Summarized Information English
Informations résumées Français
Samengevatte informatie Nederlands

Summarized information_English

Product Name	Tibsovo®
Active substance	Ivosidenib
Indication and conditions of use	**Indication**: Monotherapy for the treatment of adult patients with acute myeloid leukemia (AML) and an isocitrate dehydrogenase-1 (IDH1) R132 mutation not responding to initial induction therapy or with relapsed disease after initial induction therapy who are no longer a candidate for intensive chemotherapy **Posology**: The recommended dose is 500 mg ivosidenib (2 x 250 mg tablets) taken orally once daily of each 28-day cycle. Treatment should be continued until disease progression or until treatment is no longer tolerated by the patient **Precautions to be taken prior to administration**: - An electrocardiogram (ECG) must be performed prior to treatment initiation. Heart rate corrected QT (QTc) should be less than 450 msec prior to treatment initiation and, in the presence of an abnormal QT, practitioners should thoroughly reassess the benefit/risk of initiating ivosidenib. In case QTc interval prolongation is between 480 msec and 500 msec, initiation of treatment with ivosidenib should remain exceptional and be accompanied by close monitoring. - An ECG must be performed prior to treatment initiation, at least weekly during the first 3 weeks of therapy and then monthly thereafter if the QTc interval remains ≤ 480 msec. QTc interval abnormalities should be managed promptly. In case of suggestive symptomatology, an ECG should be performed as clinically indicated. - Concomitant administration of medicinal products known to prolong the QTc interval, or moderate or strong CYP3A4 inhibitors may increase the risk of QTc interval prolongation and should be avoided whenever possible during treatment with Tibsovo. Patients should be treated with caution and closely monitored for QTc interval prolongation if use of a suitable alternative is not possible. An ECG should be performed prior to co-administration, weekly monitoring for at least 3 weeks and then as clinically indicated. - Complete blood count and blood chemistries should be assessed prior to the initiation of Tibsovo, at least once weekly for the first month of treatment, once every other week for the second month, and at each medical visit for the duration of therapy as clinically indicated. **Administration**: The tablets are taken once daily at about the same time each day. Patients should not eat anything for 2 hours before and through 1 hour after taking the tablets. The tablets should be swallowed whole with water.
Conditions, delays and further rules for participation of patients	**Inclusion criteria:** 1. Patient was diagnosed with previously untreated AML, defined according to the 2022 ELN Recommendations for AML or the International Consensus Classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. 2. Patient is refractory to or relapsed after intensive induction therapy (with or without hematopoietic stem cell transplant (HSCT) 3. Be ≥18 years of age 4. Patient is resident in Belgium 5. Patient is ineligible for intensive chemotherapy based on the treating physician's judgement

	6. Has documented R132 IDH1m based on local biomolecular profiling method (results of the test must be obtained within 90 days before the first day of treatment; patients should be re-tested if their test results are more than 90 days prior, in which case, peripheral blood may be used) 7. Patients with hepatic impairment are permitted, with the requirement that patients with Child-Pugh B or C are closely monitored in accordance with the SmPC 8. Patients with renal impairment (including eGFR < 30 mL/min) are permitted, provided they are closely monitored for safety in accordance with the SmPC 9. Patient is willing to voluntarily provide written, signed, and dated informed consent 10. If female with reproductive potential, must have a negative serum pregnancy test prior to the start of MNP therapy (in line with CTFG recommendation on Contraception and pregnancy-2020). Female patients with reproductive potential are defined as sexually mature women who have not undergone a hysterectomy, bilateral oophorectomy, or tubal occlusion or who have not been naturally postmenopausal for at least 24 consecutive months. Females of reproductive potential, as well as fertile men with female partners of reproductive potential, must use effective contraception during treatment with ivosidenib. Effective forms of contraception are defined as hormonal oral contraceptives, injectable contraceptives, patch contraceptives, intrauterine devices, intrauterine hormone-releasing systems, bilateral tubal ligation, condoms with spermicide, or male partner sterilization. The requirements for contraceptive use duration with ivosidenib: females of reproductive potential, as well as fertile men with female partners of reproductive potential, must use 2 effective forms of contraception (including at least 1 barrier form) from the time of giving informed consent throughout the MNP and for at least 1 month after the last dose of MNP drug. 11. The patient is not eligible for a clinical trial running with ivosidenib or another investigational medicinal product (IMP) in the MNP indication. 12. The patient is not eligible for treatment or cannot be adequately treated according to clinical guidelines, because of efficacy and/or safety issues, with an alternative pharmaceutical therapy that is commercially available in Belgium AND that is reimbursed for the MNP indication. **Exclusion criteria:** 1. Participation in a clinical trial with an IMP 2. Has received prior treatment with an IDH1 inhibitor or with venetoclax 3. Has a known hypersensitivity to any of the components of Tibsovo® tablet 4. Is a woman who is pregnant or breastfeeding 5. Familial history of sudden death or polymorphic ventricular arrhythmia. 6. Is taking known strong cytochrome P450 (CYP) 3A4 inducers, inhibitors or sensitive CYP3A4 substrate medications with a narrow therapeutic window, unless they can be transferred to other medications within ≥5 half-lives prior to dosing or unless the patient can be properly monitored during the MNP 7. Is taking P-glycoprotein (P-gp) transporter-sensitive substrate medications or inhibitors unless they can be transferred to other medications (transfer is allowed if a washout time of ≥5 half-lives prior to dosing can be adhered to) or unless the patient can be properly monitored during the MNP. Use of Dabigatran is strictly contra-indicated. 8. Has an active, uncontrolled, systemic fungal, bacterial, or viral infection (including human immunodeficiency virus [HIV], active hepatitis B (HBV), or hepatitis C virus [HCV]) without improvement despite appropriate antibiotics, antiviral therapy, and/or other treatment 9. Has currently another malignancy under active treatment with chemotherapy or any medication that has a contra-indication when used simultaneous with Tibsovo®.

	10. Has a heart rate-corrected QT interval using Fridericia's method (QTcF) ≥450 msec or other factors that increase the risk of QT prolongation or arrhythmic events (e.g. hypokalemia, family history of long QT interval syndrome). Patients with prolonged QTcF interval in the setting of bundle branch block may participate to the MNP. 11. Is taking medications that are known to prolong the QT interval unless patient can be transferred to other medications within ≥5 half-lives prior to dosing, or unless the patient can be properly monitored during the MNP (If equivalent medication is not available, QTcF interval will be closely monitored.) 12. Has dysphagia, short-gut syndrome, gastroparesis, or any other condition that limits the ingestion or gastrointestinal absorption of orally administered drugs 13. Has immediate, life-threatening, severe complications of leukemia, such as uncontrolled bleeding, pneumonia with hypoxia or sepsis, organ failure and/or disseminated intravascular coagulation 14. Has any other medical or psychological condition deemed by the treating physician that is likely to interfere with the patient's ability to give informed consent or participate in the MNP 15. Patient's or caregivers who are unable to understand the language of the informed consent form must be excluded from the MNP
Duration of the program	Servier will provide Tibsovo® free of charge to eligible patients entering the MNP. The MNP will run from establishing the MNP for an estimated duration of 24-30 months, provided there is an unmet medical need. The provision of Tibsovo® will remain in effect for any new patient until the program is terminated by one to the below mentioned modalities. For patients already included in the program before the date of the end of the program, the applicant shall continue to provide the medicinal product to these patients as long as the treating physician considers that the patient is benefiting from the treatment. Servier and the treating physician will assure that adequate consideration is given to the protection of the patients' interests. Treatment will be discontinued if: - the patient withdraws consent to continue treatment or - in the clinical judgement of the treating Healthcare Professional, the patient is no longer benefiting from treatment with Tibsovo® or - the MNP and/or the ivosidenib drug development program is terminated by Servier or local Health Authority (i.e., AFMPS/FAGG) The MNP will close for new patients: - upon the disappearance of the medical need for the medicinal product due to changes in availability of other treatment modalities for the patients intended in this MNP - and/or the MNP and/or the ivosidenib drug development program is terminated by the Servier or local Health Authority (i.e., AFMPS/FAGG) - and/or upon Sponsor decision. The above program closure rationales are subject to which outcome occurs first.

<table>
<tr>
<td>Conditions of distribution</td>
<td>Overview of procedures of drug distribution and timelines:
<table>
<tr><th>Action</th><th>Duration</th></tr>
<tr><td>The treating physician checks ongoing clinical trials that could be suitable for the patients and checks the inclusion and exclusion criteria of the MNP</td><td>NA</td></tr>
<tr><td>INITIAL SUPPLY REQUEST</td><td>8-9 business days</td></tr>
<tr><td>The treating physician sends a request to submit a patient for inclusion in the MNP to mnp-tibsovo-rr-aml@servier.com (responsible of the program).

mnp-tibsovo-rr-aml@servier.com replies towards the treating physician providing the “Physician Declaration form” + PICF + MNP protocol + SmPC Tibsovo® via e-mail.</td><td>2 business days</td></tr>
<tr><td>The patient is formally submitted for inclusion in the MNP via a motivated written request of the treating physician, using the “Physician Declaration form ” + copy of the Patient ID card and copy of the completed & signed PICF + motivation addressed to the responsible physician for the program: dries.deeren@azdelta.be</td><td>NA</td></tr>
<tr><td>The physician responsible receives the motivated request. In case of a positive opinion, the responsible physician completes his decision in the concerned part of the “Physician Declaration form” and sends it to the responsible of the program mnp-tibsovo-rr-aml@servier.com</td><td>3 business days</td></tr>
<tr><td>The responsible of the program completes the concerned part of the “Physician Declaration form” and sends it to the treating physician, the responsible physician of the program, the concerned pharmacist and to the logistic partner, LIVLINA. The person responsible of the program provides the treating physician with all procedural documents related to the MNP.</td><td>2 business days</td></tr>
<tr><td>LIVLINA will prepare the shipment of the medication. Shipment of 1 box Tibsovo® by LIVLINA to the pharmacy of the hospital of the treating physician.</td><td>1 business day if the order is received at logistic supplier before 15h00</td></tr>
<tr><td>RESUPPLY REQUEST</td><td>3-4 business days</td></tr>
<tr><td>10 business days after the last treatment request, the responsible of the program will send the ‘Follow-up request form’ and the ‘End-of-Treatment Form’ to the treating physician as a reminder to initiate any resupply in time</td><td>NA</td></tr>
<tr><td>A resupply is done by the treating physician via addressing a completed “Follow-up request form”, to the responsible physician and responsible person of the program: dries.deeren@azdelta.be + mnp-tibsovo-rr-aml@servier.com</td><td>NA</td></tr>
<tr><td>The responsible of the program completes the concerned part of the “Follow-up request form” and sends it to the treating physician, the responsible</td><td>2 business days</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>physician of the program, the concerned pharmacist and to the logistic partner, LIVLINA</td><td></td></tr>
<tr><td>LIVLINA will prepare the shipment of the medication. Shipment of 1 box Tibsovo® by LIVLINA to the pharmacy of the hospital of the treating physician.</td><td>1 business day if the order is received at logistic supplier before 15h00</td></tr>
<tr><td>END OF TREATMENT</td><td>NA</td></tr>
<tr><td>When the treatment is discontinued, the treating physician will complete and provide an “end of treatment form” to the responsible physician and person responsible for the program.</td><td></td></tr>
<tr><td>The person responsible for the program will inform the logistic partner LIVLINA</td><td></td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>Responsible of the program</td><td>Responsible of the program
Bruno Devos
Servier Benelux, Bergensesteenweg 1424, 1070 Anderlecht, België
Phone: +32(0) 486 63 11 34
Bruno.devos@servier.com</td></tr>
<tr><td>Modalities for the disposal</td><td>For safety reasons, each patient will be asked to return all unused and/or expired medication and empty packaging to the treating physician.
All unused medication should be destroyed in an appropriate facility as soon as possible after the patient’s discontinuation from the MNP.</td></tr>
<tr><td>The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions</td><td>
1) Serious adverse reactions to ivosidenib considered expected for reporting purposes (reference safety information) for all subjects (All indications – hematologic malignancies and solid tumors)
<table>
<tr><td rowspan="2">System Organ Class (SOC)</td><td rowspan="2">SAR Preferred Term</td><td colspan="3">Number of subjects exposed (N) = 948</td></tr>
<tr><td>All SARs</td><td>Occurrence of fatal SARs</td><td>Occurrence of life-threatening SARs</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>n* (%)</td><td>n (%)</td><td>n (%)</td></tr>
<tr><td>investigations</td><td>Electrocardiogram QT prolonged</td><td>172 (14.9)</td><td>Not expected</td><td>Not expected</td></tr>
</table>
2) Serious adverse reactions to ivosidenib considered expected for reporting purposes (reference safety information) (Risks applicable only to subjects with hematologic malignancies)
<table>
<tr><td></td><td>SAR Preferred Term</td><td>Number of subjects exposed (N) = 464</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

System Organ Class (SOC)		All SARs	Occurrence of fatal SARs	Occurrence of life-threatening SARs
		n* (%)	n (%)	n (%)
Neoplasms benign malignant and unspecified (including cysts and polyps)	Differentiation syndrome	60 (11.4)	Not expected	Not expected
Blood and lymphatic system disorders	Leukocytosis	113 (10.2)	Not expected	Not expected

3) Most common adverse reactions considered to be expected for reporting purposes (reference safety information) in patients with relapsed or refractory AML. Source: study AG120-C-001 (n=179)

These reactions are presented by system organ class and by frequency. Frequencies are defined as follows: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); very rare (< 1/10,000); not known (cannot be estimated from the available post-marketing data)."

System Organ Class	Frequency	Adverse reactions
General disorders and administration site conditions	Very common	Fatigue, oedema, pyrexia, chest pain
Blood system and lymphatic system disorders	Very common	Leukocytosis, differentiation syndrome
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Very common	Arthralgia, myalgia
Gastrointestinal disorders	Very common	Diarrhoea, Nausea, mucositis, constipation, vomiting, abdominal pain
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Very common	Dyspnea, cough, pleural effusion
Investigations	Very common	Electrocardiogram QT prolonged
Skin and subcutaneous tissues disorders	Very common	Rash
Metabolism and nutrition disorders	Very common	Decreased appetite, Tumour lysis syndrome
Nervous system disorders	Very common	Headache, Neuropathy
Vascular disorders	Very common	Hypotension

4) Adverse drug reactions reported in patients with newly diagnosed AML treated with ivosidenib in combination with azacitidine in clinical study AG120-C-009 (N=72)

System organ class	Frequency	Bijwerkingen
Blood and lymphatic system disorders	Very common	Differentiation syndrome*, leukocytosis*, thrombocytopenia, neutropenia
	Common	Leukopenia
Psychiatric disorders	Very common	Insomnia
Nervous system disorders	Very common	Headache*, Dizziness
	Common	Neuropathy peripheral*
Gastrointestinal disorders	Very common	Vomiting1*
	Common	Oropharyngeal pain
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Very common	Pain in extremity, arthralgia*, back pain
Investigations	Very common	Electrocardiogram QT prolonged*

[1] Grouped term includes vomiting and retching:

The adverse drug reactions (ADRs) marked with an asterisk (*) have been specifically reported in Study AG120-C-001, which investigated ivosidenib monotherapy in patients with relapsed or refractory (R/R) AML (see table above under section 3)

Nom du medicament	Tibsovo®
Nom de la substance active	ivosidenib
Indication et conditions d'utilisation	**Indication et conditions d'utilisation** • **Indication**: Monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de leucémie myéloïde aiguë (LMA) présentant une mutation de l'isocitrate déshydrogénase-1 (IDH1) R132, ne répondant pas à un traitement d'induction initial ou en rechute après un traitement d'induction initial, et qui ne sont plus éligibles à une chimiothérapie intensive. • **Posologie**: La dose recommandée est de 500 mg d'ivosidénib (2 comprimés de 250 mg) par voie orale une fois par jour pour chaque cycle de 28 jours. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à ce qu'il ne soit plus toléré par le patient. • **Précautions avant administration**: o Un électrocardiogramme (ECG) doit être réalisé avant l'initiation du traitement. Le QT corrigé par la fréquence cardiaque (QTc) doit être inférieur à 450 msec avant l'initiation. En présence d'un QT anormal, les praticiens doivent réévaluer de manière approfondie le rapport bénéfice/risque. Si l'allongement de l'intervalle QTc est compris entre 480 msec et 500 msec, l'initiation doit rester exceptionnelle et s'accompagner d'une surveillance étroite. o Un ECG doit être effectué avant l'initiation, au moins une fois par semaine pendant les 3 premières semaines, puis mensuellement si l'intervalle QTc reste ≤ 480 msec Toute anomalie doit être prise en charge rapidement. o L'administration concomitante de médicaments prolongeant l'intervalle QTc ou d'inhibiteurs modérés à puissants du CYP3A4 doit être évitée. Si aucune alternative n'est possible, une surveillance étroite de l'intervalle QTc est requise. o Une numération formule sanguine complète et des bilans biochimiques doivent être effectués avant l'initiation, au moins une fois par semaine le premier mois, une semaine sur deux le deuxième mois, puis à chaque visite médicale. • **Administration** : Les comprimés sont pris une fois par jour à peu près à la même heure. Les patients ne doivent rien manger pendant les 2 heures précédant et l'heure suivant la prise. Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau.
Conditions, délais et modalités selon lesquels les patients sont admis dans le programme	**Critères d'inclusion:** 1. Le patient a reçu un diagnostic de LMA non traitée auparavant, définie selon les recommandations ELN 2022 pour la LMA ou la Classification Internationale Consensus des néoplasmes myéloïdes et des leucémies aiguës. 2. Le patient est réfractaire ou en rechute après une thérapie d'induction intensive (avec ou sans greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH)). 3. Être âgé de ≥ 18 ans. 4. Le patient réside en Belgique. 5. Le patient n'est pas éligible à une chimiothérapie intensive selon le jugement du médecin traitant. 6. Présente une mutation IDH1 R132 documentée basée sur une méthode de profilage biomoléculaire locale (les résultats du test doivent être obtenus dans les 90 jours

précédant le premier jour de traitement ; les patients doivent être retestés si leurs résultats datent de plus de 90 jours, auquel cas le sang périphérique peut être utilisé).

7. Les patients souffrant d'insuffisance hépatique sont autorisés, à condition que les patients présentant un score Child-Pugh B ou C fassent l'objet d'une surveillance étroite, conformément au RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit).
8. Les patients souffrant d'insuffisance rénale (y compris un eGFRcr < 30 mL/min) sont autorisés, à condition de faire l'objet d'une surveillance étroite en matière de sécurité conformément au RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit).
9. Le patient est prêt à fournir volontairement un consentement éclairé écrit, signé et daté.
10. Si elle est en âge de procréer, la patiente doit avoir un test de grossesse sérique négatif avant le début du traitement par MNP (conformément à la recommandation du CTFG sur la contraception et la grossesse de 2020). Les patientes en âge de procréer sont définies comme des femmes sexuellement matures n'ayant pas subi d'hystérectomie, d'oophorectomie bilatérale ou d'occlusion tubaire, ou n'ayant pas été naturellement ménopausées depuis au moins 24 mois consécutifs. Les femmes en âge de procréer, ainsi que les hommes fertiles ayant des partenaires féminines en âge de procréer, doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par ivosidenib. Les formes efficaces de contraception sont définies comme les contraceptifs oraux hormonaux, les contraceptifs injectables, les patchs contraceptifs, les dispositifs intra-utérins, les systèmes intra-utérins à libération d'hormones, la ligature bilatérale des trompes, les préservatifs avec spermicide ou la stérilisation du partenaire masculin. Les exigences relatives à la durée d'utilisation de la contraception avec l'ivosidenib : les femmes en âge de procréer, ainsi que les hommes fertiles ayant des partenaires féminines en âge de procréer, doivent utiliser 2 formes de contraception efficaces (dont au moins 1 méthode barrière) à partir de la signature du consentement éclairé, tout au long du MNP et pendant au moins 1 mois après la dernière dose du médicament du MNP.
11. Le patient n'est pas éligible à un essai clinique en cours avec l'ivosidénib ou un autre médicament expérimental (IMP) dans l'indication du programme.
12. Le patient n'est pas éligible ou ne peut pas être traité de manière adéquate avec une alternative thérapeutique commercialisée et remboursée en Belgique pour cette indication.

Critères d'exclusion:

1. Participation à un essai clinique avec un IMP.
2. Traitement antérieur par un inhibiteur d'IDH1 ou par le vénétoclax.
3. Hypersensibilité connue à l'un des composants du comprimé Tibsovo®.
4. Femme enceinte ou allaitante.
5. Antécédents familiaux de mort subite ou d'arythmie ventriculaire polymorphe
6. Prend des inducteurs ou des inhibiteurs puissants connus du cytochrome P450 (CYP) 3A4, ou des médicaments substrats sensibles du CYP3A4 à marge thérapeutique étroite, à moins qu'ils ne puissent être remplacés par d'autres médicaments au moins 5 demi-vies avant l'administration ou à moins que le patient ne puisse être correctement surveillé pendant le MNP.
7. Prend des médicaments substrats sensibles au transporteur de la glycoprotéine P (P-gp) ou des inhibiteurs de la P-gp, à moins qu'ils ne puissent être remplacés par d'autres médicaments (le remplacement est autorisé si un délai de sevrage ≥ 5 demi-vies avant l'administration peut être respecté) ou à moins que le patient ne puisse être correctement surveillé pendant le MNP. L'utilisation du Dabigatran est strictement contre-indiquée.
8. Présente une infection fongique, bactérienne ou virale systémique active et non contrôlée (y compris le virus de l'immunodéficience humaine [VIH], l'hépatite B active [VHB] ou le virus de l'hépatite C [VHC]) sans amélioration malgré des antibiotiques appropriés, un traitement antiviral et/ou tout autre traitement.

	9. Présente actuellement une autre affection maligne sous traitement actif par chimiothérapie ou tout médicament présentant une contre-indication lorsqu'il est utilisé simultanément avec Tibsovo®. 10. Présente un intervalle QT corrigé selon la méthode de Fridericia (QTcF) ≥ 450 ms ou d'autres facteurs augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT ou d'événements rythmiques (par ex. hypokaliémie, antécédents familiaux de syndrome du QT long). Les patients présentant un intervalle QTcF prolongé dans le cadre d'un bloc de branche peuvent participer au MNP. 11. Prend des médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT, à moins qu'ils ne puissent être remplacés par d'autres médicaments au moins 5 demi-vies avant l'administration, ou à moins que le patient ne puisse être correctement surveillé pendant le MNP (si aucun médicament équivalent n'est disponible, l'intervalle QTcF sera étroitement surveillé). 12. Présente une dysphagie, un syndrome de l'intestin court, une gastroparésie ou toute autre affection limitant l'ingestion ou l'absorption gastro-intestinale de médicaments administrés par voie orale. 13. Présente des complications de leucémie sévères, immédiates et engageant le pronostic vital, telles qu'un saignement non contrôlé, une pneumonie avec hypoxie ou un sepsis, une défaillance d'organe et/ou une coagulation intravasculaire disséminée. 14. Présente toute autre affection médicale ou psychologique jugée par le médecin traitant comme susceptible d'interférer avec la capacité du patient à donner son consentement éclairé ou à participer au MNP. 15. Les patients ou les soignants qui ne sont pas en mesure de comprendre la langue du formulaire de consentement éclairé doivent être exclus du MNP.
Durée	Servier fournira Tibsovo® gratuitement aux patients éligibles entrant dans le MNP. Le MNP sera en vigueur à compter de sa mise en place pour une durée estimée de 24 à 30 mois, à condition qu'il existe un besoin médical non satisfait. La fourniture de Tibsovo® restera en vigueur pour tout nouveau patient jusqu'à ce que le programme soit interrompu selon l'une des modalités mentionnées ci-dessous. Pour les patients déjà inclus dans le programme avant la date de fin de celui-ci, le demandeur continuera à fournir le médicament aussi longtemps que le médecin traitant considère que le patient bénéficie du traitement. Servier et le médecin traitant veilleront à ce qu'une attention adéquate soit accordée à la protection des intérêts des patients. Le traitement sera interrompu si : • le patient retire son consentement à poursuivre le traitement ou • selon le jugement clinique du professionnel de santé traitant, le patient ne bénéficie plus du traitement par Tibsovo® ou • le MNP et/ou le programme de développement du médicament ivosidénib est interrompu par Servier ou par l'autorité de santé locale (c'est-à-dire l'AFMPS). Le MNP sera clôturé pour les nouveaux patients : • dès la disparition du besoin médical pour le médicament en raison de changements dans la disponibilité d'autres modalités de traitement pour les patients visés par ce MNP • et/ou si le MNP et/ou le programme de développement du médicament ivosidénib est interrompu par Servier ou par l'autorité de santé locale (c'est-à-dire l'AFMPS) • et/ou sur décision du promoteur. Les motifs de clôture du programme susmentionnés sont soumis au premier de ces événements survenant.

Conditions de distribution	Aperçu des procédures de distribution des médicaments et des délais Action	Durée
	Le médecin traitant vérifie les essais cliniques en cours qui pourraient convenir aux patients et vérifie les critères d'inclusion et d'exclusion du MNP.	NA
	DEMANDE D'APPROVISIONNEMENT INITIAL	**8-9 jours ouvrables**
	Le médecin traitant envoie une demande d'inclusion d'un patient dans le MNP à mnp-tibsovo-rr-aml@servier.com (responsable du programme). mnp-tibsovo-rr-aml@servier.com répond au médecin traitant en lui transmettant par e-mail le formulaire « Physician Declaration form » + le formulaire d'information et de consentement du patient (PICF) + le protocole du MNP + le RCP (SmPC) de Tibsovo®	2 jours ouvrables
	Le patient est formellement soumis pour inclusion dans le MNP via une demande écrite motivée du médecin traitant, utilisant le « Physician Declaration form » + une copie de la carte d'identité du patient + une copie du PICF complété et signé + une motivation adressée au médecin responsable du programme : dries.deeren@azdelta.be.	NA
	Le médecin responsable reçoit la demande motivée. En cas d'avis positif, le médecin responsable complète sa décision dans la partie concernée du « Physician Declaration form » et l'envoie au responsable du programme : mnp-tibsovo-rr-aml@servier.com.	3 jours ouvrables
	Le responsable du programme complète la partie concernée du « Physician Declaration form » et l'envoie au médecin traitant, au médecin responsable du programme, au pharmacien concerné et au partenaire logistique, LIVLINA. Le responsable du programme fournit au médecin traitant tous les documents de procédure relatifs au MNP.	2 jours ouvrables
	LIVLINA prépare l'expédition des médicaments. Expédition d'une boîte de Tibsovo® par LIVLINA à la pharmacie de l'hôpital du médecin traitant.	1 jour ouvrable si la commande est reçue par le fournisseur logistique avant 15h00
	DEMANDE DE RÉAPPROVISIONNEMENT	3-4 jours ouvrables
	10 jours ouvrables après la dernière demande de traitement, le responsable du programme envoie le « Follow-up request form » et le « End-of-Treatment Form » au médecin traitant, à titre de rappel pour initier tout réapprovisionnement à temps.	NA
	Un réapprovisionnement est effectué par le médecin traitant en envoyant un « Follow-up request form » complété au médecin responsable et à la personne responsable du programme: dries.deeren@azdelta.be + mnp-tibsovo-rr-aml@servier.com	NA

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>Le responsable du programme complète la partie concernée du « Follow-up request form » et l'envoie au médecin traitant, au médecin responsable du programme, au pharmacien concerné et au partenaire logistique, LIVLINA.</td><td>2 jours ouvrables</td></tr>
<tr><td>LIVLINA prépare l'expédition des médicaments. Expédition d'une boîte de Tibsovo® par LIVLINA à la pharmacie de l'hôpital du médecin traitant.</td><td>1 jour ouvrable si la commande est reçue par le fournisseur logistique avant 15h00</td></tr>
<tr><td>FIN DU TRAITEMENT</td><td>NA</td></tr>
<tr><td>Lorsque le traitement est interrompu, le médecin traitant complète et remet un « End-of-treatment form » au médecin responsable et à la personne responsable du programme.</td><td></td></tr>
<tr><td>La personne responsable du programme informe le partenaire logistique LIVLINA.</td><td></td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>Responsable du program</td><td>Responsable du program
Bruno Devos
Servier Benelux, Chaussée de Mons 1424, 1070 Anderlecht, Belgique
Phone: +32(0) 486 63 11 34
Bruno.devos@servier.com</td></tr>
<tr><td>Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités</td><td>Pour des raisons de sécurité, il sera demandé à chaque patient de rapporter tous les médicaments non utilisés et/ou périmés, ainsi que les emballages vides, au médecin traitant. Tous les médicaments non utilisés doivent être détruits dans une installation appropriée dès que possible après l'arrêt de la participation du patient au MNP.</td></tr>
<tr><td>Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables inattendus graves</td><td>1) Réactions indésirables graves à l'ivosidénib considérées comme attendues à des fins de déclaration (informations de référence sur la sécurité) pour tous les sujets (toutes indications – tumeurs malignes hématologiques et tumeurs solides)
<table>
<tr><td rowspan="2">Classe de systèmes d'organes (SOC)</td><td rowspan="2">Terme préférentiel SAR</td><td colspan="3">Nombre de sujets exposés (N) = 948</td></tr>
<tr><td>Tous les SARs</td><td>Survenue de SARs fatals</td><td>Survenue de SARs mettant en jeu le pronostic vital</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>n* (%)</td><td>n (%)</td><td>n (%)</td></tr>
<tr><td>investigations</td><td>Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme</td><td>172 (14.9)</td><td>Non attendu</td><td>Non attendu</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

2) Réactions indésirables graves à l'ivosidénib considérées comme attendues à des fins de déclaration (informations de référence sur la sécurité) (Risques applicables uniquement aux sujets atteints de tumeurs malignes hématologiques)

Classe de systèmes d'organes (SOC)	Terme préférentiel SAR	Nombre de sujets exposés (N) = 464		
		Tous les SARs	Survenue de SARs fatals	Survenue de SARs mettant en jeu le pronostic vital
		n* (%)	n (%)	n (%)
Néoplasies bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	Syndrome de différenciation	60 (11.4)	Non attendu	Non attendu
Affections hématologiques et du système lymphatique	Leucocytose	113 (10.2)	Non attendu	Non attendu

3) Réactions indésirables les plus fréquentes considérées comme attendues à des fins de déclaration (informations de référence sur la sécurité) chez les patients atteints de LAM en rechute ou réfractaire. Étude source AG120-C-001 (n=179)

Ces réactions sont présentées par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données post-marketing disponibles).

Classe de systems d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue, œdème, pyrexie, douleur thoracique
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Leucocytose, syndrome de différenciation
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Très fréquent	Arthralgie, myalgie
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée, nausées, mucosite, constipation, vomissements, douleurs abdominales
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Dyspnée, toux, épanchement pleural
Investigations	Très fréquent	Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Rash
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Diminution de l'appétit, syndrome de lyse tumorale

Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées, neuropathie
Affections vasculaires	Très fréquent	Hypotension

4) Effets indésirables signalés chez des patients atteints de LAM nouvellement diagnostiquée, traités par ivosidénib en association avec l'azacitidine dans l'étude clinique AG120-C-009 (N=72)

Classe de systems d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Troubles du système sanguin et lymphatique	Très fréquent	Syndrome de différenciation*, leucocytose*, thrombocytopénie, neutropénie
	Fréquent	Leukopénie
Troubles psychiatriques	Très fréquent	Insomnie
Troubles du système nerveux	Très fréquent	Maux de tête*, Vertiges
	Fréquent	Neuropathie périphérique*
Troubles gastro-intestinaux	Très fréquent	Vomissements1*
	Fréquent	Douleur oropharyngée
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Très fréquent	Douleurs aux extrémités, arthralgies*, douleurs dorsales
Investigations	Très fréquent	Électrocardiogramme QT prolongé*

[1] Le terme groupé inclut les vomissements et les haut-le-cœur:

Les effets indésirables des médicaments marqués d'un astérisque (*) ont été spécifiquement rapportés dans l'étude AG120-C-001, qui a étudié la monothérapie par ivosidenib chez des patients atteints de LAM en rechute ou réfractaire (R/R) (voir tableau ci-dessus dans la section 3).

Samengevatte informatie_Nederlands

Naam geneesmiddel	Tibsovo®
Naam actieve substantie	ivosidenib
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	• **Indicatie**: Monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met acute myeloïde leukemie (AML) met een isocitraatdehydrogenase-1 (IDH1) R132-mutatie die niet reageren op initiële inductietherapie of met recidiverende ziekte na initiële inductietherapie die niet langer in aanmerking komen voor intensieve chemotherapie. • **Dosering**: De aanbevolen dosis is 500 mg ivosidenib (2 x 250 mg tabletten) eenmaal daags oraal in te nemen tijdens elke cyclus van 28 dagen. De behandeling moet worden voortgezet tot ziekteprogressie of totdat de behandeling niet langer wordt verdragen door de patiënt. • **Voorzorgsmaatregelen vóór toediening**: o Een elektrocardiogram (ECG) moet worden uitgevoerd vóór de start van de behandeling. De hartslaggecorrigeerde QT-interval (QTc) moet minder dan 450 msec bedragen. Bij een afwijkende QT moeten artsen de baten/risico-verhouding grondig heroverwegen. Indien de QTc-verlenging tussen 480 msec en 500 msec ligt, mag de start van de behandeling enkel in uitzonderlijke gevallen en onder nauwlettend toezicht gebeuren. o Een ECG is vereist vóór de start, wekelijks tijdens de eerste 3 weken, en daarna maandelijks indien het QTc-interval ≤ 480 msec blijft. Afwijkingen moeten onmiddellijk worden behandeld. o Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die het QTc-interval verlengen of matige tot sterke CYP3A4-remmers moet indien mogelijk worden vermeden. Indien geen alternatief beschikbaar is, is nauwgezette monitoring van het QTc-interval noodzakelijk. o Volledig bloedonderzoek en bloedchemie moeten worden gecontroleerd vóór de start, wekelijks tijdens de eerste maand, tweewekelijks tijdens de tweede maand en daarna bij elk medisch bezoek. • **Toediening**: De tabletten worden éénmaal daags op ongeveer hetzelfde tijdstip ingenomen. Patiënten mogen niet eten vanaf 2 uur vóór tot 1 uur na inname. De tabletten moeten in hun geheel worden doorgeslikt met water.
Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten	**Inclusiecriteria:** 1. De patiënt werd gediagnosticeerd met niet eerder behandelde AML, gedefinieerd volgens de ELN-aanbevelingen van 2022 voor AML of de Internationale Consensus Classificatie van myeloïde neoplasmata en acute leukemie. 2. De patiënt is refractair voor of vertoont een recidief na intensieve inductietherapie (met of zonder hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT)). 3. Leeftijd ≥ 18 jaar. 4. De patiënt is woonachtig in België. 5. De patiënt komt niet in aanmerking voor intensieve chemotherapie op basis van het oordeel van de behandelend arts. 6. Heeft een gedocumenteerde R132 IDH1m op basis van een lokale biomoleculaire profileringsmethode (de resultaten van de test moeten binnen 90 dagen vóór de eerste behandelingsdag zijn verkregen; patiënten moeten

	opnieuw worden getest als hun testresultaten ouder zijn dan 90 dagen, in welk geval perifeer bloed mag worden gebruikt). 7. Patiënten met leverinsufficiëntie zijn toegestaan, op voorwaarde dat patiënten met Child-Pugh B of C nauwgezet worden gecontroleerd in overeenstemming met de SmPC (Samenvatting van de Productkenmerken) 8. Patiënten met nierinsufficiëntie (inclusief eGFR < 30 ml/min) zijn toegestaan, op voorwaarde dat zij nauwgezet worden gecontroleerd op veiligheid in overeenstemming met de SmPC (Samenvatting van de Productkenmerken) 9. De patiënt is bereid om vrijwillig schriftelijke, ondertekende en gedateerde geïnformeerde toestemming te verlenen. 10. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten een negatieve serumzwangerschapstest hebben vóór de start van de MNP-therapie (in overeenstemming met de CTFG-aanbeveling over anticonceptie en zwangerschap-2020). Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, worden gedefinieerd als geslachtsrijpe vrouwen die geen hysterectomie, dubbelzijdige oophorectomie of tubasluiting hebben ondergaan, of die niet gedurende ten minste 24 opeenvolgende maanden natuurlijk postmenopauzaal zijn geweest. Vrouwen die zwanger kunnen worden, evenals vruchtbare mannen met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met ivosidenib. Effectieve vormen van anticonceptie worden gedefinieerd als hormonale orale anticonceptiva, injecteerbare anticonceptiva, anticonceptiepleisters, spiraaltjes, intra-uteriene hormoonafgevende systemen, dubbelzijdige eileiderligatie, condooms met zaaddodend middel of sterilisatie van de mannelijke partner. De vereisten voor de duur van het gebruik van anticonceptie bij ivosidenib: vrouwen die zwanger kunnen worden, evenals vruchtbare mannen met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden, moeten 2 effectieve vormen van anticonceptie gebruiken (waaronder ten minste 1 barrière-methode) vanaf het moment van ondertekening van het geïnformeerd toestemmingsformulier gedurende het gehele MNP en gedurende ten minste 1 maand na de laatste dosis van het MNP-geneesmiddel. 11. De patiënt komt niet in aanmerking voor een lopende klinische studie met ivosidenib of een ander onderzoeksgeneesmiddel (IMP) in de MNP-indicatie. 12. De patiënt komt niet in aanmerking voor behandeling met een alternatieve farmaceutische therapie die commercieel beschikbaar is in België EN die wordt terugbetaald voor de MNP-indicatie. **Exclusiecriteria:** 1. Deelname aan een klinische studie met een IMP. 2. Eerdere behandeling met een IDH1-remmer of met venetoclax. 3. Bekende overgevoeligheid voor één van de bestanddelen van de Tibsovo®-tablet. 4. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven. 5. Familiale voorgeschiedenis van plotselinge dood of polymorfe ventriculaire aritmie 6. Gebruikt bekende sterke cytochroom P450 (CYP) 3A4-inductoren, -remmers of gevoelige CYP3A4-substraatmedicatie met een smal therapeutisch venster, tenzij deze kunnen worden overgezet naar andere medicatie gedurende ≥5 halfwaardetijden voorafgaand aan de dosering of tenzij de patiënt adequaat kan worden gecontroleerd tijdens het MNP. 7. Gebruikt P-glycoproteïne (P-gp) transport-gevoelige substraatmedicatie of -remmers, tenzij deze kunnen worden overgezet naar andere medicatie (overzetten is toegestaan als een uitwasperiode van ≥ 5 halfwaardetijden

	voorafgaand aan de dosering kan worden nageleefd) of tenzij de patiënt adequaat kan worden gecontroleerd tijdens het MNP. Het gebruik van Dabigatran is strikt gecontra-indiceerd. 8. Heeft een actieve, ongecontroleerde, systemische schimmel-, bacteriële of virale infectie (waaronder humaan immunodeficiëntievirus [HIV], actieve hepatitis B [HBV] of hepatitis C-virus [HCV]) zonder verbetering ondanks passende antibiotica, antivirale therapie en/of andere behandeling. 9. Heeft momenteel een andere maligniteit onder actieve behandeling met chemotherapie of enige medicatie die een contra-indicatie heeft bij gelijktijdig gebruik met Tibsovo®. 10. Heeft een hartslaggecorrigeerd QT-interval volgens de methode van Fridericia (QTcF) ≥ 450 msec of andere factoren die het risico op QT-verlenging of aritmische voorvallen verhogen (bijv. hypokaliëmie, familiegeschiedenis van het lang-QT-syndroom). Patiënten met een verlengd QTcF-interval in de context van een bundeltakblok mogen deelnemen aan het MNP. 11. Gebruikt medicatie waarvan bekend is dat deze het QT-interval verlengt, tenzij de patiënt kan worden overgezet naar andere medicatie gedurende ≥5 halfwaardetijden voorafgaand aan de dosering, of tenzij de patiënt adequaat kan worden gecontroleerd tijdens het MNP (indien er geen gelijkwaardige medicatie beschikbaar is, zal het QTcF-interval nauwlettend worden gecontroleerd). 12. Heeft dysfagie, kortedarmsyndroom, gastroparese of een andere aandoening die de inname of de gastro-intestinale absorptie van oraal toegediende geneesmiddelen beperkt. 13. Heeft onmiddellijke, levensbedreigende, ernstige complicaties van leukemie, zoals ongecontroleerde bloedingen, pneumonie met hypoxie of sepsis, orgaenfalen en/of gedissemineerde intravasculaire stolling. 14. Heeft een andere medische of psychologische aandoening die naar het oordeel van de behandelend arts de bekwaamheid van de patiënt om geïnformeerde toestemming te geven of deel te nemen aan het MNP waarschijnlijk zal belemmeren. 15. Patiënten of zorgverleners die de taal van het formulier voor geïnformeerde toestemming niet kunnen begrijpen, moeten worden uitgesloten van het MNP.
Looptijd	Servier zal Tibsovo® gratis verstrekken aan in aanmerking komende patiënten die deelnemen aan het MNP. Het MNP loopt vanaf de start van het programma voor een geschatte duur van 24-30 maanden, op voorwaarde dat er sprake is van een onvervulde medische behoefte. De verstrekking van Tibsovo® blijft van kracht voor elke nieuwe patiënt totdat het programma wordt beëindigd volgens een van de hieronder genoemde modaliteiten. Voor patiënten die al vóór de einddatum van het programma in het programma zijn opgenomen, blijft de aanvrager het geneesmiddel verstrekken zolang de behandelend arts van mening is dat de patiënt baat heeft bij de behandeling. Servier en de behandelend arts zullen ervoor zorgen dat de belangen van de patiënten adequaat worden beschermd. De behandeling wordt stopgezet als: • de patiënt de toestemming om de behandeling voort te zetten intrekt of • naar het klinisch oordeel van de behandelend beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg, de patiënt geen baat meer heeft bij de behandeling met Tibsovo® of • het MNP en/of het ontwikkelingsprogramma voor het geneesmiddel ivosidenib wordt beëindigd door Servier of de lokale gezondheidsautoriteit (d.w.z. het FAGG).

<table>
<tr><td></td><td>Het MNP wordt gesloten voor nieuwe patiënten:
bij het verdwijnen van de medische behoefte aan het geneesmiddel als gevolg van wijzigingen in de beschikbaarheid van andere behandelingsmodaliteiten voor de patiënten die in dit MNP zijn beoogd
en/of het MNP en/of het ontwikkelingsprogramma voor het geneesmiddel ivosidenib wordt beëindigd door Servier of de lokale gezondheidsautoriteit (d.w.z. het FAGG)
en/of op besluit van de sponsor.
De bovenstaande redenen voor sluiting van het programma zijn afhankelijk van welke gebeurtenis zich het eerst voordoet.</td></tr>
<tr><td>Distributievoorwaarden</td><td><table>
<tr><th>Overzicht van de procedures voor geneesmiddelendistributie en termijnen:

Actie</th><th>Duur</th></tr>
<tr><td>De behandelende arts controleert lopende klinische studies die geschikt zouden kunnen zijn voor de patiënten en controleert de in- en uitsluitingscriteria van het MNP.</td><td>NVT(niet van toepassing)</td></tr>
<tr><td>EERSTE AANVRAAG VOOR VOORRAAD</td><td>8-9 werkdagen</td></tr>
<tr><td>De behandelend arts stuurt een verzoek om een patiënt aan te melden voor opname in het MNP naar mnp-tibsovo-rr-aml@servier.com (verantwoordelijke van het programma). mnp-tibsovo-rr-aml@servier.com antwoordt de behandelend arts met het "Physician Declaration form" + PICF + MNP-protocol + SmPC Tibsovo® via e-mail.</td><td>2 werkdagen</td></tr>
<tr><td>De patiënt wordt formeel aangemeld voor opname in het MNP via een gemotiveerd schriftelijk verzoek van de behandelend arts, met gebruikmaking van het "Physician Declaration form" + kopie van de identiteitskaart van de patiënt en kopie van het ingevulde & ondertekende PICF + motivatie gericht aan de verantwoordelijke arts voor het programma: dries.deeren@azdelta.be.</td><td>NVT</td></tr>
<tr><td>De verantwoordelijke arts ontvangt het gemotiveerde verzoek. In geval van een positief advies vult de verantwoordelijke arts zijn besluit in op het betreffende deel van het "Physician Declaration form" en stuurt dit naar de verantwoordelijke van het programma: mnp-tibsovo-rr-aml@servier.com.</td><td>3 werkdagen</td></tr>
<tr><td>De verantwoordelijke van het programma vult het betreffende deel van het "Physician Declaration form" in en stuurt dit naar de behandelend arts, de verantwoordelijke arts van het programma, de betrokken apotheker en naar de logistieke partner, LIVLINA. De verantwoordelijke van het programma verstrekt de behandelend arts alle procedurele documenten met betrekking tot het MNP.</td><td>2 werkdagen</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

	LIVLINA bereidt de verzending van de medicatie voor. Verzending van 1 doos Tibsovo® door LIVLINA naar de apotheek van het ziekenhuis van de behandelend arts.	1 werkdag indien de bestelling vóór 15:00 uur door de logistieke leverancier wordt ontvangen
	AANVRAAG VOOR HERBEVOORRADING	3-4 werkdagen
	10 werkdagen na de laatste behandelingsaanvraag stuurt de verantwoordelijke van het programma het "Follow-up request form" en het "End-of-Treatment Form" naar de behandelend arts als herinnering om eventuele herbevoorrading tijdig op te starten.	NVT
	Een herbevoorrading wordt door de behandelend arts gedaan door een ingevuld "Follow-up request form" te sturen naar de verantwoordelijke arts en de verantwoordelijke persoon van het programma: dries.deeren@azdelta.be + mnp-tibsovo-rr-aml@servier.com.	NVT
	De verantwoordelijke van het programma vult het betreffende deel van het "Follow-up request form" in en stuurt dit naar de behandelend arts, de verantwoordelijke arts van het programma, de betrokken apotheker en naar de logistieke partner, LIVLINA.	2 werkdagen
	LIVLINA bereidt de verzending van de medicatie voor. Verzending van 1 doos Tibsovo® door LIVLINA naar de apotheek van het ziekenhuis van de behandelend arts.	1 werkdag indien de bestelling vóór 15:00 uur door de logistieke leverancier wordt ontvangen
	EINDE VAN DE BEHANDELING	NVT
	Wanneer de behandeling wordt stopgezet, vult de behandelend arts een "End-of-treatment form" in en bezorgt dit aan de verantwoordelijke arts en de verantwoordelijke persoon voor het programma.	
	De verantwoordelijke persoon voor het programma informeert de logistieke partner LIVLINA.	
Verantwoordelijke van het programma	**Verantwoordelijke van het programma** Bruno Devos Servier Benelux, Bergensesteenweg 1424, 1070 Anderlecht, België Phone: +32(0) 486 63 11 34	

<table>
<tr><td></td><td>Bruno.devos@servier.com</td></tr>
<tr><td>Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel</td><td>Om veiligheidsredenen zal elke patiënt worden gevraagd om alle ongebruikte en/of vervallen medicatie en lege verpakkingen terug te bezorgen aan de behandelend arts. Alle ongebruikte medicatie dient zo snel mogelijk na de stopzetting van de deelname van de patiënt aan het MNP te worden vernietigd in een daarvoor geschikte faciliteit.</td></tr>
<tr><td>Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte ernstige bijwerkingen</td><td>
1) Ernstige bijwerkingen van ivosidenib die als verwacht worden beschouwd voor rapportagedoeleinden (referentie-veiligheidsinformatie) voor alle proefpersonen (Alle indicaties – hematologische maligniteiten en solide tumoren)
<table>
<tr><td rowspan="3">Systeem/orgaanklasse (SOC)</td><td rowspan="3">Bijwerking (SAR) Voorkeursterm</td><td colspan="3">Aantal blootgestelde proefpersonen (N) = 948</td></tr>
<tr><td>Alle SAR's</td><td>Optreden van fatale SAR's</td><td>Optreden van levensbedreigende SAR's</td></tr>
<tr><td>n* (%)</td><td>n (%)</td><td>n (%)</td></tr>
<tr><td>Onderzoeken</td><td>Elektrocardiogram QT verlengd</td><td>172 (14.9)</td><td>Niet verwacht</td><td>Niet verwacht</td></tr>
</table>
2) Ernstige bijwerkingen van ivosidenib die als verwacht worden beschouwd voor rapportagedoeleinden (referentie-veiligheidsinformatie) (Risico's die alleen van toepassing zijn op proefpersonen met hematologische maligniteiten)
<table>
<tr><td rowspan="3">Systeem/orgaanklasse (SOC)</td><td rowspan="3">Bijwerking (SAR) Voorkeursterm</td><td colspan="3">Aantal blootgestelde proefpersonen (N) = 464</td></tr>
<tr><td>Alle SARs</td><td>Optreden van fatale SAR's</td><td>Optreden van levensbedreigende SAR's</td></tr>
<tr><td>n* (%)</td><td>n (%)</td><td>n (%)</td></tr>
<tr><td>Neoplasmata, goedaardig, kwaadaardig en niet gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</td><td>Differentiatiesyndrome</td><td>60 (11.4)</td><td>Niet verwacht</td><td>Niet verwacht</td></tr>
<tr><td>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</td><td>Leukocytose</td><td>113 (10.2)</td><td>Niet verwacht</td><td>Niet verwacht</td></tr>
</table>
3) Meest voorkomende bijwerkingen die als verwacht worden beschouwd voor rapportagedoeleinden (referentie-veiligheidsinformatie) bij patiënten met recidiverende of refractaire AML. Bron: studie AG120-C-001 (n=179)

Deze reacties worden gepresenteerd per systeem/orgaanklasse en per frequentie. Frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100 tot < 1/10); soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100); zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000); niet bekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare post-marketinggegevens).
</td></tr>
</table>

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	bijwerkingen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Vermoeidheid, oedeem, pyrexie (koorts), pijn op de borst
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Leukocytose, differentiatiesyndroom
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak	Artralgie, myalgie
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree, misselijkheid, mucositis, constipatie, braken, buikpijn
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer vaak	Dyspneu, hoesten, pleurale effusie
Onderzoeken	Zeer vaak	Elektrocardiogram QT verlengd
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Huiduitslag
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Verminderde eetlust, tumorlysissyndroom
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn, neuropathie
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Hypotensie

4) Bijwerkingen gerapporteerd bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde AML behandeld met ivosidenib in combinatie met azacitidine in klinische studie AG120-C-009 (N=72)

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Differentiatiesyndroom*, leukocytose*, thrombocytopenie, neutropenie
	vaak	Leukopenie
Psychiatrische stoornissen	Zeer vaak	Slapeloosheid
Aandoeningen van het zenuwstelsel	Zeer vaak	Hoofdpijn*, Duizeligheid
	Vaak	perifere neuropathie*
Maag-darmstoornissen	Zeer vaak	Braken1*
	vaak	orofaryngeale pijn
Aandoeningen van het bewegingsapparaat en het bindweefsel	Zeer vaak	Pijn in de ledematen, artralgie*, rugpijn

	Onderzoeken	Zeer vaak	Elektrocardiogram QT verlengd *

[1] Gegroepeerde term omvat braken en kokhalzen :

De bijwerkingen die met een asterisk (*) zijn gemarkeerd, zijn specifiek gerapporteerd in onderzoek AG120-C-001, waarin ivosidenib-monotherapie werd onderzocht bij patiënten met recidiverende of refractaire (R/R) AML (zie bovenstaande tabel onder paragraaf 3).