

Phase 1b/2 Étude de l'évaluation de l'efficacité et de la toxicité de l'APR-246 en combinaison avec l'Azacitidine chez les patients atteints de syndromes myélodysplasiques et leucémies aigues myéloïdes avec la mutation TP53

RÉSUMÉ

Étude de phase Ib/II, ouverte et multicentrique

Numéro EudraCT : 2018-000623-14

Titre abrégé	GFM-APR246
Promoteur	Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM) Service d'Hématologies Séniors Hôpital Saint-Louis / Université Paris 7 1, avenue Claude Vellefaux 75475 Paris cedex 10 France
Investigateurs coordinateurs	Pierre FENAUX, MD, PhD Service d'Hématologie Séniors Hôpital Saint-Louis 1, avenue Claude Vellefaux 75010 Paris France ☎ : +33 (1) 71 20 70 22 📠 : + 33 (1) 71 20 70 20 E-mail : pierre.fenaux@aphp.fr Thomas CLUZEAU, MD, PhD Hôpital Archet 1 Service d'Hématologie Clinique 151, route de Saint Antoine de Ginestière 06200 Nice ☎ : 04 92 03 58 41 📠 : 04 92 03 58 95 Email: cluzeau.t@chu-nice.fr
Analyse Statistique / Data Management	Sylvie CHEVRET, MD SBIM Hôpital Saint-Louis, 1 avenue Claude Vellefaux 75010 Paris ☎ : +33(0)1 42 49 97 42 📠 : +33(0)1 42 49 97 45 E-mail : chevret@dbim.jussieu.fr
Chef de Projet	Fatiha CHERMAT Service d'Hématologie Séniors Hôpital Saint-Louis/ Université Paris 7 1 avenue Claude Vellefaux

GFM-APR246 : Phase 1b/2 Étude de l'évaluation de l'efficacité et de la toxicité de l'APR-246 en combinaison avec l'Azacitidine chez les patients atteints de syndromes myélodysplasiques et leucémies aigues myéloïdes avec la mutation TP53

	<p>75475 Paris cedex 10 📞 : +33 (1) 71 20 70 59 📠 : +33 (1) 71 20 70 38 E-mail : fatiha.chermat-ext@aphp.fr</p>
ARC Coordinateur	<p>Habiba ATTALAH Hôpital Saint Louis Service Hématologie Séniors 1, avenue Claude Vellefaux 75475 Paris Cedex 10 📞 : +33 (0)1 71 20 70 55 📠 : +33 (0)1 71 20 70 38 Email: habiba.attalah@aphp.fr</p>
Produit de l'étude	APR-246
Indication	Syndromes myélodysplasiques (SMD) de risque intermédiaire-2 ou élevé, leucémie aigüe myéloïde (LAM) avec moins de 30 % de blastes, leucémie myélomonocytaire chronique de type 2 (LMMC 2) avec la mutation TP53.
Schéma de l'essai	Étude de phase Ib/II, ouverte, multicentrique
Objectifs primaires	<p>Phase 1b :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Déterminer la dose efficace et non toxique recommandée de (RP2D) APR-246 en combinaison avec Azacitidine <p>Phase II :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Déterminer la proportion de patients atteints de SMD ou LAM avec la mutation <i>TP53</i> vivants qui sont en rémission complète selon les critères IWG 2006
Objectifs secondaires	<p>Déterminer :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ la durée de la réponse ▪ la proportion de patients atteints de SMD/LAM avec la mutation <i>TP53</i> vivants après 8 mois de traitements ▪ Le taux de Réponse globale selon les critères IWG 2006 ▪ Si la fréquence de l'allèle variante (VAF) du mutant <i>TP53</i> ou bien l'expression de la protéine p53 en immunohistochimie prédit la réponse au traitement APR-246 avec l'Azacitidine. ▪ Si l'expression de la protéine corrèle bien avec la VAF <i>TP53</i> ▪ Si le traitement APR-246 en combinaison avec l'azacitidine conduit à la suppression clonale du mutant <i>TP53</i>. ▪ Si la suppression clonale du mutant <i>TP53</i> corrèle avec le devenir des patients. ▪ Si le traitement APR-246 augmente l'expression des gènes cibles de la protéine p53. ▪ Si le traitement APR-246 induit la production de radicaux libres (ROS). ▪ Le taux et le temps de la transformation en LAM ▪ La médiane de survie globale. ▪ Si d'autres mutations récurrentes sont prédictives de la réponse.

<p>Critère d'évaluation principal</p>	<p>Phase 1b : DLTs définie lors des deux premiers cycles (8 semaines) selon les critères de NCI CTCAE, version 4.03</p> <p>Phase II. Le taux de réponse complète selon les critères de IWG 2006</p>
<p>Critères d'évaluations secondaires</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Durée de la réponse définie par le délai entre l'obtention de la réponse et la date de la progression • Survie globale à 8 mois • La proportion des sujets qui ont obtenu une réponse selon les critères d' IWG2006 : amélioration hématologique, rémission partielle, rémission complète médullaire et rémission complète • La proportion des sujets qui ont obtenu une réponse selon les critères IWG 2006 avec une VAF <i>TP53</i> $\geq 20\%$ vs $< 20\%$ ou avec un taux d'expression de la protéine p53 élevée vs faible • Correlation entre la VAF <i>TP53</i> et le niveau d'expression protéique de la protéine p53 en immunohistochimie. • Proportion des sujets qui obtiennent une réduction de VAF <i>TP53</i> $\geq 50\%$ • Survie sans progression et survie globale chez les répondeurs clonaux (réduction de VAF <i>TP53</i> $\geq 50\%$) vs les non répondeurs • Profil d'expression génique en lien avec p53 avant et après traitement par APR-246 • Profil de la production de radicaux libres (ROS) avant et après traitement par APR-246. • Transformation en LAM selon les critères du WHO (World Health Organisation) • Survie globale • Survie Sans leucémie • Déterminer l'évolution du profil mutationnel entre le début du traitement et tout au long de l'étude sur les mutations récurrentes <i>ASXL1, BCOR, BRAF, CALR, CBL, CEBPA, CSF3R, DNMT3A, ETV6, EZH2, GATA2, GNAS, IDH1, IDH2, JAK2, KIT, KRAS, MPL, NF1, NPM1, NRAS, PDGFRA, PDGFRB, PHF6, PTPN11, RAD21, RUNX1, SETBP1, SF3B1, SMC1A, SMC3, SRSF2, STAG2, STAT3, STAT5b, TET2, TP53, U2AF1, WT1, and ZRSR2</i> .
<p>Critères d'inclusion</p>	<p>Les patients doivent remplir tous les critères suivants pour participer à l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les patients doivent comprendre et signer le consentement éclairé ▪ Age ≥ 18 ans au moment de la signature du consentement ▪ Adhérer au suivi protocolaire ▪ Des patients ayant un IPSS-R intermédiaire-2, haut risque, très haut risque. ▪ ECOG ≤ 2 ▪ SMD, LMMC selon la classification OMS, ou bien LAM avec 20 à 30% de blastes médullaires (AREB-T selon la FAB)

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Identification d'une mutation <i>TP53</i> par séquençage (NGS) fait en local ou en centralisé ▪ Score IPSS-R intermédiaire, élevé ou très élevé ▪ Grossesse <p>Les femmes en âge de procréer doivent:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 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. 2. Accepter une surveillance par un test de grossesse (sensibilité de 25 mIU/ml) dans les 3 jours qui précèdent le traitement, après au moins 4 semaines de contraception efficace. Ceci s'applique également aux femmes en âge de procréer et qui pratiquent l'abstinence. <p>Les hommes doivent:</p> <p>Accepter d'utiliser des préservatifs durant la période de</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Traitement (y compris pendant les périodes de réduction de doses ou d'arrêt temporaire) et jusqu'à une semaine 2. Après la fin du traitement si leur partenaire est en âge de procréer. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Les patients présentent des fonctions adéquates de leurs organes: <p>Résultats biologiques dans les limites décrites :</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Système</th> <th style="text-align: left;">Valeur de laboratoire</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Rénal</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Sérum créatinine $\leq 2 \times \text{ULN}$</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Hépatique</td> </tr> <tr> <td></td> <td>totale sérum Bilirubine $< 1.5 \times \text{ULN}$ ou bilirubine totale $\leq 3 \text{ ULN}$ avec une bilirubine directe</td> </tr> <tr> <td></td> <td>AST (SGOT) et ALT (SGPT) $< 2.5 \times \text{ULN}$</td> </tr> </tbody> </table>	Système	Valeur de laboratoire	Rénal			Sérum créatinine $\leq 2 \times \text{ULN}$	Hépatique			totale sérum Bilirubine $< 1.5 \times \text{ULN}$ ou bilirubine totale $\leq 3 \text{ ULN}$ avec une bilirubine directe		AST (SGOT) et ALT (SGPT) $< 2.5 \times \text{ULN}$
Système	Valeur de laboratoire												
Rénal													
	Sérum créatinine $\leq 2 \times \text{ULN}$												
Hépatique													
	totale sérum Bilirubine $< 1.5 \times \text{ULN}$ ou bilirubine totale $\leq 3 \text{ ULN}$ avec une bilirubine directe												
	AST (SGOT) et ALT (SGPT) $< 2.5 \times \text{ULN}$												
<p>Critères d'exclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ATCD de maladie cardiaque ou pulmonaire sévère : <ol style="list-style-type: none"> a. angine de poitrine ou insuffisance cardiaque, b. infarctus du myocarde ≤ 6 mois avant l'enrôlement c. Maladie cardio-vasculaire non-contrôlée d. QTc ≥ 480 msec (≥ 500 msec in the presence of RBBB) ▪ Pas d'utilisation de G-CSF ni du GM-CSF (sauf en cas de neutropénie fébrile ou le G-CSF sera autorisé pour une courte période), les facteurs de croissance doivent être arrêtés 14 jours avant l'étude; 												

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Infection chronique connue par le VIH, VHB, VHC ▪ Infection sévère ou autres conditions sévères non contrôlées; ▪ 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 ▪ Utilisation précédente d'Azacitidine, Décitabine ou autres agents hypométhylants dans le cadre d'essai clinique Utilisation de chimiothérapie ou d'agents expérimentaux non commercialisés encore pour le traitement des SMD, LMMC, LAM, 14 jours avant le début du traitement avec APR-246. ▪ Le patient doit avoir récupéré de toutes les toxicités induites par un traitement préalable. ▪ Cancer actif ou antécédents de pathologie maligne autre que MDS durant l'année précédant l'inclusion (exception du carcinome basocellulaire ou un carcinome épidermoïde) ▪ Patient avec antécédent d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ▪ Femmes enceintes ou allaitantes ▪ Absence de couverture sociale.
Schéma de traitement	<p>APR-246 est administré à raison de 100 mg/kg de masse maigre par perfusion en intraveineuse de J1 à J4 par cycle.</p> <p>L'azacitidine est administré à la dose standard 75 mg/m² à partir du 4^{ème} jour pendant 7 jours consécutifs par injection sous cutanée (4-10j) ou bien (4-5j) et (8-12j) pour chaque cycle Le traitement se fera pendant 6 cycles et chaque cycle a une durée de 28 jours.</p> <p>APR-246 est administré chaque jour (J1 à J4) pendant 6 heures qui se divise en deux temps une dose de charge de 37 mg/kg de masse maigre pour les premières 45 minutes et une dose d'entretien de 63mg/kg de masse maigre pour 5heures et 15 minutes</p>
Durée de l'étude	<p>Durée des inclusions: 2ans</p> <p>Traitement : Minimum 6 cycles</p> <p>Pour les patients répondeurs ou bien stables après 6 cycles, le traitement se poursuivra jusqu'à perte de réponse sauf si le patient :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Décide de sortir de l'étude. ✓ Un AE inacceptable ✓ Des changements spécifiques ou généraux des conditions du patient qui ne lui permettent pas de poursuivre le traitement. ✓ Progression de la maladie selon les critères IWG 2006 ✓ La maladie empêche l'administration du traitement.
Nombre de patients	<p>Nombre total de patients est de 51 dont 20 pour la France</p>