

Résumé du protocole



d'étude clinique

Le protocole d'une étude clinique est un document expliquant pourquoi et comment une étude sera réalisée.

Ivosidénib plus durvalumab et gemcitabine/cisplatine comme traitement de première intention chez des participants atteints d'un cholangiocarcinome localement avancé ou métastatique présentant une mutation d'IDH1

Titre scientifique complet : Etude en ouvert, multicentrique de phase 1b/2, d'induction de la sécurité d'emploi et d'expansion de dose, évaluant la sécurité, la tolérance et l'activité préliminaire de l'ivosidénib en association avec le durvalumab et la gemcitabine/cisplatine comme traitement de première intention chez des participants atteints de cholangiocarcinome localement avancé, non résécable ou métastatique présentant une mutation d'IDH1 (numéro de l'étude dans l'UE : 2024-514261-19-00)

1 Pourquoi cette étude est-elle

Cette étude est réalisée pour tester un médicament appelé ivosidénib, en association avec le durvalumab et la gemcitabine/le cisplatine, chez des participants atteints d'un type de cancer grave des voies biliaires (appelé cholangiocarcinome) non opérable. Les voies biliaires sont de tout petits tubes transportant la bile depuis le foie vers l'intestin. La bile aide à digérer les graisses contenues dans les aliments. Dans plusieurs types de cancers, comme le cholangiocarcinome, on retrouve une protéine dénommée isocitrate déhydrogénase 1 (IDH1) sous une forme anormale (mutée) dans les cellules tumorales, en raison de modifications génétiques appelées mutations. Cela entraîne une surproduction de 2-hydroxyglutarate (2-HG), une substance normalement présente dans les cellules à de faibles concentrations. Une concentration excessive de 2-HG empêche le fonctionnement normal des cellules et peut les transformer en cellules tumorales.

L'ivosidénib est un médicament qui bloque l'activité des protéines IDH1 anormales, ce qui fait redescendre le taux de 2-HG dans les cellules tumorales à un niveau normal.

Les chercheurs pensent que l'association de l'ivosidénib avec d'autres traitements approuvés, appelés durvalumab et gemcitabine/cisplatine, pourrait aider à mieux traiter ces cancers et à améliorer la vie des personnes qui en sont atteintes.

2 Que recherchons-nous

Quel est l'objectif principal de l'étude ?

Les objectifs principaux de cette étude sont les suivants :

Partie 1 :

- Examiner la sécurité d'emploi et la tolérabilité de l'ivosidénib en association avec le durvalumab et la gemcitabine/le cisplatine, et trouver la meilleure dose (la dose recommandée) pour cette association.

Partie 2 :

- Déterminer l'efficacité de l'ivosidénib en association avec le durvalumab et la gemcitabine/le cisplatine dans le traitement de la tumeur.

Quels sont les critères d'évaluation principaux de l'étude ?

Un critère d'évaluation correspond à la mesure utilisée pour déterminer si un objectif de l'étude est atteint ou non. Les principaux critères d'évaluation de cette étude sont les suivants :

Partie 1 :

- Le nombre et le type de toxicités limitant la dose (TLD) pendant les 21 premiers jours de traitement. Une TLD est un effet secondaire suffisamment grave pour justifier l'arrêt du traitement par le ou les produits à l'étude. Les effets secondaires sont des événements médicaux indésirables qui, de l'avis des médecins, peuvent être dus au(x) traitement(s) à l'étude.
- Le nombre d'événements médicaux indésirables qui se produisent pendant la partie 1, et leur gravité.
- Les changements de dose et de schéma posologique des produits à l'étude, en contrôlant la fréquence à laquelle la dose doit être réduite, retardée, suspendue ou arrêtée complètement.

Partie 2 :

- Le pourcentage de patients dont la tumeur diminue ou disparaît après le traitement, ce que l'on appelle la réponse objective (RO).

3

Qu'en est-il des autres objectifs de l'étude ?

Quels sont les autres objectifs de cette étude ?

Les autres objectifs de cette étude sont les suivants :

- Comprendre comment l'organisme assimile (absorbe, distribue et élimine) l'ivosidénib lorsqu'il est administré en association avec le durvalumab et la gemcitabine/le cisplatine. Les scientifiques appellent cela la pharmacocinétique (PK).
- Étudier l'effet de l'ivosidénib en association avec le durvalumab et la gemcitabine/le cisplatine sur l'organisme, ce que l'on appelle la pharmacodynamique (PD).
- Étudier la façon dont le système immunitaire (le système de défense) de l'organisme réagit au durvalumab.
- Examiner la sécurité d'emploi et la tolérabilité de la dose recommandée d'ivosidénib (dose choisie dans la partie 1) en association avec le durvalumab et la gemcitabine/le cisplatine dans la partie 2.

Quels sont les autres critères d'évaluation de l'étude ?

Les autres critères d'évaluation de l'étude sont les suivants :

- Évaluations de la PK, notamment des taux d'ivosidénib dans le sang à différents moments,

du taux le plus élevé d'ivosidénib dans le sang et du temps écoulé pour atteindre ce taux, et de la mesure totale de l'ivosidénib dans le sang sur une certaine période.

- Évaluation de la PD, notamment la mesure du taux de 2-HG dans le sang des participants à différents moments.
- Concentration d'une protéine (anticorps) produite par le système immunitaire contre le durvalumab.
- Nombre d'événements médicaux indésirables qui se produisent pendant la partie 2, et leur gravité.
- Variation de la taille de la tumeur, vitesse à laquelle la tumeur diminue ou disparaît, et durée pendant laquelle elle reste plus petite ou disparaît.
- Durée de vie des participants après le début du traitement et durée de vie sans aggravation de leur cancer.
- Modifications de la dose et du schéma posologique des produits à l'étude dans la partie 2, en contrôlant à quelle fréquence la dose doit être réduite, retardée, suspendue ou arrêtée complètement.

4

Qui participe à l'étude ?

Au total, environ 52 patients devraient participer à l'étude.

Pour participer, les participants doivent :

- Être des adultes âgés de 18 ans ou plus ;
- Présenter une mutation IDH1 documentée au niveau de leur tumeur ;
- Présenter un cholangiocarcinome qui s'est propagé dans des zones voisines (localement avancé) ou d'autres organes (métastatique) du corps et qui ne peut pas être retiré par chirurgie ;
- Présenter une fonction adéquate de la moelle osseuse (le tissu spongieux à l'intérieur des os où sont fabriquées les cellules sanguines), du foie et des reins.

5

Comment l'étude est-elle menée ?

L'étude est qualifiée d'étude « en ouvert ». Cela signifie que les médecins et les patients savent quel traitement est administré.

L'étude comporte deux parties. Dans la partie 1, un petit nombre de participants recevront de

l'ivosidénib en association avec du durvalumab et de la gemcitabine/du cisplatine afin d'évaluer la sécurité d'emploi et la tolérabilité de l'association, mais aussi de déterminer la dose recommandée d'ivosidénib lorsqu'elle est administrée en association. Cette partie est appelée la phase d'induction de la sécurité d'emploi.

Une fois la partie 1 terminée, la partie 2 de l'étude évaluera la dose recommandée d'ivosidénib déterminée dans la partie 1 en association avec le durvalumab et la gemcitabine/le cisplatine chez d'autres participants, afin de mieux comprendre la sécurité d'emploi et l'efficacité de l'association. Cette partie est appelée la phase d'extension.

6 Quels sont les traitements et tests utilisés dans le cadre de l'étude ?

Dans la partie 1, les participants prendront des comprimés d'ivosidénib par voie orale une fois par jour, à une dose de 500 mg ou de 250 mg. Les participants recevront également 1 500 mg de durvalumab toutes les trois semaines et de la gemcitabine (1 000 mg/m²)/du cisplatine (25 mg/m²) le Jour 1 et le Jour 8 par perfusion intraveineuse. Les produits seront pris pendant des périodes appelées « cycles ». Les 8 premiers cycles dureront 21 jours. À partir du cycle 9, les participants prendront l'ivosidénib une fois par jour et le durvalumab sera administré une fois toutes les quatre semaines pendant un cycle de 28 jours. Ces cycles seront répétés tant que le cancer ne progresse pas et que le participant ne présente pas d'effets secondaires trop graves. Le participant pourra également décider d'arrêter le traitement à tout moment.

Dans la partie 2, les participants prendront l'ivosidénib à une dose recommandée sous forme de comprimés par voie orale. Les participants recevront également du durvalumab et de la gemcitabine/du cisplatine par perfusion intraveineuse, comme dans la partie 1.

7 Quels sont les bénéfices et risques possibles ?

La maladie du participant pourra ou non s'améliorer avec le traitement à l'étude. Les participants feront l'objet d'un suivi médical étroit.

Les résultats de cette étude aideront les chercheurs à en apprendre davantage sur les produits à l'étude. Des études comme celle-ci pourraient permettre de développer de meilleurs traitements pour les

personnes atteintes d'affections semblables à l'avenir.

Les chercheurs ont conçu l'étude de manière à ce qu'elle soit sans danger et présente des risques ou des désagréments minimes pour les participants. L'étude comporte des règles de sécurité strictes et des bilans de santé réguliers. Comme c'est le cas pour tous les médicaments, l'ivosidénib administré en association avec le durvalumab et la gemcitabine/le cisplatine peut provoquer des effets secondaires. Toutes les précautions seront prises pour éviter et traiter les effets secondaires, le cas échéant.

Les médecins investigateurs indiqueront aux participants les risques et effets secondaires connus et possibles de l'ivosidénib, du durvalumab, de la gemcitabine et du cisplatine.

Avant l'inclusion dans l'étude, les participants recevront un document de consentement éclairé. Ils auront l'occasion de poser des questions à leur prestataire de soins de santé et d'aborder avec lui tout point susceptible de les préoccuper. Le document de consentement éclairé contiendra des informations détaillées sur les bénéfices, les risques et les effets secondaires. Il s'agit d'un document qui fournit aux personnes les informations dont elles ont besoin pour décider si elles souhaitent participer à l'étude.