

APR-246 - (dernière mise à jour : 17/01/2020)

ARCHIMAIDindex.php?action=show&id=678

Informations générales

Titre de l'étude : Etude de phase 1b/2 évaluant l'efficacité et la sécurité de l'APR-246 en association avec de l'azacitidine chez des patients ayant une leucémie myéloïde avec une mutation du gène TP53.

Traitement :

Type d'étude : Ciblage moléculaire / Innovation thérapeutique

Phase : I/II **Stade** : NA **Ligne(s)** :

Schéma : Il s'agit d'une étude de phase 1b/2 à simple bras et multicentrique.

L'étude comprend 2 phases :

Phase 1b (escalade de dose) : les patients reçoivent de l'APR-246 en IV de J-14 à J-11 en phase initiale puis de J1 à J4 à chaque cure de 28 jours selon un schéma d'escalade de dose. Les patients reçoivent ensuite de l'azacitidine en SC ou en IV de J4 à J10 (ou de J4 à J5 et de J8 à J12).

Phase 2 (expansion de cohorte) : les patients reçoivent de l'APR-246 en IV de J1 à J4 à chaque cure de 28 jours à la dose recommandée établie lors de la phase 1b. Les patients reçoivent ensuite de l'azacitidine en SC ou en IV de J4 à J10 (ou de J4 à J5 et de J8 à J12). Le traitement est répété jusqu'à progression de la maladie ou survenue de toxicités.

Les patients sont revus après la troisième et la sixième cure, ils sont suivis pendant au moins 24 mois après le début de l'étude.

Objectif principal:

Phase 1b : évaluer la sécurité, déterminer la toxicité limitant la dose de l'APR-246 associé à l'azacitidine.

Phase 2 : déterminer le taux de réponse complète selon les critères du IWG 2006, déterminer la proportion de patients en rémission complète selon les critères du IWG 2006 chez les patients ayant un néoplasme myéloïde avec la mutation TP53.

Objectifs secondaires:

- Déterminer la durée de la réponse.
- Déterminer le taux de survie à 8 mois.
- Déterminer le taux des meilleures réponses selon les critères IWG 2006.
- Déterminer la relation entre la fréquence de mutation sur le gène TP53 ou le taux d'expression de la protéine p53 et la réponse au traitement.
- Déterminer la corrélation entre le taux d'expression de la protéine p53 et la fréquence allélique de la mutation TP53.
- Déterminer l'impact du traitement par APR246 sur la suppression de l'expression du gène muté TP53.
- Déterminer la corrélation entre la suppression de l'expression du gène muté TP53 et les résultats de l'étude.
- Déterminer l'impact du traitement par APR246 sur l'augmentation de l'expression des gènes cibles de la protéine p53.
- Déterminer l'impact du traitement par de APR 246 sur la production des espèces réactives de l'oxygène.
- Déterminer le taux et le temps de la transformation de la leucémie myéloïde aigue.
- Déterminer le taux de survie moyen.
- Déterminer le taux moyen de survie sans progression.
- Déterminer la relation entre les mutations génétiques récurrentes et la réponse au traitement.

Spécialités / Localisations

Spécialité n°1 : Tissus lymphoïde, hématopoïétique et apparentés

CIM10 - Localisation n°1 : C92 - Leucémie myéloïde

Spécialité n°2 : Tissus lymphoïde, hématopoïétique et apparentés

CIM10 - Localisation n°2 : C88 - Maladies immunoprolifératives malignes

Spécialité n°3 : Tissus lymphoïde, hématopoïétique et apparentés

CIM10 - Localisation n°3 : C96 - Tumeurs malignes des tissus lymphoïde, hématopoïétique et apparentés, autres et non précisées

Critères

Critères d'inclusion : - Âge \geq 18 ans.

- Syndrome myélodysplasique, néoplasme myéloprolifératif, leucémie myélomonocytaire chronique diagnostiqués selon les critères de l'OMS ou leucémie myéloïde aigue diagnostiquée selon les critères FAB, avec une mutation sur le gène TP53 mise en évidence par séquençage de nouvelle génération et présentant un risque de syndrome myélodysplasique intermédiaire élevé à très élevé selon les critères du IPSS-R.
- Indice de performance \leq 2 (OMS).
- Fonction hépatique : bilirubine sérique \leq 1,5 LNS ou bilirubine totale \leq 3,0 x LNS (avec une bilirubine directe dans les limites normales chez les patients ayant un syndrome de Gilbert, une hémolyse ou nécessitant une transfusion) et transaminases \leq 2,5 x LNS.
- Fonction rénale : créatinine sérique \leq 2 x LNS.
- Contraception efficace pour les patients en âge de procréer pendant la durée de l'étude et au moins 6 après la fin du traitement de l'étude.
- Test de grossesse sérique négatif avant le début du traitement de l'étude.
- Consentement éclairé signé.

Critères de non-inclusion : - Cancer concomitant dans l'année précédant l'inclusion du patient à l'étude (à l'exception du carcinome de la peau à cellules squameuse ou basales correctement éliminé par chirurgie).

- Anomalie cardiaque, notamment une insuffisance cardiaque congestive, un infarctus du myocarde dans les 6 mois précédant l'inclusion, angine de poitrine instable, arythmie cardiaque grave non contrôlée et intervalle QT corrigé \geq 480 ms (\geq 500 ms chez les patients ayant un bloc de branche droit).
- Traitement antérieur par azacitidine, décitabine ou agent hypométhylant expérimental.
- Traitement par chimiothérapie cytotoxique ou agent expérimental contre un syndrome myélodysplasique, un néoplasme myéloprolifératif, une leucémie myélomonocytaire chronique ou une leucémie myéloïde aigue dans les 2 semaines suivant le premier jour du traitement de l'étude.
- Traitement par un agent stimulant l'érythropoïèse, traitement par du G-CSF ou du GM-CSF (les patients ayant une neutropénie fébrile nécessitant du G-CSF à court terme sont autorisés).
- Traitement par un facteur de croissance dans les 2 semaines précédant le début du traitement de l'étude.
- Antécédent de greffe de cellules souches allogéniques.
- Sérologie VIH, VHB ou VHC positive.
- Femme enceinte ou en cours d'allaitement.

Informations promoteur

Nom du promoteur : Groupe Francophone de Myélodysplasies

Type de promoteur : Institutionnel

Adresse : - 75010 PARIS 10

Coordonnateur : Professeur Thomas CLUZEAU - *Mail* : - *Tél* :

Informations centre investigateur n°1

Nom du centre : Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Adresse : 2 Avenue Oscar Lambret 59000 LILLE

Investigateur : Professeur Bruno QUESNEL

TEC / ARC / IDE : Secrétariat de recherche - *Mail* : fanny.miquel@chru-lille.fr - *Tél* : 03.20.44.57.13

Ouverture de l'essai : CLOS

Liens utiles

INCa (français) : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Le-registre-des-essais-cliniques/Le-registre-des-essais-cliniques/Etudes-cliniques/Etude-APR-246-etude-de-phase-1b-2-evaluant-l-efficacite-et-la-securite-de-l-APR-246-en-association-avec-de-l-azacitidine-chez-des-patients-ayant-une-leucemie-myeloide-avec-une-mutation-du-gene-TP53>

ClinicalTrials (anglais) : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03588078?term=NCT03588078&rank=1>