



KO-MEN-001

**Étude de phase 1 « First in human »
multicentrique, en monothérapie, visant à
évaluer la dose maximale tolérable de la
molécule KO-539 et la dose cible pour la phase
II chez des patients atteints de LAM réfractaire
ou en rechute**

Investigateur principal : Lionel ADES



[https:// clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04067336](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04067336)

Population cible : LAM réfractaire ou en rechute

Traitement à l'étude : KO-539 - inhibiteur de menin-MLL (KMT2A)

Schéma de traitement : prise orale de KO-539 une fois/jour, dose de départ est de 50mg/jour

Rythme des visites : 1 cycle = 28 jours

- Première cure : J1, J8, J15, J21
 - o 1 nuit d'hospitalisation obligatoire à J1C1
- Puis chaque J1 des cures suivantes

| Critères d'inclusion | O | N |
|---|----------|----------|
| 1. Patient atteint de LAM réfractaire ou récidivante définie comme étant la réapparition de > 5 % de blastes dans la moelle osseuse et ayant également échoué avec ou n'étant pas éligible pour recevoir les traitements recommandés approuvés, y compris une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH). | | |
| 2. Âge ≥ 18 ans. | | |
| 3. Le patient doit avoir lu, compris, et fourni un consentement éclairé écrit et, le cas échéant, une autorisation de la loi sur la responsabilité et la portabilité des assurances santé (Health Insurance Portability and Accountability Act, HIPAA) après que la nature de l'étude lui ait été entièrement expliquée, et accepter de se conformer à l'ensemble des exigences et des procédures de l'étude, y compris une série de prélèvements d'échantillons de moelle osseuse et de sang périphérique. | | |
| 4. Indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 à 2. | | |
| 5. Fonction d'organes adéquate : créatinine ≤ 2,0 × limite supérieure de la normale (LSN) ; bilirubine sérique ≤ 1,5 × LSN ; aspartate aminotransférase et alanine aminotransférase ≤ 2,0 × LSN. | | |
| 6. Fonction rénale adéquate : clairance de la créatinine (CLcr) ≥ 60 ml/min en utilisant la formule de Cockcroft-Gault. | | |
| 7. Un traitement par hydroxyurée sera autorisé avant l'inclusion et après le début du traitement par KO-539 afin de contrôler et maintenir le nombre de globules blancs (GB) ≤ 30 000/μl. Les patients peuvent poursuivre leur traitement par hydroxyurée tout au long du Cycle 1 jusqu'au Jour 28 ou jusqu'à la première évaluation de la maladie. Ensuite, les patients devront diminuer progressivement leur dose jusqu'à arrêter la thérapie. | | |
| 8. Les hommes et les femmes inclus dans cet essai doivent utiliser des méthodes de contraception adéquates tout au long du déroulement de l'essai et pendant au moins 37 jours pour les femmes et 97 pour les hommes ou jusqu'au rétablissement hématologique, selon la période la plus longue après l'arrêt du traitement à l'étude. Une contraception efficace est définie comme étant une contraception à double barrière (p. | | |

| | | |
|---|--|--|
| ex. préservatif plus spermicide en association avec un préservatif féminin, un diaphragme, une cape cervicale, une éponge contraceptive ou un anneau vaginal), un dispositif intra-utérin, des implants hormonaux ou des hormones injectables, des contraceptifs oraux combinés, l'abstinence sexuelle (abstinence totale de tout rapport sexuel comme mode de vie préféré du patient ; une abstinence périodique n'est pas acceptable), ou rapports sexuels uniquement avec un partenaire vasectomisé. Les patientes et/ou partenaires de patients rendues stériles de manière chirurgicale ou ménopausées sont exemptées de cette exigence. | | |
|---|--|--|

| Critères d'exclusion | O | N |
|--|----------|----------|
| 1. Le patient a reçu un diagnostic de leucémie aiguë promyélocytaire. | | |
| 2. Le patient a reçu un diagnostic de leucémie myéloïde chronique en phase de crise blastique. | | |
| 3. Perfusion de lymphocytes d'un donneur < 30 jours avant l'entrée dans l'étude. | | |
| 4. Nombre de GB > 30 000/mm ³ . | | |
| 5. Leucémie du système nerveux central (SNC) cliniquement active. Un patient est considéré éligible si la leucémie du SNC est contrôlée et si le patient reçoit une thérapie par voie intrathécale à l'entrée dans l'étude. Les patients doivent continuer à recevoir une thérapie par voie intrathécale (ou radiothérapie crânienne) comme indiqué sur le plan clinique. | | |
| 6. Les patients ayant subi une GCSH et n'ayant pas présenté un rétablissement hématologique adéquat (c'est-à-dire PNN > 1 000 et numération plaquettaire > 100 000) ou les patients sous traitement immunosuppresseur après la GCSH au moment de la sélection (ils doivent avoir terminé tout traitement immunosuppresseur depuis au moins 2 semaines), ou présentant une réaction du greffon contre l'hôte (graft-versus-host disease, GVHD) active ≥ 2, une GVHD modérée ou chronique limitée grave, ou une GVHD chronique étendue de tout degré de gravité. L'utilisation de corticoïdes topiques pour une GVHD cutanée est autorisée et des doses de corticoïdes stables inférieures ou égales à 10 mg de prednisone une fois par jour sont autorisées avec l'approbation du moniteur médical. | | |
| 7. Un patient ayant reçu une chimio-immunothérapie, ou une radiothérapie ou toute thérapie accessoire considérée comme expérimentale (c'est-à-dire utilisée pour une ou des indications non approuvées et dans le contexte d'une étude de recherche) < 14 jours avant la première dose de KO-539 ou dans les 5 demi-vies du médicament (selon la période la plus longue) avant la première dose du médicament à l'étude. Les patients doivent s'être rétablis de toutes les toxicités de grade ≥ 2 selon la classification NCI CTCAE v. 5.01 (à l'exception des toxicités de grade 2 qui ne sont pas considérées comme un risque pour la sécurité selon le promoteur et l'investigateur) ou toute toxicité jugée irréversible par l'investigateur. | | |

| | | |
|--|--|--|
| 8. Le patient nécessite un traitement par des médicaments concomitants qui sont de puissants inhibiteurs ou inducteurs de l'isoenzyme P450 du cytochrome 3A4 (CYP3A4), à l'exception des antibiotiques, antifongiques et antiviraux qui sont utilisés comme traitement recommandé ou pour prévenir ou traiter des infections et autres médicaments similaires considérés absolument essentiels pour les soins du patient. | | |
| 9. Le patient a obtenu un résultat positif au test de dépistage du virus de l'immunodéficience humaine, du virus de l'hépatite C ou de l'antigène de surface de l'hépatite B, indiquant la présence d'une infection active. | | |
| 10. Le patient est atteint d'une affection préexistante le prédisposant à une infection grave ou mettant en jeu le pronostic vital (p. ex. mucoviscidose, déficit immunitaire congénital ou acquis, affection hémorragique, ou cytopénies non liées à la LAM). | | |
| 11. Le patient est atteint d'une infection fongique, bactérienne, virale chronique ou aiguë active non contrôlée, ou d'une autre infection. | | |
| 12. Maladie cardiovasculaire significative, comprenant l'angor instable, l'hypertension ou des arythmies non contrôlées, des antécédents d'accident vasculaire cérébral, dont accident ischémique transitoire au cours des 6 derniers mois, insuffisance cardiaque congestive (classe III ou IV selon la classification NHYA) liée à une maladie cardiaque primitive, maladie cardiaque ischémique ou valvulaire grave, ou infarctus du myocarde dans les 6 mois précédant la première dose du traitement à l'étude. | | |
| 13. Intervalle QTcF ou QTcB moyen > 480 ms lors d'un électrocardiogramme (ECG) en trois exemplaires effectués à 5 minutes d'intervalle. | | |
| 14. Intervention chirurgicale majeure dans les 4 semaines précédant la première dose du traitement à l'étude. Toute intervention chirurgicale nécessitant une anesthésie locale/péridurale doit être terminée depuis au moins 72 heures avant l'administration du médicament à l'étude et les patients doivent être rétablis. | | |
| 15. Affection médicale sous-jacente qui, de l'opinion de l'investigateur principal, rendra l'administration du traitement à l'étude dangereuse ou confondra l'interprétation de la détermination de la toxicité ou des événements indésirables (EI). | | |
| 16. Femmes enceintes ou qui allaitent. Toutes les patientes aptes à procréer doivent obtenir un résultat négatif au test de grossesse avant de commencer le traitement. | | |
| 17. Abus de drogue, de médicament ou d'alcool, ou dépendance connu(e). | | |