

(別添様式1-1)

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名； 日本血液学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名；) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名；)	
要望する 医薬品	成分名 (一般名)	Ivosidenib
	販売名	Tibsovo
	会社名	Agios Pharmaceuticals
	国内関連学会	日本小児血液・がん学会 (選定理由) 白血病診療に関連する学会である
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	1. 再発又は難治性の IDH1 変異陽性の急性骨髄性白血病 2. 通常の高力寛解導入療法の適応とならない IDH1 変異陽性の急性骨髄性白血病
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	通常一日一回・500mg 経口投与 重篤な副作用を認めないかぎり、病勢の進行をみとめるまで継続投与
	備考	(特記事項等) なし

		<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)	約 700 人 <推定方法> IDH1 遺伝子の変異は、成人急性骨髄性白血病の 6-10%に認められる ¹⁻³ 。国の平成 29 年患者調査によれば、本邦における AML の症例数は、年間約 9,000 例であり、その 8%に IDH1 変異を認めるとして、年間約 700 人の AML 患者が、IDH1 阻害薬の対象になると想定される。IDH1 変異は特に高齢者白血病で多い傾向にあり ² 、今後患者数の増加が予想される。	
国内の承認内容 (適応外薬のみ)	(効能・効果及び用法・用量を記載する) 該当せず	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な 1 つにチェックする。)	1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) ㍷ <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 成人急性骨髄白血病 (AML)は、長期生存率が約 30%にとどまる、生命に重大な影響のある疾患である。特に 60 歳以上の高齢者 AML は、過去 40 年間、顕著な治療成績の改善を認めていない。 2. 医療上の有用性 <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている <input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる (上記の基準に該当すると考えた根拠) Ivosidenib は、IDH1 R132 変異 (R132C, R132H, R132G, R132S, and R132L) を有する腫瘍細胞に特異的に作用する経口薬剤として開発された。125 人の再発難治 (R/R : relapsed/refractory) AML に対する第 I 相試験 (NCT02074839)において、Ivosidenib 単剤投与は 30.4%の症例で造血回復をとまなう完全寛解 (CR)もしくは、部分的造血回復をとまなう完全寛解 (CRh/CRi) が得られた ⁴ 。この結果に基づき、米国では 2018 年 7 月に成	

	<p>人 R/R AML に対する Ivosidenib の使用が FDA 承認を受けた。さらに、先の第 I 相試験の拡大コホートとして、31 例の初発 AML 症例に対する単剤での効果が評価され、CR/CRh 率 42.4%、平均観察期間 23.5 ヶ月で、平均生存期間 12.6 ヶ月を達成した⁵。この結果をもとに、<u>2019 年 5 月に 75 歳以上もしくは、通常の強力寛解導入療法の適応でない初発成人 AML に対する Ivosidenib の使用が FDA 承認を受けた。</u>なお、R/R AML に対する Ivosidenib の European Medicines Agency (EMA) 承認に関しては、2020 年末迄に EMA の CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) より見解が発表される予定である。</p> <p>R/R AML に対する Ivosidenib の使用 (Azacitidine との併用も含む) は、米国の National Comprehensive Cancer Network (NCCN) のガイドライン (Version 3.2020) において、60 歳以上の強力寛解導入療法の適応でない IDH1 変異陽性 AML 患者における寛解導入療法、寛解導入後維持療法 (病勢の進行を認めるまで継続投与) の治療として推奨されている。さらに、同ガイドラインでは、18 歳以上の R/R IDH1 変異陽性 AML 患者に対して、Ivosidenib の使用を推奨している。</p>
追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力	<p><input type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可</p> <p>(必ずいずれかをチェックする。)</p>
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州										
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>										
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="408 1727 499 1771"></td> <td colspan="2" data-bbox="499 1727 1382 1771">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 1771 499 2007">米国</td> <td data-bbox="499 1771 762 1816">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="762 1771 1382 1816">Tibsovo (Agiros Pharmaceuticals)</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="499 1816 762 2007">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1816 1382 2007">TIBSOVO is an isocitrate dehydrogenase-1 (IDH1) inhibitor indicated for the treatment of acute myeloid leukemia (AML) with a susceptible IDH1 mutation as detected by an</td> </tr> </table>		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		米国	販売名 (企業名)	Tibsovo (Agiros Pharmaceuticals)		効能・効果	TIBSOVO is an isocitrate dehydrogenase-1 (IDH1) inhibitor indicated for the treatment of acute myeloid leukemia (AML) with a susceptible IDH1 mutation as detected by an	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)										
米国	販売名 (企業名)	Tibsovo (Agiros Pharmaceuticals)									
	効能・効果	TIBSOVO is an isocitrate dehydrogenase-1 (IDH1) inhibitor indicated for the treatment of acute myeloid leukemia (AML) with a susceptible IDH1 mutation as detected by an									

			FDA-approved test in: <ul style="list-style-type: none"> • <u>Adult patients with newly-diagnosed AML who are ≥ 75 years old or who have comorbidities that preclude use of intensive induction chemotherapy</u> • <u>Adult patients with relapsed or refractory AML</u> 	
		用法・用量	500 mg orally once daily with or without food until disease progression or unacceptable toxicity.	
		備考	Avoid a high-fat meal.	
	英国	販売名（企業名）		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	独国	販売名（企業名）		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	仏国	販売名（企業名）		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	加国	販売名（企業名）		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	豪州	販売名（企業名）		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	欧米等 6 か国での標準的使用状況 （欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕				
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）		
米国		ガイドライ ン名		
		効能・効果 （または効能・		

該当国の標準的使用内容を記載する。）		効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	

		備考	
加国		ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	豪州		ガイドライ ン名
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) PubMedにおいて、“Ivosidenib”, “AML”, “trial” の検索語を用いて得られた過去の 25 論文の中から、Ivosidenib の臨床試験に関連した論文を抽出した。

<海外における臨床試験等>

1) Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1-Mutated Relapsed or Refractory AML. DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, Roboz GJ, Altman JK, Mims AS, Swords R, Collins RH, Mannis GN, Pollyea DA, Donnellan W, Fathi AT, Pigneux A, Erba HP, Prince GT, Stein AS, Uy GL, Foran JM, Traer E, Stuart RK, Arellano ML, Slack JL, Sekeres MA, Willekens C, Choe S, Wang H, Zhang V, Yen KE, Kapsalis SM, Yang H, Dai D, Fan B, Goldwasser M, Liu H, Agresta S, Wu B, Attar EC, Tallman MS, Stone RM, Kantarjian HM. N Engl J Med. 2018 Jun 21;378(25):2386-2398. doi:

10.1056/NEJMoa1716984. (文献 4)

- ・ 第 I 相用量漸増・用量拡大試験
- ・ 対象：18 歳以上の成人 (18-89 歳、中央値 68.0 歳) IDH1 変異陽性骨髄性腫瘍 258 人 (AML 242 人、MDS 等その他の骨髄性腫瘍 16 人)
- ・ 投与方法：一日一回 500mg 内服投与
- ・ 主要評価項目：
 1. 安全性および忍容性：有害事象とその頻度
 2. 最大耐量および第 II 相試験における至適投与量
 3. 臨床効果 (用量漸増・用量拡大コホートのうち一日 500mg 投与された R/R AML 患者)
- ・ 概要：258 人における安全性が評価された。Ivosidenib 単剤投与により、179 人の R/R AML 患者においては、少なくとも 3 人以上でグレード 3 以上に認めた副作用は、QT 延長 (7.8%)、白血病分化症候群 (3.9%)、貧血 (2.2%)、血小板減少 (3.4%)、白血球増多 (1.7%) であった。Ivosidenib 単剤投与の臨床効果を検討した 125 人の IDH1 変異 R/R AML うち、造血回復を伴う完全寛解 (CR) および造血一部回復を伴う完全寛解 (CRi) を認めた症例は 30.4%、CR 率は 21.6%、全奏効率は 41.6% であった。また、持続期間の中央値は、それぞれ 8.2 ヶ月、9.3 ヶ月、6.5 ヶ月であった。さらに、輸血非依存は 35% に認められ、効果を認めた患者では、認めなかった患者に比べて感染症、発熱性好中球減少症の発症頻度が有為に低かった。34 人の CR/CRi のうち 7 人 (21%) において、PCR により AML 由来の変異 IDH1 遺伝子が検出されない分子学的寛解が得られた。以上の結果より、筆者らは IDH1 遺伝変異を有する R/R AML 患者に対する、Ivosidenib の 1 日 500mg の内服投与は、輸血非依存性が期待でき、血液学的な寛解維持 (一部に分子学的寛解) が望める、安全な治療法であると結論づけた。なお、この結果をうけて、米国では 2018 年 7 月に成人 R/R AML に対する Ivosidenib の使用が FDA 承認を受けた。www.clinicaltrials.gov (NCT02074839)

2) Ivosidenib induces deep durable remissions in patients with newly diagnosed IDH1-mutant acute myeloid leukemia. Roboz GJ, DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, Mims AS, Prince GT, Altman JK, Arellano ML, Donnellan W, Erba HP, Mannis GN, Pollyea DA, Stein AS, Uy GL, Watts JM, Fathi AT, Kantarjian HM, Tallman MS, Choe S, Dai D, Fan B, Wang H, Zhang V, Yen KE, Kapsalis SM, Hickman D, Liu H, Agresta SV, Wu B, Attar EC, Stone RM. Blood. 2020 Feb 13;135(7):463-471. doi: 10.1182/blood.2019002140. (文献 5)

上記臨床試験 (NCT02074839) のうち、初発 IDH1 変異 AML で標準的な強力寛解導入療法の適応でない 34 人に対する、Ivosidenib 単剤投与の結果を報告。

患者年齢の中央値は 76.5 歳、34 人のうち 26 人(76%)は 2 次性 AML で、16 人が先行する MDS に対してメチル化酵素阻害剤を投与された病歴があった。発症頻度の高かった副作用は、下痢 (53%)、疲労感 (47%)、嘔気 (38%)、食欲減退 (35%) であった。白血病分化症候群は 6 例 (18%、そのうちグレード 3 以上は 3 例)に認めたものの、治療中断の必要はなかった。CR/CRh 率は、42.4%、そのうち CR 率は 30.3%。CR/CRh と CR の持続期間の中央値は、一部の症例で持続感が継続しているため、算出できず、61.5% (CR/CRh) および 77.8% (CR) が、治療後 1 年の時点で寛解を維持。観察期間の中央値が 23.5 ヶ月で、全生存期間の中央値は、12.6 ヶ月であった。治療前に輸血依存であった患者 21 人のうち、9 人 (42.9%)が、治療後に輸血非依存となった。以上より、筆者らは、Ivosidenib 単剤投与は初発 IDH1 変異 AML に対して、長期間の寛解維持と、輸血非依存が見込める、有効な治療法であると結論づけた。なお、本試験の途中解析の結果に基づき、2019 年 5 月に 75 歳以上もしくは、通常の強力寛解導入療法の適応でない初発成人 AML に対する Ivosidenib の使用が FDA 承認を受けた。

<日本における臨床試験等[※]>
該当なし

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) Single-agent and Combination Biologics in Acute Myeloid Leukemia
Guillaume Richard-Carpentier, Courtney D DiNardo. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2019;2019(1):548-556.⁶ (文献 6)

“Both IDH1/2 inhibitors are well tolerated, and they function via differentiation and not myelosuppression, which allows recovery of blood counts without an intervening period of aplasia, resulting in reduced rates of infections and febrile neutropenia compared with expectations with most salvage chemotherapy options”

IDH1 阻害剤、IDH2 阻害剤ともに、忍容性が高く、骨髄抑制をきたす従来の治療法と異なり、白血病の分化を誘導する。従って、骨髄不全の遷延なく骨髄回復をみるため、通常の救済化学療法に比べて感染症と発熱性好中球減少症を回避できる。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

UpToDate (<https://www.uptodate.com>) 2020 年 7 月 1 日 検索

- **UpToDate: Acute myeloid leukemia: Treatment and outcomes in older adults** (高齢者 AML に対する治療)

“Favorable/intermediate prognosis:

Other acceptable treatment options include ivosidenib or enasidenib for patients with an IDH1 or IDH2 mutation, respectively, clofarabine, and other agents.”

予後良好群・中等度群に対して-

Ivosidenib (IDH1 変異 AML) もしくは Enasidenib (IDH2 変異 AML) による治療オプションとして推奨される。

“Adverse prognosis - For patients with adverse prognostic features of AML, we offer ivosidenib or enasidenib (for patients with an IDH1 or IDH2 mutation, respectively), decitabine, azacitidine, or supportive care alone. “

予後不良群に対して-

Ivosidenib (IDH1 変異 AML) 、は Enasidenib (IDH2 変異 AML)、デシタビン、アザシチジンによる治療、もしくは補助療法が推奨される。

“Medically frail patients —

In case of IDH mutant AML, ivosidenib or enasidenib are alternative options.

通常の化学療法が難しい患者に対して-

IDH 変異 AML に対しては、Ivosidenib (IDH1 変異 AML) 、Enasidenib (IDH2 変異 AML)による治療が推奨される。

Alternative remission induction approaches —

There is no consensus regarding a preferred alternative to 7+3 therapy for remission induction, nor how to select patients for such treatments.

他の寛解導入療法に関して-

通常の 7+3 寛解導入療法にかわる治療法、どのような患者に代替治療を選択すべきか、に関するコンセンサスはない。

Ivosidenib — For IDH1-mutated AML, ivosidenib monotherapy is well-tolerated and can induce durable remissions and transfusion-independence.

IDH1 変異高齢者 AML に対して、Ivosidenib 単剤治療は忍容性に優れ、寛解の継続、輸血非依存性が期待できる。

- **UpToDate: Acute myeloid leukemia: Induction therapy for acute myeloid leukemia in medically-fit adults**

“For patients who are not medically fit for intensive treatment, acceptable treatment options include lower intensity therapies, such as azacitidine, decitabine, or low dose cytarabine, any of which can be administered alone or in combination with venetoclax (inhibitor of BCL2); IDH inhibitors (eg, ivosidenib, enasidenib); or other targeted therapies (eg, glasdegib)”

強力寛解導入療法の適応でない患者に対しては、強度の弱い治療、すなわちアザシチジン、デシタビン、低用量シタラビン、もしくは IDH 阻害剤 (Ivosidenib, Enasidenib) 単剤、もしくはベネトクラックス (BCL2 阻害剤) との併用、および他の分子標的療法 (グラスデニブなど) が推奨される。

<日本における教科書等>

- 1) 急性骨髄性白血病の分子標的治療 (清井仁 著 日本内科学会雑誌 107 巻 7 号 2018 年)

“Ivosidenib は変異 IDH1 を標的とした阻害薬であり、現在、変異 IDH1 陽性 AML を対象とした第 I/II 相試験が実施されている。中間解析の結果 では、29%の寛解と安全性が確認されており、また、enasidenib と同様、AML 細胞の好中球への分化が認められている。化学療法との併用効果に関する臨床試験が実施されている”

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

- 1) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Myeloid Leukemia Version 3.2020 — December 23, 2019

AML Age>60y Treatment induction (AML-6)

60 歳以上の高齢者の寛解導入療法

Not a candidate for intensive remission induction therapy or declines.

IDH1mutation positive:

Ivosidenib or low-intensity therapy (azacitidine, decitabine) or Venetoclax-based therapy in combination with azacitidine, decitabine, or

low-dose cytarabine.

60歳以上の成人 AML で、強力寛解導入療法の適応でないか、もしくは患者が拒否した場合。Ivosidenib もしくは、低強度治療（アザシチジン、デシタビン）もしくは、ベネトクラックスとアザシチジン、デシタビンもしくは低用量シタラビンとの併用療法を推奨。

AML Age>60y post induction therapy (AML-9)

60歳以上の高齢者の寛解後療法

- Previous lower-intensity therapy
- Bone marrow aspirate and biopsy to document remission status upon hematologic recovery

If response were confirmed:

Enasidenib until progression (IDH2-mutated AML) or Ivosidenib (IDH1-mutated AML) until progression.

低強度の治療で、骨髄穿刺、骨髄生検で奏効を確認した場合、Enasidenib (IDH2 変異 AML) もしくは Ivosidenib (IDH1 変異 AML) による治療を、病勢の増悪をみるまで継続する。

Therapy for relapsed/refractory disease (AML-H)

再発難治 AML に対する治療

- Therapy for AML with IDH1 mutation
Ivosidenib

IDH1 変異を有する AML に対しては、Ivosidenib を推奨する。

<日本におけるガイドライン等>

IDH 阻害薬は本邦で未承認であるため記載はない。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1) 該当無し

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) IDH1 変異は、特に高齢者の AML に高頻度に認められる^{2,4,5}。Ivosidenib (IDH1 阻害剤) は忍容性に優れ、従来の化学療法に比べて IDH1 変異 AML の臨床成績（寛解率、寛解維持期間、感染症頻度、発熱性好中球減少症、輸血依存性など）を顕著に改善する事が証明された新規薬剤である^{4,5}。強力寛解導入療法の適応とならない成人 AML 患者や、再発難治 AML 患者においては、治療の選択肢が限られ、移植適応となる若年者においても病勢がコントロールできず、造

血幹細胞移植への移行が困難な場合があるが、IDH1 変異 AML に対する Ivosidenib は、現状では治療選択肢のない患者に光明を与える画期的な分子標的薬である。実際、米国では①IDH1 変異を有する成人 R/R AML および、②75 歳以上もしくは、通常の強力寛解導入療法の適応でない初発成人 AML に対して FDA 承認されている。さらに国際的治療ガイドライン (NCCN ガイドライン) においても、IDH1 変異を有する初発および R/R AML 患者の寛解導入療法、寛解後維持療法における Ivosidenib の使用が推奨されており、その効能・効果の観点から、本要望は妥当である。

<要望用法・用量について>

- 1) 一日一回、500mg 内服投与
- 2) 重篤な副作用を認めないかぎり、病勢の進行をみとめるまで継続投与

米国の添付文書、現在進行中の他剤との併用療法の各種第 II/III 相試験 (NCT03839771, NCT03173248, NCT03471260) プロトコールにおける投与法に鑑みて、上記の用法・容量が適切であると考えられる。

<臨床的位置づけについて>

- 1) 75 歳以上もしくは、通常の強力寛解導入療法の適応でない初発成人 IDH1 陽性 AML に対する寛解導入療法
- 2) IDH1 陽性の再発・難治成人 AML に対する寛解導入療法
- 3) 上記 1) 2) により、奏効を認めた場合、病勢の進行を認めるまでの寛解導入後維持療法

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 上記臨床的位置づけにおける、Ivosidenib の有効性・安全性は海外における各種の臨床試験で確立されており、本邦における臨床試験は必ずしも必要ではないと考える。なお、安全性に関しては、現在国内で進行中の Ivosidenib と Azacitidine 併用療法と Azacitidine 単剤療法の第 III 相無作為比較試験 (NCT03173248: AGILE trial) の結果が参考になる可能性がある。

5. 備考

<その他>

- 1)

6. 参考文献一覧

1. Ward PS, Patel J, Wise DR, et al. The common feature of leukemia-associated

- IDH1 and IDH2 mutations is a neomorphic enzyme activity converting alpha-ketoglutarate to 2-hydroxyglutarate. *Cancer Cell*. 2010;17(3):225-234.
2. DiNardo CD, Ravandi F, Agresta S, et al. Characteristics, clinical outcome, and prognostic significance of IDH mutations in AML. *Am J Hematol*. 2015;90(8):732-736.
 3. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374(23):2209-2221.
 4. DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, et al. Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1-Mutated Relapsed or Refractory AML. *N Engl J Med*. 2018;378(25):2386-2398.
 5. Roboz GJ, DiNardo CD, Stein EM, et al. Ivosidenib induces deep durable remissions in patients with newly diagnosed IDH1-mutant acute myeloid leukemia. *Blood*. 2020;135(7):463-471.
 6. Richard-Carpentier G, DiNardo CD. Single-agent and combination biologics in acute myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2019;2019(1):548-556.