LAM-KARTOS 104

Étude de phase 1b/2, multicentrique, en ouvert, portant sur la sécurité d'emploi et l'efficacité du KRT-232 associé à une faible dose de cytarabine ou de décitabine chez des patients atteints de leucémie aiguë myéloïde

Investigateur principal : Lionel ADES

https:// clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04113616

Population cible :

- LAM nouvellement diagnostiquée secondaire à des NMP
- LAM en rechute ou réfractaire
- LAM porteuse de la mutation JAK2

** Tous les patients doivent être **p53 non muté.***

Traitement à l'étude : KRT-232 – inhibiteur MDM2

Schéma de traitement

- Prise orale du KRT-232 1 fois/jour J1 à J7 + décitabine intraveineux J1 à J5

Rythme des visites : 1 cycle = 28 jours
Cycle 1 : J1 à J5, J8, J15 et J22
A partir du cycle 2 : J1 à J5 et J15

Critères d'inclusion	O	N
1. Adultes âgés de ≥ 18 ans		
2. Statut de performance ECOG de 0 à 2		
3. Partie A : Patients atteints d'une LAM récidivante ou réfractaire ou d'une LAM, naïve de traitement, secondaire à des NMP. Le diagnostic de LAM doit être effectué selon les critères de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) avec au moins 20 % de blastes dans la moelle osseuse et/ou une leucémie extra médullaire. Les patients porteurs de mutations connues du récepteur fms-like tyrosine kinase 3 (FLT3) doivent avoir été traités par un inhibiteur de FLT3 (sauf contre-indication) si les inhibiteurs de FLT3 sont approuvés et disponibles dans le pays où le patient doit être traité. Les patients connus pour être porteurs de mutations du gène isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1) ou du gène IDH2 doivent avoir été précédemment traités par un inhibiteur anti-IDH1 ou antiIDH2 (respectivement) (sauf si contre-indication) si les inhibiteurs anti-IDH1 ou anti-IDH2 sont approuvés et disponibles dans le pays où le patient doit être traité.		
4. Partie B : Patients atteints d'une LAM secondaire à des NMP, comme défini par ≥ 20 % de blastes dans la moelle osseuse ou le sang périphérique, ou LAM avec mutation JAK2.		
5. Partie B : Les patients peuvent avoir été traités par 0 à 2 lignes de traitement antérieures pour leur LAM. Les patients porteurs de mutations FLT3 connues doivent avoir été traités par un inhibiteur anti-FLT3 (sauf contre-indication) si les inhibiteurs anti-FLT3 sont approuvés et disponibles dans le pays où le patient doit être traité. Les patients atteints d'une LAM récidivante ou réfractaire, qui sont connus pour être porteurs de mutations du gène IDH1 ou du gène IDH2 doivent avoir été précédemment traités par un inhibiteur anti-IDH1 ou anti-IDH2 (respectivement) (sauf si contre-indication) si les		

inhibiteurs anti-IDH1 ou anti-IDH2 sont approuvés et disponibles dans le pays où le patient doit être traité.		
6. Fonction hépatique et rénale adéquate au cours des 28 jours précédant l'administration de la première dose de KRT232 : Fonction hépatique : taux de bilirubine directe ≤ 2,0 fois la limite supérieure de la normale (LSN), sauf en cas de syndrome de Gilbert ; taux d'aspartate aminotransférase/transaminase glutamique oxaloacétique sérique (ASAT/SGOT) et d'alanine aminotransférase/transaminase glutamique pyruvique sérique (ALAT/SGPT) ≤ 2,5 LSN. Fonction rénale : clairance de la créatinine estimée ≥ 30 ml/min à l'aide de l'équation de Cockcroft-Gault.		
7. Les femmes en âge de procréer et les hommes ayant des partenaires en âge de procréer doivent accepter d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant l'étude. En outre, les hommes doivent continuer à utiliser une contraception pendant 3 mois et 1 semaine après l'administration de la dernière dose de médicament de l'étude et les femmes doivent continuer à utiliser une contraception pendant 1 mois et 1 semaine après l'administration de la dernière dose de médicament de l'étude. Une contraception efficace inclut (a) une contraception hormonale combinée, contenant un œstrogène et un progestatif (voie orale, intravaginale, transdermique) ; (b) contraception hormonale ne contenant qu'un progestatif (voie orale, injectable, implantable) ; (c) dispositif intra-utérin ; (d) système intra-utérin avec libération d'hormone ; (e) occlusion des trompes de Fallope ; (f) partenaire vasectomisé ; et (g) abstinence sexuelle lorsque cela est conforme au mode de vie préféré et habituel du patient. L'abstinence périodique (p. ex., méthode du calendrier, méthode d'ovulation, méthode symptothermique, méthode post-ovulation) et le coït interrompu ne sont pas des méthodes de contraception acceptables.		

Critères d'exclusion	**O**	**N**
1. Patients qui sont porteurs de la mutation TP53.		
2. Les patients qui ont reçu précédemment un traitement par la décitabine ne sont pas éligibles.		
3. Patients qui ont reçu une GCSH allogénique dans les 90 jours précédant l'inclusion ou qui présentent une maladie du greffon contre l'hôte active nécessitant un traitement actif.		
4. Les patients qui sont éligibles à une GCSH allogénique selon l'avis de l'investigateur et qui ont un donneur. Les patients qui sont éligibles à une GCSH selon l'avis de l'investigateur, mais qui refusent une greffe, sont éligibles à l'étude.		

5. Les patients qui ont reçu un traitement immunosuppresseur pour une maladie du greffon contre l'hôte au cours du mois précédant l'inclusion dans cette étude.		
6. Les patients atteints d'une leucémie aiguë promyélocytaire.		
7. Les patients avec des antécédents de diathèse hémorragique.		
8. Les patients atteints de LAM avec envahissement du SNC actif connu.		
9. Traitement anticancéreux concomitant, comme une chimiothérapie, un traitement cytoréducteur, une immunothérapie ou un traitement par cytokines, dans les 14 jours précédant l'administration de la première dose de KRT-232, à condition que les patients aient récupéré d'une toxicité due au traitement. Les patients sous hydroxyurée peuvent continuer leur traitement jusqu'au jour précédant le début du traitement dans cette étude. Les patients sous inhibiteurs anti-FLT3 peuvent poursuivre leur traitement sous inhibiteurs anti-FLT3 jusqu'au jour précédant le début du traitement dans cette étude. Chez les patients sous inhibiteurs anti-JAK, le traitement par les inhibiteurs doit être arrêté progressivement avant de commencer le traitement dans cette étude.		
10. Les patients précédemment traités par des antagonistes de la MDM2.		
11. Les patients ayant subi une intervention chirurgicale majeure dans les 28 jours précédant l'administration du premier traitement par KRT-232.		
12. Les femmes enceintes ou allaitantes.		
13. Maladie intercurrente non contrôlée incluant, mais sans s'y limiter : infection active par le virus de l'hépatite A, B, ou C ; antécédents connus d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ; cardiopathie cliniquement significative (classe III ou IV de la New York Heart Association) ; insuffisance cardiaque congestive symptomatique ; angor instable ; arythmie ventriculaire instable ; ou trouble psychiatrique/situation sociale qui pourrait limiter l'observance des exigences de l'étude.		
14. Les patients avec une infection bactérienne, fongique, parasitaire ou virale non contrôlée. Les patients avec des infections bactériennes aiguës nécessitant une antibiothérapie ne doivent pas être inclus avant que l'infection soit stable selon l'avis du médecin traitant ; ces patients peuvent être sous antibiotiques au moment de l'inclusion.		
15. Autre tumeur maligne au cours des 3 dernières années, autre qu'un cancer de la peau basocellulaire ou épidermoïde traité de manière curative, un carcinome in situ du col de l'utérus, un cancer de la prostate confiné à l'organe ou non métastatique traité avec un taux d'antigène prostatique spécifique normal, un cancer du sein in situ après résection chirurgicale totale ou carcinome superficiel de la vessie à cellules transitionnelles.		