

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 424, cod (L01XM02): DCI IVOSIDENIBUM

A. COLANGIOCARCINOM

I. Indicația terapeutică: (face obiectul unui contract cost volum)

Ivosidenibum administrat în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu colangiocarcinom local avansat sau metastatic, cu o mutație IDH1 R132, care au primit anterior cel puțin o linie de tratament sistemic.

Acesta indicație se codifică la prescriere prin codul 102 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere:

- Pacienți diagnosticați histopatologic cu colangiocarcinom nerezecabil sau metastatic.
- Mutație IDH1 R132 folosind un test de diagnostic adecvat.
- Progresie după cel puțin 1 linie de terapie sistemică pentru boală avansată (nerezecabilă sau metastatică).
- Sunt eligibili și pacienții care au primit chimioterapie sistemică adjuvantă și care au progresat în timpul terapiei sau în termen de 6 luni de la finalizarea acesteia.
- ECOG 0-2.

III. Criterii de excludere:

- Absența mutației mutației IDH1 R132.
- Administrare concomitentă de inductori puternici ai CYP3A4 sau dabigatran.
- Sindrom QT lung congenital.
- Istoric familial de moarte subită sau aritmie ventriculară polimorfă.
- Interval QT/QTc > 500 ms, indiferent de metoda de corecție.
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

IV. Doze si mod de administrare:

Doza recomandată este de 500 mg Ivosidenibum (2 comprimate x 250 mg) administrată oral, o dată pe zi. Comprimatele se iau o dată pe zi, la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Pacienții nu trebuie să mănânce nimic timp de 2 ore înainte și până la 1 oră după administrarea comprimatelor. Comprimatele trebuie înghițite întregi cu apă.

Dacă o doză este omisă sau nu este luată la momentul obișnuit, comprimatele trebuie luate cât mai curând posibil în decurs de 12 ore după doza omisă.

Nu trebuie administrate două doze în decurs de 12 ore. Comprimatele trebuie luate ca de obicei în ziua următoare.

Dacă o doză este eliminată prin vărsături, nu trebuie administrată o doză de înlocuire. Comprimatele trebuie luate ca de obicei în ziua următoare.

Pacienții trebuie sfătuiți să evite grepfrutul și sucul de grepfrut în timpul tratamentului.

V. Modificările dozei:

Măsurile de precauție care trebuie luate înainte de administrare și monitorizare

Înainte de începerea tratamentului trebuie efectuată o electrocardiogramă (ECG). QT corectat cu frecvența cardiacă (QTc) trebuie să fie mai mic de 450 ms înainte de inițierea tratamentului și, în prezența unui interval QT anormal, medicii trebuie să reevalueze cu atenție raportul beneficiu/risc al inițierii tratamentului cu Ivosidenibum.

În cazul în care prelungirea intervalului QTc este între 480 ms și 500 ms, inițierea tratamentului cu Ivosidenibum trebuie să rămână excepțională și să fie însoțită de o monitorizare atentă.

O ECG trebuie efectuată înainte de inițierea tratamentului, cel puțin săptămânal în primele 3 săptămâni de tratament și, ulterior, lunar dacă intervalul QTc rămâne ≤ 480 ms.

Modificările intervalului QTc trebuie gestionate prompt conform RCP.

În caz de simptomatologie sugestivă, trebuie efectuată o ECG după cum este indicat clinic.

Administrarea concomitentă cu medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QTc sau cu inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A4 poate crește riscul de prelungire a intervalului QTc și trebuie evitată ori de câte ori este posibil în timpul tratamentului cu Ivosidenibum. Dacă utilizarea unei alternative adecvate nu este posibilă, pacienții trebuie tratați cu precauție și monitorizați atent pentru prelungirea intervalului QTc. Trebuie efectuată o ECG înainte de administrarea concomitentă, monitorizare săptămânală timp de cel puțin 3 săptămâni și apoi conform indicațiilor clinice (vezi RCP).

Hemoleucograma completă și testele biochimice sanguine trebuie evaluate înainte de inițierea tratamentului cu Ivosidenibum, cel puțin o dată pe săptămână în prima lună de tratament, o dată la două săptămâni în a doua lună și la fiecare vizită medicală pe durata terapiei, conform indicațiilor clinice.

Modificarea dozei pentru administrarea concomitentă cu inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A4

Dacă utilizarea inhibitorilor moderați sau puternici ai CYP3A4 nu poate fi evitată, doza recomandată de Ivosidenibum trebuie redusă la 250 mg (1 comprimat x 250 mg) o dată pe zi.

Dacă inhibitorul moderat sau puternic CYP3A4 este întrerupt, trebuie crescută doza de Ivosidenibum la 500 mg după cel puțin 5 timpi de înjumătățire ai inhibitorului CYP3A4.

Intoleranța la lactoză

Ivosidenibum conține lactoză. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Grupe speciale de pacienți:

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani). Nu sunt disponibile date pentru pacienții cu vârsta de 85 ani sau mai mare.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (eGFR $\geq$ 60 până la < 90 ml/minut/1,73 m²) sau moderată (eGFR $\geq$ 30 până la < 60 ml/minut/1,73 m²).

Nu a fost determinată o doză recomandată pentru pacienții cu insuficiență renală severă (eGFR < 30 ml/minut/1,73 m²).

Ivosidenibum trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală severă și această populație de pacienți trebuie monitorizată atent.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa Child-Pugh A). Nu a fost determinată o doză recomandată pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă (clasele Child-Pugh B și C).

Ivosidenibum trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă și această populație de pacienți trebuie monitorizată atent.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice)
- Toxicitate inacceptabilă
- Decizia medicului sau a pacientului

VII. Prescriptori:

Medici cu specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face pe baza scrisorii medicale și de către medicii de familie desemnați.

B. LEUCEMIE ACUTĂ MIELOIDĂ (LAM)

I. Indicația terapeutică: (face obiectul unui contract cost volum)

Ivosidenibum administrat în asociere cu azacitidină este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie acută mieloidă (LAM) nou diagnosticată, cu o mutație izocitrat dehidrogenază-1 IDH1 R132, care nu sunt eligibili pentru a primi chimioterapie de inducție standard.

Acesta indicație se codifică la prescriere prin codul 162 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

II. Criterii de includere:

- Pacienți adulți cu leucemie acută mieloidă (LAM) nou diagnosticată.
- Mutație IDH1 R132 confirmată printr-un test de diagnostic adecvat.
- Pacienți care nu sunt eligibili pentru chimioterapie de inducție standard.
- Administrare în asociere cu azacitidină.

III. Criterii de excludere:

- Absența mutației IDH1 R132.
- Administrare concomitentă de inductori puternici ai CYP3A4 sau dabigatran.
- Sindrom QT lung congenital.
- Istoric familial de moarte subită sau aritmie ventriculară polimorfă.

- Interval QT/QTc > 500 ms, indiferent de metoda de corecție.
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

IV. Doze si mod de administrare:

Doza recomandată este de 500 mg Ivosidenibum (2 comprimate x 250 mg) administrată oral, o dată pe zi.

Tratamentul cu Ivosidenibum trebuie început în Ciclu 1 Ziua 1 în asociere cu azacitidină în doza de 75 mg/m² suprafață corporală (SC), administrată intravenos sau subcutanat, o dată pe zi, în zilele 1-7 ale fiecărui ciclu de 28 de zile. Primul ciclu de tratament cu azacitidină trebuie administrat la 100% din doză. Se recomandă ca pacienții să fie tratați pentru minimum 6 cicluri.

Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până când tratamentul nu mai este tolerat de către pacient.

Comprimatele se iau o dată pe zi, la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Pacienții nu trebuie să mănânce nimic timp de 2 ore înainte și până la 1 oră după administrarea comprimatelor. Comprimatele trebuie înghițite întregi cu apă.

Dacă o doză este omisă sau nu este luată la momentul obișnuit, comprimatele trebuie luate cât mai curând posibil în decurs de 12 ore după doza omisă.

Nu trebuie administrate două doze în decurs de 12 ore. Comprimatele trebuie luate ca de obicei în ziua următoare.

Dacă o doză este eliminată prin vărsături, nu trebuie administrată o doză de înlocuire. Comprimatele trebuie luate ca de obicei în ziua următoare.

Pacienții trebuie sfătuiți să evite grepfrutul și sucul de grepfrut în timpul tratamentului.

V. Modificările dozei:

Măsurile de precauție care trebuie luate înainte de administrare și monitorizare

Înainte de începerea tratamentului trebuie efectuată o electrocardiogramă (ECG). QT corectat cu frecvența cardiacă (QTc) trebuie să fie mai mic de 450 ms înainte de inițierea tratamentului și, în prezența unui interval QT anormal, medicii trebuie să reevalueze cu atenție raportul beneficiu/risc al inițierii tratamentului cu Ivosidenibum.

În cazul în care prelungirea intervalului QTc este între 480 ms și 500 ms, inițierea tratamentului cu Ivosidenibum trebuie să rămână excepțională și să fie însoțită de o monitorizare atentă.

O ECG trebuie efectuată înainte de inițierea tratamentului, cel puțin săptămânal în primele 3 săptămâni de tratament și, ulterior, lunar dacă intervalul QTc rămâne ≤ 480 ms.

Modificările intervalului QTc trebuie gestionate prompt conform RCP.

În caz de simptomatologie sugestivă, trebuie efectuată o ECG după cum este indicat clinic.

Administrarea concomitentă cu medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QTc sau cu inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A4 poate crește riscul de prelungire a intervalului QTc și trebuie evitată ori de câte ori este posibil în timpul tratamentului cu Ivosidenibum. Dacă utilizarea unei alternative adecvate nu este posibilă, pacienții trebuie tratați cu precauție și monitorizați atent pentru prelungirea intervalului QTc. Trebuie efectuată o ECG înainte de

administrarea concomitentă, monitorizare săptămânală timp de cel puțin 3 săptămâni și apoi conform indicațiilor clinice (vezi RCP).

Hemoleucograma completă și testele biochimice sanguine trebuie evaluate înainte de inițierea tratamentului cu Ivosidenibum, cel puțin o dată pe săptămână în prima lună de tratament, o dată la două săptămâni în a doua lună și la fiecare vizită medicală pe durata terapiei, conform indicațiilor clinice.

Modificarea dozei pentru administrarea concomitentă cu inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A4

Dacă utilizarea inhibitorilor moderați sau puternici ai CYP3A4 nu poate fi evitată, doza recomandată de Ivosidenibum trebuie redusă la 250 mg (1 comprimat x 250 mg) o dată pe zi. Dacă inhibitorul moderat sau puternic CYP3A4 este întrerupt, trebuie crescută doza de Ivosidenibum la 500 mg după cel puțin 5 timpuri de înjumătățire ai inhibitorului CYP3A4.

Recomandări privind modificarea și controlul dozei pentru reacțiile adverse

Reacție adversă	Recomandări privind ajustarea dozei
Sindrom de diferențiere	• Dacă se suspectează sindromul de diferențiere, se administrează corticosteroizi sistemici timp de minimum 3 zile și se reduce doza numai după dispariția simptomelor. Întreruperea prematură poate duce la reapariția simptomelor. • Se inițiază monitorizarea hemodinamică până la dispariția simptomelor și timp de minimum 3 zile. • Se întrerupe administrarea Ivosidenibum dacă semnele/simptomele severe persistă mai mult de 48 de ore după inițierea corticosteroizilor sistemici. • Se reia tratamentul cu 500 mg Ivosidenibum o dată pe zi când semnele/simptomele sunt moderate sau mai scăzute și în caz de ameliorare a stării clinice.
Leucocitoză (număr de leucocite $> 25 \times 10^9/l$ sau o creștere absolută a numărului total de leucocite $> 15 \times 10^9/l$ față de valoarea inițială).	• Se inițiază tratamentul cu hidroxycarbamidă conform standardelor instituționale de îngrijire și leucofereză, după cum este indicat clinic. • Dozele de hidroxycarbamidă se reduc numai după ce leucocitoza se ameliorează sau se remite. Întreruperea prematură poate duce la recidivă. • Se întrerupe Ivosidenibum dacă leucocitoza nu s-a ameliorat după inițierea hidroxycarbamidei. Se reia tratamentul cu 500 mg Ivosidenibum o dată pe zi când leucocitoza s-a remis.
Prelungirea intervalului QTc > 480 ms până la 500 ms (gradul 2)	• Se monitorizează valorile electroliților și se suplimentează, după cum este indicat clinic. • Se evaluează și se ajustează schemele terapeutice ale medicamentelor administrate concomitent cu efecte cunoscute de prelungire a QTc • Se întrerupe Ivosidenibum până când intervalul QTc revine la ≤ 480 ms. • Se reia tratamentul cu 500 mg Ivosidenibum o dată pe zi după ce intervalul QTc revine la ≤ 480 ms. • Se monitorizează ECG cel puțin săptămânal timp de 3 săptămâni și după cum este indicat clinic, după revenirea intervalului QTc la ≤ 480 ms.

Prelungirea intervalului QTc > 500 ms (gradul 3)	• Se monitorizează valorile electroliților și se suplimentează, după cum este indicat clinic. • Se evaluează și se ajustează schemele terapeutice ale medicamentelor administrate concomitent cu efecte cunoscute de prelungire a QTc. • Se întrerupe Ivosidenibum și se monitorizează ECG la fiecare 24 de ore până când intervalul QTc revine în interval de 30 ms față de valoarea inițială sau la valori ≤ 480 ms. • În cazul prelungirii intervalului QTc > 550 ms, pe lângă întreruperea administrării de Ivosidenibum deja programată, se ia în considerare plasarea pacientului sub monitorizare electrocardiografică continuă până când intervalul QTc revine la valori < 500 ms. • Se reia tratamentul cu 250 mg Ivosidenibum o dată pe zi după ce intervalul QTc revine la 30 ms față de valoarea inițială sau la valori ≤ 480 ms. • Se monitorizează ECG cel puțin săptămânal timp de 3 săptămâni și după cum este indicat clinic, după revenirea intervalului QTc la 30ms față de valoarea inițială sau la valori ≤ 480ms. • Doza de Ivosidenibum poate fi crescută până la 500 mg pe zi dacă este identificată o etiologie alternativă pentru prelungirea intervalului QTc.
Prelungirea intervalului QTc și semne / simptome de aritmie ventriculară care pun în pericol viața (gradul 4)	• Se oprește permanent tratamentul.
Alte reacții adverse de Gradul 3 sau mai mare	• Se întrerupe Ivosidenibum până când toxicitatea se reduce la Gradul ≤ 1, sau revine la starea de la momentul inițial, apoi se reia administrarea cu 500 mg pe zi (toxicitate de Gradul 3) sau 250 mg pe zi (toxicitate de Gradul 4). • Dacă toxicitatea de Gradul 3 re apare (pentru a doua oară), se reduce doza de Ivosidenibum la 250 mg pe zi până când toxicitatea se remite, apoi se reia doza de 500 mg pe zi. • Dacă toxicitatea de Gradul 3 re apare (pentru a treia oară) sau toxicitatea de Gradul 4 re apare, se întrerupe tratamentul cu Ivosidenibum.

Gradul 1 este ușor, Gradul 2 este moderat, Gradul 3 este sever, Gradul 4 pune viața în pericol.

Intoleranță la lactoză

Ivosidenibum conține lactoză. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Grupe speciale de pacienți:

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani). Nu sunt disponibile date pentru pacienții cu vârsta de 85 ani sau mai mare.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (eGFR ≥ 60 până la < 90 ml/minut/1,73 m²) sau moderată (eGFR ≥ 30 până la < 60 ml/minut/1,73 m²).

Nu a fost determinată o doză recomandată pentru pacienții cu insuficiență renală severă (eGFR < 30 ml/minut/1,73 m²).

Ivosidenibum trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală severă și această populație de pacienți trebuie monitorizată atent.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa Child-Pugh A). Nu a fost determinată o doză recomandată pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă (clasele Child-Pugh B și C).

Ivosidenibum trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă și această populație de pacienți trebuie monitorizată atent.

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă și bărbații cu partenere de sex feminin aflate la vârsta fertilă trebuie să

utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Ivosidenibum și timp de cel puțin 1 lună după ultima doză.

Sarcina și alăptarea

Ivosidenibum nu este recomandat în timpul sarcinii

Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Ivosidenibum și timp de cel puțin 1 lună după ultima doză.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia bolii.
- Toxicitate inacceptabilă sau intoleranță la tratament.
- Apariția unei reacții adverse care impune întreruperea permanentă conform recomandărilor de ajustare a dozei.
- Prolungirea intervalului QTc asociată cu semne sau simptome de aritmie ventriculară care pune viața în pericol.
- Sarcină.

VII. Prescriptori:

Medici cu specialitatea hematologie sau oncologie medicală, după caz.”