

IDIOME

Étude de phase II multicentrique non-randomisée évaluant le traitement par un inhibiteur d'IDH1 (AG-120) chez les patients présentant un syndrome myélodysplasique avec mutation IDH1

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-120 dans la cohorte A et B des patients.

Dans la cohorte C : déterminer la tolérance et la sécurité de l'AG-120 , en utilisant la version 4.03 CTCAE.

Objectifs secondaires

La sécurité et la tolérance de l'AG-120 en monothérapie et/ou en association avec l'azacitidine chez les patients atteints de SMD avec la mutation IDH1 et :

- SMD de haut risque (Intermédiaire-2 et élevé), et LAM avec 20-30 % de blastes médullaires n'ayant pas répondu ou bien en rechute après au moins 6 cycles d'azacitidine (groupe A).

- 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).

- Les patients SMD à faible risque, IPSS faible (faible, Intermédiaire-1); avec une anémie résistante à l'EPO (groupe C).

La durée de la 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 IDH1 pendant le traitement.

La sécurité.

Résumé / Schéma de l'étude

L'efficacité d'AG-120 sera étudiée dans 3 groupes de patients avec un SMD et la mutation IDH1:

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-120 et chaque cure dure 28 jours à raison de 500 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-120 (75 mg/m²/j pendant 7 jours soit en SC ou bien en IV) après 3 cycles d'AG-120 en l'absence de réponse IWG 2006. Si on observe une réponse, on administrera l'AG-120 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 Age ≥ 18 ans.
- 2 Adhérer au suivi protocolaire.
- 3 SMD selon la classification de l'OMS incluant les LAM avec 29% de blastes médullaires appartenant aux différentes catégories ci-dessous :
 1. Pour les patients de la cohorte A : SMD de haut risque (IPSS Élevé ou Intermediaire-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 Élevé 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 (≥ 60 000 U/w) ou bien à la Darbopoëtime (≥ 150ug/w) donné pour au moins 12 semaines.
- 4 Présence de Mutation IDH1 dans le sang ou dans la moelle avant le début du traitement .
- 5 Fonction rénale normale définie par un taux de créatinine à moins de 1,5 x LSN, et une clairance de la créatinine ≥ 50 mL/min.
- 6 Fonction hépatique normale, définie par un taux de bilirubine et de transaminases à moins de 1,5 fois la normale.
- 7 Une fraction d'éjection cardiaque (FEVG) > 40%.
- 8 Patient non réfractaire aux transfusions de plaquettaires.
- 9 ECOG ≤ 2.
- 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 Les femmes en âge de procréer doivent :
 1. Accepter une contraception efficace sans interruption durant toute la durée de l'étude et jusqu'à 3 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 3 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.
- 12 Les hommes : 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 3 mois après l'arrêt du traitement.
- 13 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 Maladie cardiaque significative – NYHA classe III ou IV ou infarctus de 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, G-CSF).
- 4 Utilisation d'agents en cours d'investigation dans les 30 jours ou de tout agent anti-cancéreux 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) \geq 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 Le patient prend des inducteurs puissants du cytochrome P450 (CYP) 3A4 ou les inhibiteurs ou des substrats sensibles au CYP3A4 avec une fenêtre thérapeutique étroite, à moins qu'ils puissent être transférés à d'autres médicaments \geq 5 demi-vies avant l'administration.
- 7 Le patient prend des médicaments avec substrat sensible à la P-glycoprotéine (P-gp) et fenêtre thérapeutique étroite, à moins qu'ils ne puissent être remplacés par d'autres médicaments avec une demi-vie \geq 5 avant l'administration du traitement de l'étude.
- 8 Cancer actif, ou antécédent de pathologie maligne autre que MDS (exception d'un carcinome baso-cellulaire ou un carcinome épidermoïde ou d'un carcinome in situ du col de l'utérus ou du sein).
- 9 Patient déjà inclus dans un autre essai thérapeutique avec une molécule expérimentale.
- 10 Infection par le VIH ou hépatite B ou C active.
- 11 Femmes enceintes ou allaitantes.
- 12 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.
- 13 Patients éligibles pour une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.
- 14 L'étude ne prévoit pas l'inclusion de personnes visées aux articles L.1121-5 à L.1121-9 et L.1122-1-2 du code de la santé publique (ex.: mineurs, majeurs protégés, etc.).
- 15 Hypersensibilité connue à la substance active ou à un générique de l'AG-120.
- 16 Absence de couverture sociale.

Calendrier prévisionnel

Lancement de l'étude : Janvier 2019
Fin estimée des inclusions : Janvier 2022
Nombre de patients à inclure : 68

Informations complémentaires

COLLECTION BIOLOGIQUE

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

Recueil d'échantillons pour l'étude des mutations somatiques par NGS (Next-Generation Sequencing).

Réponse moléculaire (taille du clone avec la mutation IDH1) La corrélation de la quantification des énantiomères D et L de IDH-induit du 1-HGA dans les liquides biologiques avec une réponse clinique et moléculaire.

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)

Dr. Marie SEBERT
Hôpital Saint-Louis - AP-HP
Email : marie.sebert@aphp.fr

Promoteur(s)

Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM)

Dernière mise à jour le 10 avril 2020

< PRÉCÉDENT

RETOUR AUX RÉSULTATS

SUIVANT >