213 sauf en ce qui concerne le phosphore, pour lequel N = 211)

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu

Des études in vitro suggèrent que le métabolisme de l'énasidénib est médié par de multiples enzymes du CYP et par de multiples UGT (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**).

### 9.3 Interactions médicament-médicament

#### **Effet d'IDHIFA sur les enzymes métabolisant les médicaments :**

Des études in vitro suggèrent que l'énasidénib inhibe l'activité de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, et UGT1A1. L'énasidénib induit le CYP2B6 et le CYP3A4.

Des études in vitro suggèrent que le métabolite AGI-16903 inhibe l'activité de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et CYP2D6.

#### **Effet d'IDHIFA sur les transporteurs des médicaments :**

Des études in vitro suggèrent que l'énasidénib inhibe P-gp, BCRP, OAT1, OATP1B1, OATP1B3, et OCT2, mais pas MRP2 ni OAT3.

Des études in vitro suggèrent que le métabolite AGI-16903 inhibe BCRP, OAT1, OAT3, OATP1B1 et OCT2, mais pas P-gp, MRP2 ou OATP1B3.

Lorsqu'on commence ou que l'on interrompt un traitement par IDHIFA chez des patients sous traitement par d'autres médicaments qui sont des substrats des enzymes du CYP, de l'UGT1A1 (uridine diphosphate glucuronosyltransférase) ou des transporteurs et qui ont un index thérapeutique étroit, il est recommandé de surveiller l'effet attendu ou la concentration (le cas échéant) de l'autre médicament, et la dose individuelle peut être ajustée au besoin (voir Error! Reference source not found., **Pharmacocinétique**).

L'administration concomitante d'IDHIFA peut augmenter ou diminuer les concentrations des contraceptifs hormonaux combinés. On ignore à l'heure actuelle l'importance clinique de cette interaction médicamenteuse potentielle.

#### **Études sur les interactions médicamenteuses**

Dans le cadre d'une étude sur les interactions médicament-médicament menée auprès de patients atteints de LMA ou d'un SMD avec une mutation de l'IDH2, les effets de l'administration



concomitante d'IDHIFA à 100 mg (pendant 29 jours) et d'une dose unique d'autres produits (voir le Tableau 5) étaient :

- Substrats de l'OATP1B1, de l'OATP1B3 et de BCRP : l'ASC de la rosuvastatine est 3,5 fois plus importante avec l'administration concomitante d'IDHIFA et de rosuvastatine;
- Substrats de la P-gp : l'ASC de la digoxine est 1,2 fois plus importante avec l'administration concomitante d'IDHIFA et de digoxine.

**Tableau 5 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

Nom propre/ courant	Source des données probantes	CYP ou protéines de transport utilisant l'autre produit comme substrat	Rapport avec/sans énasidénib  Variation de l'ASC <sub>0-30</sub> de l'autre produit (IC à 95 %)	Rapport avec/sans énasidénib  Variation de l'ASC <sub>0-∞</sub> de l'autre produit (IC à 95 %)	Rapport avec/sans énasidénib  Variation de la C <sub>max</sub> de l'autre produit (IC à 95 %)	Commentaires cliniques
Dose unique de rosuvastatine à 10 mg	EC	OATP1B1, OATP1B3 et BCRP	3,5 (2,5; 4,9)	3,4 (2,6; 4,5)	4,7 (3,4; 6,4)	L'administration concomitante d'IDHIFA et des substrats OATP1B1, OATP1B3 et BCRP, p. ex. la rosuvastatine, peut augmenter la fréquence de survenue et la gravité des effets indésirables de ces substrats. La posologie des substrats OATP1B1, OATP1B3 et BCRP doit être ajustée selon les recommandations des monographies de produit respectives, selon ce qui est indiqué sur le plan clinique.
Dose unique de digoxine à 0,25 mg	EC	P-gp	1,2 (0,9; 1,6)	---	1,3 (0,8; 1,9)	L'administration concomitante d'IDHIFA et de substrats de la P-gp peut augmenter la fréquence de survenue et la gravité des effets indésirables de ces substrats. Les patients prenant IDHIFA avec des substrats de la P-gp avec des indices thérapeutiques étroits doivent ajuster la dose du substrat de la P-gp et être observés pour des

						signes cliniques de toxicité, comme recommandé dans les monographies de produit respectives.
--	--	--	--	--	--	--

ASC<sub>0-30</sub> = aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps de 0 à 30 heures après l'administration de la dose; ASC<sub>0-∞</sub> = aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps de 0 à l'infini après l'administration de la dose; C<sub>max</sub> = concentration maximale; IC = intervalle de confiance; EC = essai clinique

#### 9.4 Interactions médicament-aliment

L'impact de la nourriture sur l'administration d'IDHIFA en doses multiples (doses répétées) n'a pas été établi.

Les résultats d'une étude à dose unique portant sur l'effet de la nourriture indiquent que l'ingestion d'un repas à forte teneur en lipides produit une augmentation de 50 % de l'exposition (ASC) à l'énasidénib et de 63 % de la concentration maximale (C<sub>max</sub>) d'énasidénib par rapport à l'administration du médicament à jeun chez des sujets adultes sains (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**). Bien que les essais cliniques pivots et de soutien avec IDHIFA aient été menés à jeun, l'augmentation de l'exposition à l'énasidénib administré avec de la nourriture ne devrait pas avoir d'importance d'un point de vue clinique.

#### 9.5 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune étude en bonne et due forme sur les interactions médicament-plante médicinale n'a été effectuée.

#### 9.6 Interactions médicament-épreuve de laboratoire

Aucune interaction n'a été relevée.

### 10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

#### 10.1 Mode d'action

L'énasidénib est une petite molécule, inhibitrice de l'enzyme isocitrate déshydrogénase 2 (IDH2) mutée. Les mutations d'IDH2 confèrent un gain de fonction, en vertu duquel l'enzyme mutée catalyse la production du métabolite oncogène 2-hydroxyglutarate (2-HG). Le 2-HG induit un blocage de la différenciation cellulaire en inhibant l'activité des histones qui modifient la chromatine et des ADN-déméthylases. L'énasidénib cible les variants d'IDH2 mutés R140Q, R172S et R172K à des concentrations environ 40 fois moins élevées que celle de l'enzyme de type sauvage in vitro. L'inhibition de l'enzyme IDH2 mutée par l'énasidénib a fait baisser les taux de 2-HG et a induit une différenciation myéloïde in vitro et in vivo dans des modèles de xénogreffe humaine avec des cellules de LMA porteuses d'une mutation de l'IDH2.

Chez les patients atteints d'une LMA avec mutation de l'IDH2, l'énasidénib a réduit les taux sanguins de 2 HG, diminué le pourcentage de blastes dans la moelle osseuse et augmenté le pourcentage de cellules myéloïdes matures.

## 10.2 Pharmacodynamique

### Électrophysiologie cardiaque

Le potentiel d'allongement de l'intervalle QTc avec IDHIFA a été évalué dans une étude ouverte chez des patients atteints de tumeurs hématologiques avancées comportant une mutation de l'IDH2. D'après les valeurs de QTc obtenues avec une dose unique de 30 mg à 650 mg et avec des doses multiples de 100 mg par jour prises à jeun, on n'a pas observé de changement important en moyenne (> 20 ms) de l'intervalle QTc à la suite du traitement par IDHIFA.

Les résultats d'une étude pharmacologique in vivo sur l'innocuité menée chez des chiens à qui on a donné une dose unique de 75 à 300 mg/kg par voie orale ont montré une augmentation de la fréquence cardiaque dépendante de la dose avec une élévation persistant pendant 24 heures après l'administration. La durée des intervalles PR et QT était réduite pendant les cinq premières heures après l'administration de la dose avec une augmentation de la fréquence cardiaque liée au traitement. On a noté que l'intervalle QT corrigé avec la formule de Van der Water (durée de l'intervalle QT corrigée en fonction des changements de fréquence cardiaque) a commencé à s'allonger environ 12 heures après l'administration de la dose et a continué de s'allonger pendant jusqu'à 24 heures après l'administration.

## 10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique d'IDHIFA a été étudiée chez des patients atteints de tumeurs hématologiques avancées comportant une mutation de l'IDH2.

**Tableau 6 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques d'IDHIFA chez des patients atteints de tumeurs hématologiques avancées comportant une mutation de l'IDH2 après l'administration de doses multiples**

	<sup>a</sup> C <sub>max</sub>	<sup>a</sup> T <sub>max</sub>	<sup>b</sup> t <sub>1/2</sub>	<sup>a</sup> AUC <sub>0-24</sub>	<sup>b</sup> CL/F	<sup>b</sup> V/F
<b>Dose multiple de 100 mg chez les patients</b>	11,6 µg/mL	2,15 h	190 h	258,506 µg *h/mL	0,70 l/h	192 l

La valeur moyenne est présentée pour tous les paramètres à l'exception de T<sub>max</sub> pour lequel c'est la médiane qui est présentée.

Signalé pendant la phase 2 de l'étude AG221-C-001

<sup>b</sup>Selon la pharmacocinétique de population

**Absorption :** Le pic de concentration plasmatique (C<sub>max</sub>) était de 1,4 µg/mL (coefficient de variation en % [CV %] : 43,3) après une dose unique de 100 mg, et de 11,6 µg/mL (CV % : 40,3) à l'état d'équilibre pour 100 mg par jour chez les patients atteints de tumeurs hématologiques avancées. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre ont été atteintes dans un délai de 29 jours lors d'une administration unquotidienne. L'accumulation est environ 9 à 11 fois plus forte lors d'une administration unquotidienne.

L'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps (ASC) de l'énasidénib a

augmenté, d'une manière approximativement proportionnelle à la dose, de 50 mg (0,5 fois la dose recommandée approuvée) à 450 mg (4,5 fois la dose recommandée approuvée) en dose unique quotidienne chez les patients atteints de tumeurs hématologiques avancées, mais a augmenté de façon moins que proportionnelle à la dose après l'administration de plusieurs doses à l'état d'équilibre.

La biodisponibilité absolue après une dose orale de 100 mg d'énasidénib est d'environ 57 %. Après une dose orale unique, le délai médian jusqu'à la  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) est de 4 heures et de 2,15 heures à l'état d'équilibre chez les patients atteints de tumeurs hématologiques avancées.

**Effet de la nourriture** : Les résultats de l'étude à dose unique portant sur l'effet de la nourriture (AG221-C-002) ont montré que l'ingestion d'un repas à forte teneur en lipides et hautement calorique entraîne une augmentation d'environ 50 % du degré d'absorption (ASC) de l'énasidénib et d'environ 63 % de la vitesse d'absorption ( $C_{max}$ ) de l'énasidénib par rapport aux observations lorsque le médicament est administré à des sujets adultes sains à jeun.

**Distribution** : Le volume de distribution ( $V_d$ ) moyen de l'énasidénib est de 55,8 L (CV % : 29) selon une étude à dose unique chez des sujets sains. Le volume de distribution apparent estimé chez des patients atteints de tumeurs hématologiques avancées selon une analyse de pharmacocinétique de population est de 192 L. La liaison aux protéines plasmatiques humaines de l'énasidénib est de 98,5 % et celle de son métabolite AGI-16903 est de 96,6 %, *in vitro*.

**Métabolisme** : L'énasidénib représentait 89 % de la radioactivité en circulation et l'AGI-16903, son métabolite N-désalkylé, représentait 10 % de la radioactivité en circulation.

Des études *in vitro* suggèrent que le métabolisme de l'énasidénib est médié par de multiples enzymes du CYP (p. ex., CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4) et de multiples UGT (p. ex., UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A9, UGT2B7 et UGT2B15). Le métabolisme ultérieur du métabolite AGI-16903 est médié par de multiples enzymes (p. ex., CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3 et UGT1A9).

**Élimination** : L'énasidénib a une demi-vie terminale de 190 heures chez les patients atteints de tumeurs hématologiques avancées, tandis que sa clairance corporelle totale moyenne (CL/F) est de 0,70 L/heure (CV % : 62,5) selon les résultats de l'analyse de pharmacocinétique de population.

La dose d'énasidénib excrétée se trouve à 89 % dans les selles et à 11 % dans l'urine. L'énasidénib inchangé constitue 34 % du médicament radiomarqué excrété dans les selles et 0,4 % de celui dans l'urine.

### Populations et situations particulières

Les effets de l'insuffisance hépatique et rénale, du sexe, de l'âge ou de la race sur la pharmacocinétique de l'énasidénib n'ont pas fait l'objet d'études formelles. Aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'énasidénib n'a été observé pour les covariables suivantes dans l'analyse de pharmacocinétique de population : sexe, âge (19 à 100 ans), race (blanc, noir ou asiatique), légère insuffisance hépatique (définie comme un taux de bilirubine totale  $\leq$  la limite supérieure de la normale [LSN] et d'aspartate transaminase [ASAT]  $>$  LSN ou comme un taux de bilirubine totale compris entre 1 et 1,5 fois la LSN quelle

que soit la valeur du taux d'ASAT), et insuffisance rénale (définie comme une clairance de la créatinine  $\geq 30$  mL/min selon la formule de Cockcroft-Gault).

**Enfants** : On ne dispose d'aucune donnée sur l'administration d'IDHIFA à des enfants ou des adolescents (< 18 ans).

**Gériatrie** : Les analyses de pharmacocinétique de population réalisées avec les données provenant de 395 patients (âge médian 65 ans, intervalle de 19 à 100 ans) n'ont relevé aucune relation apparente entre l'âge et l'exposition à l'énasidénib.

**Insuffisance hépatique** : Aucune étude dédiée n'a été menée avec IDHIFA chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique.

**Insuffisance rénale** : Les analyses de pharmacocinétique de population chez des patients atteints de tumeurs hématologiques avancées incluant des patients ayant une fonction rénale normale (N = 134) ou présentant une insuffisance rénale légère (N = 123) ou modérée (N = 71) n'ont pas trouvé de relation apparente entre l'exposition à l'énasidénib et la fonction rénale ou les taux de créatinine sérique. On ne dispose d'aucune donnée chez des patients atteints d'insuffisance rénale grave (ClCr < 30 mL/min), de tels patients ayant été exclus des études cliniques.

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver à température ambiante (entre 15 et 25 °C). Garder le flacon hermétiquement fermé. Conserver le produit dans son emballage d'origine pour le protéger de l'humidité.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

*IDHIFA (énasidénib), indiqué pour le traitement de patients adultes atteints de leucémie myéloïde aiguë (LMA) en rechute ou réfractaire avec une mutation dans le gène de l'isocitrate déshydrogénase 2 (IDH2), bénéficie d'une autorisation de commercialisation avec conditions, en attendant les résultats d'études permettant d'attester son bénéfice clinique. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir de plus amples renseignements pour IDHIFA, veuillez consulter le site Web de Santé Canada sur les [avis de conformité avec conditions – médicaments](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/index-fra.php): <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/index-fra.php>.*

### 12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom usuel : mésylate d'énasidénib

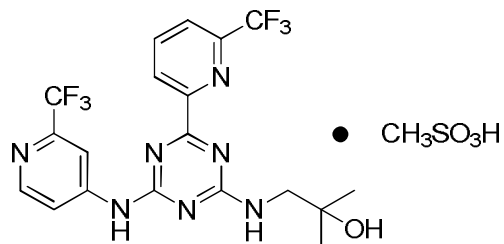
Nom chimique : 2-méthyl-1-((4-(6-(trifluorométhyl)pyridine-2-yl)-6-((2-(trifluorométhyl)pyridine-4-yl)amino)-1,3,5-triazine-2-yl)amino)propane-2-ol méthanesulfonate (1:1)

ou

2-Propanol, 2-méthyl-1-[[4-[6-(trifluorométhyl)-2-pyridinyl]-6-[[2-(trifluorométhyl)-4-pyridinyl]amino]-1,3,5-triazine-2-yl]amino]-, méthanesulfonate (1:1)

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{19}H_{17}F_6N_7O \cdot CH_3SO_3H$  ( $C_{20}H_{21}F_6N_7O_4S$ ), 569,48 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : La substance pharmaceutique est une poudre blanche à blanc cassé. La substance pharmaceutique est pratiquement insoluble (solubilité  $\leq 74 \mu\text{g/mL}$ ) dans des solutions aqueuses dont le pH est compris dans un intervalle physiologique (pH de 1,2 à 7,4). La valeur pKa est de 2,22. Le point de fusion est de 216 °C.

## 13 ESSAIS CLINIQUES

### 13.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

L'efficacité d'IDHIFA dans le traitement des patients atteints de LMA en rechute ou réfractaire présentant une mutation de l'IDH2 a été évaluée à partir de la phase 2 de l'étude AG221-C-001. Cette étude de phase 2 est un essai clinique ouvert, à groupe unique, international et multicentrique mené chez 105 patients adultes ayant reçu une dose quotidienne de 100 mg jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. La mutation de l'IDH2 a été identifiée de manière prospective chez tous les patients. L'épreuve Abbott RealTime<sup>MC</sup> IDH2 a été utilisée chez la majorité des patients. IDHIFA a été administré par voie orale à raison d'une dose de départ de 100 mg par jour jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. Les événements indésirables ont été pris en charge avec des réductions de la dose.

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à la référence sont présentées dans le Tableau 7.

**Tableau 7 – Données démographiques et caractéristiques de la maladie à la référence chez les patients atteints de LMA en rechute ou réfractaire comportant une mutation dans le gène IDH2 dans l'étude de phase 2 AG221-C-001**

Données démographiques et caractéristiques de la maladie	IDHIFA (100 mg par jour) N = 105
<b>Données démographiques</b>	
<b>Âge (années) Médiane (min., max.)</b>	68 (32, 89)
<b>Groupes d'âge, n (%)</b>	
< 65 ans	35 (33,3)
≥ 65 ans	70 (66,7)
≥ 75 ans	25 (23,8)
<b>Sexe, n (%)</b>	
Homme	63 (60,0)
Femme	42 (40,0)
<b>Race, n (%)</b>	
Blanche	78 (74,3)
Noire	6 (5,7)
Natif d'Hawaï ou des îles du Pacifique	1 (1,0)
Non fourni	20 (19,0)
<b>Caractéristiques de la maladie, n (%)</b>	
<b>IP ECOG<sup>a</sup>, n (%)<sup>a</sup></b>	
0	24 (22,9)
1	64 (61,0)
2	16 (15,2)
<b>LMA en rechute, n (%)</b>	69 (65,7)
<b>LMA primaire réfractaire, n (%)</b>	36 (34,3)
<b>Mutation de l'IDH2<sup>b</sup>, n (%)</b>	
R140	79 (75,2)

R172	26 (24,8)
<b>Statut du risque cytogénétique, n (%)</b>	
Intermédiaire	57 (54,3)
Médiocre	26 (24,8)
Manquant/échec	22 (21,0)
<b>Greffe antérieure de cellules souches pour la LMA, n (%)</b>	17 (16,2)
<b>Nombre de traitements anticancéreux antérieurs, n (%)<sup>c</sup></b>	
1	42 (40,0)
2	38 (36,2)
≥ 3	25 (23,8)
Nombre médian de traitements antérieurs (min., max.)	2 (1, 5)

IP ECOG = Indice fonctionnel de l'*Eastern Cooperative Oncology Group*.

<sup>a</sup> Pour un patient l'IP ECOG était manquant à la référence.

<sup>b</sup> D'après les résultats des laboratoires centraux. Les analyses pour les 15 premiers patients ont été effectuées au Brigham and Women's Hospital en utilisant le séquençage de nouvelle génération, tandis que pour le reste des patients c'est le test Abbott Realtime IDH2 qui a été utilisé.

<sup>c</sup> Comprend les traitements intensifs et/ou non intensifs.

## 13.2 Résultats de l'étude

L'efficacité d'IDHIFA en monothérapie repose sur les données de phase 2 provenant de l'étude clinique AG-221AG221-C-001. Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était le taux de réponse global (TRG). Le TRG s'appuyait sur l'évaluation du chercheur et était défini comme le taux des réponses comprenant : rémission complète (RC), RC avec récupération incomplète des neutrophiles (RCi), RC avec récupération incomplète des plaquettes (RCp), rémission partielle (RP) et état morphologique sans leucémie (EMSL).

Les critères d'évaluation secondaires de l'étude comprenaient le taux de RC, le taux de RC + RCi/RCp, la durée de la réaction au traitement, la survie globale (SG) et le taux de conversion de la dépendance aux transfusions à l'indépendance aux transfusions.

Les résultats d'efficacité sont présentés dans le Tableau 8 ci-après. La durée médiane du suivi était de 5,8 mois (0,4; 22,5). Des taux similaires de RC + RCi/RCp ont été observés chez des patients portant la mutation R140 ou R172. La réponse a été évaluée par le chercheur et rétrospectivement par un comité indépendant d'adjudication de la réponse (CIAR).



**Tableau 8 – Résultats d'efficacité de la phase 2 de l'étude AG221-C-001 chez les patients atteints de LMA en rechute ou réfractaire**

	<b>IDHIFA (100 mg/jour) Évaluation du chercheur</b>	<b>IDHIFA (100 mg/jour) Évaluation du comité indépendant d'adjudication de la réponse</b>
<b>Critère d'évaluation</b>	<b>Phase 2 N = 105</b>	
<b>RC<sup>a</sup> n (%)</b> <b>IC à 95 %<sup>b</sup></b> <b>DRT<sup>c</sup> médiane (mois)</b> <b>IC à 95 %<sup>b</sup></b>	21 (20,0) (12,8; 28,9) 6,7 (3,7; 7,4)	18 (17,1) (10,5; 25,7) 6,5 (4,6; 9,2)
<b>RCi/RCp<sup>d</sup> n (%)</b> <b>IC à 95 %<sup>b</sup></b> <b>DRT<sup>c</sup> médiane (mois)</b> <b>IC à 95 %<sup>b</sup></b>	12 (11,4) (6,1; 19,1) 5,6 (1,0; ND)	10 (9,5) (4,7; 16,8) 5,6 (1,9; ND)
<b>RC + RCi/RCp n (%)</b> <b>IC à 95 %<sup>b</sup></b> <b>DRT<sup>c</sup> médiane (mois)</b> <b>IC à 95 %<sup>b</sup></b>	33 (31,4) (22,7; 41,2) 6,5 (3,7; 7,4)	28 (26,7) (18,5; 36,2) 6,5 (4,6; 9,2)
<b>Taux de réponse global (RC + RCi + RCp + RP + EMSL), n (%)</b> <b>IC à 95 %<sup>b</sup></b> <b>DRT médiane (mois)<sup>c</sup></b> <b>IC à 95 %<sup>b</sup></b>	39 (37,1) (27,9; 47,1) 5,6 (3,7; 7,4)	33 (31,4) (22,7; 41,2) 6,5 (4,6; 9,2)
<b>Taux de réponses spécifiques</b>		
RP	4 (3,8)	3 (2,9)
EMSL	2 (1,9)	2 (1,9)
MS	44 (41,9)	62 (59,0)
MP	12 (11,4)	1 (1,0)
<b>Sommaire de la survie globale (SG)</b>		
Nombre d'événements, n (%)	79 (75,2)	
Durée médiane de la SG (mois)	7,0	
IC à 95 % <sup>b</sup>	(4,9; 8,8)	

LMA = leucémie myéloïde aiguë; IC : intervalle de confiance; RC = rémission complète; RCi = rémission complète avec récupération incomplète des neutrophiles; RCp = rémission complète avec récupération incomplète des plaquettes; DRT = durée de la réaction au traitement; EMSL = état morphologique sans leucémie; ND : non disponible; TRG = taux de réponse global; MP = maladie progressive; RP = rémission partielle; MS = maladie stable.

<sup>a</sup> On définit une RC (rémission complète) comme < 5 % de blastes dans la moelle osseuse, sans aucun signe de maladie, et une récupération complète des numérations sanguines du sang périphérique (plaquettes > 100 000/microlitre et numération absolue des neutrophiles [NAN] > 1 000/microlitre).

<sup>b</sup> IC binomial exact à 95 % bilatéral

<sup>c</sup> La DRT (durée de la réaction au traitement) allait de la date de la première réaction documentée au traitement jusqu'à la date de la première occurrence documentée de rechute, de progression ou de décès, quelle qu'en soit la cause et selon la première éventualité. Les estimations de la durée médiane de réaction au traitement proviennent d'une analyse de Kaplan-Meier non stratifiée. Les sujets qui n'ont pas fait l'objet d'évaluations de la réaction au traitement ne sont inclus dans aucune catégorie.

<sup>d</sup> On définit la RCi/RCp (rémission complète avec récupération hématologique incomplète) comme < 5 % de blastes dans la moelle osseuse, sans aucun signe de maladie, et une récupération partielle des numérations globulaires du sang périphérique (NAN < 1000/microlitre / plaquettes < 100 000/microlitre).

Le délai médian avant la première réaction au traitement (2,7 mois) était plus court que le délai médian avant la meilleure réaction au traitement (3,7 mois) pour le TRG, ce qui indique que les réactions peuvent s'améliorer avec la poursuite du traitement dès la première preuve de réaction au traitement.

Pour les sujets ayant obtenu la meilleure réaction au traitement en RC, 14,3 % ont obtenu une RC au cycle 3, 57,1 % au cycle 5 et 95,2 % au cycle 7, ce qui montre qu'en l'absence de progression de la maladie, les sujets doivent être traités pendant au moins 6 mois.

### Résultats transfusionnels

Parmi les 76 patients dont l'état de référence était la dépendance soit aux transfusions de globules rouges (GR), soit aux transfusions de plaquettes, 27 patients (35,5 %) sont devenus indépendants à la fois des transfusions de GR et des transfusions de plaquettes pendant toute période de 56 jours postérieure à l'état de référence. De plus, 19 des 29 patients (65,5 %) dont l'état de référence était l'indépendance à la fois aux transfusions de GR et aux transfusions de plaquettes sont restés indépendants des deux types de transfusions pendant toute période de 56 jours postérieure à l'état de référence.

Les résultats transfusionnels par état transfusionnel de référence pour les GR et les plaquettes sont résumés au tableau 9.

**Tableau 9 – État de dépendance transfusionnelle de référence par rapport à l'état sous traitement**

		<b>Indépendance transfusionnelle de la phase 2 postérieure à l'état de référence (N = 105)</b>	
<b>État transfusionnel de référence</b>	<b>N</b>	<b>Indépendance<sup>2</sup></b>	<b>Dépendance</b>
<b>Résumé des transfusions de GR</b>			
		<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>
<b>Dépendance<sup>1</sup></b>	67	28 (41,8)	39 (58,2)
<b>Indépendance</b>	38	22 (57,9)	16 (42,1)
<b>Résumé des transfusions de plaquettes</b>			
<b>Dépendance<sup>1</sup></b>	59	21 (35,6)	38 (64,4)
<b>Indépendance</b>	46	32 (69,6)	14 (30,4)

1 = Ayant reçu au moins une transfusion pendant la période de référence, définie comme 8 semaines avant le cycle 1, dose 1.

2 = Défini comme n'ayant eu besoin d'aucune transfusion pendant au moins 56 jours consécutifs pendant la période de traitement postérieure à l'état de référence.

## 14 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale

#### Toxicité à doses répétées

Le profil toxicologique de l'énasidénib a été évalué lors d'études de toxicité avec administration orale de doses répétées durant jusqu'à 90 jours chez des rats et des singes et jusqu'à 7 jours chez des chiens suivant une administration deux fois par jour (b.i.d.).

Rats : Chez les rats, un traitement de 100 mg/kg b.i.d. pendant un maximum de 28 jours s'est soldé par la mort ou par l'euthanasie à l'état moribond. Des doses de 30 et 10 mg/kg b.i.d. pendant 28 jours et de 20 et 5 mg/kg b.i.d. pendant 90 jours étaient tolérées chez les rats. À  $\geq 30$  mg/kg b.i.d., on a observé une toxicité pour plusieurs organes, dont le tractus gastro-intestinal (GI), le foie, les poumons, les tissus lymphoïdes, les muscles squelettiques, le pancréas, les reins, la vessie, les glandes surrénales, l'hypophyse, les glandes salivaires et mammaires, les os (plaque épiphysaire/cortex) et/ou les organes reproducteurs mâles et femelles. Des augmentations de la concentration en bilirubine liées à la dose ont été notées dans les études de 14, 28 et 90 jours à  $\geq 10$ ,  $\geq 10$  et 20 mg/kg b.i.d. respectivement. L'atrophie/l'érosion du tractus gastro-intestinal, l'atrophie, la dégénérescence et la nécrose des organes lymphoïdes, l'hypocellularité et la nécrose de la moelle osseuse, la dégénérescence et la nécrose des muscles squelettiques, la vacuolisation des tubules rénaux, l'hémorragie corticosurrénalienne ainsi que la nécrose et la vacuolisation épithéliale du pancréas ont contribué conjointement au décès ou à un état moribond à une dose de 100 mg/kg b.i.d. De plus, les rats ayant reçu 30 et 100 mg/kg b.i.d. ont montré une dégénérescence des tubes séminifères, une hypospermie et des débris cellulaires dans la lumière de l'épididyme dans les testicules/les épидидymes ainsi qu'une diminution du corps jaune et une augmentation des follicules atrétiques dans les ovaires. À 30 mg/kg b.i.d., la gravité et l'incidence de la toxicité pour les organes cibles étaient significativement plus basses qu'à 100 mg/kg b.i.d. À 20 et

5 mg/kg b.i.d., la toxicité pour les organes cibles était limitée aux testicules/aux épидидymes et au pancréas. La gravité et l'incidence des changements histopathologiques dans les testicules/les épидидymes à 5 mg/kg b.i.d. étaient significativement plus basses que celles observées à 20 mg/kg b.i.d. La gravité et l'incidence des changements microscopiques dans le pancréas à  $\leq 20$  mg/kg b.i.d. étaient faibles. La dose sans effet nocif observé (DSENO) dans l'étude de toxicité de 90 jours chez les rats était de 5 mg/kg b.i.d. pour les mâles et de 20 mg/kg b.i.d. pour les femelles avec des expositions ( $ASC_{0-24\text{ h}}$ ) à l'énasidénib à l'état d'équilibre (ss) correspondant approximativement à 0,10 fois et 1,4 fois, respectivement, l' $ASC_{0-24\text{ h-ss}}$  à la dose quotidienne recommandée de 100 mg chez les humains.

Chien : Chez les chiens, des doses de 50 mg/kg b.i.d. ont provoqué le décès et des doses  $\leq 15$  mg/kg b.i.d. ont été tolérées. À  $\geq 5$  mg/kg b.i.d., une série d'effets cardiovasculaires, dont l'augmentation de la fréquence cardiaque, une diminution des intervalles PR et RR, un allongement de l'intervalle QT corrigé avec la formule de Van der Water (à 50 mg/kg b.i.d. uniquement) et la dégénérescence/la nécrose des artères du cœur, ont été observés. Ces effets CV ont entraîné la mort à 50 mg/kg b.i.d. lorsque leur gravité était plus élevée. On a aussi noté, comme effets liés à la dose, des vomissements, une hypoactivité, une peau froide au toucher, de la diarrhée, une consommation alimentaire moindre, une déshydratation et une augmentation de la concentration en bilirubine. À 15 mg/kg b.i.d. (dose maximale tolérée [DMT]), l' $ASC_{0-24\text{ h}}$  de l'énasidénib à l'état d'équilibre était d'environ 0,05 fois l' $ASC_{0-24\text{ h}}$  clinique à l'état d'équilibre pour la dose quotidienne recommandée.

Singes : Chez les singes, des animaux recevant 25 mg/kg b.i.d. pendant jusqu'à 7 jours et 12 mg/kg b.i.d. pendant jusqu'à 28 jours ont été euthanasiés dans un état moribond, associé à des signes cliniques significatifs, une perte de poids/un ralentissement de la prise de poids et une réduction de l'alimentation aux deux doses et une inflammation ulcéreuse du côlon à 12 mg/kg b.i.d. seulement. D'autres observations microscopiques à 12 et 25 mg/kg b.i.d. incluaient l'hypercellularité de la moelle osseuse, une déplétion lymphoïde, une infiltration neutrophilique et/ou une vacuolisation du foie, une vacuolisation des glandes surrénales et des reins, une périartérite touchant plusieurs organes et/ou une dysplasie épiphysaire dans le fémur. Des doses répétées de 2 à 8 mg/kg b.i.d. ont été tolérées par les singes. À des doses de 8 mg/kg b.i.d. et/ou moins, la toxicité pour les organes cibles comprenait l'hypocellularité et/ou la nécrose des tissus lymphoïdes/de la moelle osseuse, une vacuolisation des glandes surrénales et du pancréas, la raréfaction cytoplasmique du foie et/ou une diminution de l'épaisseur/une dysplasie des plaques épiphysaires (fémur/tibia). Les observations à  $\leq 6$  mg/kg b.i.d. pendant 90 jours étaient de faible gravité et leur incidence était faible, et elles ont été considérées comme secondaires aux effets liés à l'énasidénib de perte de poids/de diminution de la prise de poids et de diminution de l'alimentation. Des augmentations de la concentration en bilirubine liées à la dose ont été notées dans les analyses à 7, 28 et 90 jours à  $\geq 8$ ,  $\geq 5$  et 12 mg/kg b.i.d. respectivement. La DSENO dans l'étude de toxicité de 90 jours chez des singes était de 6 mg/kg b.i.d. avec une  $ASC_{0-24\text{ h}}$  de l'énasidénib à l'état d'équilibre d'environ 0,34 fois l' $ASC_{0-24\text{ h}}$  clinique à l'état d'équilibre à la dose quotidienne recommandée.

#### Carcinogénicité

Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée sur l'énasidénib.

#### Génotoxicité

L'énasidénib n'était pas génotoxique. L'énasidénib n'était pas mutagène dans les essais de mutation inverse bactérienne et n'induisait pas d'aberrations chromosomiques dans les cellules

ovariennes de hamsters de Chine ni de formation de micronoyaux dans les érythrocytes polychromatiques de la moelle osseuse de rats recevant des doses uniques allant jusqu'à 2 000 mg/kg.

#### Toxicité pour la reproduction et le développement

Aucune étude de toxicité sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce chez les animaux n'a été menée sur l'énasidénib. Cependant, des études de toxicité à administration orale de doses répétées chez des rats ont révélé des changements histopathologiques proportionnels à la dose dans les organes reproducteurs mâles et femelles (testicules, épидидymes et ovaires incluant : une dégénérescence des tubes séminifères, une hypospermie et des débris cellulaires dans la lumière de l'épididyme dans les testicules/les épидидymes ainsi qu'une diminution du corps jaune et une augmentation des follicules atrétiques dans les ovaires), ce qui donne à penser qu'il y aurait des effets potentiels sur la fertilité masculine et féminine (voir la section Toxicité à doses répétées).

Des toxicités embryofœtales ont été observées chez les animaux avec des expositions à l'état d'équilibre à partir de 0,1 fois l'exposition clinique déterminée à la dose quotidienne recommandée de 100 mg. L'administration par voie orale d'énasidénib à une dose de 30 mg/kg deux fois par jour à des rates gravides pendant l'organogenèse (jours de gestation 6 à 17) a été associée à une toxicité maternelle et à des effets embryofœtaux indésirables, y compris la perte post-implantation, la résorption, la diminution du nombre de fœtus viables, la diminution du poids du fœtus et des sternèbres non ossifiées. Ces effets se sont produits chez les rates à environ 1,6 fois l'exposition clinique selon l'ASC à la dose quotidienne recommandée pour l'humain de 100 mg/jour. Chez les lapines gravides traitées pendant l'organogenèse (jours de gestation 7 à 19), l'énasidénib a été toxique pour la mère à des doses orales équivalentes à 5 mg/kg/jour ou plus (exposition d'environ 0,1 à 0,6 fois l'exposition clinique à l'état d'équilibre à la dose quotidienne recommandée) et à provoqué des avortements spontanés à 5 mg/kg/jour (exposition d'environ 0,1 fois l'exposition clinique à l'état d'équilibre selon l'ASC à la dose quotidienne recommandée). Aucune malformation fœtale n'a été observée chez les rates et les lapines traitées à l'énasidénib dans des études de développement embryofœtal.

Aussi bien chez le rat que chez le lapin, l'énasidénib et son métabolite, AGI-16903, ont été détectés dans le plasma fœtal, indiquant un transfert à travers la barrière placentaire.

#### Phototoxicité :

L'énasidénib n'a pas induit de phototoxicité lors d'essais in vitro sur des fibroblastes de souris Balb/c 3T3.

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

**RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT**

**IDHIFA®**  
**comprimés d'énasidénib (sous forme de mésylate d'énasidénib)**

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

**Pourquoi IDHIFA est-il utilisé? Voir l'encadré suivant :**

Pour l'indication suivante, IDHIFA a été approuvé *avec conditions (AC-C)*. Cela signifie qu'il a réussi l'examen de Santé Canada et qu'il peut être acheté et utilisé au Canada, mais que le fabricant a accepté d'effectuer d'autres études pour confirmer que le médicament fonctionne bien comme prévu. Consultez votre professionnel de la santé pour obtenir de plus amples renseignements.

IDHIFA est utilisé pour traiter la leucémie myéloïde aiguë (LMA) chez des adultes présentant une modification particulière (mutation) de l'enzyme « IDH2 ». La LMA est une forme de cancer qui touche la moelle osseuse et peut nuire à la production de cellules sanguines normales.

Ce médicament est utilisé si votre LMA :

- réapparaît (rechute);
- ne s'est pas améliorée avec un autre traitement (réfractaire).

**Qu'est-ce qu'un avis de conformité avec conditions (AC-C)?**

Un avis de conformité avec conditions (AC-C) est un type d'autorisation de commercialisation d'un médicament au Canada.

Santé Canada délivrera un AC-C uniquement à des produits qui permettent de traiter, de prévenir ou de diagnostiquer une maladie grave ou mettant la vie en danger. Ces produits doivent avoir démontré un bénéfice prometteur, être de grande qualité et être raisonnablement sûrs. De même, ils doivent répondre à un besoin médical important au Canada ou être considérablement plus sûrs que tout autre traitement existant.

Les fabricants de drogue doivent convenir par écrit d'indiquer sur l'étiquette que le médicament a obtenu un AC-C, d'effectuer d'autres essais pour vérifier que le médicament fonctionne

comme il se doit, de suivre activement le rendement du médicament après sa vente et de signaler leurs conclusions à Santé Canada.

### **Mises en garde et précautions importantes**

#### **Syndrome de différenciation**

Le syndrome de différenciation est une affection qui touche les cellules sanguines et qui, faute d'un traitement, peut mettre la vie en danger ou causer la mort. Un syndrome de différenciation s'est produit dans un délai aussi bref qu'un jour et jusqu'à 5 mois après l'instauration du traitement par IDHIFA. Appelez votre professionnel de la santé ou allez à la salle d'urgence de l'hôpital le plus proche dès l'apparition de n'importe lequel des symptômes suivants du syndrome de différenciation pendant la prise d'IDHIFA :

- fièvre;
- toux;
- essoufflement;
- enflure au niveau des bras et des jambes;
- enflure au niveau du cou, de l'aîne ou des aisselles;
- prise de poids rapide (plus de 4,5 kg en une semaine);
- douleurs osseuses.
- étourdissements ou vertiges.

Si l'un de ces symptômes du syndrome de différenciation apparaît, votre professionnel de la santé peut vous prescrire un médicament, à savoir un corticostéroïde, et surveiller votre état à l'hôpital.

On vous remettra une carte de patient ainsi qu'une carte supplémentaire pour votre portefeuille que vous trouverez dans l'emballage du IDHIFA. Les cartes ont un espace réservé à l'inscription de vos coordonnées et sont destinées à votre professionnel de la santé et/ou hôpital/centre, incluant la liste des signes et symptômes du syndrome de différenciation ainsi que des conseils thérapeutiques. Veuillez garder la carte de patient sur vous en tout temps et partager la carte supplémentaire avec votre aidant. Vous ou votre aidant devez montrer cette carte à tout nouveau professionnel de la santé que vous consultez.

#### **Comment IDHIFA agit-il?**

L'enzyme « IDH2 » joue un rôle important dans la production d'énergie pour les cellules. Les modifications (mutations) de l'enzyme dans la moelle osseuse peuvent causer des cancers comme la LMA. Ces modifications provoquent l'arrêt de la production de cellules sanguines normales par la moelle osseuse, lesquelles ont pour fonction de combattre les infections et d'arrêter le saignement. IDHIFA bloque l'« IDH2 » mutée, ce qui augmente le nombre de cellules sanguines matures normales.

Ce médicament ne devrait être administré que pour traiter une LMA avec mutation de l'« IDH2 ». Par conséquent, avant de commencer ce traitement, votre médecin devra effectuer des analyses afin de s'assurer de la présence de cette mutation.

Il pourrait falloir jusqu'à six mois pour observer le plein effet d'IDHIFA sur votre LMA.

Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous avez des questions à propos du fonctionnement d'IDHIFA ou de la raison pour laquelle il vous a été prescrit.

#### **Quels sont les ingrédients d'IDHIFA?**

Ingrédients médicinaux : énasidénib (sous forme de mésylate d'énasidénib).

Ingrédients non médicinaux : silice sublimée, hydroxypropylcellulose, acétate-succinate d'hypromellose, oxyde de fer jaune, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylèneglycol, alcool polyvinylique, laurylsulfate sodique, glycolate d'amidon sodique, talc et dioxyde de titane.

**IDHIFA est offert sous les formes posologiques qui suivent :**

Comprimés : 50 mg ou 100 mg.

**Ne prenez pas IDHIFA si :**

vous êtes allergique à l'énasidénib ou à tout autre ingrédient contenu dans ce médicament.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre IDHIFA, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament.**

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :**

- si vous êtes enceinte, ou encore si votre partenaire ou vous-même prévoyez une grossesse;
- si vous allaitez ou prévoyez allaiter. Vous ne devriez pas allaiter tant que vous prenez IDHIFA ni dans les huit semaines qui suivent la prise de votre dernière dose de ce médicament.

Votre professionnel de la santé fera des prises de sang avant que vous ne commenciez à prendre IDHIFA, puis toutes les deux semaines pendant au moins les trois premiers mois pour vérifier les effets secondaires.

**Autres mises en garde à connaître :**

Grossesse

Vous ne devriez pas prendre IDHIFA durant une grossesse. IDHIFA peut nuire à l'enfant à naître.

- Si vous êtes enceinte, si vous pensez l'être ou si vous prévoyez le devenir, communiquez avec votre professionnel de la santé afin d'obtenir des conseils avant de prendre IDHIFA.
- Si vous êtes une femme et que vous avez l'âge de pouvoir tomber enceinte, votre professionnel de la santé vous fera passer un test de grossesse avant que vous ne commenciez votre traitement par IDHIFA.

Contraception

Si vous êtes une **femme** :

- Ne tombez pas enceinte pendant que vous prenez IDHIFA ni pendant les huit semaines qui suivent la prise de la dernière dose de ce médicament, car IDHIFA peut nuire à l'enfant à naître.
- Vous devrez utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée du traitement par IDHIFA et pendant les huit semaines qui suivent la prise de la dernière dose du médicament.
- IDHIFA peut nuire à l'efficacité des méthodes de contraception hormonale, voire les empêcher de fonctionner. Discutez avec votre professionnel de la santé des méthodes de contraception qui pourraient vous convenir pendant que vous prenez IDHIFA.



Si vous êtes un **homme** :

- Votre ou vos partenaires ne doivent pas tomber enceintes pendant que vous prenez IDHIFA ni pendant les huit semaines qui suivent la prise de la dernière dose de ce médicament, car IDHIFA peut nuire à l'enfant à naître.
- Vous devrez utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant les huit semaines qui suivent la prise de la dernière dose du médicament.
- Discutez avec votre professionnel de la santé des méthodes de contraception qui pourraient vous convenir pendant que vous prenez IDHIFA.

#### Fertilité

IDHIFA peut réduire votre capacité à avoir des enfants. Demandez à votre professionnel de la santé des conseils avant de prendre ce médicament.

#### Conduite de véhicules et utilisation de machines

IDHIFA ne devrait pas vous empêcher de conduire, de faire du vélo ni d'utiliser des outils ou des machines. Cependant, usez de prudence tant que vous ne savez pas les effets qu'IDHIFA aura sur vous.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.**

#### **Comment prendre IDHIFA :**

- prenez ce médicament par la bouche;
- ne mâchez pas, ne séparez pas ou n'écrasez pas les comprimés;
- avalez les comprimés en entier avec de l'eau.
- prendre avec ou sans nourriture

**Dose habituelle pour l'adulte :** La dose recommandée est de 100 mg une fois par jour.

#### **Surdosage :**

Si vous croyez avoir pris trop d'IDHIFA, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

#### **Dose oubliée :**

Si vous oubliez une dose d'IDHIFA ou que vous vomissez après avoir pris une dose d'IDHIFA, prenez la dose d'IDHIFA dès que possible le même jour. Par la suite, prenez la prochaine dose le jour suivant, au même moment que d'habitude. Ne prenez pas deux doses en même temps pour compenser la dose oubliée.

#### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à IDHIFA?**

En prenant IDHIFA, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- diminution de l'appétit;
- diarrhée;
- fatigue;
- nausées;
- vomissements;
- sensation du goût altérée, goût anormal, déplaisant ou persistant.

<b>Effets secondaires graves et mesure à prendre</b>			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
<b>TRÈS COURANT</b>			
<b>Syndrome de différenciation :</b> fièvre, toux, essoufflement, enflure au niveau des bras ou des jambes, enflure au niveau du cou, de l'aîne ou des aisselles, prise de poids rapide (plus de 4,5 kg ou 10 lb en une semaine), douleurs osseuses, étourdissements, vertiges			√
<b>COURANT</b>			
<b>Diminution du nombre de globules rouges (anémie) :</b> épuisement, fatigue		√	
<b>Diminution du nombre de globules blancs (neutropénie fébrile) :</b> fièvre, frissons ou transpiration, douleur à la bouche, infections		√	
<b>Augmentation du nombre de globules blancs (leucocytoses) :</b> fièvre		√	
<b>Diminution du nombre de plaquettes qui aident à la coagulation sanguine (thrombocytopénie) :</b> tendance à avoir facilement des bleus, saignement de nez ou des gencives, saignement prolongé en cas de coupure		√	
<b>Syndrome de lyse tumorale :</b> absence de miction, faiblesse musculaire			√

importante, battements cardiaques irréguliers, convulsions			
<b>Dyspnée</b> : essoufflement au repos, respiration laborieuse			√
<b>Faible taux d'oxygène dans vos tissus (hypoxie)</b> : changement de couleur de votre peau, confusion, toux, rythme cardiaque rapide, respiration rapide, essoufflement, transpiration, respiration sifflante			√
<b>Excédent de liquide dans les poumons (œdème pulmonaire)</b> : difficulté à respirer au repos ou qui s'aggrave en position couchée, douleur à la poitrine, mucus mousseux rose/rouge dans la bouche			√
<b>PEU COURANTS</b>			
<b>Jaunisse (bilirubine sanguine élevée)</b> : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux		√	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé en :

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

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

#### Entreposage :

Conserver à la température ambiante (entre 15 et 25 °C). Garder le flacon hermétiquement fermé. Conserver le produit dans son emballage original afin de le protéger de l'humidité.

Garder hors de portée et de la vue des enfants.

Ne pas jeter de médicaments dans les eaux usées ni dans les poubelles domestiques.  
Demandez à votre pharmacien comment disposer des médicaments dont vous n'avez plus besoin.

**Pour en savoir davantage au sujet d'IDHIFA, vous pouvez :**

- communiquer avec votre professionnel de la santé;
- lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements pour le patient sur le médicament. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>), le site Web du fabricant [www.celgene.ca](http://www.celgene.ca), ou en composant le 1 877 923-5436.
- Les renseignements contenus dans ce document sont exacts au moment de la date de dernière révision indiquée ci-dessous.

Cette brochure a été rédigée par Celgene inc.

© 2020 Celgene Corporation.

® IDHIFA est une marque déposée de Celgene Corporation utilisée sous licence par Celgene inc.

Sous licence de :  
Agiros Pharmaceuticals

Dernière révision :  
30 novembre 2020