

IDIOME-Study : 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*



RÉSUMÉ

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*

Étude de phase II, multicentrique, internationale, ouverte

Numéro EudraCT : 2017-003681-27

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
Investigateur coordinateur	Dr Marie SEBERT/Pr Pierre Fenaux Service d'Hématologies Séniors Hôpital Saint-Louis/Université Paris 7 1, avenue Claude Vellefaux 75475 Paris cedex 10 ☎ : 01 71 20 70/18/19/ 23 📠 : 01 71 20 70 20 E-mail : marie.sebert@aphp.fr / pierre.fenaux@aphp.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
Études biologiques	Emmanuelle CLAPPIER Faculté de Médecine Paris-Diderot Laboratoire central d'Hématologie Secteur Hématologie moléculaire Hôpital Saint-Louis

IDIOME-Study : 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*

	<p>1, Av Claude Vellefaux, 75010 Paris ☎: +33 1 42 49 98 91 E-mail : emmanuelle.clappier@aphp.fr Raphael ITZYKSON Service Hématologie Adultes INSERM/CNRS UMR 944/7212 Hôpital Saint-Louis 1 Avenue Claude Vellefaux ☎: 01 71 20 70 31/01 42 38 51 27 ☎: 01 42 38 51 28 E-mail : raphael.itzykson@aphp.fr</p>
Study Manager	<p>Fatiha CHERMAT Service d'Hématologie Séniors Hôpital Saint-Louis/Université Paris 7 1 avenue Claude Vellefaux 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 E-mail : habiba.attalah@aphp.fr</p>
Financement de la Recherche	<p>AGIOS</p>

IDIOME-Study : 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*

Titre: Étude de phase II multicentrique non-randomisée évaluant le traitement par un inhibiteur d' <i>IDH1</i> (AG-120) chez les patients présentant un syndrome myélodysplasique avec mutation <i>IDH1</i>	
TITRE ABREGÉ:	IDIOME-Study
Numéro EudraCT:	2017-003681-27
PRODUIT:	AG-120
INDICATION:	Syndromes myélodysplasiques jusqu'à 30% de blastes avec mutation <i>IDH1</i>
Nombre de patients	Maximum 68 patients
PHASE:	II
<p>OBJECTIFS DE L'ETUDE:</p> <p>Objectifs primaires: 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.</p> <p>Dans la cohorte C : déterminer la tolérance et la sécurité de l'AG-120 , en utilisant la version 4.03 CTCAE.</p> <p>Objectifs secondaires : Déterminer :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <i>IDH1</i> et: <ul style="list-style-type: none"> - 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 <i>IDH1</i> pendant le traitement ; • La sécurité 	

IDIOME-Study : 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*

SCHEMA DE L'ETUDE:

Étude de phase II, ouverte, multicentrique, non-randomisée.

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 $>500 \text{ mm}^3$ et des plaquettes $>30\,000/\text{mm}^3$ 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'ÉVALUATION:

Primaire:

- Réponse hématologique globale après 3 et 6 mois de traitement (RC, RP, RC médullaire, maladie stable avec amélioration hématologique selon les critères IWG2006) pour les groupes A et B et la sécurité pour la cohorte C

Secondaires:

- La durée de la réponse et le temps de réponse ;
- Le temps jusqu'à la progression ;
- Le taux et le temps de progression en LAM ;
- La survie globale ;
- Réponse cytogénétique et moléculaire ;
- les facteurs pronostiques de réponse dont l'IPSS-R, l'IPSS, le caryotype et les mutations somatiques ;
- L'évolution de la fréquence allélique (VAF) de la mutation d'*IDH1* tout au long de l'étude ;
- Évènements indésirables et toxicité mesurée selon CTCAE 4.03.

CRITÈRES D'INCLUSION:

- Les patients doivent comprendre et signer un consentement éclairé ;
- Age ≥ 18 ans
- Adhérer au suivi protocolaire ;
- SMD selon la classification de l'OMS incluant les LAM avec 29% de blastes médullaires appartenant aux différentes catégories ci-dessous :
- **Pour les patients de la cohorte A :** SMD de haut risque (IPSS Élevé ou Intermediare-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

- **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 $>500/\text{mm}^3$ et des plaquettes $>30\,000/\text{mm}^3$ ou et sans syndrome hémorragique)
- **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 Darbopoëtine ($\geq 150\text{ug/w}$) donné pour au moins 12 semaines
- Présence de Mutation *IDH1* dans le sang ou dans la moelle avant le début du traitement ;
- Fonction rénale normale définie par un taux de créatinine à moins de 1,5 fois la normale, et une clairance de la créatinine ≥ 50 mL/min ;
- Fonction hépatique normale, définie par un taux de bilirubine et de transaminases à moins de 1,5 fois la normale ;
- Une fraction d'éjection cardiaque (FEVG) $>40\%$;
- Patient non réfractaire aux transfusions de plaquettaires;
- ECOG ≤ 2
- Le patient doit être capable de se rendre aux visites médicales nécessaires à cette étude et d'adhérer au suivi selon le protocole ;
- **Les femmes en âge de procréer doivent :**
 - Accepter une contraception efficace sans interruption durant toute la durée de l'étude et jusqu'à 3 mois après la fin du traitement.
 - 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.
 - 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.
- **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
 - Accepter de se renseigner sur les procédures de conservation du sperme avant de commencer le traitement.

CRITÈRES D'EXCLUSION

- Infection ou toute affection sévère non-contrôlée;
- Maladie cardiaque significative – NYHA classe III ou IV ou infarctus de myocarde dans les 6 mois avant l'entrée dans l'étude ;
- Moins de 14 jours après la dernière prise des facteurs de croissance (EPO, G-CSF) ;
- 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 ;
- 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.
- 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 ≥ 5 demi-vies avant l'administration.
- 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 ≥ 5 avant l'administration du traitement de l'étude.
- 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) ;
- Patient déjà inclus dans un autre essai thérapeutique avec une molécule expérimentale ;
- Infection par le VIH ou hépatite B ou C active;
- Femmes enceintes ou allaitantes ;
- 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 ;
- Patients éligibles pour une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ;
- 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.)
- Hypersensibilité connue à la substance active ou à un générique de l'AG-120;
- Absence de couverture sociale.

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*)

IDIOME-Study : 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*

- 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.

SCHÉMA THÉRAPEUTIQUE

Tous les patients inclus (Cohorte A, B, C) recevront des cycles de 28 jours de 500mg PO d'AG-120. les patients répondeurs au traitement après 24 mois, une étude d'extension de l'étude pourrait être proposée afin d'évaluer l'efficacité du traitement à l'ivosidenib (AG-120).

ADAPTATION DE DOSE

Si on observe une toxicité en rapport avec l'AG-120 après le début du traitement, son administration peut être interrompue ou retardée. Après résolution de la toxicité, le traitement pourra être repris avec une réduction de dose de 500 mg à 250 mg/j. Tout sujet qui est incapable de tolérer 250mg/j d'AG-120 devrait arrêter le traitement de l'étude.

Si le traitement est modifié au courant de l'étude et que le bénéfice clinique est démontré avec une dose réduite, ce niveau de dose doit être maintenu pendant les cycles de traitement ultérieurs, à moins qu'une nouvelle toxicité ne se développe. Cependant, une fois la dose réduite et la résolution des toxicités et en l'absence de réponse la dose d'AG-120 peut être ré-augmentée à la dose initiale (c.-à-d. 500 mg par jour), à condition que cette dose soit tolérable.

PLAN TEMPORAIRE:

Première visite du premier patient: 12 /2018

Dernière visite du premier patient: 12 /2020

Dernière visite du dernier patient: 12/2022

Rapport final: Q2 2023.

Soumission aux congrès: ASH, SMD international congrès, EHA, congrès national de la SFH