

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-477/V1/31072026

Informe de Posicionamiento Terapéutico de vorasidenib (Voranigo®) en monoterapia para el tratamiento del astrocitoma u oligodendroglioma de Grado 2 predominantemente no captante con mutación en *IDH1 R132* o *IDH2 R172* en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad y que pesan al menos 40 kg, que sólo han sido sometidos a intervención quirúrgica y que no necesitan radioterapia o quimioterapia inmediatamente

Fecha de publicación: 31 de julio de 2026

En el momento actual este documento se corresponde con el IPT más recientemente publicado en esta indicación, sin perjuicio de que en el futuro puedan publicarse nuevos IPT que actualicen la conclusión.

Índice

1.- Introducción	1
2.- Datos sobre la autorización	4
3.- Discusión.....	4
4.- Conclusión	10
5.- Grupo de expertos.....	11
6.- Referencias.....	12

1.- Introducción

Los gliomas son tumores que se originan en las células gliales del Sistema Nervioso Central (SNC), como son los astrocitos, los oligodendrocitos y células ependimarias, por lo que se encuentran en el cerebro o en la médula espinal. Este grupo heterogéneo de tumores representa aproximadamente el 26,3-30 % de todos los tumores cerebrales y del SNC, y el 80 % de todos los tumores cerebrales malignos (1, 2, 3).

La etiología de los gliomas sigue siendo en gran medida desconocida. Factores ambientales y dietéticos, así como las infecciones virales se asocian con un elevado riesgo de glioma (4). Sin embargo, el único factor ambiental que está inequívocamente asociado con un mayor riesgo de tumores cerebrales, incluidos los gliomas, es la irradiación del SNC en el contexto del tratamiento de otras enfermedades. La mayoría de los gliomas ocurren esporádicamente. Los gliomas familiares representan aproximadamente el 5 % de los gliomas malignos, y menos del 1 % de los gliomas se asocian con mutaciones hereditarias de genes penetrantes relacionados con síndromes raros (5). Los Gliomas de Bajo Grado (GBG) pueden estar relacionados con la Neurofibromatosis de tipo 1 (NF1) y la esclerosis tuberosa; y los Gliomas de Alto Grado (GAG) con el síndrome de Li-Fraumeni, la NF1, y el síndrome de Turcot (3).

Los síntomas relacionados con el tumor incluyen convulsiones, dolores de cabeza, fatiga, deterioro cognitivo, y otras disfunciones neurocognitivas dependiendo de la ubicación del tumor. Estos síntomas posiblemente también progresan con el tiempo debido al crecimiento del glioma.

La clasificación de tumores gliales del año 2021 según la Organización Mundial de la Salud (OMS), quinta edición (6) integra criterios histológicos y moleculares, siendo el estado mutacional en el gen de la isocitrato deshidrogenasa (IDH) un criterio clave. En este sistema de clasificación, los gliomas difusos del adulto se agrupan principalmente en tres entidades: astrocitoma *IDH*-mutante, oligodendroglioma *IDH*-mutante con codeleción 1p/19q, y glioblastoma *IDH*-wildtype. Un cambio relevante respecto a clasificaciones previas es que el diagnóstico de glioblastoma se restringe a tumores *IDH*-wildtype, mientras que la presencia de mutaciones en *IDH* define los subtipos de astrocitoma u oligodendroglioma. Esta clasificación los diferencia así mismo en:

A) Los astrocitomas *IDH*-mutantes se clasifican en grados 2, 3 y 4 según criterios histomoleculares. El astrocitoma grado 2 corresponde a tumores infiltrantes de crecimiento lento, generalmente no captantes en resonancia Magnética Nuclear (RMN). El grado 3 presenta mayor actividad proliferativa y atipia citológica, con mayor riesgo de progresión. El astrocitoma grado 4 se asocia a mayor agresividad biológica, incorporando criterios moleculares como alteraciones en *CDKN2A/B*, y no debe denominarse glioblastoma multiforme en la clasificación actual.

B) Los oligodendrogliomas *IDH*-mutantes y codeleccionados en 1p/19q se dividen en grados 2 y 3. El grado 2 se caracteriza por crecimiento lento e infiltrativo, mientras que el grado 3 presenta mayor actividad proliferativa y comportamiento más agresivo.

En conjunto, el grado OMS refleja la agresividad biológica del tumor y su pronóstico, no existiendo un sistema TNM (de las siglas, tumor, nódulo linfático y metástasis) aplicable a estos tumores del SNC. Las recomendaciones del Consorcio *cIMPACT-NOW* inciden en realizar un análisis molecular en base al tipo de alteraciones genéticas y epigenéticas para un mejor diagnóstico y manejo clínico de los pacientes (7).

Tanto los astrocitomas como los oligodendrogliomas *IDH*-mutantes son tumores difusos e infiltrantes incurables incluso tras cirugía con máxima resección, con tendencia a la progresión histológica a lo largo del tiempo, lo que requiere seguimiento prolongado y manejo multidisciplinar. El grado histopatológico influye en el pronóstico. De manera que, los gliomas difusos de grado 2 con mutación *IDH* son neoplasias infiltrantes de crecimiento lento, que afectan a adultos jóvenes que pueden desencadenar alto riesgo de déficits neurológicos y deterioro neurocognitivo a largo plazo. La mediana estimada de supervivencia global (SG) para los gliomas difusos de grado 2/3 oscila entre 3 y 14 años (8).

Las mutaciones *IDH1/2* (que incluyen la población candidata propuesta para vorasidenib) ocurren en las primeras etapas de la enfermedad y se mantienen durante su progresión. La mutación *IDH* produce la acumulación de 2-hidroxiglutarato (2-HG), un oncometabolito que induce cambios epigenéticos que alteran la diferenciación celular y la gliomagénesis a través de la inhibición de dioxigenasas dependientes de α -cetoglutarato, enzimas que participan en la desmetilación del ADN. Las mutaciones en *IDH* conllevan una hipermetilación del ADN y de las histonas, lo que modifica la expresión génica, y esto conlleva un aumento de la proliferación celular, y una acumulación de otras alteraciones genéticas que, desencadenando todo ello un proceso de tumorigénesis. Las mutaciones *IDH1* son los eventos genéticos más frecuentes en los gliomas difusos de grado 2 y 3, ocurriendo en aproximadamente el 80 % de los casos, mientras que las mutaciones *IDH2* son mucho menos frecuentes (aproximadamente el 4 %) (9). Más allá de los gliomas, las alteraciones somáticas en los genes *IDH* se han identificado en múltiples entidades neoplásicas, entre ellas en el sarcoma, en el colangiocarcinoma intrahepático, en la leucemia mieloide aguda, en el síndrome mielodisplásico, en el linfoma y en otros tumores sólidos.

La prevalencia del glioma a nivel europeo según el informe de mantenimiento de la designación de huérfano de vorasidenib (10) es de 2,6 por cada 10 000 personas. Según este informe, en España, la prevalencia calculada en 2020 según datos de *Redecan*, fue de 2,74 por cada 10 000 personas. Actualmente, no se dispone de datos para establecer la

prevalencia para la población de pacientes con glioma *IDH* mutado de grado 2, que son exactamente los pacientes candidatos a recibir vorasidenib. Además, en un estudio realizado (11) en población española (2011–2021) se estudió la incidencia y supervivencia de pacientes con gliomas según su perfil molecular, diferenciando entre glioblastoma *IDH*-wildtype y astrocitoma *IDH*-mutado. Se incluyeron 1 057 pacientes, de los cuales el 13 % presentó astrocitoma *IDH*-mutado. Durante el periodo estudiado, la incidencia de ambos tipos de gliomas aumentó significativamente. Los informes HTA de Francia y Canadá muestran estimaciones consistentes de la incidencia de los gliomas de grado 2 con mutación en *IDH*. El informe del HAS (Francia) (12, 13) ha estimado una incidencia de 0,5 casos por 100 000 personas-año para los gliomas difusos de grado 2 con mutación en *IDH*, mientras que el informe de CADTH (Canadá), basado en la clasificación de la OMS de 2016, informa de tasas de incidencia estandarizadas por edad de 0,30 por 100 000 habitantes para el astrocitoma difuso y de 0,24 por 100 000 habitantes para el oligodendroglioma, lo que supone una incidencia combinada de aproximadamente 0,54 casos por 100 000 habitantes.

Los objetivos del tratamiento de los pacientes con astrocitoma u oligodendroglioma incluyen mejorar la SG; retrasar la progresión de la enfermedad prolongando la Supervivencia Libre de Progresión (SLP), así como minimizar la morbilidad del tratamiento, preservando la función neurológica, y por lo tanto, incluyen también reducir la necesidad de radioterapia (RT) y quimioterapia (QT), así como mejorar la calidad de vida social y profesional.

Según las principales guías de práctica clínica y revisiones disponibles sobre el tratamiento del glioma difuso de bajo grado y del tratamiento con vorasidenib (7, ¡Error! Marcador no definido., 14, 15, 16, 17), en general, el tratamiento inicial suele ser la resección quirúrgica máxima. La extensión de la resección es el factor pronóstico más determinante: la resección completa o casi completa se asocia con una mayor SLP y SG. En pacientes con gliomas de grado 2 de bajo riesgo, especialmente aquellos con resección macroscópicamente completa y tumor *IDH* mutado (con codeleción 1p/19q), así como menores de 40 años (aunque la edad como criterio aislado ha perdido importancia en la era de la clasificación molecular), sin síntomas neurológicos y buen estado funcional (KPS $\geq$ 70), puede optarse por una estrategia de observación activa con seguimiento radiológico, reservando la RT y/o la QT para los casos con factores de alto riesgo o progresión de la enfermedad (15, 16). No obstante, los criterios de esta actitud conservadora se consideran excepcionales, así como ligados a ciertos riesgos como progresiones rápidas, desarrollo de síntomas neurológicos o diseminación del tumor que imposibilitaría la RT focal. Esta sería la única aproximación “terapéutica” alternativa al uso de vorasidenib en la indicación en la que ha sido autorizado. El objetivo de esta aproximación es evitar regímenes más tóxicos hasta que existe evidencia de progresión o deterioro clínico.

En el caso de pacientes no candidatos a resección quirúrgica o que progresan, las principales alternativas son las que se mencionan a continuación. La RT (con posibilidad de continuar con QT) es una opción en este contexto, con buenos resultados en cuanto al control local de la SLP, pero no en la SG a largo plazo que justifica su uso en pacientes jóvenes y de bajo riesgo para evitar secuelas neurocognitivas sin comprometer la supervivencia (18). Sin embargo, dados sus efectos secundarios a medio y largo plazo, que incluyen vasculopatía, riesgo de neoplasias secundarias y afectación neurocognitiva, en niños y adolescentes es una terapia cuya utilización se basa en criterios individualizados del paciente. Es importante conocer que en pacientes con gliomas de bajo grado y larga supervivencia, la toxicidad cognitiva tardía de la RT constituye una preocupación fundamental. El deterioro puede ser grave, progresivo e irreversible, comprometiendo de forma significativa la autonomía y la calidad de vida años después del tratamiento (19, 20). En pacientes con progresión, y gliomas grado 2 de alto riesgo (edad $\geq$ 40 años o resección subtotal), el estándar de tratamiento es la combinación de RT con QT (procarbazona, CCNU-lomustina y vincristina, esquema PCV) (21). Combinación especialmente útil en oligodendrogliomas con codeleción 1p/19q, y podría ser una opción sola sin RT en pacientes con tumores grandes para reducir los déficits cognitivos tardíos. Temozolomida es un esquema también utilizado (en combinación con RT), por tener un perfil de tolerabilidad mayor a PCV, aunque los resultados reportados de esta combinación frente a controles históricos de RT sola fueron más modestos a nivel SLP y de SG (22, 23).

Las terapias dirigidas (tratamientos dirigidos contra una mutación o receptor específico) forman parte del nuevo arsenal terapéutico. Se espera que estas terapias, como el tratamiento objeto de evaluación, vorasidenib, mejoren el control tumoral, retrasen la progresión tumoral y mejoren la calidad de vida. En consecuencia, vorasidenib es una nueva opción de tratamiento, objeto de evaluación en este IPT, para el tratamiento de pacientes con astrocitoma u oligodendroglioma de grado 2 predominantemente no captante con mutación en *IDH1 R132* o *IDH2 R172* en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad y que pesan al menos 40 kg, que sólo han sido sometidos a intervención quirúrgica y que no necesitan radioterapia o quimioterapia inmediatamente. La guía clínica española GEINO-SEOM (16) realiza las siguientes recomendaciones en relación con el tratamiento con vorasidenib:

- En pacientes con gliomas de grado 2 de alto riesgo, tras la cirugía, el tratamiento estándar consiste en RT seguida de poliquimioterapia con PCV (Nivel I-A). En casos seleccionados podría considerarse el tratamiento con vorasidenib como alternativa.
- En pacientes que no recibieron QT ni RT, que presentan un remanente tumoral tras la cirugía o que han experimentado una recidiva de la enfermedad tras la cirugía, vorasidenib es el tratamiento de elección (Nivel I-A).

2.- Datos sobre la autorización

En base al **Reglamento (CE) N° 726/2004**, la Comisión Europea, con fecha 17 de septiembre de 2025 ha adoptado una Decisión para la autorización completa de vorasidenib -para el tratamiento del astrocitoma u oligodendroglioma de Grado 2 predominantemente no captante con mutación en *IDH1 R132* o *IDH2 R172* en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad y que pesan al menos 40 kg, que sólo han sido sometidos a intervención quirúrgica y que no necesitan radioterapia o quimioterapia inmediatamente- reflejando las conclusiones científicas adoptadas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA. Los datos de referencia para la evaluación de este IPT proceden de la **Ficha Técnica (FT)** y el **Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR)** de vorasidenib, publicados en la web de la **Agencia Europea de Medicamentos (EMA)** (24, 25).

Vorasidenib fue designado medicamento huérfano, y mantuvo la designación en el momento de la autorización (10).

3.- Discusión

La utilización de inhibidores de IDH, como vorasidenib, inhibidor de las enzimas IDH1 e IDH2 mutadas en los gliomas de bajo grado se basa en su capacidad para disminuir la producción del oncometabolito 2-HG. La inhibición de las proteínas IDH1 e IDH2 mutadas por vorasidenib inhibe la producción anormal de 2-HG, causando la diferenciación de las células malignas y una reducción de su proliferación. Los efectos farmacodinámicos de este mecanismo de acción se han observado por una disminución de las concentraciones tumorales del oncometabolito en pacientes con glioma *IDH 1/2* mutado pero no se han llevado a cabo estudios preclínicos donde se haya investigado la capacidad de vorasidenib para disminuir el tamaño tumoral.

La eficacia y seguridad de vorasidenib han sido evaluadas en el ensayo *INDIGO* (26) un estudio de fase 3, aleatorizado (1:1), multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo de 331 adultos y adolescentes ≥ 12 años de edad con un peso ≥ 40 kg. Los pacientes candidatos debían tener un astrocitoma o un oligodendroglioma de grado 2 según la definición de los criterios de la OMS de 2016 con una mutación *IDH1 R132* o con una mutación *IDH2 R172* (el estado mutacional en *IDH1* o *IDH2* se determinó prospectivamente mediante la prueba *Oncomine Dx Target*), haber sido sometidos a al menos una cirugía incluyendo biopsia, resección subtotal o resección total macroscópica como único tratamiento (entre 1 y 5 años antes de la fecha de aleatorización) y no necesitar QT o RT de forma inmediata en opinión del investigador (no se dispuso de un umbral único y completamente objetivable para definir la ausencia de necesidad inmediata de RT o QT). Se incluyeron pacientes con buen estado funcional y con una RMN evaluable, medible no realizada (al menos una lesión tumoral medible (≥ 1 cm $\times$ ≥ 1 cm) sin realce en la RMN), enfermedad no captante,

confirmada por un comité de revisión independiente (CRI) cegado. Los pacientes con enfermedad captante confirmada a nivel central pudieron ser incluidos siempre que la captación fuera mínima, no nodular, no medible y no hubiera cambiado entre los 2 escáneres más recientes. El ensayo *INDIGO* excluyó pacientes que habían recibido un tratamiento anticanceroso para el glioma, incluyendo QT o RT; y a aquellos con características consideradas de alto riesgo en el ensayo clínico (EC), incluyendo la afectación del tronco encefálico, ya fuese como localización primaria o por extensión del tumor, déficits funcionales o neurocognitivos clínicamente relevantes debido al tumor, en opinión del investigador, o convulsiones no controladas.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir vorasidenib 40 mg por vía oral una vez al día o el placebo hasta la progresión radiológica de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Dado que el manejo estándar tras la cirugía en estos pacientes consiste en la vigilancia activa, la inclusión de un brazo placebo como comparador se considera apropiada. La aleatorización se estratificó en función del estado local del 1p19q (co-delecionado o no co-delecionado) y el tamaño basal del tumor (diámetro ≥ 2 cm o < 2 cm). Los pacientes que fueron asignados aleatoriamente al placebo tuvieron la posibilidad de cambiar al tratamiento con vorasidenib tras la progresión de la enfermedad confirmada mediante revisión radiológica, siempre que, en opinión del investigador, no necesitaran QT o RT inmediatas (el protocolo permitió el cruce (*crossover*) de los pacientes del brazo control al brazo experimental tras la progresión de la enfermedad). El CHMP no respaldó esta opción debido a su posible efecto de confusión sobre las variables primarias y secundarias. Los pacientes y los investigadores/centros permanecieron ciegos hasta que el CRI confirmó radiográficamente la progresión de la enfermedad. El solicitante también permaneció ciego hasta el análisis final, excepto para ciertas personas que tuvieron acceso a los datos cruzados.

La variable primaria de eficacia fue la SLP radiológica evaluada por un CRI según los criterios modificados de evaluación de la respuesta en neuro-oncología para el glioma de bajo grado (RANO- LGG) (sólo progresión radiológica). Inicialmente, esta variable no fue considerada la más apropiada según la asesoría científica de la EMA porque debido a la lenta progresión de la enfermedad, la progresión radiográfica no se traduce necesariamente en necesidad de tratamiento, sin embargo, el tratamiento podría retrasar la transformación maligna del tumor, y también retrasar la necesidad de terapias más agresivas y finalmente se aceptó su utilización como variable primaria. Esta variable, no obstante, no informa sobre si retrasar la progresión radiológica también retrasa el deterioro cognitivo o mantiene mejor la función neurológica, y tampoco puede correlacionarse directamente con una mejora en la calidad de vida. La variable secundaria de eficacia clave fue demostrar la superioridad en la variable de Tiempo hasta la Próxima Intervención (TPI) en comparación con el placebo. El Titular de Autorización de Comercialización (TAC) para paliar parcialmente algunas de las incertidumbres asociadas a la selección de la variable principal, incluyó esta variable clave que se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta el inicio de la primera terapia anticancerígena posterior (incluida la cirugía, la RT, la QT y el cambio a vorasidenib para los sujetos que fueron aleatorizados a placebo) o la muerte por cualquier causa. Sin embargo, la interpretación de TPI en el contexto de un estudio cruzado es compleja. Como el TPI contaba el *crossover* como “siguiente terapia anticáncer”, casi todos los eventos del grupo placebo (52 de 58) fueron pacientes cambiando a vorasidenib, en lugar del inicio de un tratamiento oncológico estándar como RT o QT. El propio protocolo permitía *crossover* solo en pacientes que no necesitaban tratamiento inmediato, lo que refuerza que el TPI pudiera estar sesgado a favor de vorasidenib. En este caso, en el dossier de autorización de la EMA se ha indicado que la comparación entre grupos, aunque fue significativa en este caso, no se considera metodológica ni clínicamente relevante, porque la variable está artificialmente influida por el diseño del ensayo, y no sirve para demostrar que vorasidenib retrase de forma fiable la necesidad de otros tratamientos como la RT o la QT, por lo que en este IPT no se tendrán en cuenta más consideraciones de esta variable. Entre otras variables secundarias evaluadas, cabe mencionar la Tasa de Crecimiento Tumoral (TCT) y la SG.

Cabe mencionar que las reglas de censura utilizadas en el análisis principal de SLP radiológica de vorasidenib no estaban totalmente alineadas con las guías de la EMA (27), ya que algunos pacientes dejaban de contarse al iniciar otros tratamientos o hacer *crossover*. Un análisis adicional realizado con criterios más acordes a la guía EMA mostró resultados

consistentes con el análisis principal, incluso incorporando más eventos en el grupo placebo. Por ello, la EMA considera que, pese a la limitación metodológica, la evidencia de eficacia de vorasidenib sigue siendo robusta.

La demografía de los pacientes y las características de la enfermedad estaban equilibradas entre los grupos de tratamiento, 168 pacientes fueron aleatorizados a vorasidenib y 163 a placebo y se consideran mayormente representativos de la práctica clínica real. Entre los 168 pacientes aleatorizados a vorasidenib, la mediana de edad era de 41 años (rango: 21 a 71 años), y el 98,8 % tenía de 18-64 años. Un único paciente pediátrico de 16 años fue aleatorizado a placebo, y ningún paciente menor de 18 años fue aleatorizado a vorasidenib. La mayoría de los pacientes eran varones (60,1 %), el 74,4 % eran blancos, el 3,0 % asiáticos, el 1,2 % negros, el 1,2 % de otra raza, el 19,6 % no notificados y el 53,6 % tenía una puntuación en la escala de Estado Funcional de Karnofsky (KPS) de 100, el 45,8 % tenía una puntuación de KPS de 90-80 y el 0,6 % tenía una puntuación de KPS de 70-60, es decir presentaban un buen estado funcional. Los pacientes incluidos procedían de 10 países diferentes, incluido España (3 hospitales diferentes), por lo que los pacientes españoles estaban bien representados. La mayoría de los pacientes tenía al menos una cirugía previa por glioma (75 %) y el 25 % tenía ≥ 2 cirugías previas. En ambos grupos, el 95 % de los pacientes tenía una mutación *IDH1 R132* y el 5 % tenía una mutación *IDH2 R172*. A pesar de contar con pacientes mayormente representativos de la práctica clínica, la inclusión de los pacientes en una estrategia de “watch-and-wait” dependía en parte de la valoración del investigador, sin un umbral único y completamente objetivable para definir la ausencia de necesidad inmediata de RT o QT. Esta discrecionalidad puede introducir heterogeneidad en la selección de pacientes y debe considerarse al interpretar la aplicabilidad externa del ensayo.

En el brazo de vorasidenib, 36 pacientes (21,4 %) interrumpieron el tratamiento asignado, en comparación con 68 pacientes (41,7 %) en el brazo placebo. Las razones más frecuentes para la interrupción del tratamiento fueron la progresión de la enfermedad confirmada, más común en el brazo placebo (36,2 %, $n = 59$) que en el brazo de vorasidenib (14,3 %, $n = 24$); y los eventos adversos (EA) más frecuentes en el brazo de vorasidenib (3,6 %, $n = 6$) que en el brazo placebo (1,2 %, $n = 2$).

Vorasidenib demostró una mejora en la SLP radiológica en el primer análisis de datos (fecha de corte de datos: 6 de septiembre de 2022), con una mediana de duración del seguimiento de 13,7 meses. La mediana de la SLP radiológica en el brazo de vorasidenib fue de 27,7 (IC 95 %: 17,0; no estimable, NE) meses, frente a 11,1 (IC 95 %: 11,0; 13,7) meses en el brazo placebo, dando un resultado de cociente de riesgos, *Hazard Ratio*, $HR = 0,39$ (IC 95 %: 0,27; 0,56). Estos datos son relevantes porque permitieron finalizar el estudio varios años antes de lo inicialmente protocolizado. En la SLP radiológica actualizada con 6 meses más de seguimiento, cuando algunos de los pacientes en placebo pasaron a vorasidenib (en total pasaron 52 pacientes, el 31,9 % de los pacientes del total del brazo placebo), según un CRI (fecha de corte de datos: 7 de marzo de 2023, que corresponde con la fecha de desenmascaramiento de datos), tras alcanzar el 96 % ($n = 158$) de los eventos, se confirmó el beneficio de vorasidenib en comparación con placebo ($HR = 0,35$; IC 95 %: 0,25; 0,49) (tomando 164 eventos como el 100 % de los eventos necesario para alcanzar el 90 % de la potencia). La mediana de la SLP radiológica no se pudo estimar (IC 95 %: 22,1; NE) para el grupo de vorasidenib y fue de 11,4 (IC 95 %: 11,1; 13,9) meses para el grupo de placebo. No se notificó ningún fallecimiento en ninguno de los brazos. A los 24 meses, la tasa de SLP radiológica fue del 59 % (IC 95 %: 48,4; 67,8) en el grupo de vorasidenib y del 26 % (IC 95 %: 17,9; 35,3) en el grupo de placebo.

Los análisis de subgrupos de la SLP radiológica mostraron un efecto del tratamiento globalmente consistente en todos los subgrupos analizados, incluido el estado de codeleción 1p19q, el tamaño del tumor al inicio (≥ 2 cm o menor), sexo, raza, etnia, región geográfica, edad ($\leq$ o $\geq$ de 40 años), tratamiento previo tumoral, número de cirugías (≤ 1 o ≥ 2), tipo de cirugía anterior más frecuente (total o biopsia) entre otros.

Vorasidenib mostró una alteración en la dinámica del crecimiento tumoral, y este resultado en esta variable se considera de soporte, aunque exploratorio pero confirmativo de la actividad farmacológica de vorasidenib. El resultado en la disminución del crecimiento tumoral está evidenciado por una disminución media del volumen tumoral del 2,5 %

(media de TCT de -2,5 %; IC del 95 %: -4,7; -0,2) cada 6 meses en los pacientes asignados aleatoriamente a vorasidenib. En comparación, el volumen tumoral aumentó en los pacientes asignados aleatoriamente al grupo placebo en un porcentaje medio del 13,9 % (TCT de 13,9 %; IC del 95 %: 11,1; 16,8) cada 6 meses. En la fecha de corte actualizado, según el informe de HTA del CADTH (28), el cambio porcentual medio en el volumen tumoral durante 6 meses fue del 14,4 % (IC del 95 %: 12,0; 16,8) en el grupo placebo y del -1,3 % (IC del 95 %: -3,2; 0,7) en el grupo de vorasidenib. La diferencia de tratamiento entre placebo y vorasidenib fue del 15,9 % (IC del 95 %: 12,6; 19,3).

Ningún paciente en ninguno de los dos brazos de tratamiento había presentado un evento de muerte en el momento del corte de datos inicial. El seguimiento medio de la SG fue similar entre los brazos de placebo y vorasidenib: 14,3 meses (IC del 95 %: 12,7; 15,4) y 14,0 meses (IC del 95 %: 12,9; 15,4), respectivamente. Según el informe HTA del CADTH 28, en la segunda fecha de corte de datos, la mediana de seguimiento de la SG fue de 20,2 meses en el grupo placebo y 19 meses en el grupo vorasidenib, respectivamente. En total, el 0,0 % de los pacientes en el grupo placebo y el 0,6 % de los pacientes en el grupo vorasidenib experimentaron un evento de mortalidad (1 paciente experimentó un evento debido a progresión de la enfermedad). La mediana de la SG no fue estimable en los grupos placebo ni vorasidenib. El HR no fue estimable. La inmadurez de los datos de SG resulta en cierto grado de incertidumbre clínica sobre el efecto tratamiento en términos de supervivencia.

En un análisis exploratorio del estudio *INDIGO* (29) (6 meses adicionales de seguimiento con pacientes analizados hasta 7 de marzo de 2023) se observó que, al finalizar el tratamiento, las puntuaciones medias totales del FACT-Br (del inglés, *Functional Assessment of Cancer Therapy – Brain*) se mantuvieron elevadas en ambos grupos (154,2 [DE 29,8] y 153,2 [29,4]), lo que podría indicar que los pacientes mantuvieron la calidad de vida relacionada con la salud, sin observarse diferencias entre el tratamiento con vorasidenib y el placebo. Por otro lado, la evidencia presentada al CADTH (28), en la valoración de FACT-Br, llevada a cabo durante el ensayo clínico, sobre el efecto de vorasidenib en el cambio desde el inicio hasta el día 1 del ciclo 13 o hasta el final del tratamiento en comparación con el placebo es muy incierta ya que se analizó en muy pocos pacientes. Un análisis robusto y no exploratorio de esta variable se considera especialmente relevante porque los pacientes suelen ser jóvenes. En este contexto, no solo interesa retrasar la progresión del tumor, sino también demostrar que ese beneficio se consigue manteniendo la calidad de vida y la función neurológica, aspectos de gran importancia clínica para los pacientes. Si la calidad de vida se evalúa únicamente de forma exploratoria, la capacidad para extraer conclusiones firmes sobre este aspecto es limitada, por lo que un análisis preespecificado, con control de la multiplicidad y potencia estadística adecuada, habría permitido una evaluación más concluyente del efecto sobre la calidad de vida.

El uso de vorasidenib en pacientes de 12 a menos de 18 años de edad con astrocitoma u oligodendroglioma con mutación *IDH1* o *IDH2* está respaldado por datos farmacocinéticos que demuestran que la edad no tiene un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de vorasidenib. Los gliomas en niños menores de 12 años no son frecuentes, pero pueden darse. En esta población, por lo tanto, la necesidad médica no cubierta prevalece.

Cabe mencionar que la dosis recomendada de vorasidenib en adultos y en adolescentes a partir de 12 años de edad es de 40 mg una vez al día para pacientes que pesen al menos 40 kg. El tratamiento se realiza hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Esto requiere que la progresión de la enfermedad sea monitorizada por un neuro-oncólogo, a través de un seguimiento por RMN regular. Además, se debe evaluar el recuento hematológico completo y el análisis bioquímico de la sangre, incluyendo las enzimas hepáticas, antes de iniciar el tratamiento, cada 2 semanas durante los 2 primeros meses y después, una vez al mes durante los 2 primeros años de tratamiento, y posteriormente según se indique clínicamente.

En general, los EA más frecuentes, incluidas las anomalías de laboratorio, fueron aumento de alanina aminotransferasa, ALT (59,3 %), aumento de aspartato aminotransferasa, AST (45,5 %), aumento de gamma-glutamyl transferasa, GGT (37,7 %), fatiga (36,5 %) y diarrea (24,6 %). Los EA de grado ≥ 3 más frecuentes fueron aumento de ALT (9,6 %), aumento de AST (4,2 %) y aumento de GGT (3,0 %). Se notificó la suspensión permanente de vorasidenib debido a un aumento de

ALT de grado ≥ 3 en el 3,0 % de los pacientes. Las interrupciones de dosis debidas a un EA se produjeron en el 18,6 % de los pacientes tratados con vorasidenib. Las reducciones de dosis de vorasidenib debidas a un EA se produjeron en el 9,6 % de los pacientes. Los EA más frecuentes que requirieron la interrupción de la dosis fueron el aumento de ALT (14,4 %) y el aumento de AST (6,0 %) o reducción de dosis fue el aumento de ALT (7,8 %).

Con respecto a las crisis epilépticas, se trata de un síntoma frecuente en pacientes con gliomas de grado 2 o 3. Además, el 2-HG, el oncometabolito producido por tumores con mutación *IDH*, es un análogo del glutamato que puede activar el receptor de glutamato implicado en el desarrollo de las convulsiones, lo que proporciona una justificación mecanicista para la actividad convulsiva en pacientes con gliomas con mutación *IDH* (30). En el EC, siete pacientes (4,2 %) en el grupo de vorasidenib y 6 sujetos (3,7 %) en el grupo de placebo experimentaron EA de grado ≥ 3 dentro del término médico MedRA de “convulsiones y crisis epilépticas”. En la población total de glioma que recibió vorasidenib (es decir incluyendo los pacientes placebo que hicieron crossover) ($n = 244$), la frecuencia de EA relacionados con convulsiones ($n = 41$; 16,8 %) fue similar a la observada en el brazo de vorasidenib sin crossover ($n = 167$) ($n = 28$ pacientes; 16,8 %). Además, la mayor parte de los pacientes de ambos brazos (63,5 % en el brazo de vorasidenib y 69,9 % en el brazo placebo) estaban recibiendo medicación anticrisis epilépticas antes de recibir alguno de los brazos de tratamiento. No obstante, cabe mencionar que en el análisis exploratorio del estudio *INDIGO* (29), se observó una reducción de la tasa de convulsiones durante el tratamiento con vorasidenib frente a placebo (18,2 frente a 51,2 convulsiones por persona-año; reducción del 64 %).

La neuropatía periférica está incluida como EA del medicamento en la sección 4.8 de la FT de ivosidenib, un inhibidor de *IDH1* autorizado para el colangiocarcinoma. Un total de 6 pacientes de la población global de seguridad de vorasidenib experimentaron neuropatía periférica (motora y sensitiva). El análisis de los casos mostró que todos los acontecimientos, excepto uno, se consideraron no relacionados con vorasidenib.

Teniendo esto en cuenta, el perfil de seguridad de vorasidenib se relaciona principalmente con la hepatotoxicidad, con eventos de grado ≥ 3 que podrían requerir interrupción temporal o ajuste de dosis. La mayoría de estos eventos se resolvió a nivel basal o grado 1 tras la interrupción o reducción posológica. Como todos los eventos se resolvieron a grado 1 o al nivel basal, se recomienda llevar a cabo una correcta monitorización de las transaminasas según los detalles de la FT. La diarrea fue frecuente, pero en su mayoría de grado leve.

No se dispone de datos de eficacia y seguridad a largo plazo ya que el estudio fue desenmascarado precozmente tras demostrarse eficacia en el análisis intermedio. Sin embargo, se prevé que puedan recopilarse más datos post-autorización de acuerdo al Plan de Gestión de Riesgos (PGR). Además, si bien los estudios preclínicos (en animales) no sugirieron eventos neurológicos, persisten las incertidumbres en la población pediátrica, ya que ningún paciente pediátrico mayor de 12 años recibió vorasidenib 40 mg. Los estudios preclínicos sugirieron toxicidad en órganos reproductores e infertilidad, y no se puede descartar el riesgo carcinogénico, en particular el riesgo de formación de tumores hepáticos, riesgos potenciales que requieren un seguimiento y datos adicionales de estudios preclínicos de carcinogenicidad. Las mujeres en edad fértil y los hombres con parejas femeninas en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante, al menos, 2 meses después de la última dosis. Se debe aconsejar a los pacientes hombres y mujeres que estén planeando concebir un hijo que pidan asesoramiento relativo a la reproducción, y los hombres deben buscar asesoramiento sobre la criopreservación del esperma antes del tratamiento. Estas circunstancias son importantes ya que los pacientes afectados son pacientes jóvenes, y podrían tener que considerar en paralelo el manejo de la preservación de la fertilidad. No se puede excluir el riesgo de carcinogenicidad en humanos.

El estándar de tratamiento en este contexto clínico es actualmente la observación activa, porque tras la cirugía, no existe otra opción terapéutica para esta población de pacientes jóvenes, y la única alternativa, cuando el paciente progresa consiste en terapias agresivas (QT y RT) asociadas a efectos neurocognitivos y deterioro funcional, por lo que el objetivo consiste en retrasar su el uso de estas terapias el mayor tiempo posible. La progresión radiográfica se considera un

factor principal para iniciar el siguiente tratamiento y, por tanto, su retraso representa un beneficio clínico para esta población de pacientes. No obstante, la EMA considera la SLP radiológica una variable intermedia, y aunque beneficiosa, serían necesarios más datos para correlacionar los resultados en esa variable con una mayor SG o mejor calidad de vida en estos pacientes.

Actualmente no existen comparaciones indirectas (ajustadas o no) ni metaanálisis en red publicados que comparen de forma robusta vorasidenib con otros tratamientos.

El beneficio del tratamiento con vorasidenib es controlar la progresión de la enfermedad y prolongar el tiempo antes de que sea necesario un tratamiento adicional. Además, es posible que vorasidenib pueda tener un impacto adicional sobre la morbilidad de los pacientes con astrocitoma u oligodendroglioma de grado 2 que se hayan sometido previamente a una intervención quirúrgica y el tumor no necesita de forma inmediata un tratamiento de RT o QT. La SLP radiológica ha medido el tiempo hasta progresión en la RMN o muerte antes de cualquier cambio de tratamiento, variable que no se ha visto afectada por el diseño en *crossover*. Se observó una mediana de SLP radiológica de 27,7 meses en el brazo de vorasidenib frente a 11,1 meses en el brazo placebo. Los resultados en la SLP radiológica están reforzados por los resultados en la variable secundaria que medía la TCT y donde se observó una disminución media del volumen tumoral del 2,5 % cada 6 meses en los pacientes asignados aleatoriamente a vorasidenib. En comparación el volumen tumoral aumentó en los pacientes asignados aleatoriamente al grupo placebo en un porcentaje medio del 13,9 % cada 6 meses. Los efectos de vorasidenib sobre la dinámica de crecimiento tumoral apoyan la hipótesis de un posible beneficio clínico a largo plazo, aunque el efecto sobre la SG aún no ha sido demostrado. El TPI sí mostró un efecto estadísticamente significativo; sin embargo, su interpretación clínica está limitada por el diseño cruzado del estudio. Por otro lado, tal y como se ha mencionado, el impacto adicional del tratamiento con vorasidenib sobre la mortalidad (SG), en la mejora de la calidad de vida o control de síntomas neurológicos no ha sido confirmado. Los pacientes tratados con vorasidenib conservaron la calidad de vida estable durante todo el tratamiento, no observándose diferencias significativas respecto a los pacientes del grupo control, sin embargo, debido a las limitaciones metodológicas del análisis esto no se puede afirmar con robustez. Existe incertidumbre sobre la extrapolación de los resultados del ensayo a pacientes que no cumplen el criterio temporal de haber sido sometidos a una cirugía entre 1 y 5 años antes de la aleatorización, dado que este requisito del protocolo no necesariamente refleja la práctica clínica habitual ni constituye un criterio clínico para la indicación del tratamiento. Además, no se incluyeron pacientes menores de 18 años, aunque *a priori*, los resultados sean extrapolables.

4.- Conclusión

Vorasidenib ha sido autorizado para el tratamiento en monoterapia del astrocitoma u oligodendroglioma de Grado 2 predominantemente no captante con mutación en *IDH1 R132* o *IDH2 R172* en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad y que pesan al menos 40 kg, que sólo han sido sometidos a intervención quirúrgica y que no necesitan radioterapia o quimioterapia inmediatamente, en base a los resultados del EC *INDIGO*, de fase 3, aleatorizado (1:1), multicéntrico, doble ciego, y controlado con placebo.

El principal beneficio de vorasidenib consiste en retrasar la progresión tumoral y posponer la necesidad de tratamientos posteriores. En el análisis inicial, la SLP radiológica según el CRI fue estadísticamente significativa en comparación con el grupo placebo, con un HR de 0,39 (IC del 95 %: 0,27; 0,56). La mediana de la SLP radiológica fue de 27,7 meses (IC del 95 %: 17,0; NE) para el grupo de vorasidenib y de 11,1 meses (IC del 95 %: 11,0; 13,7) para el grupo placebo. Con un seguimiento más prolongado, vorasidenib continuó demostrando un beneficio clínicamente relevante en comparación con placebo, se habían producido 23 acontecimientos adicionales de SLP radiológica: 7 en el brazo de vorasidenib y 16 en el brazo placebo, lo que representa una fracción de información observada del 96,3 % (158 de 164 acontecimientos). La SLP radiológica presentó un HR de 0,35 (IC del 95 %: 0,25; 0,49). La mediana de SLP fue NE (IC del 95 %: 22,1; NE) en el brazo de vorasidenib y de 11,4 meses (IC del 95 %: 11,1; 13,9) en el brazo placebo. Los resultados en la SLP radiológica están reforzados por los resultados en la variable secundaria que medía la TCT y donde se observó una disminución media del volumen tumoral del 2,5 % cada 6 meses en los pacientes asignados aleatoriamente a vorasidenib (media de TCT de -2,5 %; IC del 95 %: -4,7; -0,2) cada 6 meses en los pacientes asignados aleatoriamente a vorasidenib en comparación el volumen tumoral de los pacientes del grupo placebo con un porcentaje medio del 13,9 % (TCT de 13,9 %; IC del 95 %: 11,1; 16,8) cada 6 meses. No obstante, debido al diseño cruzado del estudio y a la inmadurez de los datos, no se dispone de evidencia concluyente sobre el impacto de vorasidenib en la SG y la interpretación del TPI está limitada, por lo que su relevancia clínica no puede establecerse de forma definitiva. Tampoco se han podido demostrar los efectos de vorasidenib sobre la calidad de vida, o control de síntomas neurológicos.

En general, los EA más frecuentes, incluidas las anomalías de laboratorio, fueron aumento de ALT (59,3 %), aumento de AST (45,5 %), aumento de GGT (37,7 %), fatiga (36,5 %) y diarrea (24,6 %). El perfil de seguridad se considera manejable porque los EA de grado ≥ 3 más frecuentes por hepatotoxicidad se pudieron resolver o bajar a grado 1 tras un control y monitorización específica según las recomendaciones de FT. Además, el porcentaje de pacientes que interrumpieron el tratamiento en el brazo de vorasidenib debido a EA fue bajo (3,6 %).

Se mantienen ciertas incertidumbres relativas al tratamiento de pacientes adolescentes entre los 12 y los 18 años de edad y debe llevarse un adecuado manejo de los pacientes por los potenciales riesgos de toxicidad en órganos reproductores e infertilidad, así como el riesgo carcinogénico.

Teniendo todo esto en cuenta, vorasidenib se presenta como el único tratamiento autorizado en pacientes con astrocitoma u oligodendroglioma de Grado 2 predominantemente no captante con mutación en *IDH1 R132* o *IDH2 R172* que permite ralentizar o retrasar el crecimiento tumoral y diferir el inicio de la RT o la QT tras la cirugía. Se trata de un tratamiento que se puede dar a pacientes que no requieren RT o QT inminente tras una intervención quirúrgica, en ausencia de una terapia disponible durante esta etapa de vigilancia y observación activa.

5.- Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Sociedad Española de Neurología (SEN), la Sociedad Española de Neurología Pediátrica (SENEP), la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC), la Academia Europea de Pacientes sobre Innovación Terapéutica (EUPATI) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

6.- Referencias

- 1 Focusing on brain tumours and brain metastasis. *Nat Rev Cancer*. 2020 Jan;20(1):1.
- 2 Ostrom QT, Price M, Neff C, Cioffi G, Waite KA, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2016-2020. *Neuro Oncol*. 2023 Oct 4;25(12 Suppl 2):iv1-iv99.
- 3 European Public Assessment Report (EPAR). Finlee ®. International non-proprietary name: dabrafenib. Procedure No. EMEA/H/C/005885/0000.
- 4 Sioutas G, Nikova A, et Birbilis T. Risk factors for pediatric glioma. *Folia Med (Plovdiv)*. 2022 Aug 31;64(4):566-571.
- 5 Sadetzki S, Bruchim R, Oberman B, Armstrong GN, Lau CC, Claus EB, et al. Description of selected characteristics of familial glioma patients - results from the Gliogene Consortium. *Eur J Cancer*. 2013 Apr;49(6):1335-45.
- 6 Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol*. 2021 Aug 2;23(8):1231-1251.
- 7 Funakoshi Y, Hata N, Kuga D, Hatae R, Sangatsuda Y, Fujioka Y, et al. Pediatric Glioma: An Update of Diagnosis, Biology, and Treatment. *Cancers (Basel)*. 2021 Feb 12;13(4):758.
- 8 Buckner J, Giannini C, Eckel-Passow J, Lachance D, Parney I, Laack N, Jenkins R. Management of diffuse low-grade gliomas in adults - use of molecular diagnostics. *Nat Rev Neurol*. 2017 Jun;13(6):340-351.
- 9 Cohen AL, Holmen SL, Colman H. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013 May;13(5):345.
- 10 Vorasidenib (Vorango ®). Orphan maintenance assessment report. Reference Number: EMA/OD/0000159477.
- 11 Encarnación JA, Manso C, Royo-Villanova M, Ruiz P, De la Fuente MI, Cárdenas E, et al. Incidence and Survival of IDH-Wildtype Glioblastoma and IDH-Mutant Astrocytoma by Treatment and Sex: A Regional Study in Spain (2011-2021). *Med Sci (Basel)*. 2025 Oct 14;13(4):233.
- 12 Informe HAS. Vorango ® 10 mg et 40 mg, comprimé pelliculé - mars 2026.
- 13 Reimbursement Recommendation Vorasidenib (Vorango ®). *Canadian Journal of Health Technologies*. December 2025. Volume 5. Issue 12.
- 14 Weller M, van den Bent M, Preusser M, Le Rhun E, Tonn JC, Minniti G, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021 Mar;18(3):170-186. Erratum in: *Nat Rev Clin Oncol*. 2022 May;19(5):357-358.
- 15 NCCN Guidelines. Central Nervous System Cancers, Version 2.2025.
- 16 Vaz-Salgado MÁ, García BC, Pérez IF, Munárriz BJ, Domarco PS, González AH, et al. SEOM-GEINO clinical guidelines for grade 2 gliomas (2023). *Clin Transl Oncol*. 2024 Nov;26(11):2856-2865.
17. Informe SEOM de Evaluación de vorasidenib para astrocitoma u oligodendroglioma. 6 Noviembre 2025.
- 18 Van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, Ben Hassel M, Schraub S, Hoang-Xuan K, et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet*. 2005 Sep 17-23;366(9490):985-90. Erratum in: *Lancet*. 2006 Jun 3;367(9525):1818.
- 19 Douw L, Klein M, Fagel SS, van den Heuvel J, Taphoorn MJ, Aaronson NK, et al. Cognitive and radiological effects of radiotherapy in patients with low-grade glioma: long-term follow-up. *Lancet Neurol*. 2009 Sep;8(9):810-8.
- 20 Koutsarnakis C, Neromyliotis E, Komaitis S, Mazarakis N, O'Hara DJ, Stranjalis G, Chumas P. Effects of brain radiotherapy on cognitive performance in adult low-grade glioma patients: A systematic review. *Radiother Oncol*. 2021 Jul;160:202-211.
- 21 Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, Chakravarti A, Gilbert MR, Barger GR, et al. Radiation plus procarbazine, CCNU, and vincristine in low-grade glioma. *N Engl J Med*. 2016; 374(14):1344-1355.
- 22 Fisher BJ, Hu C, Macdonald DR, Lesser GJ, Coons SW, Brachman DG, et al. Phase 2 study of temozolomide-based chemoradiation therapy for high-risk low-grade gliomas: preliminary results of Radiation Therapy Oncology Group 0424. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015; 91(3):497-504.

-
- 23 Fisher BJ, Pugh SL, Macdonald DR, Chakravarti A, Lesser GJ, Fox S, et al. Phase 2 Study of a Temozolomide-Based Chemoradiation Therapy Regimen for High-Risk, Low-Grade Gliomas: Long-Term Results of Radiation Therapy Oncology Group 0424. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020; 107(4): 720-725.
- 24 Ficha técnica de voranidenib (Vorango ®).
- 25 Vorasidenib (Vorango ®). European Public Assessment Report, EPAR. Reference Number: EMA/271829/2025.
- 26 Mellinghoff IK, van den Bent MJ, Blumenthal DT, Touat M, Peters KB, Clarke J, et al. Vorasidenib in IDH1- or IDH2-Mutant Low-Grade Glioma. *N Engl J Med.* 2023 Aug 17;389(7):589-601.
- 27 Guideline on anticancer medicinal products (EMA/CHMP/27994/2008/Rev.1).
- 28 Reimbursement Review Vorasidenib (Vorango ®). Sponsor: Servier Canada Inc. Therapeutic area: Astrocytoma or oligodendroglioma, IDH1 or IDH2 mutation. *Canadian Journal of Health Technologies.* April 2026, Volume 6. Issue 4.
- 29 Cloughesy TF, van den Bent MJ, Touat M, Blumenthal DT, Peters KB, Ellingson BM, et al. Vorasidenib in IDH1-mutant or IDH2-mutant low-grade glioma (INDIGO): secondary and exploratory endpoints from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2025 Dec;26(12):1665-1675.
- 30 Chen H, Judkins J, Thomas C, Wu M, Khoury L, Benjamin CG, et al. Mutant IDH1 and seizures in patients with glioma. *Neurology.* 2017 May 9;88(19):1805-1813.