Astex Pharmaceuticals présente les données de survie globale de l'étude de phase III ASCERTAIN sur l'agent hypométhylant oral INQOVI® (décitabine et cédazuridine) dans le traitement du SMD et de la LMMC au Congrès international sur les syndromes myélodysplasiques.

- **Dans le cadre de l'étude, les patients ont obtenu une survie globale médiane de 31,7 mois.**
- **Les données mises à jour sur l'efficacité ont révélé un taux de réponse global de 62 %, 22 % des patients ayant obtenu une réponse complète.**
- **INQOVI est le seul agent hypométhylant oral présentant une exposition équivalente à sa forme intraveineuse (i.v.).**

Pleasanton, CA, 23 septembre 2021. Astex Pharmaceuticals, Inc., une filiale en propriété exclusive d'Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd., établie à Tokyo, au Japon, a annoncé aujourd'hui des données cliniques actualisées, y compris la survie globale médiane (SGm), tirées de l'essai de phase III ASCERTAIN sur INQOVI®, l'association à dose fixe de décitabine et de cédazuridine administrée par voie orale (ASTX727 ou DEC-C) chez des adultes présentant des syndromes myélodysplasiques (SMD) à risque intermédiaire et élevé, y compris la leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC). La SGm était de 31,7 mois.

Les données ont été présentées dans un exposé donné aujourd'hui lors du 16e Congrès international sur les syndromes myélodysplasiques à Toronto, au Canada, par Michael Savona, M.D., professeur de médecine et de biologie du cancer, département de médecine interne à la Vanderbilt University School of Medicine, Tennessee, au nom des investigateurs de l'étude.

L'essai clinique ASCERTAIN a été conçu comme une étude à répartition aléatoire avec permutation comparant l'association à dose fixe de décitabine (35 mg) et de cédazuridine (100 mg) administrée par voie orale une fois par jour pendant 5 jours sur un cycle de 28 jours par rapport à la décitabine i.v. (20 mg/m^2) administrée sous forme de perfusion intraveineuse quotidienne d'une heure pendant 5 jours sur un cycle de 28 jours, au cours des 2 premiers cycles. Les patients ont continué de recevoir de la décitabine et de la cédazuridine par voie orale à partir du cycle 3. Les données relatives au critère d'évaluation principal pour l'étude portant sur l'équivalence de l'ASC (aire sous la courbe) sur 5 jours de la décitabine obtenue entre la DEC-C et de la décitabine par voie intraveineuse ont déjà été présentées lors de la réunion annuelle de l'American Society of Hematology en décembre 2019[1]. L'ASC sur 5 jours de la décitabine par voie orale/i.v. était de 98,9 %, avec un intervalle de confiance à 90 % entre 92,7 % et 105,6 %.

Les résultats d'innocuité de l'étude étaient semblables à ceux prévus avec la décitabine i.v., l'incidence de cytopénies étant légèrement plus élevée avec INQOVI pendant le cycle 1 par rapport à la décitabine intraveineuse. Les effets indésirables (EI) les plus courants de thrombocytopénie, de neutropénie et d'anémie concordaient avec les EI attendus avec le traitement par un agent hypométhylant parentéral.

Dans l'ensemble des données plus matures utilisées pour évaluer la survie globale, le taux de réponse complète (RC) pour les patients évaluables était de 22 %, avec un taux de réponse globale (RC + réponse partielle + RC médullaire + amélioration hématologique) de 62 %.

« Ensemble, les données de l'étude de phase III ASCERTAIN appuient l'utilité thérapeutique considérable de la décitabine et de la cédazuridine par voie orale dans le traitement des patients atteints d'un SMD et d'une LMMC », a déclaré le co-investigateur principal de l'étude de phase III ASCERTAIN, Michael Savona, M.D. « L'association à dose fixe de décitabine et de cédazuridine est le seul inhibiteur de l'ADN méthyltransférase/agent hypométhylant oral disponible qui a démontré une exposition équivalente à une forme intraveineuse. Les données sur la survie globale médiane de cette étude font de la décitabine et de la cédazuridine par voie orale une option de rechange à l'administration parentérale de la décitabine pour les patients atteints de ces maladies. »

Timothy Whitten, président et chef de la direction de Taiho Oncology, Inc., partenaire de commercialisation d'Astex pour INQOVI aux États-Unis, a ajouté : « Nous sommes encouragés par les données de l'essai ASCERTAIN qui continuent de montrer que la décitabine et la cédazuridine par voie orale constituent une option de traitement prometteuse pour les patients atteints d'un SMD et d'une LMMC. Fait important, les patients peuvent bénéficier de la commodité d'un traitement à domicile par un agent hypométhylant et réduire potentiellement le nombre de visites au cabinet médical et les déplacements connexes. »

Selon Harold Keer, M.D., Ph.D., médecin en chef d'Astex Pharmaceuticals, Inc., les données du programme clinique ASCERTAIN indiquent qu'INQOVI fait l'objet d'une évaluation en association avec d'autres agents dans les cas de tumeurs hématologiques malignes. « La première de ces études porte sur l'association orale de décitabine et de cédazuridine avec vénétoclax pour le traitement de la LMA. Nous sommes extrêmement reconnaissants envers tous les patients, les proches aidants, les organismes partenaires de recherche et de fabrication, ainsi que les professionnels de la santé qui ont contribué au programme de développement clinique de la décitabine et de la cédazuridine par voie orale. »

INQOVI est une association à dose fixe, administrée par voie orale, de l'agent hypométhylant de l'ADN anticancéreux approuvé, la décitabine, et de la cédazuridine[2], un inhibiteur de la cytidine désaminase[3]. En inhibant la cytidine désaminase dans l'intestin et le foie, INQOVI est conçu pour permettre l'administration orale de la décitabine sur cinq jours dans un cycle donné afin d'obtenir une exposition systémique équivalente à la décitabine administrée par voie intraveineuse. Les résultats des études cliniques de phase I et de phase II ont été publiés dans le *Lancet Haematology*[4] et *Blood,*[5] respectivement.

INQOVI a été approuvé en juillet 2020 par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis et par Santé Canada. INQOVI est le premier et le seul agent hypométhylant oral approuvé par la FDA et par Santé Canada pour le traitement des adultes atteints d'un SMD à risque intermédiaire et élevé, y compris la LMMC[6].

La commercialisation d'INQOVI aux États-Unis et au Canada est effectuée par Taiho Oncology, Inc. et Taiho Pharma Canada, Inc., respectivement. Astex, Otsuka et Taiho sont tous membres du groupe Otsuka.

La présentation peut être téléchargée à partir du site Web d'Astex à : https://astx.com/ASTX727 - International MDS Symposium September 2021

Pour en savoir plus sur INQOVI, consultez l'adresse à https://www.inqovi.com.

INDICATIONS

INQOVI (décitabine et cédazuridine) est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un syndrome myélodysplasique (SMD) *de novo* et secondaire, antérieurement traité ou non, avec les sous-types hématologiques selon la classification franco-américano-britannique (anémie réfractaire, anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne, anémie réfractaire avec excès de blastes et leucémie myélomonocytaire chronique [LMMC]) et des groupes de risque intermédiaire-1, intermédiaire-2 et élevé définis par l'indice pronostique international (IPSS : International Prognostic Scoring System)[6].

RENSEIGNEMENTS IMPORTANTS CONCERNANT L'INNOCUITÉ

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Myélosuppression : Un traitement par INQOVI peut provoquer une myélosuppression grave et mortelle. Selon les valeurs obtenues en laboratoire, une thrombocytopénie nouvelle ou s'aggravant est survenue chez 82 % des patients, des grades de 3 ou 4 survenant chez 76 %. Une neutropénie est survenue chez 73 % des patients, des grades de 3 ou 4 se produisant chez 71 %. Une anémie est survenue chez 71 % des patients, des grades de 3 ou 4 se produisant chez 55 %. Une neutropénie fébrile est survenue chez 33 % des patients, des grades de 3 ou 4 se produisant chez 32 %. La myélosuppression (thrombocytopénie, neutropénie, anémie et neutropénie fébrile) est la cause la plus courante de réduction de la dose ou du report de l'administration d'INQOVI, survenant chez 36 % des patients. Un arrêt permanent en raison de la myélosuppression (neutropénie fébrile) s'est produit chez 1 % des patients. La myélosuppression et l'aggravation de la neutropénie peuvent se produire plus fréquemment au cours du premier ou du deuxième cycle de traitement et ne pas nécessairement indiquer la progression d'un SMD sous-jacent.

Des complications infectieuses mortelles ou graves peuvent se produire à la suite d'un traitement par INQOVI. Une pneumonie mortelle s'est produite chez 21 % des patients, des grades de 3 ou 4 se produisant chez 15 %. Une septicémie est survenue chez 14 % des patients, des grades de 3 ou 4 se produisant chez 11 %. Une pneumonie mortelle est survenue chez 1 % des patients, une septicémie mortelle chez 1 % des patients et un choc septique mortel chez 1 %.

Il convient d'effectuer des hémogrammes avant l'instauration du traitement par INQOVI ainsi qu'avant chaque cycle, et comme cliniquement indiqué pour surveiller la réponse au traitement ainsi que la toxicité. Administrer des facteurs de croissance et des traitements anti-infectieux pour le traitement ou la prophylaxie, selon le cas. Reporter le cycle suivant d'INQOVI et reprendre à la même dose ou à une dose réduite tel que recommandé.

Toxicité embryofœtale : INQOVI peut nuire au fœtus. Aviser les femmes enceintes du risque possible pour le fœtus. Aviser les patients d'utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement par INQOVI et durant les 6 mois (femmes) ou les 3 mois (hommes) après l'administration de la dernière

dose.

EFFETS INDÉSIRABLES

Des effets indésirables graves se produisant chez plus de 5 % des patients comprennent la neutropénie fébrile (30 %), la pneumonie (14 %) et la septicémie (13 %). Des effets indésirables graves comprenaient une septicémie (1 %), un choc septique (1 %), une pneumonie (1 %), une insuffisance respiratoire (1 %) et un cas chacun d'hémorragie cérébrale et de mort soudaine.

Les effets indésirables les plus courants (≥ 20 %) ont été la fatigue, la constipation, l'hémorragie, la myalgie, la mucite, l'arthralgie, la nausée, la dyspnée, la diarrhée, les éruptions cutanées, les étourdissements, la neutropénie fébrile, l'œdème, les maux de tête, la toux, la réduction de l'appétit, l'infection des voies respiratoires supérieures, la pneumonie et l'augmentation des transaminases. Les anomalies hématologiques de grade 3 ou 4 les plus courantes (≥ 50 %) ont été une réduction du nombre de leucocytes, de plaquettes, de neutrophiles et du taux d'hémoglobine.

UTILISATION CHEZ LES POPULATIONS PARTICULIÈRES

Allaitement : En raison du risque d'effets indésirables graves chez les nourrissons allaités exposés à INQOVI, il faut conseiller aux femmes d'éviter d'allaiter pendant le traitement par INQOVI et pendant au moins deux semaines après l'administration de la dernière dose.

Insuffisance rénale : Aucune modification de la dose d'INQOVI n'est recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine [CLCr] de 30 à 89 mL/min selon la formule de Cockcroft-Gault). Il est recommandé d'effectuer une surveillance fréquente des effets indésirables chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée (CLCr : 30 à 59 mL/min) en raison des risques accrus de certains effets indésirables. INQOVI n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave (CLCr : 15 à 29 mL/min) ou d'une insuffisance rénale au stade terminal (CLCr < 15 mL/min).

Veuillez consulter les renseignements thérapeutiques complets.

À propos des syndromes myélodysplasiques (SMD) et de la leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC)

Les syndromes myélodysplasiques sont un groupe hétérogène de troubles des cellules souches hématopoïétiques caractérisés par des changements dysplasiques dans les cellules progénitrices myéloïdes, érythroïdes et mégacaryocytaires, et associés à des cytopénies affectant une ou plusieurs des trois lignées. L'incidence du SMD aux États-Unis est estimée à 10 000 cas par année, même si l'on pense que la maladie est sous-diagnostiquée[7,8]. On estime que la prévalence est de 60 000 à 170 000 cas aux États-Unis[9]. Le SMD peut évoluer en leucémie myéloïde aiguë (LMA) chez un tiers des patients[10]. Le pronostic pour les patients atteints d'un SMD est sombre; les patients décèdent de complications associées à des cytopénies (infections et saignements) ou de la transformation en LMA.

La LMMC est une tumeur maligne hématopoïétique clonale caractérisée par l'accumulation de monocytes anormaux dans la moelle osseuse et dans le sang. L'incidence de la LMMC aux États-Unis est

d'environ 1 100 nouveaux cas par année[11], et la LMMC peut se transformer en LMA chez 15 à 30 % des patients[12].

À propos d'Astex, de Taiho et d'Otsuka

Astex Pharmaceuticals, Inc. (« Astex ») est engagée dans la lutte contre le cancer. Astex est en voie de développer un portefeuille exclusif de thérapies novatrices pour le traitement des tumeurs solides et des tumeurs hématologiques malignes. Astex est un membre du groupe Otsuka. Le groupe inclut également Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Taiho Pharmaceutical Co., Ltd., et Taiho Oncology, Inc. Sous réserve des approbations réglementaires, les produits d'Astex seront commercialisés aux États-Unis et au Canada par les filiales de Taiho et dans le reste du monde par les filiales d'Otsuka.

Taiho Oncology, Inc. s'est donnée pour mission d'améliorer la vie des patients atteints de cancer, de leurs familles et de leurs proches aidants. La société se spécialise dans le développement d'agents anticancéreux administrés par voie orale et commercialise ces médicaments pour un éventail de types de tumeurs aux États-Unis. Le portefeuille croissant d'agents antimétaboliques et d'agents anticancéreux ciblés de façon sélective de Taiho Oncology est dirigé par une organisation de développement clinique de classe mondiale. Taiho Oncology est une filiale de Taiho Pharmaceutical Co., Ltd. qui fait partie intégrante d'Otsuka Holdings Co., Ltd. Taiho Oncology, dont le siège social est situé à Princeton, au New Jersey, supervise les activités européennes et canadiennes de sa société mère, qui sont situées à Zoug, en Suisse, et à Oakville, en Ontario, au Canada.

Otsuka Pharmaceutical est une entreprise de soins de santé multinationale dont la philosophie est la suivante : « Chez Otsuka, nous développons de nouveaux produits pour une meilleure santé dans le monde ». Otsuka recherche, développe, fabrique et commercialise des produits novateurs et originaux, particulièrement des produits pharmaceutiques pour le traitement de maladies, et des produits nutraceutiques pour le maintien d'une bonne santé au quotidien.

Pour de plus amples renseignements au sujet d'Astex Pharmaceuticals, Inc. veuillez visiter : https://www.astx.com

Pour de plus amples renseignements au sujet d'Otsuka Pharmaceutical, veuillez visiter : https://www.otsuka.co.jp/en/

Pour de plus amples renseignements au sujet de Taiho Oncology, veuillez visiter : https://www.taihooncology.com/

Coordonnées

Martin Buckland
Président-directeur général
Astex Pharmaceuticals, Inc.
4420 Rosewood Drive, Suite 200
Pleasanton, CA 94588, États-Unis
Tél. : +1-925-560-0100

Courriel : info@astx.com

Références

1. Garcia-Manero G, McCloskey J, Griffiths EA, et al. Pharmacokinetic exposure equivalence and preliminary efficacy and safety from a randomized cross over Phase 3 study (ASCERTAIN study) of an oral hypomethylating agent ASTX727 (cedazuridine/decitabine) compared to IV decitabine. *Blood.* 2019; 134(Supplement_1).
2. Oganesian A, Redkar S, Taverna P, Choy G, Joshi-Hangal R, Azab M. Preclinical data in cynomolgus (cyn) monkeys of ASTX727, a novel oral hypomethylating agent (HMA) composed of low-dose oral decitabine combined with a novel cytidine deaminase inhibitor (CDAi) E7727 [Résumé ASH]. *Blood.* 2013; 122(21): Résumé 2526.
3. Ferraris D, Duvall B, Delahanty G, Mistry B, Alt, J, Rojas C, et al. Design, synthesis, and pharmacological evaluation of fluorinated tetrahydrouridine derivatives as inhibitors of cytidine deaminase. *J Med Chem.* 2014; 57: 2582-2588.
4. Savona MR, Odenike O, Amrein PC, Steensma DP, DeZern AE, Michaelis LC, et al. An oral fixed-dose combination of decitabine and cedazuridine in myelodysplastic syndromes: a multicentre, open-label, dose-escalation, phase 1 study. *Lancet Haematol* [Internet]. 2019; 6(4): e194-e203.
5. Garcia-Manero G, Griffiths EA, Steensma DP, et al. Oral cedazuridine/decitabine: a phase 2, pharmacokinetic/pharmacodynamic, randomized, crossover study in MDS and CMML [publication en ligne avant impression, 13 avril 2020]. *Blood*. 2020; blood.2019004143. doi:10.1182/blood.2019004143.
6. Renseignements thérapeutiques d'INQOVI. www.inqovi.com/pi
7. Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2015 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2015; 90(9): 831-841.
8. Ma X, Does M, Raza A, Mayne ST. Myelodysplastic syndromes: Incidence and survival in the United States. *Cancer.* 2007; 109(8): 1536–1542.
9. Cogle C. Incidence and burden of the myelodysplastic syndromes. *Curr Hematol Malig Rep.* 2015; 10(3): 272-281.
10. Shukron O, Vainstein V, Kündgen A, Germing U, Agur Z. Analyzing transformation of myelodysplastic syndrome to secondary acute myeloid leukemia using a large patient database. *Am J Hematol.* 2012; 87: 853–860.
11. What are the key statistics about chronic myelomonocytic leukemia? American Cancer Society Web site. https://www.cancer.org/cancer/chronic-myelomonocytic-leukemia/about/key-statistics.html. Consulté le 3 août 2021.
12. About chronic myelomonocytic leukemia (CMML). Site Web de Cancer Research UK. https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/other-conditions/chronic-myelomonocytic-leukaemia-cmml/about. Consulté le 3 août 2021.

INQ-PM-US-0362 09/21