

Étude de phase 1/2 en deux parties visant à déterminer la sécurité d'emploi, la tolérance, la pharmacocinétique et l'activité de Ko706, un nouvel inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK), chez des patients en bonne santé et chez des patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC)

Investigateur principal : Delphine REA

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02629692>



Population cible : patients avec une LMC qui est résistant ou intolérant à ≥ 3 ITK antérieurs dont l'un est le ponatinib.

Traitement à l'étude : K0706 – inhibiteur de tyrosine kinase.

Schéma de traitement : prise oral du K0706 une fois par jour.

Rythme des visites : - 1 cycle = 28 jours

- Cycle 1 : J1, J2, J3, J8, J15 et J22

- Cycle 2 : J1, J8, J15, J22

- Tous les 28 jours à partir du cycle 3.

Critères d'inclusion	O	N
1. Être disposé et capable de donner un consentement éclairé écrit / signé et daté (l'inclusion de sujets nécessitant un représentant légalement acceptable / un témoin impartial sera conforme aux exigences réglementaires du pays d'inscription) et est disponible pour toute l'étude		
2. Être disposé et capable de se conformer aux visites programmées, au plan de traitement, aux tests de laboratoire, aux procédures d'étude et aux restrictions, et être accessible pour le suivi		
3. Sujets atteints de LMC Ph + en phase chronique, d'accélération ou blastique, qui sont résistants et / ou intolérants à ≥ 3 ITK antérieurs dont l'un comprend le ponatinib. (Les sujets avec Ph + ALL ne sont pas inclus)		
4. Homme ou femme âgé ≥ 18 ans		
5. État de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0, 1 ou 2		
6. Fonctionnement adéquat des organes et du système immunitaire, comme indiqué par les valeurs de laboratoire suivantes obtenues ≤ 2 semaines avant le début du traitement: <ul style="list-style-type: none">- PNN $\geq 1000/\text{mm}^3$- Taux de plaquettes $\geq 50,000/\text{mm}^3$- aPTT $\leq 1.5 \times$ limite supérieure de la normale (LSN)- Clairance de la créatinine calculée $\geq 60 \text{ mL / min}$ (basé sur la formule Cockcroft-Gault)- Bilirubine totale $\leq 1,5 \times$ LSN (pour les sujets atteints du syndrome de Gilbert peuvent avoir une bilirubine totale $\leq 2.0 \times$ LSN)- Aspartate aminotransférase (AST) et alanine aminotransférase (ALT) $\leq 2,0 \times$ LSN- Phosphatase alcaline $\leq 5,0 \times$ LSN- Amylase et lipase sériques $\leq 1,5 \times$ LSN		

<p>7. Les sujets en âge de procréer doivent pratiquer une méthode efficace de contrôle des naissances médicalement acceptable telle que jugée par l'investigateur:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Les méthodes de contrôle des naissances médicalement acceptables comprennent l'utilisation de l'une des méthodes de contrôle des naissances efficaces énumérées ci-dessous. <ul style="list-style-type: none"> ○ Contraception hormonale combinée (contenant des œstrogènes et des progestatifs) associée à une inhibition de l'ovulation (orale, intravaginale, transdermique) ○ Contraception hormonale progestative seule associée à l'inhibition de l'ovulation ○ Mise en place d'un DIU / système de libération d'hormones intra-utérines. Il faut tenir compte du type d'appareil ou de système utilisé, car les taux de défaillance sont plus élevés pour certains types, par exemple, les fils d'acier ou de cuivre. ○ Système intra-utérin de libération d'hormones ○ Partenaire de même sexe, partenaire vasectomisé / occlusion tubaire bilatérale b. La méthode contraceptive doit être utilisée de manière continue au cours des 3 derniers mois et le sujet doit accepter de continuer à l'utiliser pendant l'étude et pendant 3 mois après la dernière administration du traitement. c. Adopter une autre méthode de contrôle des naissances ou une méthode à double barrière qui consiste en une combinaison de deux des éléments suivants: diaphragme, cape cervicale, préservatif ou un spermicide. La méthode de barrière doit être utilisée en association avec une autre méthode hautement efficace et sans barrière (telle que mentionnée dans les critères d'inclusion n ° 7a) pendant au moins 2 mois avant l'entrée dans l'étude et doit continuer à utiliser la contraception pendant la durée de l'étude et pendant 3 mois après la dernière administration du traitement. d. Le sujet est ménopausé depuis au moins 1 an selon les antécédents menstruels ou chirurgicalement stérile (une ligature bilatérale des trompes, une ovariectomie bilatérale ou une hystérectomie a été réalisée sur le sujet). Pour les femmes de moins de 45 ans présentant des symptômes de ménopause, l'état de la ménopause doit être reconfirmé par des tests de laboratoire appropriés, y compris le niveau de FSH. 		
<p>8. Les sujets masculins inclus dans l'étude ne doivent pas engendrer d'enfant et il est conseillé d'empêcher le passage du sperme à leur partenaire sexuel pendant les rapports sexuels en utilisant une méthode acceptable telle que détaillée dans les critères d'inclusion n ° 7 et jugée par l'investigateur pour la durée de l'étude et pour 3 mois après la dernière administration d'IMP.</p>		

9. Les femmes en âge de procréer doivent avoir un test de grossesse négatif (confirmé par un test de grossesse urinaire négatif avec une sensibilité inférieure à 50 mUI / mL ou des unités équivalentes de gonadotrophine chorionique humaine).		
10. Les femmes doivent être non allaitantes et non allaitantes.		

Critères d'exclusion	O	N
1. Présence d'une mutation T315I		
2. Toute intervention chirurgicale majeure, déterminée par l'investigateur, dans les 4 semaines suivant la prise du traitement (exceptions: interventions mineures telles que la biopsie / aspiration de la moelle osseuse, la mise en place de cathéters et d'autres procédures qui, de l'avis de l'investigateur, ne compromettent pas la sécurité du sujet)		
3. Incapacité à avaler des médicaments oraux		
4. Incapacité de subir une ponction veineuse et / ou de tolérer l'accès veineux		
5. Preuve d'un dysfonctionnement d'organe cliniquement significatif ou de tout écart cliniquement pertinent par rapport à la normale lors de l'examen physique, des résultats de l'ECG, des signes vitaux ou des résultats des tests de laboratoire clinique qui, de l'avis de l'investigateur, peuvent compromettre la sécurité du patient pendant l'étude ou interférer avec le évaluation du médicament à l'étude.		
6. Tests positifs: tests de grossesse urinaires (le cas échéant) ou VIH		
7. Antécédents d'allergie / hypersensibilité pertinente (y compris réaction d'hypersensibilité immédiate ou différée connue ou idiosyncrasie à des médicaments chimiquement liés au traitement ou à ses excipients)		
8. Antécédents connus d'hépatite B active ou d'hépatite C		
9. Reçu tout autre agent expérimental dans les 30 jours précédemment au début du traitement ou un sevrage d'au moins 5 demi-vies, selon la plus longue de ces deux périodes		
10. Utilisation de médicaments concomitants susceptibles d'influencer les résultats de l'étude avant l'administration du traitement / ou besoin anticipé à tout moment au cours de l'étude		
11. Antécédents connus ou soupçonnés d'abus d'alcool ou de consommation excessive d'alcool au cours des 12 mois précédant l'entrée à l'étude		
12. Antécédents connus ou soupçonnés d'abus important de drogues, selon l'appréciation de l'enquêteur		

<p>13. Participation à la planification et / ou à la conduite de l'étude (s'applique au promoteur, aux organismes de recherche sous contrat et au personnel du centre d'étude, etc.)</p>		
<p>14. Radiothérapie ou chimiothérapie cytotoxique dans les 24 jours (42 jours pour les nitrosourées ou la mitomycine C); interféron ou cytarabine ou immunothérapie dans les 14 jours précédant la première visite d'administration du traitement; ou un traitement ciblé comme les ITK qui n'achèvent pas les 5 demi-vies avant la première visite d'administration de K0706 (c'est-à-dire: pour le ponatinib: 5 jours, le nilotinib: 4 jours, le dasatinib: 1 jour, l'imatinib: 8 jours, Bosutinib: 5 jours, ABL001: 5 jours) ou ceux qui n'ont pas récupéré au grade <1 NCI CTCAE v5.0 des effets indésirables dus à des agents administrés plus tôt à l'exception de l'alopécie. L'utilisation d'hydroxyurée ou d'anagrélide est autorisée jusqu'à 24 heures avant le début du médicament à l'étude.</p>		
<p>15. Maladie active du système nerveux central (SNC), mise en évidence par la cytologie ou la pathologie. En l'absence de maladie active du SNC, la ponction lombaire n'est pas nécessaire. Les antécédents de maladie du SNC ne sont pas exclusifs si la maladie du SNC a été éliminée et documentée par une ponction lombaire négative et d'autres procédures nécessaires lors du dépistage.</p>		
<p>16. Syndrome de malabsorption ou autre maladie pouvant affecter l'absorption orale du traitement.</p>		
<p>17. Antécédents de pancréatite aiguë dans l'année suivant l'étude ou antécédents de pancréatite chronique</p>		
<p>18. Maladie cardiovasculaire cliniquement significative, incontrôlée ou active, notamment, mais sans s'y limiter:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Antécédents récents (<1 an) d'infarctus du myocarde (IM), d'angor instable, de maladie coronarienne, d'accident cérébrovasculaire ou d'accident ischémique transitoire (AIT) b. Insuffisance cardiaque congestive (New York Heart Association [NYHA] Classe III ou IV) dans les 6 mois précédant le recrutement, ou fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) inférieure à 30% dans les 6 mois précédant la visite de dépistage c. Antécédents d'arythmie cliniquement significative (déterminée par le l'investigateur) d. Intervalle QT (QTcF) à fréquence corrigée prolongée sur l'ECG de dépistage > 450 msec pour les hommes et > 470 msec pour les femmes.² 		
<p>19. Maladie intercurrente non contrôlée, y compris, mais sans s'y limiter, les suivantes: infection continue ou active, trouble épileptique incontrôlé, circonstances psychiatriques ou sociales qui limiteraient le respect des exigences de l'étude ou maladie qui, de l'avis de l'enquêteur, compromettrait la sécurité du sujet ou interférer avec l'évaluation de la sécurité du médicament à l'étude.</p>		

20. Sujets éligibles à un traitement potentiellement curatif disponible, y compris la greffe de cellules souches hématopoïétiques		
21. Greffe de cellules souches autologues ou allogéniques ≤3 mois avant le dépistage; tout signe de maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) ou de GVHD nécessitant un traitement immunosuppresseur ≤ 28 jours avant la première visite d'administration du K0706		
22. Une autre tumeur maligne primaire au cours des 3 dernières années ou plus tôt (sauf pour le cancer de la peau non mélanique correctement traité ou le cancer du col de l'utérus in situ).		
23. Toute contre-indication au prélèvement répété d'échantillons de moelle osseuse.		
24. Prior exposure to K0706 therapy.		