



## **RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE**

**DCI: IVOSIDENIBUM**

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

<b>Data depunerii dosarului</b>	<b>19.06.2024</b>
<b>Număr dosar</b>	<b>19999</b>

**PUNCTAJ: 70 puncte**





## 1. DATE GENERALE

1.1.DCI: IVOSIDENIBUM

1.2. DC: Tibsovo 250 mg comprimate filmate

1.3. Cod ATC: L01XX62

1.4. Data eliberării APP: 4 mai 2023

1.5. Deținătorul APP: Les Laboratoires Servier

1.6. Tip DCI: orfană

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	Comprimate filmate
Concentrație	250 mg
Calea de administrare	orală
Marime ambalaj	Cutie cu 1 flacon din PED x 60 comprimate filmate

1.8. Preț conform avizului intern de preț nr.AR 2453/09.02.2024, aprobat de către Ministerul Sănătății :

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	75.947,79 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	1265,79 lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Tibsovo :

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Tibsovo administrat în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu colangiocarcinom local avansat sau metastatic, cu o mutație IDH1 R132, care au primit anterior cel puțin o linie de tratament sistemic.	Doza recomandată este de 500 mg ivosidenib (2 comprimate x 250 mg) administrată oral, o dată pe zi.	Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până când tratamentul nu mai este tolerat de către pacient.

**Grupe speciale de pacienți**

**Vârstnici**

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

**Insuficiență renală**

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (eGFR ≥ 60 până la < 90 ml/minut/1,73 m<sup>2</sup>) sau moderată (eGFR ≥ 30 până la < 60 ml/minut/1,73 m<sup>2</sup>). Nu a fost determinată o doză recomandată pentru pacienții cu insuficiență renală severă (eGFR < 30 ml/minut/1,73 m<sup>2</sup>). Tibsovo trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală severă și această populație de pacienți trebuie monitorizată atent.

**Insuficiență hepatică**

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa Child-Pugh A). Nu a fost determinată o doză recomandată pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă (clasele Child-Pugh B și C). Tibsovo trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă și această populație de pacienți trebuie monitorizată atent.

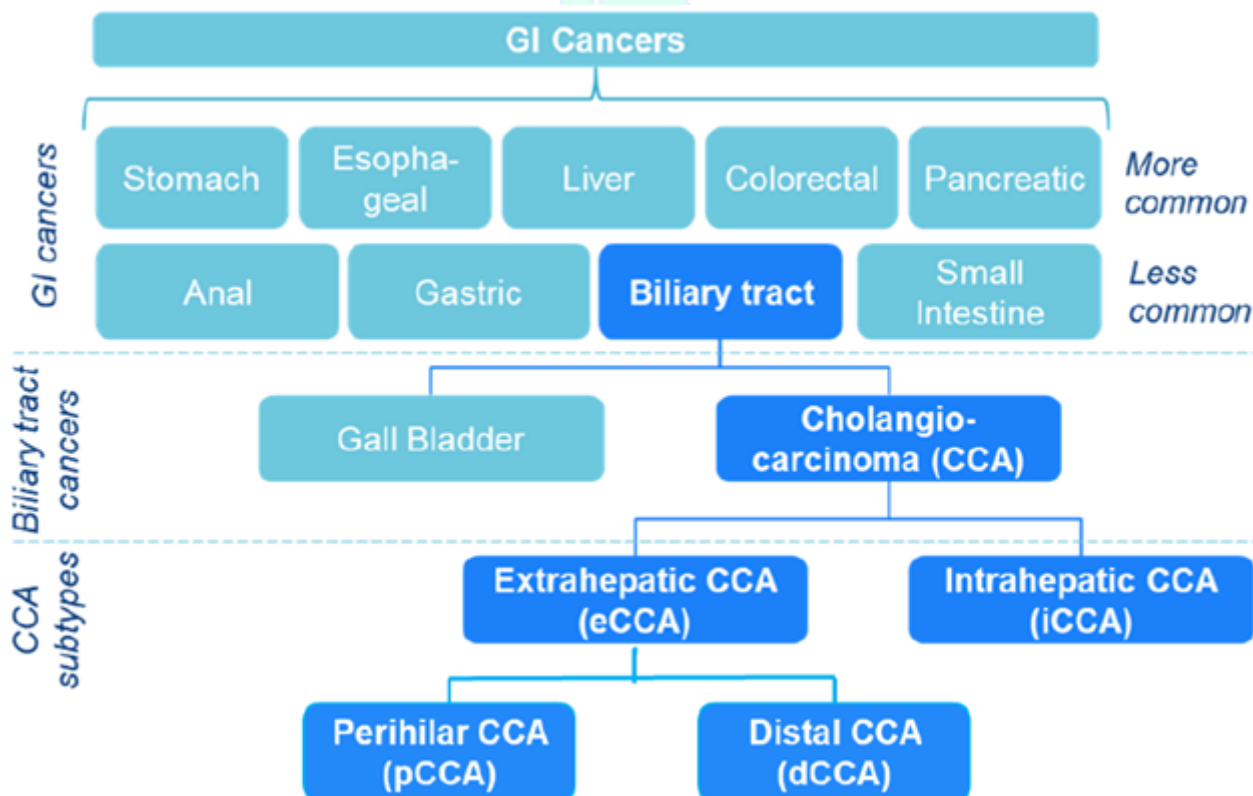
**Copii și adolescenți**

Siguranța și eficacitatea Tibsovo la copii și adolescenți cu vârsta < 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

**2. GENERALITĂȚI CU PRIVIRE LA COLANGIOCARCINOM**

Cancerul gastrointestinal (GI) se referă la afecțiunile maligne ale tractului gastrointestinal și ale organelor accesorii ale digestiei, inclusiv esofagul, stomacul, sistemul biliar, pancreasul, intestinul subțire, intestinul gros, rect și anus. Dintre cancerurile gastrointestinale, BTC-urile sunt foarte rare. BTC-urile sunt afecțiuni maligne care apar din epiteliul sistemului biliar și includ următoarele afecțiuni maligne: CCA, cancerul vezicii biliare (GBC) și cancerul ampulei lui Vaer.

**Prezentarea generală a cancerelor gastrointestinale**





Peste 90% dintre CCA sunt adenocarcinoame și sunt împărțite în trei tipuri histologice în funcție de modelele lor de creștere: formatoare de masă, infiltrare periductală și creștere intraductală ele aparand din celulele epiteliale intrahepatice sau extrahepatice (Figura de mai jos). Principalele tipuri de CCA includ:

- Tumori iCCA: provin din arborele hepatic biliar.
- Tumori eCCA: cu origine în afara parenchimului hepatic și subdivizate în continuare în funcție de locul de origine.

o Perihilar (pCCA): numit și tumori Klatskin și care provin din regiunea hilului unde canalele hepatice ies din ficat și se unesc pentru a forma ductul hepatic comun.

o Distal (dCCA): care provine din regiunea ductului biliar care include ductul biliar comun și locul de deschidere în intestinul suțire.

Colangiocarcinomul (CCA) este un cancer rar care apare din celulele epiteliale intrahepatice sau extrahepatice. European Orphanet raportează o incidență CCA de 0,5-3,4 la 100.000 de persoane. În Statele Unite (SUA), incidența iCCA este semnificativ mai mare decât eCCA, 1,6 vs. 1,3 la 100.000 de persoane,  $p < 0,01$ , asiaticii având cea mai mare incidență pentru ambele subtipuri. Izocitrat dehidrogenaza 1 (IDH1) joacă un rol major în inhibarea diferențierii celulare și stimulează proliferarea celulelor tumorale. Mutațiile IDH1 în CCA sunt mai puțin frecvente și apar la 18% dintre pacienții cu CCA intrahepatic (iCCA) și 1% dintre pacienții cu CCA extrahepatic (eCCA). Aceste mutații și alte modificări moleculare relevante pot fi identificate printr-un test adecvat, permițând astfel tratamentelor țintite să îmbunătățească rezultatele clinice și să optimizeze resursele de asistență medicală. CCA este frecvent diagnosticat într-o stare avansată, ceea ce duce la faptul că majoritatea pacienților (~70%) nu sunt eligibili pentru rezecția tumorii, întărind astfel nevoia de tratamente eficiente în stadiu avansat. Pacienții care suferă de CCA prezintă simptome agravante și nespecifice (de exemplu icter, scădere în greutate și dureri abdominale).

Multipli factori de risc sunt asociați cu CCA, cum ar fi ciroza, coledocolitiaza boala Caroli, virusul hepatitei B, virusul hepatitei C și chisturile căilor biliare. CCA este asociat cu un prognostic prost și mortalitate ridicată (OS medie pe 5 ani este de 9 - 10%), cu OS median de patru luni în subgrupul iCCA, opt luni în subgrupul eCCA și șapte luni. în totalul grupului CCA. Deoarece simptomele sunt agravante, jumătate dintre toți pacienții netratați nu reușesc să supraviețuiască după trei până la patru luni de la prezentarea simptomelor. Având în vedere natura agresivă a bolii și disponibilitatea limitată a opțiunilor de tratament eficiente, pacienții cu CCA se confruntă cu o povară mai mare din cauza simptomelor legate de boală și o scădere rapidă a calității vieții legate de sănătate (HRQoL).

Pentru CCA avansat/metastatic, opțiunile de tratament pentru linia a 2-a și a treia sunt foarte limitate. Standardul de îngrijire de primă linie (SoC) în CCA local avansat sau metastatic este chimioterapia combinată (gemcitabină [GEM] + cisplatin [GC]); totuși, a doua linie SoC este mai puțin definită în ghidurile naționale și



internaționale, iar FOLFOX (acid folinic, fluorouracil și oxaliplatin) a fost folosit în trecut din cauza disponibilității limitate a opțiunilor de tratament. SoC de linia a treia este chiar mai puțin definită decât SoC de linia a 2-a, doar ghidurile franceze privind cancerul de tract biliar oferind o recomandare în LOT 3. Chimioterapia a demonstrat beneficii clinice limitate în comparație cu controlul activ al simptomelor (ASC)/placebo în CCA de linia a 2-a atât pentru eficacitate, cât și pentru toxicități care merită o atenție deosebită și de asemenea există o lipsă de dovezi privind eficacitatea chimioterapiei în tratamentul de linia a treia al CCA).

A existat o schimbare de paradigmă către terapii țintite pentru tratamentul CCA. Cu toate acestea, pemigatinib este în prezent singura terapie țintită aprobată în 2nd LOT+ CCA local avansat sau metastatic și este indicat pentru pacienții cu mutații ale receptorului 2 al factorului de creștere a fibroblastelor (FGFR2). Pemigatinib este aprobat în Europa și aprobat pentru rambursare în Marea Britanie. Alte terapii țintite, cum ar fi larotrectinib și entrectinib, sunt acum recomandate în ghidurile franceze, germane și NCCN și multe altele sunt investigate.

#### Mutațiile IDH în CCA

CCA variază de la indivizi la nivel histologic, genomic, epigenetic și molecular. Mutațiile pot apărea în cadrul clasificărilor, unde iCCA de canal biliar mic poate fi atribuit IDH1, mutațiilor izocitrat dehidrogenazei 2 (IDH2) sau fuziunilor FGFR2. Aceste modificări genetice indică necesitatea unor terapii biologice anti-cancer țintite în tratamentul CCA.

Proteinele IDH sunt enzime metabolice critice implicate în hipermetilarea acidului dezoxiribonucleic (ADN) și a histonelor, ceea ce poate duce la modificarea expresiei genelor care poate activa oncogene și inactiva genele supresoare tumorale. Proteinele IDH joacă un rol în mai multe tipuri de tumori și există ca trei izoforme: IDH1, IDH2 și IDH3. Mutațiile IDH1 sunt rare și apar la 18% dintre pacienții cu iCCA și 1% dintre pacienții cu eCCA. Cinci mutații (adică p.R132H, p.R132C, p.R132G, p.R132S și p.R132L) au fost descrise în cancerule cu mutații IDH1, dar R132C este cel mai frecvent în iCCA. IDH1 se găsește în citoplasmă și peroxizomi, iar gena care codifică IDH1 este localizată pe cromozomul 2q33.3. Proteinele IDH catalizează decarboxilarea oxidativă a izocitratului pentru a produce dioxid de carbon și alfa cetoglutarat ( $\alpha$  KG).

Mutațiile proteinelor IDH conduc la producerea de niveluri ridicate de 2-hidroxi-glutarat (2-HG), care inhibă dioxigenazele dependente de  $\alpha$ -KG, inclusiv histona și demetilazele dezoxiribonucleotid, care joacă un rol cheie în reglarea stării epigenetice a celulelor (Figura următoare). Alte studii au demonstrat că pacienții cu mutații IDH prezintă un fenotip metilator al insulei dinucleotide citozină-guanină, care este asociat cu o hipermetilare extinsă, coordonată; și că supraexprimarea IDH1 mutantă poate induce hipermetilarea histonelor și ADN-ului și poate afecta diferențierea celulară normală. Astfel, mutațiile IDH asociate cancerului blochează diferențierea celulară normală și promovează tumorigeneza prin supraproducția anormală de 2-HG. Inhibarea IDH1 mutant este de așteptat să reducă nivelurile de 2 HG și să restabilească diferențierea celulară, acționând astfel ca ținte terapeutice relevante în CCA.

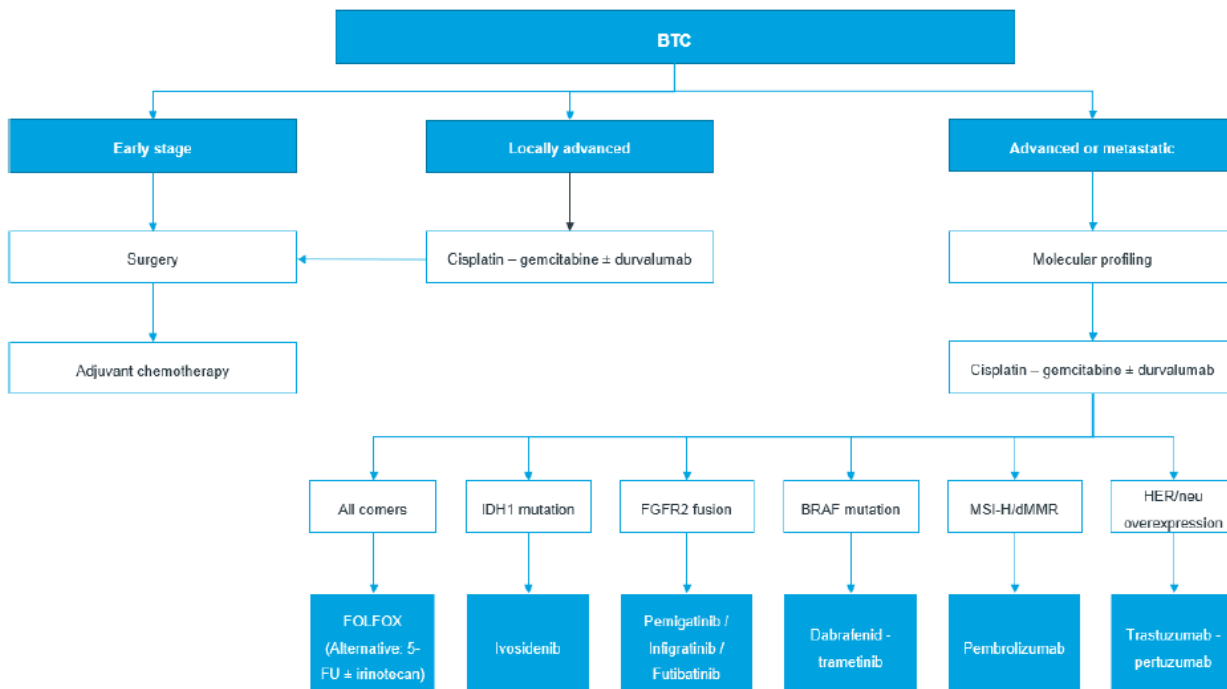


Ghidurile privind tratamentul CCA au fost publicate de trei organizații europene; ESMO, Asociația Europeană pentru Studiul Ficatului (EASL) și Rețeaua Europeană pentru Studiul Colangiocarcinomului (ENS-CCA). Similar cu NCCN, liniile directoare ESMO și declarația de consens ENS-CCA recomandă ambele GC în prima Linie (LOT). Orientările EASL sugerează că nu există un SoC în primul LOT pentru CCA nerezecabilă. Cu toate acestea, orientările EASL nu au fost actualizate din 2014 pentru a reflecta cele mai recente opțiuni de tratament.

În al 2-lea LOT, ghidurile ESMO 2023 recomandă acum **FOLFOX sau 5-FU ± irinotecan** ca SoC, precum și terapii țintite și anume: **Tibsovo** pentru pacienții cu mutații IDH1, **inhibitori FGR** pentru tratamentul pacienților cu fuziuni FGR2, **pembrolizumab** pentru pacienții cu MSI-H/dMMR, **dabrafenib-trametinib** pentru pacienții cu mutații BRAFV600E și **terapii direcționate HER2** (Figura următoare prezintă algoritmul ESMO 2023 pentru tratamentul CCA). Prin urmare, **schimbarea de paradigmă către medicamente mai personalizate**, care a fost reflectată într-o versiune mai recentă a ghidurilor NCCN, a fost acum încorporată în ghidurile ESMO. Cu toate acestea, ghidurile ESMO pot fi percepute ca plasarea unor terapii țintite, cum ar fi Tibsovo®, lângă terapii ne-țintite, cum ar fi FOLFOX, și, prin urmare, rămân sub-optimale pentru pacienții cu mutații. În plus, deși scorul minim al beneficiului clinic (MCBS) a fost actualizat la începutul anului 2023 de la 2 la 3 (indicând o mărime mai mare a beneficiului), versiunile online și tipărite reflectă în continuare MCBS 2, mai degrabă decât noul scor MCBS 3. Declarația de consens ENS-CCA recomandă FOLFOX ca LOT 2, dar nu există alte opțiuni recomandate. Orientările EASL sugerează că nu există nici un SoC în al 2-lea LOT pentru CCA nerezecabil. Cu toate acestea, după cum s-a menționat anterior, ghidul EASL nu a fost actualizat din 2014 pentru a reflecta cele mai recente opțiuni de tratament, cum ar fi terapiile direcționate.

Ghidul ENS-CCA menționează, de asemenea, unele tratamente care pot fi luate în considerare în funcție de rezultatele studiilor clinice, dar care nu sunt recomandate în prezent, de exemplu, terapii țintite, terapii cu receptorul antigen himeric T și terapii direcționate hepatice, cum ar fi radioembolizarea transarterială (TARE). Cu toate acestea, ei sugerează că introducerea unor astfel de terapii în recomandări va depinde de rezultatele studiilor clinice ulterioare.

### Ghidurile europene de tratament pentru CCA (ESMO).



### 3. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN

În conformitate cu Decizia de punere în aplicare a comisiei din 21 martie 2018, produsul medicamentos "Ivosidenibum" a fost desemnat ca produs medicamentos orfan pentru indicația: " în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu colangiocarcinom local avansat sau metastatic, cu o mutație IDH1 R132, care au primit anterior cel puțin o linie de tratament sistemic.", și înregistrat în registrul comunitar al medicamentelor cu nr. EU/3/18/1994.

Opinia COMP din 27 februarie 2023 care a reprezentat baza pentru desemnarea ca medicament orfan s-a bazat pe următoarele criterii:

- indicația terapeutică propusă se încadrează în întregime în sfera stării orfane a produs medicamentos orfan desemnat;
- prevalența cancerului de tract biliar a fost sub 5 din 10.000 și sa concluzionat că este de aproximativ 1,5 din 10.000 de persoane în Uniunea Europeană, la momentul revizuirii criteriilor de desemnare;
- afecțiunea pune viața în pericol și este debilitantă cronic din cauza consecințelor , respectiv insuficiență hepatică, progresia obstrucției biliare, urmată de complicații cum ar fi infecții .
- în prezent nu a fost autorizată nicio metodă satisfăcătoare în Uniunea Europeană pentru tratamentul pacienților acoperiți de indicația terapeutică Tibsovo.



#### **4. LOCUL TIBSOVO ÎN STRATEGIA TERAPEUTICĂ PENTRU COLANGIOCARCINOM LOCAL AVANSAT SAU METASTATIC, TRATAT ANTERIOR**

Eficacitatea Tibsovo a fost evaluată într-un studiu clinic de fază 3 randomizat (2:1), multicentric, dublu-orb, controlat cu placebo (Studiul AG120-C-005) la 185 pacienți adulți cu colangiocarcinom local avansat sau metastatic cu mutație IDH1 R132, a căror boală a progresat după cel puțin 1 dar nu mai mult de 2 regimuri de tratament anterioare, incluzând cel puțin un regim care conține gemcitabină sau 5-FU și o supraviețuire așteptată  $\geq 3$  luni.

Pacienții au fost randomizați pentru a primi fie Tibsovo 500 mg administrat oral o dată pe zi, fie placebo corespondent, până la progresia bolii sau la dezvoltarea unei toxicități inacceptabile. Randomizarea a fost stratificată în funcție de numărul de terapii anterioare (1 sau 2). Pacienților eligibili care au fost randomizați să primească placebo li s-a permis să treacă în celălalt grup pentru a primi Tibsovo, după progresia bolii documentată radiografic, așa cum a fost evaluată de Investigator. Analiza mutației genetice pentru confirmarea centrală a mutației IDH1 din biopsia țesutului tumoral a fost efectuată la toți subiecții folosind Testul Țintă Oncomine™ Dx. Vârsta medie a fost de 62 ani (interval: 33 până la 83). Majoritatea pacienților au fost femei (63%), 57% au fost albi și 37% au avut un status de performanță ECOG de 0 (37%) sau 1 (62%). Toți pacienții au primit cel puțin o linie anterioară de terapie sistemică și 47% au primit două linii anterioare. Majoritatea pacienților aveau colangiocarcinom intrahepatic (91%) la diagnostic și 92% aveau boală metastatică. În ambele brațe, 70% dintre pacienți au avut o mutație R132C, 15% au avut o mutație R132L, 12% au avut o mutație R132G, 1,6% au avut o mutație R132S și 1,1% au avut o mutație R132H.

Măsura principală a rezultatului eficacității a fost supraviețuirea în absența progresiei bolii (Progression Free Survival - PFS) determinată de Centrul Independent de Radiologie (IRC - Independent Radiology Center), în conformitate cu Criteriile de Evaluare a Răspunsului în Tumorile Solide (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors - RECIST) v1.1, care a fost definită ca timp de la randomizare până la progresia bolii sau deces din orice cauză. Supraviețuirea globală (SG) a fost un criteriu final secundar de eficacitate. După cum a fost permis prin protocol, o proporție mare (70,5%) dintre pacienții din brațul placebo au fost eligibili să fie transferați pentru a primi Tibsovo în urma progresiei bolii documentată radiografic, așa cum a fost evaluat de Investigator.

**Rezultatele de eficacitate sunt rezumate în Tabelul 1.**

Tabelul 1- Rezultate de eficacitate la pacienții cu colangiocarcinom local avansat sau metastatic



<b>Criteriu final</b>	<b>Ivosidenib (500 mg pe zi)</b>	<b>Placebo</b>
<b>Supraviețuire în absența progresiei bolii (PFS) evaluată de IRC</b>	<b>N=124</b>	<b>N=61</b>
<b>Evenimente, n (%)</b>	76 (61)	50 (82)
Progresia bolii	64 (52)	44 (72)
Deces	12 (10)	6 (10)
<b>PFS mediană, luni (Î 95%)</b>	2,7 (1,6, 4,2)	1,4 (1,4, 1,6)
<b>Rata de risc (Î 95%)<sup>1</sup></b>	0,37 (0,25, 0,54)	
<b>Valoarea p<sup>2</sup></b>	<0,0001	
<b>Rata PFS (%)<sup>3</sup></b>		
6 luni	32,0	FE
12 luni	21,9	FE
	<b>Ivosidenib (500 mg pe zi)</b>	<b>Placebo</b>
<b>Supraviețuire globală (SG)<sup>4</sup></b>	<b>N=126</b>	<b>N=61</b>
<b>Decese, n (%)</b>	100 (79)	50 (82)
<b>SG mediană (luni) (Î 95%)</b>	10,3 (7,8, 12,4)	7,5 (4,8, 11,1)
<b>Rata de risc (Î 95%)<sup>1</sup></b>	0,79 (0,56, 1,12)	
<b>Valoarea p<sup>2</sup></b>	0,093	

IRC: Independent Radiology Center; Î: Interval de încredere; FE = fără estimare;

1 Rata de risc este calculată din modelul de regresie Cox stratificat. Factorul de stratificare este numărul de linii anterioare de terapii la randomizare.

2 Valoarea p este calculată din testul log-rank stratificat unilateral, fără ajustarea pentru încrucișare. Factorul de stratificare este numărul de linii anterioare de terapii la randomizare.

3 Bazat pe estimarea Kaplan-Meier. Niciun pacient randomizat la placebo nu a atins PFS de 6 luni sau mai mult.

4 Rezultatele SG se bazează pe analiza finală a SG (bazată pe 150 de decese; data limită de colectare a datelor: 30 Mai 2020) care a avut loc la 16 luni după analiza finală a PFS (data limită de colectare a datelor: 31 Ianuarie 2019).

## 5. PRECIZĂRI

Reprezentantul autorizației de punere pe piață, Servier Pharma SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DC TIBSOVO DCI IVOSIDENIBUM 250 mg comprimate filmate, pentru indicația terapeutică: "Tibsovo administrat în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu colangiocarcinom local avansat sau metastatic, cu o mutație IDH1 R132, care au primit anterior cel puțin o linie de tratament sistemic", conform criteriilor de evaluare prevăzute în anexa nr. 1, tabelul nr. 5 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

Menționăm faptul că solicitantul **nu a inclus în dosar** niciunul dintre următoarele documente:

a) **autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final** care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;



- b) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă;
- c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă;
- d) avizul de donație eliberat de ANM DMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.

## 6.PUNCTAJ

Criteriu de evaluare	Nr. puncte
<i>1. Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această acțiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată</i>	70
<i>2. Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente:</i> <i>a) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;</i> <i>b) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă;</i> <i>c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă;</i> <i>d) avizul de donație eliberat de ANM DMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.</i>	0
<b>TOTAL PUNCTAJ</b>	<b>70</b>

## 7. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI **Ivosidenibum** pentru indicația: „în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu colangiocarcinom local avansat sau metastatic, cu o mutație IDH1 R132, care au primit anterior cel puțin o linie de tratament sistemic”, întrunește punctajul de includere **condiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.



## 8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI Ivosidenibum** și DC Tibsovo 250 mg comprimate filmate pentru indicația: „ *în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu colangiocarcinom local avansat sau metastatic, cu o mutație IDH1 R132, care au primit anterior cel puțin o linie de tratament sistemic*”.

### REFERINTE BIBLIOGRAFICE

1. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tibsovo>
2. **ORDIN Nr. 861/2014** "pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, precum și a căilor de atac”.

Raport finalizat în data de: 27.09.2024

**Director General DGIF**  
**Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu**