

GFM-IDEAL

Étude de phase II multicentrique non randomisée évaluant le traitement par un inhibiteur d'IDH2 (AG-221) chez les patients présentant un syndrome myélodysplasique avec mutation IDH2

Phase : II

Type d'essai : Académique / Institutionnel

Etat de l'essai : Ouvert

Objectif principal

Déterminer le taux de réponse (RC+RP+RC médullaire+ stabilité de la maladie avec amélioration hématologique selon les critères IWG 2006) de l'administration de l'AG-221 dans la cohorte A et B des patients.

Dans la cohorte C : déterminer la tolérance et la sécurité de l'AG-221, en utilisant la version 4.03 CTCAE.

Objectifs secondaires

La sécurité et la tolérance de l'AG-221 en monothérapie et/ou en association avec l'azacitidine chez les patients atteints de SMD avec la mutation IDH2 et :

1. SMD de haut risque (IPSS intermédiaire-2 et élevé) et LAM avec 2030 % de blastes médullaires n'ayant pas répondu ou bien en rechute après au moins 6 cycles de traitement avec l'azacitidine (groupe A).
2. Les patients avec un SMD de haut risque (IPSS Intermédiaire-2 et élevé) sans cytopénie engageant le pronostic vital, naïf de tout traitement (Groupe B).
3. Les patients SMD de faible risque, IPSS faible (IPSS faible, Intermédiaire-1) avec une anémie résistante à l'EPO (groupe C).

La durée de réponse jusqu'à la progression selon les critères de l'OMS.

Le taux et la durée jusqu'à la progression en LAM.

La survie globale.

Les facteurs pronostiques de réponse incluant l'IPSS-R, IPSS, le caryotype et les mutations somatiques.

Évaluer l'évolution de la maladie résiduelle IDH2 pendant le traitement.

La sécurité.

Résumé / Schéma de l'étude

Pour les patients de la cohorte A : patients avec SMD de haut risque sans réponse (RC, RP, RC réponse médullaire et HI) après au moins 6 cycles de traitement avec l'azacitidine mais sans progression.

Ils recevront 6 cures d'AG-221 et chaque cure dure 28 jours à raison de 100 mg/jour PO jusqu'à la fin de l'étude.

Pour les patients de la cohorte B : patients SMD de haut risque (IPSS Elevé et intermédiaire 2) sans cytopénies ne présentant : aucune infection, des PNN > 500 mm³ et des plaquettes > 30 000/mm³ ou et sans syndrome hémorragique. Ils vont recevoir le même traitement que ceux de la cohorte A, à la même dose. L'Azacitidine sera ajoutée au traitement par AG-221 (75 mg/m²/j pendant 7 jours soit en SC ou bien en IV) après 3 cycles d'AG-221 en l'absence de réponse IWG 2006.

Si on observe une réponse, on administrera l'AG-221 seul jusqu'à la fin de l'étude.

Pour les patients de la cohorte C : patients SMD présentant une anémie résistant à l'EPO, le traitement sera le même que celui décrit avec la cohorte A.

Critères d'inclusion

- 1 Les patients doivent comprendre et signer le consentement éclairé.
- 2 Age \geq 18 ans.
- 3 Adhérer au suivi protocolaire.
- 4 SMD selon la classification de l'OMS incluant les LAM avec 29% de blastes appartenant aux différentes catégories ci-dessous :
 1. Pour les patients de la cohorte A : patients SMD de haut risque (IPSS Elevé ou Intermédiaire-2) n'ayant pas répondu à l'azacitidine (RC, RP, RC médullaire, maladie stable avec amélioration hématologique) après au moins 6 cycles de traitement ou en rechute après réponse.
 2. Pour les patients de la cohorte B : patients SMD de haut risque (IPSS Elevé et intermédiaire 2) sans cytopénies ne présentant : aucune infection, des PNN > 500 mm³ et des plaquettes >30 000/mm³ ou et sans syndrome hémorragique.
 3. Pour les patients de la cohorte C : patients SMD de faible risque (IPSS faible et intermédiaire 1) présentant une anémie résistant à l'EPO alpha/beta (\geq 60 000 U/w) ou bien à la Darbopoëfine (\geq 150ug/w) donné pour au moins 12 semaines.
- 5 Présence de la mutation IDH2 dans le sang ou dans la moelle avant le début du traitement.
- 6 Fonction rénale normale, définie par un taux de créatinine à moins de 1,5 x LSN et une clairance de la créatinine \geq 50 mL/min.
- 7 Fonction hépatique normale, définie par un taux de bilirubine et de transaminases à moins de 1,5 x LSN.
- 8 Une fraction d'éjection cardiaque (FEVG) > 40%.
- 9 Patient non réfractaire aux transfusions plaquettaires.
- 10 Le patient doit être capable de se rendre aux visites médicales nécessaires à cette étude et d'adhérer au suivi selon le protocole.
- 11 ECOG \leq 2.
- 12 Les femmes en âge de procréer :
 1. Accepter une contraception efficace sans interruption durant toute la durée de l'étude et jusqu'à 4 mois après la fin du traitement.
 2. Accepter une contraception efficace sans interruption, 4 semaines avant le début de l'étude, durant toute la durée de l'étude (y compris pendant les périodes de réduction de doses) et jusqu'à 4 mois après la fin du traitement.
 3. Accepter une surveillance par un test de grossesse dans les 7 jours qui précèdent le traitement, le premier test se fera à la visite d'éligibilité et au premier jour du début du traitement. Ceci s'applique également aux femmes en âge de procréer et qui pratiquent l'abstinence.
- 13 Les hommes :
 1. Ils doivent accepter d'utiliser un préservatif chaque fois qu'ils ont des rapports sexuels avec une femme

enceinte, ou susceptible de procréer, pendant toute la durée du traitement y compris en cas d'interruption des prises, et jusqu'à 4 mois après l'arrêt du traitement.

2. Accepter de se renseigner sur les procédures de conservation du sperme avant de commencer le traitement.

Critères de non-inclusion

- 1 Infection ou toute affection sévère non contrôlée.
- 2 Atteinte cardiaque significative -NYHA classe III ou IV ou infarctus du myocarde dans les 6 mois avant l'entrée dans l'étude.
- 3 Moins de 14 jours après la dernière prise des facteurs de croissance (EPO, GCSF).
- 4 Utilisation d'agents en cours d'investigation dans les 30 jours ou de tout agent anticancéreux dans les 2 semaines précédant l'inclusion, à l'exception de l'hydroxyurée. Le patient doit avoir récupéré de toutes les toxicités induites par un traitement préalable.
- 5 Le patient ayant un intervalle QT corrigé selon la méthode de Fridericia (QTcF) ≥ 470 msec ou tout autre facteur augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT ou présentant un risque d'arythmie (insuffisance cardiaque, hypokaliémie, antécédents familiaux de syndrome de l'intervalle QT long). Les sujets ayant un intervalle QTcF allongé dans le cadre d'un bloc de branche peuvent participer à l'étude.
- 6 Cancer actif ou antécédents de pathologie maligne autre que le SMD (exception du carcinome basocellulaire ou un carcinome épidermoïde ou d'un carcinome in situ du col de l'utérus ou du sein).
- 7 Patient déjà inclus dans un essai thérapeutique avec une molécule expérimentale.
- 8 Infection par le VIH ou hépatite B ou C active.
- 9 Femmes enceintes ou allaitantes.
- 10 Toute affection médicale ou psychiatrique ne permettant pas le consentement éclairé du sujet ou faisant courir au patient un risque inacceptable dans le cas de sa participation à l'étude.
- 11 Patient éligible pour une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.
- 12 Hypersensibilité connue à la substance active ou à un des génériques de l'AG-221.
- 13 Absence de couverture sociale.

Calendrier prévisionnel

Lancement de l'étude : Janvier 2019

Fin estimée des inclusions : Janvier 2021

Nombre de patients à inclure : 68

Informations complémentaires

Collections biologiques centralisées.

Sang et Moelle : la collection biologique sera centralisée à Hôpital St Louis, Paris (Raphael Itzykson, Emmanuelle Clappier).

Recueil d'échantillons pour l'étude des mutations.

Etablissement(s) participant(s)

> **CHU de Nice**

(06) ALPES-MARITIMES

> Institut Paoli-Calmettes (IPC)

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Pr. Norbert VEY
Investigateur principal

Coordonnateur(s)

Pr. Lionel ADES
Hôpital Saint-Louis - AP-HP
Email : lionel.ades@aphp.fr

Promoteur(s)

Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM)

Dernière mise à jour le 10 avril 2020

< PRÉCÉDENT

^
RETOUR AUX RÉSULTATS

SUIVANT >