REGIONERNAS SAMVERKANSMODELL FÖR LÄKEMEDEL

Ivosidenib (Tibsovo) i kombination med azacitidin till patienter med akut myeloisk leukemi (AML) med IDH1-mutation som inte är aktuella för intensiv kemoterapi

Tidig bedömningsrapport 2022-11-16

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Ivosidenib, *alias AG-120*
Nyhetsbeskrivning	Ivosidenib är en ny substans och ingår i en ny läkemedelsgrupp.
Klassificering	ATC-kod: L01XX62
Företag	Servier Pharmaceuticals LLC
Indikation, förväntad	Vuxna med IDH-1 muterad akut myeloisk leukemi (AML) som inte är kandidater för induktionsbehandling med kemoterapi [1].
Verkningsmekanism	Ivosidenib är en hämmare av muterat isocitrat dehydrogenas 1-enzym (IDH-1). Mutation av IDH-1 leder till abnorma IDH-enzymer som via produktion av D-2-hydroxyglutarat motverkar celldifferentiering [2, 3].
Dosering, förväntad	Ivosidenib 500 mg x 1 dagligen [3]. Behandling avbryts vid sjukdomsprogress eller oacceptabel toxicitet.
Administreringssätt	Peroralt. Ivosidenib ges i kombination med azacitidin 75 mg/m² kroppsyta x 1 subkutant/intravenöst dag 1–7 per 28 dagars cykel
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: 2022–03 Tidpunkt för förväntat godkännande: dec 2022 PRIME: ☐ Särläkemedelsstatus EU: ☒ Accelerated assessment: ☐ Godkänt på andra marknader: Nej ☐ Ja ☒ USA
Berörd vårdverksamhet	Sjukhusvård. Hematologer, onkologer.
Försäljningssätt	Recept ☒ Rekvisition ☐ Smittskydd recept ☐
Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	Ivosidenib är godkänt i USA på den aktuella indikationen [4]. Enligt en prisuppgift från en websida från USA kan priset för 60 tabletter à 250 mg ligga på 31 687 USD [5]. Med aktuell växelkurs (10,58 Kronor för 1 USD, 2022-06-23) blir läkemedelskostnaden drygt 4 miljoner kronor per år. Kostnad för azacitidin, som är ett rekvisitionsläkemedel, tillkommer. Azacitidin har marknadsföringstillstånd inom EU sedan december 2008 under namnet Vidaza [6]. Numera finns det ett stort antal generika för denna substans.
Behov av specifik diagnostika	Ja ☐ Nej ☒ Molekylär analys av IDH-1 mutation ingår i rutindiagnostik av AML.
Annan påverkan	Baserat på information i den amerikanska förskrivningsinformationen för Tibsovo kräver behandling med ivosidenib en ökad beredskap för uppkomst av differentieringssyndrom (differentiation syndrome).

	Dessutom krävs upprepade EKG-undersökningar (innan behandling inleds, veckovis under de första tre veckorna och därefter månadsvis) [4].
Sjukdomen	
Förekomst	Akut myeloisk leukemi (AML) är en cancersjukdom som utgår från benmärgens blodbildande celler. Prevalensen AML i Sverige har beräknats till 13,7 per 100 000 invånare och varje år insjuknar cirka 350 vuxna personer i AML [2]. AML förekommer i alla åldrar, men är vanligare hos äldre (medianåldern är 72 år). Den årliga incidensen är 10 per miljon invånare i åldersgruppen 25–44 år jämfört med 130 i åldersgruppen 65–79 år. Könsfördelningen är jämn, men hos äldre är incidensen högre bland män [7]. IDH-1 mutation förekommer hos 6–10 procent av alla AML-fall [2]. Enligt registerdata från 2007–2020 behandlades 57 procent av patienterna med intensiv kemoterapi och 43 procent patienter med AML får palliativ eller hypometylerande behandling [7]. Med aktuell indikation och baserat på dessa uppgifter skulle årligen cirka 14 patienter med AML kunna bli aktuella för behandling med ivosidenib.
Sjukdomens svårighetsgrad	Obehandlat leder AML till döden inom några veckor eller månader. Medianöverlevnaden för patienter som diagnosticerades med AML under åren 2015–2019 minskar med stigande ålder: 12,4 månader (60–69 år); 7,4 månader (70–79 år) och 2,4 månader (80 + år) [7]. I populationsbaserade svenska material, där flertalet patienter fått kurativt syftande behandling, är 5-årsöverlevnaden 50–60 procent hos patienter under 50 år, 20–40 procent i åldern 50–70 år och mindre än 10 procent hos dem som är äldre än 70 år vid diagnos [2].
Nuvarande behandling	Behandlas barn ☐ och/eller vuxna ☒ Behandlingsriktlinjer: Akut myeloisk leukemi AML, Nationellt vårdprogram 2022-06-21, Version 7.0 [2] https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/aml/vardprogram/ Specifikt riktad behandling vid AML med IDH-1 mutation saknas. Hos majoriteten av AML-patienterna upp till 75 års ålder bör man överväga remissionssyftande behandling. Äldre patienter (>75 år) särskilt med högriskgenetik, sekundär AML eller betydande samsjuklighet • Icke- remissionssyftande behandling: Hypometylerande terapi i kombination med venetoklax. Azacitidin i första hand (decitabin har inte bedömts av TLV) Palliativ behandling ges i vissa fall där annan behandling inte bedöms möjlig.

Vetenskaplig dokumentation

	AGILE NCT03173248 [3, 8]
Typ av studie	Fas III randomiserad, kontrollerad, multicenterstudie
Status	Avslutad, publicerad
Antal patienter	146 (80 män, 66 kvinnor)
Patientpopulation **Inklusion, urval**	Ålder ≥ 18 år IDH-1 muterad AML där intensiv cytostatikabehandling inte är aktuell ECOG ≤ 2 Adekvat lever och njurfunktion
Exklusion, urval	Kandidat för intensiv cytostatikabehandling Tidigare behandling med läkemedel mot AML (hydroxyurea undantaget) Tidigare behandling med IDH1-hämmare Tidigare behandling med hypometylerande läkemedel mot MDS. Strukturell hjärtsjukdom, okontrollerad hypertoni, CNS leukemi Patienter med ökad risk för EKG -påverkan eller arytmi Tidigare progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)
Interventions-behandling	Ivosidenib (IVO) 500 mg x 1 peroralt dagligen i kombination med azacitidin (AZA) 75 mg/ m² kroppsyta x 1 subkutant/intravenöst under dag 1–7 per 28 dagars cykel
Jämförelsearm	Placebo peroralt dagligen i kombination med azacitidin (AZA) 75 mg/ m² kroppsyta x 1 subkutant/intravenöst under dag 1–7 per 28 dagars cykel
Resultat **Primär utfallsvariabel**	**Signifikanta skillnader sågs till ivosidenibs fördel avseende såväl primära som sekundära utfallsmått.** **Händelsefri överlevnad (EFS):** medianuppföljningstid 12,4 mån. Exakta siffror anges ej för detta utfallsmått, resultat redovisas endast som hazardkvot **Hazardkvot (HR) för behandlingssvikt, återfall eller död:** 0,33 (95 % KI: 0,16–0,69)
Sekundär utfallsvariabel (urval)	**Överlevnad (OS):** medianuppföljningstid 15,1 mån **IVO+AZA:** median 24 månader (95 % KI: 11,3 – 34,1 mån) **Placebo+ AZA:** median 7,9 månader (95% KI: 4,1 – 11,3 mån) HR för död: 0,44 (95 % KI: 0,27–0,73) **Komplett remission (CR):** **IVO+AZA:** 47 % (95 % KI: 35–59 %) **Placebo+AZA:** 15% (95 % KI: 8–25 %)

Säkerhet	**Biverkningar med dödlig utgång:**	IVO+AZA: 14,1 %	Placebo+AZA: 28,8 %
	Allvarliga biverkningar (SAE):	IVO+AZA: 69,0 %	Placebo+AZA: 82,2 %
	- **varav febril neutropeni:**	IVO+AZA: 23,9 %	Placebo+AZA: 27,4 %
	- **varav pneumoni:**	IVO+AZA: 19,7 %	Placebo+AZA: 21,9 %
	- **varav differentieringssyndrom:**	IVO+AZA: 8,5 %	Placebo+AZA: 1,4 %
	QT-förlängning (alla svårighetsgrader):	IVO+AZA: 20 %	Placebo+AZA: 7 %
	Biverkningar ≥ grad 3:	IVO+AZA: 93 %	Placebo+AZA: 95 %
	- **neutropeni ≥ grad 3:**	IVO+AZA: 27 %	Placebo+AZA: 16 %
	- **febril neutropeni ≥ grad 3:**	IVO+AZA: 28 %	Placebo+AZA: 34 %
	- **anemi ≥ grad 3:**	IVO+AZA: 25%	Placebo+AZA: 26 %
	- **trombocytopeni ≥ grad 3:**	IVO+AZA: 24%	Placebo+AZA: 21 %
	- **infektioner ≥ grad 3:**	IVO+AZA: 21%	Placebo+AZA: 30 %
	- **pneumoni ≥ grad 3:**	IVO+AZA: 23 %	Placebo+AZA: 29 %
	Studieavbrott på grund av biverkningar:	IVO+AZA: 26,8 %	Placebo+AZA: 26 %

CR: Complete response; ECOG: Eastern cooperative oncology group performance status; EFS: Event free survival (händelsefri överlevnad, där händelse definieras som terapisvikt, återfall efter remission eller död); OS: Overall survival; SAE: serious adverse event

Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen	Rekryteringen av studiepersoner avslutades i förtid på inrådan av datamonitorerings-kommittén på grund av fler dödsfall i placebogruppen, och därför rekryterades färre patienter än planerat (200 personer planerades i studien). Tidigare studier har indikerat att en ökad risk för QT-förlängning samt ett fall av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), men patienter med ökad risk för dessa diagnoser har exkluderats från studien. Differentieringssyndrom med ivosidenib/azacitidin uppkom inom tre till 33 dagar efter behandlingsstart (median 19,5 dagar). Samtliga fall kunde framgångsrikt behandlas med glukokortikoider, diuretika och hydroxyurea. Inga dödsfall noterades på grund av differentieringssyndrom.
Pipeline	
Andra läkemedel med aktuell indikation	Sökning i såväl FDA-databasen Clinicaltrials.gov som Pubmed identifierade flera preparat som studerades för behandling av IDH1-muterad AML [9]. På indikationen R/R AML är det dock endast FT-2102 (olutasidenib), som verkar befinna sig i pipeline. För detta preparat har interimsdata från en pågående fas II-studie presenterats [10]. Utvecklingen av två andra IDH1-hämmare (IDH305 och BAY1436032) har lagts ned. Vorasidenib (AG881) är en hämmare av såväl muterat IDH1 som IDH2. En studie på patienter med AML (NCT02492737) har avslutats enligt uppdatering från 2019, men data har inte presenterats. Det pågår en fas II-studie på olaparib för att behandla återfallande/refraktär akut myeloid leukemi eller myelodysplastiskt syndrom med en isocitratdehydrogenas (IDH)-mutation [11].
Andra indikationer för läkemedlet	I en fas II-studie på patienter med IDH1-muterad AML, som inte är kandidater till induktions-behandling med cytostatika, studeras ivosidenib i kombination med venetoklax (en indirekt IDH-hämmare) med eller utan azacitidin (både obehandlad och R/R AML) NCT03471260. Enligt databasen AdisInsight (sökning 2022-04-11) är ivosidenib i preregistreringsfas för lokalt avancerat eller metastaserat kolangiocarcinom, i utvecklingsfas III för myelodysplastiska syndrom och i utvecklingsfas II för gliom och solida tumörer.

Övrigt

Ivosidenib (Tibsovo) är godkänt i USA som monoterapi vid refraktär eller relapserande (R/R) AML med IDH1-mutation samt vid nydiagnostiserad AML och påvisad IDH1-mutation till patienter över 75 år, som inte bedöms tåla induktionsbehandling [4]. Enligt produktinformationen har man noterat en ökad risk för differentieringssyndrom, QT-förlängning, Guillain-Barré och leukocytos observerats i studier. Ett fall av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har rapporterats.

Ivosidenib inducerar CYP3A4 och eventuellt även CYP2C9 [4].

REGIONERNAS SAMVERKANSMODELL FÖR LÄKEMEDEL

Författare

Paulina Flis
ST-läkare
Klinisk farmakologi
Karolinska Universitetssjukhuset

Carl-Olav Stiller
Docent, överläkare
Klinisk farmakologi
Karolinska Universitetssjukhuset / Stockholm

Jävsdeklaration har lämnats.

Referenser

1. Rosa K. *Onclive.com March 10: "European Approval Sought for Ivosidenib in IDH1-Mutated AML and Cholangiocarcinoma"* 2022 [cited 2022-06-29]; Available from: https://www.onclive.com/view/european-approval-sought-for-ivosidenib-in-idh1-mutated-aml-and-cholangiocarcinoma.
2. Regionala cancercentrum i samverkan. *Akut myeloisk leukemi (AML) Nationellt vårdprogram 2022-06-21 Version 7.0*. [cited 2022-06-29]; Available from: https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/aml/vardprogram/nationellt-vardprogram-akut-myeloisk-leukemi-aml.pdf.
3. Montesinos, P., et al., *Ivosidenib and Azacitidine in IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia.* N Engl J Med, 2022. 386(16): p. 1519-1531.
4. FDA. *Label Tibsovo (Ivosidenib) Revised: 5/2022 . Reference ID: 4989264.* 2022 [cited 2022-06-29]; Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/211192s009lbl.pdf.
5. www.drugs.com. *Tibsovo Prices, Coupons and Patient Assistance Programs*. 2022 [cited 2022-06-29]; Available from: https://www.drugs.com/price-guide/tibsovo.
6. EMA. *EPAR summary for the public: Vidaza (azacitidine), EMA/450923/2016, EMEA/H/C/000978* 2016 [cited 2022-08-16]; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/vidaza-epar-summary-public_en.pdf.
7. Regionala cancercentrum i samverkan. *AML Akut myeloisk leukemi, Årsrapport (2021) nationellt kvalitetsregister: Diagnosår: 1997 - 2020*. [cited 2022-06-29]; Available from: https://cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/aml/dokument/aml-arsrapport-1997-2020.pdf.
8. Clinicaltrials.gov. *NCT03173248 Study of AG-120 (Ivosidenib) vs. Placebo in Combination With Azacitidine in Patients With Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia With an IDH1 Mutation (AGILE), May 17* 2022 [cited 2022-06-29]; Available from: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03173248?term=agile&draw=2&rank=9.

9. Clinicaltrials.gov. *Sökning: Acute myeloid leukemia and ISOCITRATE DEHYDROGENASE 1*. 2022 [cited 2022-09-02]; Available from: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=AML&term=IDH1&cntry=&state=&city=&dist

10. Cortes, J.E., et al., *Olutasidenib (FT-2102) in Combination with Azacitidine Induces Durable Complete Remissions in Patients with mIDH1 Acute Myeloid Leukemia.* Blood, 2021. 138: p. 698.

11. Clinicaltrials.gov. *NCT03953898 Using the Anticancer Drug Olaparib to Treat Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome With an Isocitrate Dehydrogenase (IDH) Mutation, Aug 17*. 2022 [cited 2022-09-05]; Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03953898.

Om rapporten

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för regionernas förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i denna rapport är preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av de 4 regionerna (VGR, RÖ, RS, Region Stockholm) på uppdrag av Sveriges kommuner och regioner (SKR). Bedömningsrapporten är främst avsedd för läkemedelsstrategiskt arbete i SKR och regionerna men även TLV har tillgång till rapporterna. I de fall rapporten berör ett cancerläkemedel förmedlas den också vidare till NAC och RCC:s vårdprogramsgrupp.

Rapporten skickas efter färdigställande till berört läkemedelsföretag för kännedom. Kontaktperson är koordinator Johanna Glad (johanna.glad@skane.se), Region Skåne.