

Comunicato Stampa

Leucemia Mieloide Acuta con mutazione IDH1: approvazione FDA per ivosidenib in combinazione con azacitidina

Ivosidenib è la prima terapia diretta contro il metabolismo del cancro approvata in combinazione con azacitidina per i pazienti con nuova diagnosi di leucemia mieloide acuta con mutazione di IDH1.

L'approvazione FDA si basa sui dati dello studio globale di Fase 3 AGILE che ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza libera da eventi e della sopravvivenza globale.

Roma, 30 maggio 2022 - Servier, azienda leader in oncologia impegnata a portare la promessa del domani ai propri pazienti, ha annunciato che la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato ivosidenib in combinazione con azacitidina per il trattamento di pazienti con nuova diagnosi di leucemia mieloide acuta (LMA) con mutazione IDH1 negli adulti over 75 o che hanno comorbidità che precludono l'uso della chemioterapia di induzione intensiva. Ivosidenib è la prima target therapy diretta contro il metabolismo del cancro approvata in combinazione con azacitidina per i pazienti di nuova diagnosi per LMA con mutazione di IDH1. Lo studio AGILE è stato l'unico studio di fase 3 progettato specificamente per i pazienti con nuova diagnosi di LMA con mutazione di IDH1 che non possono essere sottoposti a chemioterapia intensiva.

L'Applicazione Supplementare di Nuovi Farmaci (sNDA - supplemental New Drug Application) per ivosidenib ha ricevuto una "Priority Review" ed è stata esaminata dalla FDA nell'ambito del suo programma pilota *Real-Time Oncology Review* (RTOR), che mira a fornire trattamenti sicuri ed efficaci ai pazienti il prima possibile.⁷

*"La decisione di FDA si basa sull'insieme di evidenze a supporto di ivosidenib, che ora è approvato per diverse tipologie di cancro con mutazione di IDH1", ha dichiarato **David K. Lee, Chief Executive Officer, Servier Pharmaceuticals.** "In qualità di leader in oncologia e pionieri della scoperta del ruolo dell'inibizione di IDH, siamo orgogliosi di mettere a disposizione una nuova opzione terapeutica per i pazienti affetti da leucemia mieloide acuta e continuare ad impegnarci per allargare i confini dell'innovazione in oncologia e non solo."*

L'approvazione dell'estensione di indicazione di ivosidenib è supportata dai dati del trial AGILE, uno studio globale di Fase 3 in pazienti con LMA con mutazione di IDH1 non trattata in precedenza. I risultati dello studio AGILE hanno dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza libera da eventi (EFS) (hazard ratio [HR] = 0,35 95% CI 0,17, 0,72), 2-sided p-value = 0,0038) e della sopravvivenza globale (OS) (HR = 0,44 [95% CI 0,27, 0,73]; 2-sided p = 0,0010). Ivosidenib, in associazione ad azacitidina, ha triplicato la sopravvivenza globale mediana (24 mesi) rispetto a placebo più azacitidina (7,9 mesi) come trattamento di prima linea per la LMA con mutazione di IDH1. I risultati dello studio AGILE sono stati presentati all'American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition del 2021 e recentemente pubblicati sul *New England Journal of Medicine* (NEJM).

*"La leucemia mieloide acuta è un tipo di tumore del sangue che può progredire rapidamente e che ha spesso una prognosi sfavorevole, soprattutto nei pazienti anziani. Questo genera preoccupazione non solo nel paziente ma anche nel contesto familiare, con conseguente, significativo impatto sulla qualità della vita" – ha dichiarato **Adriano Venditti, Responsabile del Working Party Leucemie Acute del GIMEMA - Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto.** "L'approvazione da parte di FDA di ivosidenib in combinazione con azacitidina rappresenta una buona notizia per i pazienti affetti da LMA con mutazione di IDH1 che presto*



potranno beneficiare di un nuovo trattamento in grado di prolungare la sopravvivenza libera da eventi e quella globale. Da sottolineare che questa nuova terapia rappresenta un'opportunità per pazienti non candidabili alla chemioterapia intensiva a causa dell'età o per la presenza di comorbidità."

La Leucemia Mieloide Acuta è un tumore del sangue e del midollo osseo difficile da trattare e rappresenta il tipo di leucemia più comune negli adulti, con circa 20.000 nuovi casi ogni anno negli Stati Uniti.^{2,3} La stragrande maggioranza dei pazienti non risponde alla chemioterapia e presenta recidive della malattia.³ La mutazione di IDH1 è presente in circa il 6-10% dei casi di LMA.⁴

*"Le persone con una leucemia mieloide acuta, in particolare i pazienti di nuova diagnosi che non possono ricevere la chemioterapia intensiva, finora hanno avuto poche opzioni di trattamento," ha dichiarato **Susan Pandya, M.D., Vice President Clinical Development and Head of Cancer Metabolism Global Development Oncology & Immuno-Oncology, Servier.** "L'approvazione di ivosidenib in combinazione con azacitidina rappresenta un importante progresso per i pazienti con nuova diagnosi di leucemia mieloide acuta con mutazione di IDH1."*

La combinazione di ivosidenib e azacitidina ha dimostrato un profilo di sicurezza coerente con i dati pubblicati in precedenza. Le reazioni avverse più comuni ($\geq 10\%$) nei pazienti con nuova diagnosi di LMA che hanno ricevuto ivosidenib in combinazione con azacitidina sono state: nausea, vomito, artralgia, prolungamento del tratto QT, dispnea, insonnia, sindrome di differenziazione, ematoma, leucocitosi ed emicrania. Le anomalie di laboratorio osservate ($\geq 10\%$) sono relative a variazioni nei valori di leucociti, piastrine, linfociti, neutrofili, glucosio, fosfato, aspartato aminotransferasi, magnesio, fosfatasi alcalina e potassio.

Ivosidenib è approvato negli Stati Uniti anche come monoterapia per il trattamento negli adulti con LMA recidivata o refrattaria con mutazione di IDH1 e per gli adulti over 75 con LMA di nuova diagnosi con mutazione di IDH1 con comorbidità che precludono l'uso della chemioterapia intensiva di induzione. Durante lo scorso anno, ivosidenib ha ottenuto la sua prima approvazione in una neoplasia non ematologica per i pazienti con colangiocarcinoma con mutazione di IDH1 precedentemente trattato. Ivosidenib è attualmente approvato dal NMPA della Cina per il trattamento di pazienti adulti con LMA recidivata o refrattaria IDH1 mutata.

Studio AGILE

AGILE è uno studio clinico globale, di fase 3, multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, progettato per valutare l'efficacia e la sicurezza di ivosidenib in combinazione con azacitidina rispetto a placebo in combinazione con azacitidina, in pazienti adulti affetti da leucemia mieloide acuta (LMA) con mutazione di IDH1 non trattata in precedenza, che non sono candidati alla chemioterapia intensiva (≥ 75 anni o che presentano comorbidità che precludono l'adozione di chemioterapia intensiva a induzione). L'endpoint primario dello studio è l'EFS (Event Free Survival), definita come l'intervallo di tempo compreso tra la randomizzazione e il fallimento del trattamento, la recidiva dalla remissione o il decesso per qualsiasi causa, a seconda di quale evento si verifichi prima. Il fallimento del trattamento è definito come mancato raggiungimento della remissione completa (complete remission, CR) entro la 24esima settimana.

Altri endpoints secondari importanti hanno riguardato: tasso di remissione completa (complete remission, CR), definito come percentuale di partecipanti che raggiungono una CR; sopravvivenza globale (OS), definita come l'intervallo di tempo compreso tra la data della randomizzazione e la data del decesso per qualsiasi causa; tasso di CR + CR con recupero ematologico parziale (CR + CRh), definito come la percentuale di partecipanti che raggiungono una CR o CRh; tasso di risposta obiettiva (objective response rate, ORR), definito come il tasso di CR, CR con recupero ematologico incompleto (CRI) (inclusa CR con recupero piastrinico incompleto [CRp]); remissione parziale (partial remission, PR); stato libero da leucemia morfologica (morphologic leukemia-free state, MLFS).



Leucemia Mieloide Acuta (LMA)

La Leucemia Mieloide Acuta è un tumore del sangue e del midollo osseo caratterizzato da una rapida progressione della malattia ed è la leucemia acuta più comune tra gli adulti, con circa 20.000 nuovi casi negli Stati Uniti e 43.000 casi in Europa ogni anno.^{1,2,7} L'incidenza della LMA aumenta significativamente con l'età, e l'età media della diagnosi è 68 anni.¹ La stragrande maggioranza dei pazienti non rispondono alla chemioterapia e sono colpiti da recidive della malattia.³ Il tasso di sopravvivenza a cinque anni è di circa il 29,5%.¹ Per il 6-10% dei pazienti affetti da LMA, l'enzima IDH1 mutato blocca la normale differenziazione delle cellule staminali del sangue, contribuendo alla genesi della leucemia acuta.

SERVIER

È una **società farmaceutica internazionale indipendente, governata da una fondazione non-profit**, con sede in Francia (Suresnes). Presente in 150 paesi e con un fatturato di 4,7 mld nel 2021, Servier impiega circa 21.800 persone in tutto il mondo. Interamente indipendente, il Gruppo reinveste oltre il 20% del suo fatturato (esclusi i generici) ogni anno in ricerca e sviluppo.

In Italia, quarto paese del Gruppo per importanza con un fatturato nel 2021 di circa 165 milioni di euro, Servier ha sede a Roma dagli anni '70 e occupa un totale di 416 persone. Nel 2022 la filiale italiana celebra il suo 50esimo anniversario.

Leader in cardiologia, l'ambizione del Gruppo Servier è quella di diventare un attore riconosciuto e innovativo in oncologia. La sua crescita si basa su un impegno costante nelle malattie cardiovascolari e metaboliche, in oncologia, nelle neuroscienze e nelle malattie immuno-infiammatorie. Per promuovere l'accesso ai trattamenti per tutti i pazienti, il Gruppo Servier offre anche un'ampia gamma di farmaci generici che coprono diverse patologie.

Per maggiori info sul Gruppo:

www.servier.it

www.servier.com

Segui il Gruppo Servier in Italia sui social:



Per ulteriori informazioni:

Elena Dalla Longa, External Communication Manager Gruppo Servier in Italia

Mobile +39 344 1808374, elena.dallalonga@servier.com

Giovanna Vetere, Senior Account Manager, Noesis Comunicazione

Mobile +39 348 7022510, giovanna.vetere@noesis.net

References

1. National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Stat Facts: Acute Myeloid Leukemia (AML). <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html>. Accessed April 2022.
2. American Cancer Society. Acute Myeloid Leukemia (AML). <https://www.cancer.org/cancer/acute-myeloid-leukemia/about.html>. Accessed April 2022.
3. Kumar C. Genetic Abnormalities and Challenges in the Treatment of Acute Myeloid Leukemia. *Genes Cancer*. 2011; 2:95-107.
4. DiNardo C. Durable Remissions from Ivosidenib in IDH1-Mutated Relapsed or Refractory AML. *New England Journal of Medicine*. 2018; 378:2386-98. Accessed April 2022.
5. Data on file. Servier. January 26, 2022.
6. ClinicalTrials.gov. Study of AG-120 (Ivosidenib) vs. Placebo in Combination with Azacitidine in Patients with Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia With an IDH1 Mutation (AGILE). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03173248>. Accessed April 2022.
7. FDA, Real-Time Oncology Review. <https://www.fda.gov/about-fda/oncology-center-excellence/real-time-oncology-review-pilot-program>, Accessed April 2022.