

1. RÉSUMÉ DU PROTOCOLE

1.1. Résumé

Nom du promoteur : Institut de recherches internationales Servier (I.R.I.S.)	
Nom du produit à l'étude : Ivosidénib (AG-120/S95031)	
Titre complet : Étude de phase 3, multicentrique, en ouvert, randomisée, non comparative, à deux bras, portant sur l'ivosidénib (IVO) en monothérapie et l'azacitidine (AZA) en monothérapie chez des patients adultes atteints de syndromes myélodysplasiques (SMD) naïfs d'agents hypométhylants (HMA) et présentant une mutation de l'isocitrate-déshydrogénase-1 (IDH1) Numéro du protocole : S095031-178 Titre abrégé de l'étude : Ivosidénib (IVO) en monothérapie et azacitidine (AZA) en monothérapie chez des patients atteints de syndromes myélodysplasiques (SMD) naïfs d'AHM avec mutation de l'IDH1 Titre de l'étude destiné au public : Étude de phase 3, multicentrique, en ouvert, randomisée, non comparative, à deux bras, portant sur l'ivosidénib (IVO) en monothérapie et l'azacitidine (AZA) en monothérapie chez des patients adultes atteints de syndromes myélodysplasiques (SMD) naïfs d'AHM avec mutation de l'IDH1 (étude PyramIDH)	
Coordonnateur international : Marie Sebert, MD, PhD Guillermo Garcia-Manero, MD Coordonnateurs et investigateurs nationaux : répertoriés dans un document distinct	
Délais : Date de début de l'étude (date prévue à laquelle l'étude clinique sera ouverte au recrutement des participants) : décembre 2024 Date d'achèvement de l'étude (date prévue de la dernière visite du dernier participant) : juin 2028	
Justification : L'étude AG120-C-001 a fourni des preuves d'une efficacité cliniquement significative de l'IVO chez des participants atteints de SMD en rechute/réfractaires présentant une mutation de l'IDH1, ce qui a conduit à l'approbation par la Food and Drug Administration (FDA) d'une Nouvelle demande d'autorisation complémentaire pour l'IVO pour le traitement de patients adultes atteints d'un SMD avec mutation de l'IDH1 en rechute/réfractaire. Les données de l'étude IDIOME suggèrent que l'IVO en monothérapie pourrait produire des taux de réponse cliniquement significatifs dans le contexte d'un traitement de première ligne du SMD avec mutation de l'IDH1. Cet essai pivot randomisé à deux bras évaluera l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'IVO en monothérapie chez des participants atteints de SMD avec mutation de l'IDH1 naïfs d'AHM.	
Objectifs et critères d'évaluation : Des paramètres seront appliqués à la population CCI en utilisant la stratégie de politique de traitement pour la prise en charge des événements intercurrents. L'analyse utilisant la stratégie composite concernant la prise en charge des événements intercurrents pourrait également être appliquée comme analyse supplémentaire pour le critère d'évaluation principal et d'autres critères d'évaluation secondaires clés.	
Objectifs	Critères d'évaluation
Principaux :	
Évaluer l'efficacité de l'IVO en monothérapie chez des participants atteints de SMD avec une mutation de l'IDH1 naïfs d'AHM	Rémission complète (RC) + rémission partielle (RP) au plus tard à CCI selon les critères de l'International Working Group (IWG) 2006

Nom du promoteur : Institut de recherches internationales Servier (I.R.I.S.)	
Nom du produit à l'étude : Ivosidenib (AG-120/S95031)	
Autres caractéristiques du paramètre : Paramètre principal <u>Population :</u> CCI <u>Traitement d'intérêt :</u> Monothérapie d'IVO et monothérapie d'AZA <u>Résumé au niveau de la population :</u> Taux de RC + RP <u>Stratégie de traitement des événements intercurrents :</u> Une stratégie composite sera appliquée aux événements intercurrents d'administration d'un traitement anticancéreux alternatif/ultérieur. Aux fins de l'évaluation de la réponse, la greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) et les traitements de conditionnement associés à une greffe ne seront pas considérés comme des traitements anticancéreux alternatifs/ultérieurs. En règle générale, la stratégie de la politique de traitement sera appliquée aux autres événements intercurrents.	
Secondaire principal :	
Évaluer l'efficacité de l'IVO en monothérapie chez des participants atteints de SMD avec une mutation de l'IDH1 naïfs d'AHM	Durée de la RC + RP (DRCRP) chez les participants ayant obtenu une RC + RP selon les critères 2006 de l'IWG.
	Délai jusqu'à la RC + RP (DJRCRP) chez les participants ayant obtenu une RC + RP selon les critères 2006 de l'IWG.
	Taux d'indépendance transfusionnelle (IT)
	Taux de transformation de la leucémie myéloïde aiguë (LMA)
	Possibilité de faire l'objet d'une GCSH
Autre critère secondaire :	
Conception globale : Il s'agit d'une étude internationale de phase 3, multicentrique, en ouvert, randomisée (CC), à deux bras, non comparative, visant à évaluer l'efficacité, la sécurité d'emploi, la tolérance et la pharmacocinétique/pharmacodynamique de l'IVO en monothérapie et de l'AZA en monothérapie chez des adultes atteints de SMD avec une mutation de l'IDH1 naïfs d'AHM. Environ 48 participants seront randomisés (CC) pour recevoir une monothérapie par IVO ou une monothérapie par AZA. Les participants seront stratifiés par SMD à risque plus élevé (SMD-HR) et SMD à risque plus faible (SMD-FR) après la randomisation de manière à assurer une représentation égale dans chaque bras. Le groupe SMD-HR inclura des participants présentant un score IPSS-M (Système international de notation pronostique - moléculaire) de risque modérément élevé, élevé et très élevé. Le groupe SMD-FR inclura des participants présentant un score IPSS-M de risque faible et modéré. Plusieurs aspects essentiels de la conception de l'étude sont résumés ci-dessous : Modèle d'intervention : Groupe parallèle Témoin : Non contrôlé Méthode d'attribution de l'intervention : Randomisation et stratification par risque IPSS-M Type d'étude : Non comparative, à deux bras Type de population : Participants adultes atteints de SMD avec une mutation de l'IDH1R132 Âge de la population : Âge ≥ 18 ans ou âge légal du consentement Portée géographique : Multi-centrique et multirégionale	

Nom du promoteur : Institut de recherches internationales Servier (I.R.I.S.)
Nom du produit à l'étude : Ivosidénib (AG-120/S95031)
Diagnostic et principaux critères d'inclusion : La population de l'étude comprend des participants âgés de ≥ 18 ans (ou ayant l'âge légal du consentement défini par les réglementations locales) atteints de SMD avec une mutation de l'IDH1 naïfs d'AHM. Les principaux critères d'inclusion pour l'éligibilité sont les suivants : - Diagnostic de SMD avec une mutation de l'IDH1 R132 naïfs d'AHM défini selon les critères de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) (5^e édition) : • Un SMD modéré à risque élevé, élevé et très élevé selon le score IPSS-M sera éligible, indépendamment des numérations sanguines et avec des numérations blastiques comprises entre 0 et 19 %. • Le SMD à risque faible et modéré selon le score IPSS-M doit : ○ présenter des cytopénies liées au SMD, définies comme : < 100 plaquettes/μL, ou une numération absolue des neutrophiles (NAN) $< 1\,000/\text{mm}^3$ ou un taux d'Hgb < 10 g/dl ET ○ avoir un nombre de blastes compris entre 5 et 19 % ET ○ être éligible à un traitement par AHM (les participants à très faible risque doivent être exclus) - Mutation de l'IDH1 R132 C/G/H/L/S confirmée au niveau local ou central
Masquage : il s'agit d'une étude en ouvert, dans laquelle tous les rôles connaissent l'affectation au groupe.
Nombre de participants : Nombre randomisé : Environ 48 participants (■ dans le bras IVO en monothérapie et ■ dans le bras AZA en monothérapie)
Groupes d'intervention : L'ivosidénib sera fourni sous forme de comprimés de 250 mg à administrer par voie orale à une dose de 500 mg 1x/j. Les participants affectés au bras AZA en monothérapie recevront l'AZA 75 mg/m ² /jour SC ou IV pendant 1 semaine toutes les 4 semaines jusqu'à la fin de l'étude, sauf s'ils sont retirés du traitement. Un traitement complet de 7 jours par AZA est nécessaire, mais selon la pratique de l'établissement, un schéma posologique de 5 jours par jour, suivi d'aucune dose reçue le weekend, et 2 doses quotidiennes administrées à nouveau au début de la semaine suivante, sont autorisées.
Durée de l'étude et du traitement pour les participants : <u>Période de traitement actif</u> : La durée de traitement moyenne estimée est de 3 à 4 ans. <u>Période de suivi de la SSE</u> : Les participants entreront dans la période de suivi de la SSE s'ils n'ont présenté aucune progression de la maladie, s'ils ont arrêté l'IVO ou l'azacitidine et s'ils sont en vie à la visite de fin de traitement (FDT)/suivi de la sécurité d'emploi (comme les participants qui subissent une greffe de cellules souches). Les participants feront l'objet d'une ponction de moelle osseuse avec une évaluation correspondante des analyses hématologiques, et des évaluations de la maladie conformément au calendrier de soins standard selon l'IWG 2006, jusqu'à la progression documentée de la maladie ou la rechute, le décès, le retrait du consentement ou la fin de l'étude/l'arrêt de l'étude, selon la première éventualité. <u>Période de suivi de la SG</u> : Une fois qu'un participant aura présenté une progression de la maladie ou à la fin de la période de suivi de la SSE, il sera contacté toutes les 12 semaines (± 14 jours) par la suite pour l'évaluation du statut de survie (SG), les événements indésirables graves (EIG) considérés liés à l'étude et des traitements anticancéreux jusqu'au décès, le retrait du consentement, le participant soit perdu de vue pour le suivi ou jusqu'à la fin de l'étude/l'arrêt de l'étude, selon la première éventualité. Cela peut se faire distance à l'aide de diverses technologies de télécommunication.
Comité d'éthique indépendant : Un comité de suivi des données est prévu pour superviser la conduite de l'étude et assurer la sécurité des participants.

Nom du promoteur :

Institut de recherches internationales Servier (I.R.I.S.)

Nom du produit à l'étude :

Ivosidénib (AG-120/S95031)

Considérations éthiques :

Cette étude sera menée conformément au protocole, aux principes éthiques consensuels issus des directives internationales, dont notamment la Déclaration d'Helsinki de 1964, telle que révisée à Fortaleza en 2013 et les directives éthiques internationales du Conseil des organisations internationales des sciences médicales (CIOMS), les directives BPC de l'ICH, ainsi que les lois et réglementations applicables.

Il n'existe pas de thérapies ciblées spécifiques à la mutation IDH1 pour les patients atteints de SMD naïfs d'AHM.

Cette population spécifique présente un risque élevé d'évolution vers la LMA, d'où l'importance des besoins médicaux non satisfaits. Le traitement par ivosidénib des patients atteints de SMD conformément aux essais AG120-C-001 et IDIOME conduit à un taux élevé de RC+RP **CCI**

CCI, et à une réponse durable **CCI**

CCI. Des taux de réponse similaires et cliniquement significatifs sont attendus pour chaque sujet ou groupe de patients de cet essai. La réponse et le bénéfice peuvent varier en fonction du bras de traitement.

Les risques identifiés associés à l'ivosidénib comprennent l'allongement de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme et le syndrome de différenciation. Les risques sont considérés comme faibles et gérables sur la base des effets indésirables rapportés dans la population des SMD et du profil de sécurité établi pour l'ivosidénib. Ainsi, l'ivosidénib peut apporter aux patients un bénéfice clinique significatif et des toxicités gérables. Les risques identifiés associés à l'azacitidine comprennent la myélosuppression (anémie, neutropénie et thrombocytopénie), la toxicité rénale et hépatique, le syndrome de lyse tumorale, la toxicité embry-fœtale, qui sont gérables avec l'étiquetage actuel. Les données de sécurité d'emploi et d'efficacité résumées dans l'étude IDIOME sont comparables à celles rapportées dans l'étude clinique AG120-C-001 qui soutient un rapport bénéfice/risque favorable pour le traitement par ivosidénib chez les patients atteints de SMD naïfs d'AHM. Les risques liés aux procédures du protocole sont gérables et comprennent les risques liés à la prise de sang, à la reproduction et à la ponction de moelle osseuse.