

Étude de Phase Ib/II en ouvert visant à évaluer la sécurité et l'efficacité de KRT-232 en monothérapie chez des patients atteints d'un carcinome à cellules de Merkel (CCM) exprimant p53 de type sauvage (p53WT) sans réponse à une immunothérapie par anti-PD-1 ou anti-PD-L1, ou en association avec l'avélumab chez des patients atteints de CCM naïfs de traitement par anti-PD-1 ou anti-PD-L1

Investigateur principal : Celeste LEBBE

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03787602>

Population cible : CCM métastatique avec statut p53 connu, en 1^{er} ligne ou après échec antiPD1/PDL1.

Traitement à l'étude :

-Cohorte 1 : KRT-232 (inhibiteur de MDM2) après échec d'antiPD1/PDL1

-Cohorte 2 : KRT-232 (inhibiteur de MDM2) + Avelumab (antiPDL1) pour les patients naïfs de traitement

Schéma de traitement :

-Cohorte 1-bras 1b : KRT-232 (inhibiteur de MDM2) 240mg 1 fois/jour pendant 5 jours et 23 jours off -cycle de 28 jours

-Cohorte 1-bras 2b : KRT-232 (inhibiteur de MDM2) 180mg 1 fois/jour pendant 5 jours et 23 jours off -cycle de 28 jours

-Cohorte 1-bras3 : KRT-232 (inhibiteur de MDM2) 120mg 1 fois/jour pendant 7 jours et 14 jours off -cycle de 28 jours

-Cohorte 2 : KRT-232 (inhibiteur de MDM2) 120mg 1 fois/jour pendant 5 jours et 23 jours off -cycle de 28 jours + Avelumab 800mg toutes les 2 semaines

Rythme des visites :

-Cohorte 1-bras 1b et Cohorte 1-bras 2b : 1 cycle = 28 jours

1^{er} cycle : J1, J2, J5, J6, J8, J15, J22

2^e cycle : J1, J6, J8, J15, J22

3^e cycle : J1, J8, J15, J22

Puis tous les J1 des cycles suivant

-Cohorte 1, bras3 : 1 cycle = 21 jours

1^{er} cycle : J1, J2, J7, J8, J15

2^e cycle : J1, J8, J15

3^e cycle : J1, J8, J15

Puis tous les J1 des cycles suivants

-Cohorte 2: 1 cycle = 28 jours

1^{er} cycle : J1, J2, J5, J6, J8, J15, J22

2^e cycle : J1, J6, J8, J15, J22

3^e cycle : J1, J8, J15, J22

Puis tous les J1 des cycles suivants

Critères d'inclusion	O	N
1- Pour la Cohorte 1, les patients doivent ne pas avoir répondu à un traitement par au moins un inhibiteur anti-PD-1 ou anti-PD-L1 contre le CCM métastatique.		
2- Pour la Cohorte 2, les patients doivent être naïfs de traitement par anti-PD-1 ou anti-PD-L1 contre le CCM métastatique.		
3- Adultes ≥ 18 ans.		

4- Indice de performance ECOG de 0 à 1.		
5- CCM confirmé par examen histologique. La maladie doit être mesurable, avec au moins 1 lésion mesurable selon les critères RECIST, version 1.1 (Eisenhauer 2009, Annexe 3).		
6- CCM exprimant p53WT sur base d'un test reconnu par les CLIA ou par la FDA.		
7- Un échantillon de tissu tumoral frais ou prélevé antérieurement (archivé) doit être soumis aux fins de recherche sur les biomarqueurs. Les échantillons de tissu archivé doivent avoir été prélevés par biopsie effectuée ≤ 2 ans avant la date de la signature du formulaire de consentement éclairé propre à cette étude.		
<p>8- Fonctions hématologique, hépatique et rénale suffisantes dans les 14 jours précédant la première administration de KRT-232 :</p> <p>a. Fonction hématologique : ANC ≥ 1,0 × 10⁹/l en l'absence de facteurs de croissance au cours des 7 derniers jours ; numération des plaquettes ≥ 100 × 10⁹/l</p> <p>b. Fonction hépatique : bilirubine totale ≤ 2,0 fois la limite supérieure de la normale (LSN), sauf en cas de syndrome de Gilbert ; aspartate transaminase/transaminase glutamooxaloacétique sérique (ASAT/SGOT) et alanine transaminase/transaminase glutamique pyruvique sérique (ALAT/SGPT) ≤ 2,5 LSN.</p> <p>c. Fonction rénale : clairance de la créatinine estimée ≥ 30 ml/min selon l'équation de Cockcroft-Gault :</p> $eCl_{Cr} = \frac{(140 - \hat{Age}) \times \overset{A}{Masse\ corporelle}(en\ kilogrammes) \times [0,85\ si\ Femme]}{72 \times \overset{A}{Créatinine\ sérique}\ (en\ mg/dl)}$		
9- Les femmes aptes à procréer et les hommes avec une partenaire apte à procréer devront obligatoirement utiliser une méthode de contraception efficace pendant l'étude. En outre, les hommes devront continuer à utiliser une méthode de contraception pendant 3 mois après la dernière administration du médicament à l'étude, et les femmes devront continuer à utiliser une méthode de contraception pendant 1 mois et 1 semaine après la dernière administration du médicament à l'étude. Une méthode de contraception efficace pour les hommes est l'utilisation de préservatifs. Les méthodes de contraception efficaces pour les femmes comprennent les suivantes : (a) contraceptif hormonal combiné à base d'œstrogène et de progestérone (oral, intra-vaginal, transdermique) ; (b) dispositif intra-utérin associé à une méthode barrière ; (c) système intra-utérin hormonal associé à une méthode barrière ; (d) obturation ou ligature bilatérale des trompes ; (e) partenaire vasectomisé ; et (f) abstinence sexuelle lorsque c'est le style de vie préféré et habituel de la patiente. L'abstinence périodique (p. ex., méthodes du calendrier, de l'ovulation, symptothermique, post-ovulation) et le coït interrompu ne sont pas		

des méthodes de contraception acceptables.		
--	--	--

Critères d'exclusion	O	N
1- Pour la Cohorte 2, les patients ne doivent pas avoir reçu une greffe de cellules souches et ne doivent pas présenter de maladie auto-immune, de pathologies nécessitant une immunosuppression systémique ou une infection active au VHB ou au VHC.		
2- Traitement anticancéreux concomitant tel que chimiothérapie, traitement de réduction tumorale, immunothérapie ou traitement par cytokines dans les 28 jours ou les 5 demi-vies environ précédant la première administration de KRT-232, l'échéance la plus courte prévalant.		
3- Radiothérapie dans les 2 semaines précédant la première administration de KRT-232.		
4- Toxicité due à une radiothérapie antérieure qui n'est pas revenue au Grade 0 ou au Grade 1 selon les Critères communs de terminologie pour les effets indésirables du National Cancer Institute (NCI-CTCAE) (à l'exception d'une alopecie de Grade 2) .		
5- Participation à une autre étude clinique interventionnelle dans les 4 semaines précédant la première administration de KRT-232 (la participation à des études observationnelles est autorisée).		
6- Patients antérieurement traités par des antagonistes de MDM2 ou des thérapies ciblant p53.		
7- Femmes enceintes ou qui allaitent.		
8- Antécédents de transplantation d'organe majeur.		
9- Patients présentant des métastases du système nerveux central (SNC) documentées et jamais traitées.		
10- Maladie intercurrente non contrôlée comprenant, entre autres, hépatite A aiguë ; 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 ; maladie psychiatrique/difficultés sociales susceptibles de compromettre le respect des critères de l'étude.		

<p>11- Patients présentant une infection bactérienne, fongique, parasitaire ou virale cliniquement significative qui nécessite un traitement. Le processus de sélection/d'inclusion des patients présentant des infections bactériennes aiguës nécessitant le recours à des antibiotiques doit être retardé jusqu'à ce que le cycle d'antibiothérapie soit terminé.</p>		
<p>12- Autre malignité au cours des 3 dernières années, autre qu'une leucémie lymphoïde chronique (LLC), un carcinome cutané basocellulaire ou épidermoïde ayant fait l'objet d'un traitement à visée curative, un carcinome in situ du col de l'utérus, un cancer de la prostate non métastatique circonscrit à l'organe ou traité avec un taux normal d'antigène spécifique de la prostate, un cancer du sein in situ après résection chirurgicale complète, ou un carcinome de la vessie à cellules transitionnelles superficielles. Pour être admissibles, les patients atteints de LLC ne doivent pas, de l'avis de l'investigateur, nécessiter ou recevoir actuellement un traitement de leur LLC pour être admissibles.</p>		
<p>13- Allongement de l'intervalle QTc de Grade 2 ou supérieur (> 480 millisecondes selon les critères NCI-CTCAE, version 5.0).</p>		