



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Inaqovi

Estensione di indicazione per il trattamento, in combinazione con venetoclax, di pazienti adulti con leucemia mieloide acuta di nuova diagnosi

Autore: Andrea Abate

Revisore: Nunzia Balzano

Maggio 2026

Il 23 aprile 2026 il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) di EMA ha adottato un parere positivo per una nuova indicazione del farmaco Inaqovi (decitabina/cedazuridina). In particolare, oltre all'indicazione in monoterapia, Inaqovi è ora indicato anche in associazione con venetoclax per il trattamento dei pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (*Acute Myeloid Leukaemia, AML*) di nuova diagnosi che non sono candidabili alla chemioterapia di induzione standard.

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Inaqovi è una combinazione a dose fissa di decitabina e cedazuridina. La decitabina è un analogo nucleosidico della citidina con attività antimetabolica; dopo fosforilazione viene incorporata nel DNA e inibisce la DNA metiltransferasi. Questo processo determina ipometilazione del DNA, con possibile ripristino dell'espressione di geni coinvolti nel controllo della differenziazione e della proliferazione cellulare, e induzione dell'apoptosi delle cellule neoplastiche. Nelle cellule in rapida proliferazione, l'attività citotossica della decitabina è, inoltre, attribuibile alla formazione di addotti covalenti tra la DNA metiltransferasi e la molecola incorporata nel DNA. La citidina deaminasi (CDA) è l'enzima responsabile della degradazione dei nucleosidi della citidina, inclusa la decitabina. Gli elevati livelli di CDA presenti nel tratto gastrointestinale e nel fegato determinano una rapida degradazione di questi composti, limitandone significativamente la biodisponibilità orale. La cedazuridina agisce come inibitore della CDA; la co-somministrazione orale con decitabina riduce il metabolismo di primo passaggio intestinale ed epatico, aumentando l'esposizione sistemica alla decitabina [1].

Il farmaco è già autorizzato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (*Acute Myeloid Leukaemia, AML*) di nuova diagnosi non idonei alla chemioterapia di induzione standard.

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

La AML è una neoplasia ematologica mieloide caratterizzata dalla proliferazione incontrollata di cellule ematopoietiche clonali immature, denominate blasti. L'accumulo di queste cellule compromette la normale emopoiesi, causando insufficienza midollare con ridotta produzione di globuli rossi, globuli bianchi e piastrine. La malattia si manifesta più rapidamente rispetto alle forme leucemiche croniche e indolenti [2,3]. La diagnosi avviene prevalentemente in età avanzata, ad un'età mediana di circa 68 anni. La sopravvivenza globale stimata a 5 anni è di circa il 32%, con esiti più favorevoli nei pazienti più giovani [2]. L'algoritmo decisionale per l'identificazione del percorso terapeutico più appropriato nell'AML è particolarmente complesso e si basa su fattori clinici, biologici e molecolari. Come indicato nelle raccomandazioni 2022 dell'*European LeukemiaNet (ELN)*, l'obiettivo del trattamento è il controllo della malattia e, quando possibile, la sua eradicazione, attraverso l'induzione di una remissione completa (*Complete Remission, CR*), seguita da strategie di consolidamento e/o mantenimento finalizzate ad approfondire e prolungare la risposta. Tra le opzioni terapeutiche disponibili rientra anche il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (*Hematopoietic Cell Transplantation, HCT*) [4]. Nei pazienti eleggibili, la terapia di induzione standard è rappresentata dalla chemioterapia intensiva basata sull'associazione di citarabina e antraciclina, comunemente nota come schema "7+3" [2,4], o in alcuni casi sull'associazione fissa liposomiale a base di citarabina+daunorubicina. A questi farmaci possono essere aggiunti altri trattamenti mirati sulla base della presenza o meno di specifici *target* (FLT3, CD33).

Nei pazienti non candidabili alla chemioterapia intensiva esistono diversi approcci, tra cui azacitidina parenterale in associazione con venetoclax o ivosidenib (nei pazienti con mutazione dell'isocitrato deidrogenasi 1) [5], o glasdegib in associazione a basse dosi di citarabina.

Dati di efficacia e sicurezza nell'indicazione oggetto della nuova indicazione

Il parere positivo del CHMP per l'estensione dell'indicazione si basa sui risultati dello studio ASCERTAIN-V (NCT04657081), uno studio clinico multicentrico di fase 1/2, a singolo braccio, che ha valutato un regime completamente orale costituito da decitabina/cedazuridina (decitabina 35 mg e cedazuridina 100 mg) in associazione con venetoclax, un inibitore selettivo della proteina anti-apoptotica BCL-2 [6]. La fase 1/2A dello studio ha valutato le possibili interazioni farmacocinetiche tra decitabina/cedazuridina e venetoclax, analizzando l'esposizione sistemica in termini di *area under the curve* (AUC) e concentrazione massima (C_{max}), oltre alla sicurezza e all'attività clinica della combinazione. La fase 2B era invece finalizzata a confermare l'efficacia del regime ed a valutare ulteriormente l'assenza di interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti. Lo studio ha incluso pazienti con AML di nuova diagnosi di età pari o superiore a 75 anni, oppure con comorbidità tali da renderli non eleggibili alla chemioterapia intensiva di induzione. Complessivamente, sono stati arruolati 189 pazienti: 30 nella fase 1, 58 nella fase 2A e 101 nella fase 2B registrativa. Nella fase 2B, i pazienti hanno ricevuto decitabina/cedazuridina nei giorni 1–5 di cicli di 28 giorni, in associazione a venetoclax 400 mg/die, preceduto nel primo ciclo da una fase di *ramp-up*. L'endpoint primario era il tasso di CR, valutato secondo i criteri ELN 2017. Il tasso di CR è risultato pari al 46,5% (intervallo di confidenza al 95%, IC: 36,5–56,7), mentre il tasso combinato di CR e CR con recupero ematologico incompleto ha raggiunto il 63,4% (IC 95%: 53,2–72,7%). Il tempo mediano al raggiungimento della CR è stato di 2,4 mesi; la durata mediana della risposta non era stata raggiunta al momento dell'analisi. Tra i pazienti che avevano ottenuto una CR, l'80% manteneva la risposta a 6 mesi e il 75,3% a 12 mesi. Per quanto riguarda la sicurezza, gli eventi avversi di grado pari o superiore a 3 sono stati osservati nel 98% dei pazienti, principalmente neutropenia febbrile (49,5%), anemia (38,6%) e neutropenia (35,6%). La mortalità a 30 e 60 giorni è risultata rispettivamente del 3% e del 9,9%. I dati farmacocinetici hanno confermato l'assenza di interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti tra decitabina/cedazuridina e venetoclax, con esposizioni comparabili a quelle osservate con i due farmaci somministrati singolarmente [6].

Sulla base di questi dati, il CHMP ha raccomandato l'estensione dell'indicazione di Inaqovi in associazione con venetoclax nei pazienti con AML di nuova diagnosi non candidabili alla chemioterapia di induzione standard [7].

Bibliografia

1. [Riassunto delle caratteristiche del prodotto – Inaqovi](#)
2. Shimony S et al Acute Myeloid Leukemia: 2025 Update on Diagnosis, Risk-Stratification, and Management. *Am J Hematol.* 2025 May;100(5):860-891. doi: 10.1002/ajh.27625. Epub 2025 Feb 12.
3. Vakiti, A., Reynolds, S. B., & Mewawalla, P. (2024). Acute Myeloid Leukemia. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
4. Döhner H et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood.* 2022 Sep 22;140(12):1345-1377. doi: 10.1182/blood.2022016867.
5. DiNardo CD et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2020 Aug 13;383(7):617-629. doi: 10.1056/NEJMoa2012971.

6. Roboz G, Zeidan AM, Mannis G, et al. All-oral decitabine-cedazuridine (DEC-C) plus venetoclax (VEN) in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) ineligible for induction chemotherapy: phase 1/2 clinical trial results. EHA 2025; Abstract S135.
7. [EMA – Summary of opinion](#)