

Information aux usagers : Le DSRC OncoPaca-Corse décline sa responsabilité concernant les contenus publiés sur d'autres sites web prétendant être liés à notre structure ou utilisant sans autorisation, en tout ou partie, nos dénominations, noms de domaine et marques "OncoPaca" et "OncoPaca-Corse".



HOVON 150 AML

Etude de phase III, randomisée évaluant un traitement par ivosidénib ou énasidénib en association avec une chimiothérapie, chez des patients ayant une leucémie aiguë myéloïde (LAM) ou un syndrome myélodysplasique avec mutation IDH1 ou IDH2 non encore traités

Phase : III

Type d'essai : Académique / Institutionnel

Etat de l'essai : Ouvert

Objectif principal

Comparer la survie sans événement dans les 2 bras de traitement.

Objectifs secondaires

Comparer la survie sans rechute (RFS).

Comparer l'incidence cumulée de rechute (ICR).

Comparer l'incidence cumulée de décès (ICD) après réponse complète (RC) et RC avec réponse hématologique incomplète (RCi).

Évaluer le statut de maladie résiduelle minimale.

Évaluer la sécurité et la tolérance du traitement.

Comparer les taux de RC/RCi entre traitement incluant l'ivosidenib/énasidenib et le placebo.

Évaluer le délai avant récupération hématopoïétique. Mesurer la qualité de vie des patients (EORTC QLQ-C30 et EuroQoL EQ5D-5L).

Comparer la survie globale des 2 bras de traitement.

Résumé / Schéma de l'étude

Sur la base de l'évaluation des mutations de l'IDH1 ou de l'IDH2, les patients sont randomisés pour recevoir soit l'un des médicaments expérimentaux, l'ivosidenib ou l'énasidenib, soit un placebo en association avec un traitement d'induction pendant environ 3 mois et puis d'un traitement de consolidation standard administré pendant 1 à 3 mois supplémentaires.

A la fin des traitements d'induction et de consolidation, les patients reçoivent un traitement d'entretien pendant 2 ans maximum par le médicament expérimental ou un placebo, en fonction de la randomisation initiale.

1- Cohorte IDH1 (ivosidenib vs placebo) :

Lors du traitement d'induction, les patients sont randomisés en 2 bras de traitement :

- *Bras A (expérimental)* : les patients reçoivent de la cytarabine en IV pendant 7 jours, associé à la daunorubicine en IV de J1 à J3 et à l'ivosidenib PO quotidiennement.
- *Bras B (comparateur actif)* : les patients reçoivent le même traitement que dans le bras A mais l'ivosidenib est remplacé par un placebo.

En traitement de consolidation, les patients reçoivent soit :

- du mitoxantrone et de l'étoposide administrés en IV de J1 à J5 (âge \leq 60) ou de J1 à J3 (âge \geq 61) associé à l'ivosidenib (bras A) ou au placebo (bras B),
- de la cytarabine associée à l'ivosidenib (bras A) ou au placebo (bras B),
- une transplantation de cellules souches autologues,
- une transplantation de cellules souches allogéniques.

En traitement de maintenance, les patients reçoivent soit l'ivosidenib (bras A) soit le placebo (bras B) pendant 2 ans maximum.

2- Cohorte IDH2 (énasidenib vs placebo) :

Les patients reçoivent le même traitement que la cohorte IDH1, mais reçoivent de l'énasidenib PO au lieu de l'ivosidenib.

Les patients sont traités jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable, retrait du consentement ou toute autre raison écrite dans le protocole. Un examen est réalisé 30 jours après la fin du traitement.

Les patients qui ont complètement terminé le traitement d'entretien sont suivis tous les 2 mois pendant la 1ère année.

Les patients qui ont suivi le protocole avant d'avoir terminé le traitement d'entretien sont suivis 1 fois par mois.

Puis les patients sont suivis tous les 3 mois pendant la 2ème et la 3ème année.

Puis les patients sont suivis une fois tous les 4 à 6 mois (\pm 14 jours) lors de la 4ème et la 5ème année. A partir de la 6ème année, les patients sont suivis une fois par an (\pm 30 jours).

À chaque visite de suivi, les examens comprennent notamment des évaluations cliniques et physiques et des questionnaires sur la qualité de vie (EORTC QLQ-C30 et EuroQoL EQ5D-5L).

Lors d'une rechute (suspectée), un examen complet de la moelle osseuse doit être effectué.

Les patients sont suivis pendant 10 ans.

Critères d'inclusion

1 Âge \geq 18 ans.

2 Leucémie aiguë myéloïde (LMA) ou syndrome myélodysplasique (MDS) EB2 nouvellement diagnostiquée définie selon les critères de l'OMS, avec une mutation du gène IDH1 ou IDH2 documentée (telle que déterminée par l'étude clinique) sur un site spécifique (IDH1 R132, IDH2 R140, IDH2 R172). La LMA peut être secondaire à des troubles hématologiques antérieurs, y compris le SMD, et / ou liés au traitement (dans lesquels une maladie antérieure aurait dû être documentée comme ayant existé pendant au moins 3 mois). Les patients peuvent avoir eu un traitement antérieur avec des agents hypométhylants (HMA) pour MDS. Les HMA doivent être arrêtés au moins 4 semaines avant l'enregistrement.

3 Les patients présentant des mutations FLT3 et IDH1 ou IDH2 mutantes doubles ne peuvent être inscrits que si,

pour des raisons médicales ou autres, un traitement par un inhibiteur de FLT3 n'est pas envisagé.

- 4 Patient considéré comme éligible à une chimiothérapie intensive.
- 5 Indice de performance ≤ 2 (OMS).
- 6 Fonction hépatique : bilirubine sérique totale $\leq 2,5 \times$ LSN sauf en raison de la maladie de Gilbert (par exemple une mutation dans UGT1A1) (uniquement pour les patients de la cohorte IDH2), ou leucémique atteinte du foie - après approbation écrite du (co) chercheur principal), phosphatase alcaline $\leq 3 \times$ LSN, et transaminases $\leq 3 \times$ LSN sauf si cela est considéré en raison de l'implication leucémique du foie, après approbation écrite du chercheur principal).
- 7 Fonction rénale : clairance de la créatinine > 40 mL/min (formule de Cockcroft-Gault).
- 8 Abstinence ou contraception efficace pour les femmes en âge de procréer ainsi que les hommes fertiles pendant l'étude et pendant 4 mois (femmes et hommes) après la dernière dose d'ivosidénib / énasidénib ou d'un placebo. Une forme de contraception très efficace est définie comme les contraceptifs oraux hormonaux, injectables, patches, dispositifs intra-utérins, méthode à double barrière (par exemple, préservatifs synthétiques, diaphragme ou cape cervicale avec mousse, crème ou gel spermicide) ou stérilisation du partenaire masculin.
- 9 Test de grossesse négatif avant le début du traitement à l'étude. Le premier test de grossesse sera effectué à l'entrée (dans les 7 jours avant la première administration du médicament à l'étude). Un test de grossesse doit également être répété dans les 72 heures avant la première administration du médicament à l'étude et confirmé avant l'administration.
- 10 Consentement éclairé signé.

Critères de non-inclusion

- 1 Leucémie promyélocytaire aiguë (APL) avec PML-RARA ou l'une des autres variantes de gènes de fusion pathognomonique / translocations chromosomiques.
- 2 Symptômes cliniques évoquant une leucémie active du système nerveux central (SNC) ou une leucémie connue du SNC. L'évaluation du liquide céphalorachidien (LCR) pendant le screening n'est requise que s'il existe une suspicion clinique d'implication du SNC par la leucémie pendant le screening.
- 3 Complications graves de la leucémie mettant en jeu le pronostic vital immédiatement, telles que des saignements incontrôlés, une pneumonie avec hypoxie ou choc et / ou une coagulation intravasculaire disséminée sévère.
- 4 Crise blastique après leucémie myéloïde chronique (LMC).
- 5 Dysphagie, syndrome de l'intestin court, gastroparésie ou autres conditions qui limitent l'ingestion ou l'absorption gastro-intestinale des médicaments administrés par voie orale.
- 6 Antécédents médicaux connus de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LMP).
- 7 Deuxième tumeur maligne actuellement active. Les patients ne sont pas considérés comme ayant une tumeur maligne actuellement active s'ils ont terminé le traitement et sont considérés par leur médecin comme présentant un risque de rechute.
- 8 Maladie cardiaque active importante dans les 6 mois précédant le début du traitement de l'étude, y compris l'insuffisance cardiaque congestive NYHA ≥ 3 ; infarctus du myocarde, angor instable et / ou AVC ; ou fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG).
- 9 Intervalle QTc utilisant la formule de Fridericia (QTcF) ≥ 450 msec ou d'autres facteurs qui augmentent le risque de prolongation de l'intervalle QT ou d'événements arythmiques (par ex. insuffisance cardiaque, hypokaliémie, antécédents familiaux de syndrome de l'intervalle QT long). Un intervalle QTc prolongé associé à un bloc de branche ou à un stimulateur cardiaque est autorisé avec l'approbation écrite du chercheur principal.
- 10 Prise de médicaments en cours ayant des fenêtres thérapeutiques étroites avec une interaction potentielle avec des médicaments expérimentaux (voir l'annexe I), à moins que le patient ne puisse être transféré à d'autres médicaments avant de s'inscrire ou à moins que les médicaments puissent être correctement surveillés pendant l'étude.
- 11 Prise de médicaments à base de substrat sensible aux transporteurs de la glycoprotéine P (P-gp) ou de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), sauf si la patiente peut être transférée à d'autres médicaments dans les 5 demi-vies avant l'administration d'ivosidenib ou d'énasidenib, ou sauf si les médicaments peuvent être correctement surveillés pendant l'étude.
- 12 Administration de médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT (voir l'annexe K), sauf si le patient ne peut

être transféré à d'autres médicaments dans les 5 demi-vies avant l'administration ou sauf si les médicaments peuvent être correctement surveillés pendant l'étude.

13 Chimiothérapie antérieure pour AML ou MDS-EB2 (à l'exception de HMA). L'hydroxyurée est autorisée pour le contrôle des blastes leucémiques périphériques chez les patients ayant une leucocytose (par ex. nombre de globules blancs [WBC]> 30x10⁹/L).

14 Participation en cours à une autre recherche clinique.

15 Infection active ou incontrôlée. Une infection contrôlée par un traitement antibiotique / antiviral / antifongique approuvé ou étroitement surveillé est autorisée.

16 Toute autre condition médicale considérée par l'investigateur comme susceptible d'interférer avec la capacité d'un patient à donner son consentement éclairé ou à participer à l'étude.

17 Toute condition psychologique, familiale, sociologique ou géographique pouvant entraver le respect du protocole d'étude et du calendrier de suivi.

18 Sérologie VIH, VHB ou VHC positive.

19 Femme enceinte ou en cours d'allaitement.

20 Double mutations IDH1 et IDH2.

Calendrier prévisionnel

Lancement de l'étude : Mars 2019

Fin estimée des inclusions : Mars 2021

Nombre de patients à inclure : 968

Informations complémentaires

Informations supplémentaires : clinicaltrials.gov.

Etablissement(s) participant(s)

> **CHU de Nice**

(06) ALPES-MARITIMES

Pr. Thomas CLUZEAU
Investigateur principal

> **Centre Antoine Lacassagne (CAL)**

(06) ALPES-MARITIMES

Dr. Lauris GASTAUD
Investigateur principal

> **Institut Paoli-Calmettes (IPC)**

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Pr. Norbert VEY
Investigateur principal

Coordonnateur(s)

Dr. Hervé DOMBRET
ALFA - Paris
Email : herve.dombret@sls.aphp.fr

Promoteur(s)

HOVON Foundation

Dernière mise à jour le 19 août 2022

< PRÉCÉDENT

RETOUR AUX RÉSULTATS

SUIVANT >