



Онкологія

Гематологія

Хіміотерапія

Гостра мієлоїдна лейкемія з *IDH1*-мутацією — що нового в лікуванні

За результатами дослідження *AGILE*

Івосіденіб* – перший таргетний препарат, який був спеціально розроблений для лікування пацієнтів з гострою мієлоїдною лейкемією (ГМЛ) та *IDH1*-мутацією. Його застосування у комбінації з азацитидином є новим ефективним варіантом лікування зазначеної патології. У глобальному подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні III фази *AGILE* комбінація івосіденібу з азацитидином продемонструвала значні переваги порівняно з азацитидином і плацебо у пацієнтів з уперше діагностованою ГМЛ та *IDH1*-мутацією, які не були придатні для інтенсивної хіміотерапії.

ГМЛ – гетерогенний мієлоїдний рак, який переважно уражає людей похилого віку (медіана віку на момент встановлення діагнозу – 68 років) [1, 2]. Пацієнти літнього віку та ті, які не є кандидатами (непридатні) для проведення інтенсивної індукційної хіміотерапії, отримують менш агресивні режими лікування, такі як цитарабін у низьких дозах або гіпометилювальні агенти. Додавання венетоклаксу до азацитидину асоціюється зі статистично значущим покращенням загальної виживаності (ЗВ) у непридатних до інтенсивної хіміотерапії пацієнтів з ГМЛ і наявністю специфічних мутацій [3, 4]. Незважаючи на досягнутий прогрес, результати лікування зазначеної групи пацієнтів

з ГМЛ залишаються незадовільними. Одним із потенційних шляхів покращення результатів терапії є застосування нових таргетних препаратів, спрямованих на молекулярні зміни, які відіграють ключову роль у лейкогенезі [4, 5].

Соматичні мутації в гені, що кодує ізоцитратдегідрогеназу 1 (*IDH1*), виявляють у 6-10% пацієнтів з ГМЛ [6-9]. Мутований *IDH1* каталізує вироблення D-2-гідроксиглутарату, що призводить до порушення клітинного метаболізму й епігенетичної регуляції та сприяє онкогенезу [7, 10, 11]. Деякі дослідники припускають, що *IDH1*-мутація при ГМЛ асоціюється зі старшим віком і гіршим прогнозом, особливо в контексті нормального каріотипу [12-14].

В Україні івосіденіб зареєстровано під торговою назвою ТІБСОВО. Показання, протипоказання, спосіб застосування та дози, особливі групи пацієнтів, особливості застосування, побічні реакції, зареєстрований профіль безпеки тощо, повну інформацію дивіться в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу ТІБСОВО Р/П № UA/20476/01/01; Наказ МОЗ України №908 від 28.05.2024р.

Івосиденіб – перший у своєму класі потужний пероральний таргетований низькомолекулярний інгібітор мутованого *IDH1* – продемонстрував клінічну активність як єдиний препарат у дослідженнях за участю пацієнтів з гематологічними та солідними пухлинами [15-18]. Дані дослідження Іb фази, в якому брали участь 23 пацієнти з нещодавно діагностованою ГМЛ та *IDH1*-мутацією, продемонстрували обнадійливу клінічну ефективність комбінованої терапії, що включала івосиденіб та азацитидин [19]. Монотерапія івосиденібом (500 мг 1 раз на добу) схвалена у США для дорослих із рецидивами або рефрактерною ГМЛ та *IDH1*-мутацією чи вперше діагностованою ГМЛ з *IDH1*-мутацією у віці 75 років і старше або з супутніми захворюваннями, що перешкоджають проведенню інтенсивної хіміотерапії [20]. У статті представлені результати дослідження III фази AGILE.

Методи

Дизайн дослідження та рандомізація

У глобальному подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні III фази оцінювали ефективність і безпеку комбінацій івосиденібу й азацитидину та плацебо й азацитидину у пацієнтів з уперше діагностованою ГМЛ та *IDH1*-мутацією, які були непридатні для інтенсивної індукційної хіміотерапії.

Івосиденіб (500 мг) або плацебо застосовували перорально 1 раз на день у поєднанні з азацитидином (75 мг/м² площі поверхні тіла підшкірно або внутрішньовенно протягом 7 днів у 28-денних циклах).

Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 1:1 для отримання івосиденібу й азацитидину або плацебо й азацитидину з різними розмірами блоків і стратифіковані відповідно до географічного регіону та статусу захворювання (первинний або вторинний). Всі пацієнти мали отримувати лікування впродовж щонайменше шести циклів, за винятком випадків рецидиву, прогресування захворювання, неприйнятної токсичності або смерті.

Пацієнти

Критерії включення пацієнтів у дослідження передбачали вік ≥ 18 років і централізовано верифікований діагноз вперше виявленої ГМЛ з *IDH1*-мутацією. Додаткові критерії відбору включали відсутність в анамнезі терапії інгібіторами *IDH1* або гіпометилювальними агентами з приводу мієлодиспластичного синдрому, оцінку загального стану за шкалою Східної кооперативної онкологічної групи (ECOG) в межах 0-2 балів (де вищий бал відповідає більшому ступеню функціональних обмежень за 5-бальною шкалою), а також задовільні показники функції печінки та нирок.

Непридатність до інтенсивної хіміотерапії визначалася віком 75 років і старше або наявністю принаймні одного з медичних станів: оцінка за шкалою ECOG 2 бали, тяжкі серцеві розлади (наприклад, застійна серцева недостатність, що призвела до лікування, фракція викиду лівого шлуночка $\leq 50\%$ або хронічна стабільна стенокардія), тяжкі легеневі розлади (наприклад, дифузійна здатність легень $\leq 65\%$ чи об'єм форсованого видиху за 1 с $\leq 65\%$), кліренс креатиніну менше 45 мл/хв або рівень білірубіну, що у понад 1,5 разу перевищує верхню межу норми.

Кінцеві точки й оцінки

Основною первинною кінцевою точкою дослідження була виживаність без подій, яка визначалася як проміжок часу від рандомізації до невдачі лікування (відсутність повної ремісії – ПР – на 24-му тижні), рецидиву після досягнення ремісії або смерті з будь-якої причини, залежно від того, яка подія настала раніше. Ефективність івосиденібу оцінювалася на основі відповіді на лікування, яка визначалася дослідниками відповідно до модифікованих критеріїв оцінки відповіді при ГМЛ, розроблених Міжнародною робочою групою та Європейською мережею з лікування лейкемії (European LeukemiaNet) [21, 22].

Вторинні кінцеві точки включали частоту досягнення ПР, ЗВ, частоту досягнення ПР або ПР

із частковим гематологічним покращенням, частоту об'єктивної відповіді, профіль безпеки та якість життя, пов'язану зі здоров'ям. Об'єктивна відповідь визначалася як ПР, ПР з частковим гематологічним покращенням, ПР з неповним гематологічним покращенням (включаючи ПР із частковим відновленням рівня тромбоцитів), часткова ремісія та морфологічний стан без лейкемії. Оцінка відповіді базувалася на результатах вивчення показників кісткового мозку та/або периферичної крові, яке проводили дослідники. Також виконано аналіз безрецидивної виживаності і ЗВ у підгрупах пацієнтів.

Розподіл пацієнтів на групи цитогенетичного ризику здійснювали відповідно до клінічних рекомендацій Національної онкологічної мережі США (NCCN) щодо лікування ГМЛ [23, 24]. Профіль безпеки та небажані явища оцінювали за допомогою фізикального обстеження, визначення загального стану за шкалою ECOG, життєвих показників, електрокардіографії у 12 відведеннях, клінічних лабораторних досліджень (гематологічних, біохімічних і коагулологічних) та реєстрації небажаних явищ (відповідно до Загальних термінологічних критеріїв побічних явищ Національного інституту раку США, версія 4.03) [25]. Якість життя, пов'язану зі здоров'ям, оцінювали у 1-й та 15-й день 1-го циклу, 1-й та 15-й день 2-го циклу, далі – у 1-й день кожного непарного циклу, наприкінці лікування та під час подальшого спостереження за безпекою з використанням питальника якості життя Європейської організації з дослідження та лікування раку (EORTC QLQ-C30). Частота досягнення ПР з кліренсом *IDH1*-мутації порівнювалася між групами дослідження, а також проводилася оцінка початкових мутацій в інших генах.

Результати

Пацієнти

Пацієнтів включали у дослідження з березня 2018 по травень 2021 року. На момент припинення

збору даних (18 березня 2021 року) з 295 пацієнтів, які пройшли скринінг, 146 були рандомізовані: 72 – у групу івосиденібу й азацитидину (медіана віку 76,0 року; діапазон 58,0-84,0) та 74 – у групу плацебо й азацитидину (медіана віку 75,5 року; діапазон 45,0-94,0).

Первинна кінцева точка

Медіана періоду спостереження становила 12,4 міс. Виживаність без подій була статистично значуще довшою у групі івосиденібу й азацитидину порівняно з групою плацебо та азацитидину (коефіцієнт ризику – КР – невдачі лікування, рецидиву після ПР або смерті 0,33; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,16-0,69; $p=0,002$; рис. А). Оскільки більше половини пацієнтів у кожній групі не досягли ПР на 24-му тижні, медіана виживаності без подій була однаковою в обох групах: 0,03 міс (95% ДІ 0,03-11,01) у групі івосиденібу й азацитидину та 0,03 міс (95% ДІ не оцінювався) у групі плацебо й азацитидину. Однак розрахункова ймовірність залишитися без подій через 6 та 12 міс становила 40 та 37% відповідно у групі івосиденібу й азацитидину порівняно з 20 та 12% відповідно у групі плацебо та азацитидину.

Вторинні кінцеві точки

У групі івосиденібу й азацитидину медіана ЗВ становила 24,0 міс (95% ДІ 11,3-34,1), а у групі плацебо й азацитидину – 7,9 міс (95% ДІ 4,1-11,3; КР смерті 0,44; 95% ДІ 0,27-0,73; $p=0,001$; рис. Б).

Якість життя, пов'язана зі здоров'ям

Початкові показники за питальником EORTC QLQ-C30 були доступні для 69 (96%) пацієнтів у групі івосиденібу й азацитидину та 66 (89%) пацієнтів у групі плацебо й азацитидину. Оцінка якості життя для групи плацебо й азацитидину після 19-го циклу лікування не проводилася через відсутність даних. Загальна прихильність до лікування перевищувала 70%. Результати продемонстрували

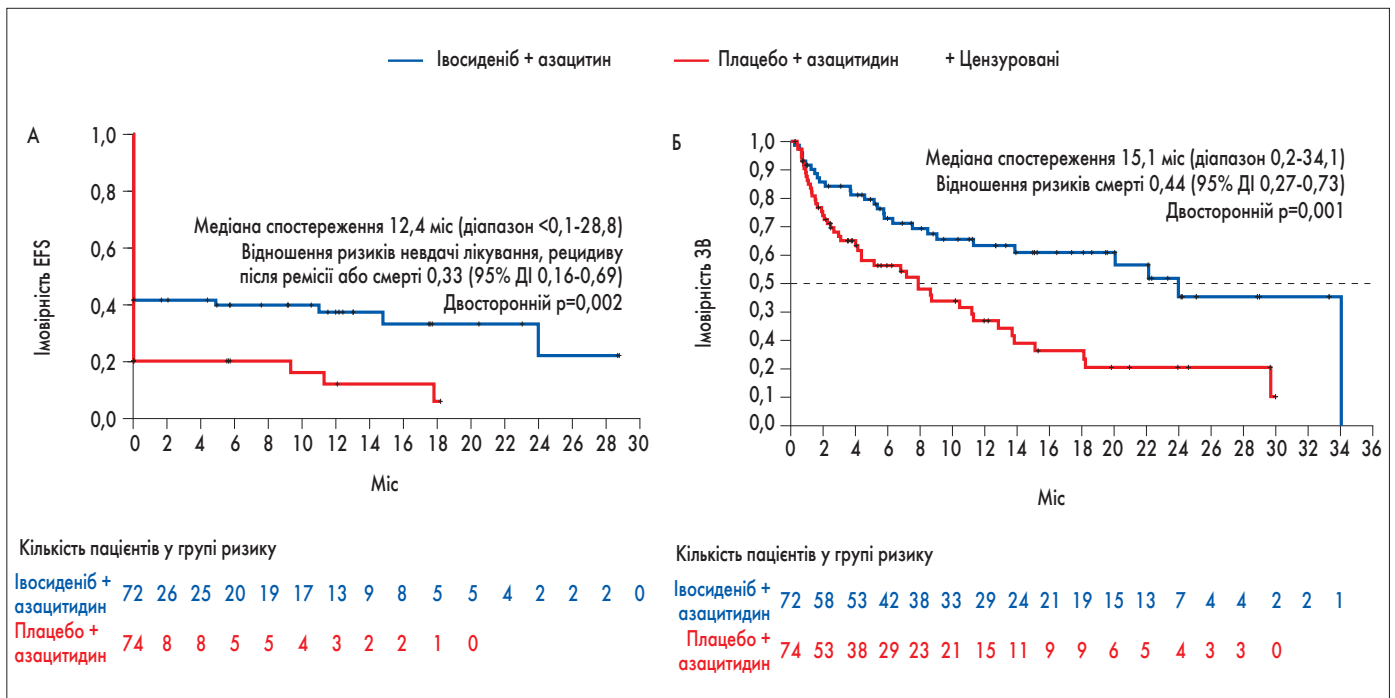


Рис. Вживаність без подій (А) і ЗВ (Б) у дослідженні AGILE

перевагу комбінації івосиденібу й азацитидину за всіма субшкалами питальника EORTC QLQ-C30. Після початкового зниження показників в обох групах, що збігалось з часом до досягнення відповіді на лікування, якість життя, пов'язана зі здоров'ям, у пацієнтів, які отримували івосиденіб та азацитидин, повернулася до початкового рівня або перевищила його, тоді як у групі плацебо й азацитидину покращення порівняно з початковим рівнем не спостерігалось.

Безпека

Загалом 66 (93%) з 71 пацієнта, які отримували івосиденіб та азацитидин, і 69 (95%) із 73 пацієнтів, котрим вводили плацебо й азацитидин, мали небажані явища 3 ступеня або вище. Небажані явища 3 ступеня або вище, що виникли у більш ніж 15% пацієнтів в обох групах, включали фебрильну нейтропенію (28% при застосуванні івосиденібу й азацитидину та 34% – плацебо та азацитидину), анемію (25 і 26% відповідно), нейтропенію (27 та 16%), тромбоцитопенію (19 і 23%) та пневмонію (16 і 18%).

Висновки

У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні III фази AGILE комбінація івосиденібу й азацитидину забезпечила статистично значуще покращення виживаності без подій, відповіді на терапію, ЗВ порівняно з плацебо та азацитидином у пацієнтів з уперше діагностованою ГМЛ та *IDH1*-мутацією, які не були кандидатами для проведення інтенсивної хіміотерапії. Ця клінічна ефективність підкріплюється прийнятними показниками якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, збільшенням частоти досягнення незалежності від гемотранфузій і профілем небажаних явищ, який відповідає очікуваному при лікуванні гострої лейкемії.

Список літератури знаходиться в редакції.

Реферативний огляд Montesinos P., Recher C., Vives S. et al. Ivosidenib and Azacitidine in *IDH1*-Mutated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2022 Apr 21; 386(16): 1519-1531. DOI: 10.1056/NEJMoa2117344.

Підготувала **Анна Сочнева**

Підготовлено на замовлення ТОВ «Серв'є Україна»
OncoHem-NonP-C1-2 (2023-2025, 2 years)-4

Коментар експерта



Про діагностику і таргетну терапію у пацієнтів з ГМЛ й *IDH1*-мутацією та використання таргетного препарату івосиденібу у комбінації з азацитидином, що є новим ефективним варіантом лікування зазначеної патології, розповів керівник Центру гематології, хіміотерапії гемобластозів та трансплантації кісткового мозку

КЛ «Феофанія» ДУС, професор кафедри клінічної лабораторної діагностики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук Сергій Вікторович Клименко.

? Які мутації спостерігаються у пацієнтів з ГМЛ? Чи впливає це на прогноз?

– ГМЛ характеризується високим мутаційним навантаженням. Згідно з дослідженням V.V. Prassek (2018), середня кількість мутацій в одного пацієнта становила чотири. Частота мутацій була такою: *TET2* – 42%, *DNMT3A* – 35%, *NPM1* – 32%, *SRSF2* – 25%, *ASXL1* – 21%, *RUNX1* – 19%, *FLT3-ITD* – 18%, *NRAS* – 17%, *IDH2* – 15%, *TP53* – 14%, *FLT3-TKD* – 12%, *IDH1* – 9%. Автори дійшли висновку, що пацієнти з *IDH1*-мутаціями (9%) рідко досягали ПР, а ЗВ у цій підгрупі була значно коротшою, ніж у пацієнтів з *IDH1* «дикого» типу.

Визначення мутацій у генах ізоцитратдегідрогенази було однією з найпомітніших знахідок у дослідженнях біології ГМЛ останніх десятиріч. Мутації *IDH1/2* фіксують приблизно в 20% випадків ГМЛ, зокрема, за даними різних авторів, у 6-16% хворих на ГМЛ наявні мутації гена *IDH1*, а у 8-19% пацієнтів – *IDH2*.

? Коли саме варто робити тест на *IDH1*-мутацію? Які критерії є вирішальними?

– Визначення *IDH1/2*-позитивності стає важливим етапом діагностики ГМЛ. Мутації *IDH1/2* вважають генетичною подією ранніх етапів лейкогенезу, тож більшість *IDH1/2*-позитивних випадків ГМЛ можна визначити вже під час первинної діагностики захворювання. Але мутація може набутися й пізніше, тож при плануванні схеми лікування при рецидивній ГМЛ перевірка мутаційного статусу *IDH1/2* вважається також доречною.

Пацієнти з ГМЛ та *IDH*-мутаціями, як правило, старшого віку (середній вік маніфестації хвороби – 67 років), мають більшу кількість тромбоцитів, вищий бластоз у кістковому мозку та периферичній крові, глибшу нейтропенію на момент встановлення діагнозу. Крім того, *IDH*-мутації здебільшого виявляють у групі середнього ризику, пацієнти частіше характеризуються нормальним каріотипом і мають підвищену частоту мутацій *FLT3-ITD* та *NPM1*. Тому треба звертати увагу на вік пацієнта та вищезазначені критерії.

? Чи впливає наявність *IDH1*-мутації на прогноз і вибір лікування?

– Незважаючи на чітке уявлення про особливості патогенезу *IDH*-позитивної ГМЛ, прогностичне значення *IDH*-мутацій залишається суперечливим. За даними окремих досліджень, *IDH*-мутації у поєднанні з *NPM1*-мутаціями і навіть з негативним молекулярним статусом *FLT3-ITD* були пов'язані

зі сприятливішими результатами при ГМЛ у групі хворих проміжного ризику. Інші дослідники виявили гіршу ЗВ у хворих на ГМЛ з *IDH*-мутаціями, навіть у разі якщо ця аномалія була асоційована зі сприятливою щодо виживаності мутацією гена *NPM1*. Проте дані більшості досліджень свідчать радше про відсутність істотної прогностичної значущості *IDH1/2*-мутацій. У системі стратифікації ризику ELN (2022) не враховано мутаційний статус генів *IDH* при оцінці хворих на ГМЛ. Однак мутаційний статус генів *IDH1/2* є важливим маркером предикції, оскільки визначає перспективи лікування хворих на ГМЛ таргетними препаратами – інгібіторами *IDH*.

? Чому важливо обирати саме таргетну терапію для пацієнтів з ГМЛ та *IDH1*-мутацією?

– Таргетна терапія, а саме препарат івосиденіб, який був схвалений Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США, Європейським агентством з лікарських засобів і Міністерством охорони здоров'я України (наказ № 908 від 28.05.2024, реєстраційне посвідчення № UA/20476/01/01) для лікування пацієнтів із вперше діагностованою і рецидивуючою/рефрактерною ГМЛ, є інгібітором мутантного ферменту *IDH1*. Мутований *IDH1* перетворює альфа-кетоглутарат (α -KG) у 2-гідроксиглутарат (2-HG), що блокує диференціацію клітин і сприяє онкогенезу у гематологічних злоякісних пухлинах. У пацієнтів із гематологічними злоякісними пухлинами з *IDH1*-мутацією застосування багаторазового режиму дозування івосиденібу 500 мг на добу знижувало концентрацію 2-HG у плазмі крові до рівнів, наближених до тих, що спостерігалися у здорових осіб. У кістковому мозку пацієнтів із гематологічними злоякісними пухлинами середнє зниження концентрації 2-HG становило 93,1%.

Ефективність і безпека івосиденібу в комбінації з азацитидином доведена в рандомізованому багатоцентровому подвійному сліпому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні AGILE (ClinicalTrials.gov, NCT03173248) за участю літніх пацієнтів з уперше діагностованою ГМЛ та середнім віком ≥ 75 років, не придатних до інтенсивної хіміотерапії. Медіана періоду спостереження становила 12,4 міс, а розрахункова ймовірність залишитися без подій через 6 та 12 міс – 40 та 37% відповідно у групі івосиденібу й азацитидину порівняно з 20 та 12% у групі плацебо й азацитидину. Досягнення глибокої відповіді із медіаною ЗВ 24 міс зафіксовано у 42% хворих. Тож використання інгібіторів *IDH* може значно покращити результати лікування ГМЛ і дозволить відійти від наявної парадигми мутаційно агностичної високотоксичної хіміотерапії хворих.

? Як вплине схвалення нової таргетної терапії івосиденібом на клінічну практику?

– З появою таргетної терапії *IDH1*-позитивної ГМЛ розшириться спектр терапевтичних можливостей для цієї складної категорії хворих. Сприятливий профіль токсичності івосиденібу уможливить проведення високоефективної терапії навіть пацієнтам літнього віку, обтяженим соматичною патологією. Пацієнтам, не придатним для інтенсивної хіміотерапії, прийом івосиденібу в комбінації з азацитидином істотно подовжить тривалість життя, надасть можливість досягти ремісії, оскільки інші опції у них можуть не бути використані через надмірну токсичність лікування. Для пацієнтів, придатних для інтенсивної хіміотерапії, івосиденіб може стати важливою складовою багатокомпонентної терапії, що підвищить частоту досягнення ремісії та збільшить шанси на одужання.

Коротка основна інформація

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Тібсово (Tibsovo)

Склад*: діючі речовини: івосиденіб (ivosidenib; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 250 мг івосиденібу.

Лікарська форма*: Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група*: Антинеопластичні засоби; інші антинеопластичні засоби. Код АТХ L01X X62.

Фармакологічні властивості*: Механізм дії. Івосиденіб є інгібітором мутантного ферменту ізоцитратдегідрогенази-1 (IDH-1). Мутантний IDH-1 перетворює альфа-кетоглутарат (α -KG) у 2-гідроксиглутарат (2-HG), який блокує клітинну диференціацію і сприяє онкогенезу як у гематологічних, так і в негематологічних злоякісних пухлинах. Механізм дії івосиденібу, окрім його здатності знижувати рівень 2-HG і відновлювати клітинну диференціацію, повністю не вивчений за різними показаннями.

Показання*: Тібсово у комбінації з азацитидином призначений для лікування дорослих пацієнтів із вперше виявленим гострим мієлоїдним лейкозом (ГМЛ) з мутацією ізоцитратдегідрогенази-1 (IDH-1) R132, яким не може бути призначена стандартна індукційна хіміотерапія. Тібсово у монотерапії призначений для лікування дорослих пацієнтів з місцевопоширеною або метастатичною холангіокарциномою з мутацією IDH-1 R132, які попередньо пройшли щонайменше одну лінію системної терапії. **Проти-показання*:** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Одночасне застосування з індукторами CYP3A4 сильної дії або дабігатраном (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Вроджений синдром подовженого QT-інтервалу. Раптова смерть або поліморфна шлуночкова аритмія в сімейному анамнезі. Інтервал QT/QTc > 500 мсек незалежно від методу коригування.

Взаємодія*: Противпоказано: з індукторами CYP3A4 сильної дії; з дабігатраном

Не рекомендовано: з інгібіторами CYP3A4 помірної або сильної дії; з лікарськими засобами, які подовжують інтервал QTc; івосиденіб інгібує OAT3, транспортний поліпептид органічних аніонів 1B1 (OATP1B1) та 1B3 (OATP1B3). Тому може збільшитися системна концентрація субстратів OAT3 або OATP1B1/1B3. Якщо можливо, слід уникати одночасного застосування Тібсово з субстратами OAT3. Івосиденіб індукує CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 і може індукувати CYP2C19. Тому, може зменшитися системна концентрація субстратів цих ферментів. Під час лікування Тібсово слід розглянути можливість застосування альтернативних препаратів, які не є субстратами CYP3A4, CYP2B6,

CYP2C8 чи CYP2C9 з вузьким терапевтичним індексом або субстратами CYP2C19. Ітраконазол або кетоконазол не слід застосовувати одночасно з Тібсово через ймовірну втрату протигрибкової ефективності. Івосиденіб здатний індукувати UGT і тому може зменшитися системна концентрація субстратів цих ферментів. Під час лікування Тібсово слід розглянути можливість застосування альтернативних препаратів, які не є субстратами UGT. Застереження: гормональні контрацептиви.

Особливості застосування*: Диференціувальний синдром у пацієнтів з ГМЛ: упродовж лікування івосиденібом повідомлялося про випадки виникнення диференціувального синдрому. Якщо не проводити лікування диференціувального синдрому, він може бути небезпечним для життя або може призвести до летального наслідку. Слід повідомити пацієнта про ознаки та симптоми диференціувального синдрому та про необхідність негайно звернутися до лікаря в разі їх виникнення, а також нагадати про необхідність постійно носити з собою пам'ятку для пацієнта. Якщо серйозні ознаки/симптоми зберігаються понад 48 годин після початку застосування системних кортикостероїдів, необхідно припинити лікування препаратом Тібсово. Подовження QTc-інтервалу: Слід негайно вжити відповідних заходів при виявленні будь-яких відхилень. У разі появи симптоматики подовження QT-інтервалу, слід зробити ЕКГ за клінічними показаннями. У разі блювання та/або діареї тяжкого ступеня, необхідно провести оцінку порушення балансу електролітів у сироватці крові, особливо калію та магнію. Пацієнтів слід повідомити про ризик подовження QT-інтервалу, його ознаки та симптоми (пальпітація, запаморочення, непритомність або навіть зупинка серця), а також порадити негайно звернутися до лікаря в разі їх виникнення. Одночасне застосування інгібіторів CYP3A4 помірної або сильної дії підвищує плазмову концентрацію івосиденібу. Це може призвести до підвищення ризику подовження QTc-інтервалу, тому під час лікування препаратом Тібсово слід розглянути можливість призначення альтернативних препаратів, які не є інгібіторами CYP3A4 помірної або сильної дії. У разі неможливості призначення альтернативної терапії, пацієнтів слід лікувати з обережністю й ретельно контролювати наявність подовження QTc-інтервалу. Одночасне застосування з лікарськими засобами, які подовжують QTc-інтервал може призвести до підвищення ризику подовження QTc-інтервалу, тому одночасне застосування з Тібсово слід за можливості уникати. У разі неможливості призначення альтернативної терапії, пацієнтів слід лікувати з обережністю й ретельно контролювати наявність подовження QTc-інтервалу. Під час лікування івосиденібом пацієнти із застійною серцевою недостатністю або порушенням електролітного балансу мають перебувати під ретельним медичним наглядом

із періодичним проведенням моніторингу ЕКГ та рівня електролітів. Лікування препаратом Тібсово слід остаточно припинити, якщо в пацієнтів розвивається подовження QTс-інтервалу з ознаками чи симптомами небезпечної для життя аритмії. Слід з обережністю застосовувати івосиденіб у пацієнтів із рівнем альбуміну нижче норми або недостатньою масою тіла. Порушення функції нирок тяжкого ступеня: слід з обережністю застосовувати Тібсово в пацієнтів із порушенням функції нирок тяжкого ступеня та встановити ретельний медичний нагляд за станом пацієнта. Порушення функції печінки: слід з обережністю застосовувати Тібсово в пацієнтів із порушенням функції печінки помірного та тяжкого ступеню та встановити ретельний медичний нагляд за станом пацієнта (категорія В та С за класифікацією Чайлда-П'ю). Допоміжні речовини: містить лактозу та менше 1 ммоль натрію, тобто майже вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю*: Фертильність*. Дані щодо впливу івосиденібу на фертильність людини відсутні. Вагітність: Недостатньо даних щодо застосування івосиденібу вагітними жінками. Годування груддю*: Під час лікування препаратом Тібсово годування груддю слід припинити та щонайменше протягом одного місяця після застосування останньої дози. Жінки дітородного віку / Контрацепція*: Жінки репродуктивного віку повинні пройти тест на вагітність перед початком лікування препаратом Тібсово та їм слід запобігати вагітності протягом терапії та протягом щонайменше 1 місяця після застосування останньої дози.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами*: Івосиденіб має незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами. У деяких пацієнтів, які застосовували івосиденіб, повідомлялося про випадки втоми та запаморочення (див. розділ «Побічні реакції»), що слід враховувати під час оцінки здатності пацієнта керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози*: Лікування повинен призначати лікар з досвідом проведення протипухлинної терапії. Перед застосуванням Тібсово, пацієнти повинні отримати підтвердження щодо наявності IDH1 R132 мутації за допомогою відповідного діагностичного тесту. Перед початком лікування слід зробити електрокардіограму (ЕКГ), по частоті серцевих скорочень інтервал QT (QTс) повинен бути меншим за 450 мсек, та провести повний аналіз крові та хімічний аналіз крові перед початком лікування препаратом Тібсово. Гострий мієлоїдний лейкоз (ГМЛ). Рекомендована доза становить 500 мг івосиденібу (2 таблетки по 250 мг) перорально один раз на добу. Застосування

івосиденібу слід розпочинати з 1-го дня циклу 1 у комбінації з азацитидином у дозі 75 мг/м² площі поверхні тіла, внутрішньо-венно або підшкірно, один раз на добу, з 1-го по 7-ий дні кожного 28-денного циклу. Рекомендується проведення щонайменше 6 циклів лікування пацієнтів. Холангіокарцинома. Рекомендована доза становить 500 мг івосиденібу (2 таблетки по 250 мг) перорально один раз на добу. Не вживати їжу протягом 2 годин до і протягом 1 години після застосування препарату. Рекомендовано коригування дози при одночасному застосуванні з інгібіторами СYP3A4 помірної або сильної дії. Рекомендовані коригування дози при виникненні побічних реакцій (синдром диференціації, лейкоцитоз, подовження QTс-інтервалу, інші побічні реакції \geq 3-го ступеня тяжкості).

Передозування*. **Побічні реакції***: ГМЛ. Дуже часто: диференціувальний синдром, лейкоцитоз, тромбоцитопенія, нейтропенія, безсоння, головний біль, запаморочення, блювання, біль у кінцівках, артралгія, біль у спині, подовження QT-інтервалу на ЕКГ. Часто: лейкопенія, периферична нейропатія, орофарингальний біль. Холангіокарцинома. Дуже часто: анемія, зниження апетиту, периферична нейропатія, головний біль, асцит, діарея, блювання, нудота, біль в абдомінальній ділянці, висипання, втома, збільшення рівня аспартатамінотрансферази, збільшення рівня білірубину в крові. Часто: жовтяниця холестатична, гіпербілірубінемія, падіння, подовження QT-інтервалу на ЕКГ, збільшення рівня аланінамінотрансферази, зниження рівня лейкоцитів, зниження рівня тромбоцитів. Звіт про підозрювані побічні реакції. Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Упаковка*: По 60 таблеток у пляшці; по 1 пляшці в коробці з картону.

Категорія відпуску*: За рецептом.

Виробник*: Лабораторії «Серв'є Індастрі»/Les Laboratoires Servier Industrie.

*Детальна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу ТІБСОВО Р/П № UA/20476/01/01; Наказ МОЗ України №908 від 28.05.2024. www.servier.com Інформація для професійної діяльності спеціалістів охорони здоров'я.

ТОЧНІСТЬ¹ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ^{2,4} У ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З IDH1 R132

IDH1

Гострий мієлоїдний лейкоз³
Метастатична холангіокарцинома³

IDH1 - мутація ізоцитратдегідрогенази-1
Фото з фотобанку.

1. Під точністю мається на увазі механізм таргетної дії на івосіденіб (Тібсово), який є інгібітором мутантного ферменту ізоцитратдегідрогенази-1 (IDH-1).^{3,4}
2. Ефективність івосіденіб (Тібсово) була доведена в дослідженні Montesinos P, Recher C, Vives S, et al. Ivosidenib and azacitidine in IDH1-mutated acute myeloid leukemia. N Engl J Med 022;306:1519-1531.
3. Показання, протипоказання, спосіб застосування та дози, особливі групи пацієнтів, особливості застосування, побічні реакції тощо повну інформацію дивіться в діючій інструкції для медичного застосування лікарського засобу ТІБСОВО. Р/п № UA/20476/01/01, Наказ МОЗ України №908 від 28.05.2024 р.
4. NCCN Guidelines Version 3, 2024. Acute Myeloid Leukemia. Published May 17, 2024

КОРОТКА ОСНОВНА ІНФОРМАЦІЯ

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Тібсово

СКЛАД: діючі речовини: івосіденіб (ivosidenib) 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 250 мг івосіденіб;

ЛІКАРСЬКА ФОРМА: Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА: Антинеопластичні засоби; інші антинеопластичні засоби. Код АТХ L01XK62.
ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСНОСТІ: Механізм дії. Івосіденіб є інгібітором мутантного ферменту ізоцитратдегідрогенази-1 (IDH-1). Мутантний IDH-1 перетворює альфа-кетоглутарат (α-KG) у 2-гідроксиглутарат (2-HG), який блокує клітинну диференціацію і сприяє онкогенезу як у гематологічних, так і в негематологічних злоякісних пухлинах. Механізм дії івосіденіб, окрім його здатності знижувати рівень 2-HG і відновлювати клітинну диференціацію, повністю не вивчений за різними показаннями.

ПОКАЗАННЯ: Тібсово у комбінації з азацитидином призначений для лікування дорослих пацієнтів із вперше виявленим гострим мієлоїдним лейкозом (ГМЛ) з мутацією ізоцитратдегідрогенази-1 (IDH-1) R132, яким не може бути призначена стандартна індукційна хіміотерапія. Тібсово у монотерапії призначений для лікування дорослих пацієнтів з місцевішопронизаною або метастатичною холангіокарциномою з мутацією IDH-1 R132, які попередньо пройшли щонайменше одну лінію системної терапії.

ПРОТИПОКАЗАННЯ: Гперчутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Одночасне застосування з індукторами CYP3A4 сильної дії або дабігатраном (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Вроджений синдром подовженого QT-інтервалу. Раптова смерть або поліморфна шлуночкова аритмія в сімейному анамнезі. Інтервал QT/QTc > 500 мсек незалежно від методу коригування.

ВЗАЄМОДІЯ: Протипоказано: з індукторами CYP3A4 сильної дії; з дабігатраном

Не рекомендовано: з інгібіторами CYP3A4 помірно або сильної дії; з лікарськими засобами, які подовжують інтервал QT. Івосіденіб інгібує OAT3, транспортний поліпептид органічних аніонів 1B1 (OATP1B1) та 1B3 (OATP1B3). Тому може збільшитися система концентрація субстратів OAT3 або OATP1B1/1B3. Якщо можливо, слід уникати одночасного застосування Тібсово з субстратами OAT3. Івосіденіб індуктує CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 і може індукувати CYP2C19. Тому, може зменшитися система концентрація субстратів цих ферментів. Під час лікування Тібсово слід розглянути можливість застосування альтернативних препаратів, які не є субстратами CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 чи CYP2C9 з вузьким терапевтичним індексом або субстратами CYP2C19. Пранозол або кетоназол не слід застосовувати одночасно з Тібсово через ймовірну втрату протигрибкової ефективності. Івосіденіб здатний індукувати UGT 1 тому може зменшитися система концентрація субстратів цих ферментів. Під час лікування Тібсово слід розглянути можливість застосування альтернативних препаратів, які не є субстратами UGT. Застереження: гормональні контрацептиви.

ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ: Диференціальний синдром у пацієнтів з ГМЛ: продовж лікування івосіденібом повідомлялося про випадки виникнення диференціального синдрому. Якщо не проводити лікування диференціального синдрому, він може бути небезпечним для життя або може призвести до летального наслідку. Слід повідомити пацієнта про ознаки та симптоми диференціального синдрому та про

необхідність негайно звернутися до лікаря в разі їх виникнення, а також нагадати про необхідність постійно носити з собою пам'ятку для пацієнта. Якщо серйозні ознаки/симптоми зберігаються понад 48 годин після початку застосування системних кортикостероїдів, необхідно припинити лікування препаратом Тібсово. Подовження QT-інтервалу: Слід негайно вжити відповідних заходів при виявленні будь-яких відхилень. У разі появи симптомати подовження QT-інтервалу, слід зробити ЕКГ за клінічними показаннями. У разі бльовання та/або дареї тяжкого ступеня, необхідно провести оцінку порушення балансу електролітів у сироватці крові, особливо калію та магнію. Пацієнтів слід повідомити про ризик подовження QT-інтервалу, його ознаки та симптоми (пальпачія, запаморочення, неприємність або навіть зупинка серця), а також порадити негайно звернутися до лікаря в разі їх виникнення. Одночасне застосування інгібіторів CYP3A4 помірно або сильної дії підвищує плазмову концентрацію івосіденіб. Це може призвести до підвищення ризику подовження QT-інтервалу, тому під час лікування препаратом Тібсово слід розглянути можливість призначення альтернативних препаратів, які не є інгібіторами CYP3A4 помірно або сильної дії. У разі неможливості призначення альтернативної терапії, пацієнтів слід лікувати з обережністю і ретельно контролювати на наявність подовження QT-інтервалу. Під час лікування івосіденібом пацієнти із застійною серцевою недостатністю або порушенням електричного балансу мають перебувати під ретельним медичним наглядом із періодичним проведенням моніторингу ЕКГ та рівня електролітів. Лікування препаратом Тібсово слід остаточно припинити, якщо в пацієнтів розвивається подовження QT-інтервалу з ознаками чи симптомами небезпечної для життя аритмії. Слід з обережністю застосовувати івосіденіб у пацієнтів із рівнем альбуміну нижче норми або недостатньою масою тіла. Порушення функцій нирок тяжкого ступеня: слід з обережністю застосовувати Тібсово в пацієнтів із порушенням функцій нирок тяжкого ступеня та встановити ретельний медичний нагляд за станом пацієнта. Порушення функцій печінки: слід з обережністю застосовувати Тібсово в пацієнтів із порушенням функцій печінки помірного та тяжкого ступеня та встановити ретельний медичний нагляд за станом пацієнта/категорія В та С за класифікацією Чайлда-Пью). Допоміжні речовини: містить лактозу та менше 1 ммоль натрію, тобто майже вільний від натрію.

ЗАСТОСУВАННЯ У ПЕРІОД ВЛІВНОСТІ АБО ГОДУВАННЯ ГРУДНО: Фертильність*. Дані щодо впливу івосіденіб на фертильність людини відсутні. Вагітність: Недостатньо даних щодо застосування івосіденібом вагітними жінками. Годування груддю*: Під час лікування препаратом Тібсово годування груддю слід припинити та щонайменше протягом одного місяця після застосування останньої дози. Жінки відтордного віку / Контроляція*: Жінки репродуктивного віку повинні пройти тест на вагітність перед початком лікування препаратом Тібсово та ім слід заборотити вагітності протягом терапії та протягом щонайменше 1 місяця після застосування останньої дози.

ЗДАТНІСТЬ ВПЛИВАТИ НА ШВИДКІСТЬ РЕАКЦІЙ ПРИ КЕРУВАННІ АВТОТРАНСПОРТОМ АБО ІНШИМИ МЕХАНІЗМАМИ: Івосіденіб має незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами. У деяких пацієнтів, які застосовували івосіденіб, повідомлялося про

випадки втоми та запаморочення (див. розділ «Побічні реакції»), що слід враховувати під час оцінки здатності пацієнта керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ: Лікування повинен призначати лікар з досвідом проведення протипухлинної терапії. Перед застосуванням Тібсово, пацієнти повинні отримати підтвердження щодо наявності IDH1 R132 мутації за допомогою відповідного діагностичного тесту. Перед початком лікування слід зробити електрокардіограму (ЕКГ), по частоті серцевих скорочень інтервал QT (QTc) повинен бути меншим за 450 мсек, та провести повний аналіз крові та хімічний аналіз крові перед початком лікування препаратом Тібсово. Гострий мієлоїдний лейкоз (ГМЛ). Рекомендована доза становить 500 мг івосіденіб (2 таблетки по 250 мг) перорально один раз на добу. Застосування івосіденіб слід розпочинати з 1-го дня циклу 1 у комбінації з азацитидином у дозі 75 мг/м² площі поверхні тіла, внутрішньою або підшкірно, один раз на добу, з 1-го по 7-ий діні кожного 28-денного циклу. Рекоменується проведення щонайменше 6 циклів лікування пацієнтів. Холангіокарцинома. Рекомендована доза становить 500 мг івосіденіб (2 таблетки по 250 мг) перорально один раз на добу. Не вживати їжу протягом 2 годин до 1 години після застосування препарату. Рекомендовано коригування дози при одночасному застосуванні з інгібіторами CYP3A4 помірно або сильної дії. Рекомендовані коригування дози при виникненні побічних реакцій (синдром диференціації, лейкоцитоз, подовження QT-інтервалу, інші побічні реакції ≥ 3-го ступеня тяжкості).

ПЕРЕДОЗУВАННЯ. ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ: ГМЛ. Дуже часто: диференціальний синдром, лейкоцитоз, тромбоцитопенія, нейтропенія, безсоння, головний біль, запаморочення, блювання, біль у кінцівках, артралгія, біль у спині, подовження QT-інтервалу на ЕКГ. Часто: лейкопенія, периферична нейропатія, орфангінгальний біль. Холангіокарцинома. Дуже часто: анемія, зниження апетиту, периферична нейропатія, головний біль, асцит, діарея, блювання, нудота, біль в абдомінальній ділянці, висипання, втома, збільшення рівня аспартатамінотрансферази, збільшення рівня білірубіну в крові. Часто: жовтяниця холестатична, гіпербілірубінемія, падіння, подовження QT-інтервалу на ЕКГ, збільшення рівня аланінамінотрансферази, зниження рівня лейкоцитів, зниження рівня тромбоцитів. Звіт про підозрювані побічні реакції. Повідомлення про побічні реакції після рестації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за поспланамом: <https://aisf.dec.gov.ua>.

УПАКОВКА: По 60 таблеток у пляшці; по 1 пляшці в коробці з картоном

КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ: За рецептом.

ВИРОБИНИ: Лабораторії Серві Індустрі/Les Laboratoires Servier Industrie.

*Детальна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Тібсово Р/п № UA/20476/01/01; Наказ МОЗ України №908 від 28.05.2024. www.servier.com
Інформація для професійної діяльності спеціалістів охорони здоров'я.

Імпортер: Товариство з обмеженою відповідальністю «Серві» в Україні.
04070, м. Київ, вул. Набережно-Хрещатицька, 41. Тел.: (044) 490-34-41
Для додаткової інформації відвідайте сайт www.servier.ua
Copyright © 2024, ТОВ «Серві» в Україні. Усі права захищені.

TSV-C1-2 (2023-2025, 2 years)-3

SERVIER
moved by you