

## Introduction

Le traitement des leucémies aiguës myéloïdes (LAM) n'a cessé de s'améliorer notamment par l'optimisation des protocoles intensifs, mais aussi par l'apport de thérapies ciblées (anti-FLT3, IDH1/IDH2), de l'immunothérapie et de nouvelles classes de drogues comme les agents déméthylants et inhibiteurs de BCL-2 en particulier. Malgré tous ces progrès, le pronostic reste néanmoins très péjoratif.

Inhibiteur « first in class » de l'Aldéhyde Déshydrogénase de type 1 (ALDH1), ABD-3001, le produit d'investigation de l'étude ODYSSEY, est la forme pharmacologique du DIMATE.

En inhibant l'activité ALDH1, ABD-3001 induit une accumulation d'aldéhydes apoptogéniques entraînant une perturbation du système de régulation redox jusqu'à la mort de la cellule. ABD-3001 a démontré ainsi une activité sur plusieurs lignées leucémiques ainsi que des échantillons issus de leucémie (Venton et al., figure 1).

## Objectifs

Evaluer la sécurité, la tolérance, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie d'ABD-3001 et l'effet d'une perfusion intraveineuse unique puis répétée d'ABD-3001 sur un cycle de traitement d'un mois sur des patients leucémiques.

## Méthodes

ODYSSEY est un essai prospectif multicentrique, non randomisé (NCT05601726) destiné à évaluer la sécurité et la tolérance d'ABD-3001 chez les patients atteints de LAM ou de SMD à haut risque réfractaire ou en rechute sans alternative thérapeutique. L'essai comporte deux parties :

Une première partie de doses uniques ascendantes en 3+3 (Single Ascending Dose) comportant 6 paliers, permettant de déterminer la dose unique maximale utilisable,

Une seconde partie consistant en une escalade de doses multiples (Multiple Ascending Dose) en utilisant des régimes basés sur les résultats de pharmacocinétique et de pharmacodynamie, sur un ou plusieurs cycles de traitement de 28 jours.

L'objectif principal de cette étude FIH est d'estimer la dose maximale tolérée (DMT) d'ABD-3001 et de recommander la dose pour la phase 2 (RP2D).

Les objectifs secondaires sont d'évaluer le profil global de sécurité et de tolérance de l'ABD-3001, d'évaluer les paramètres pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et les biomarqueurs d'activité hématologiques de l'ABD-3001.

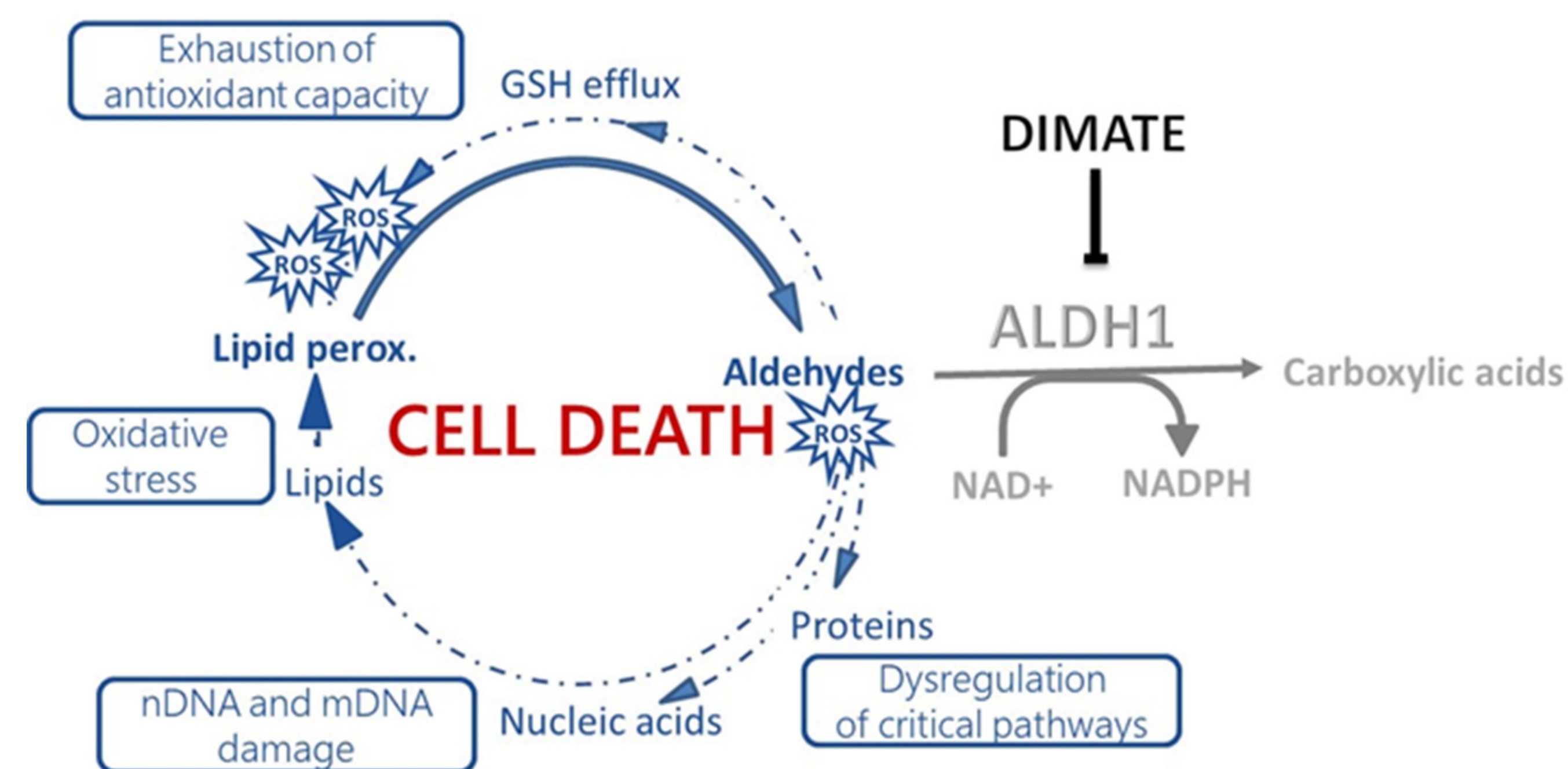


Figure 1: Mécanisme d'action du DIMATE, la molécule active d'ABD-3001

## Résultats

Quinze patients ont reçu une dose d'ABD-3001 au cours de cinq cohortes (18, 54, 135, 270, 405 mg/m<sup>2</sup>). Tous les patients ayant participé à l'étude ont pu être évalués. La démographie et les caractéristiques des patients à l'inclusion sont comparables dans chaque cohorte au niveau de l'âge et des antécédents médicaux, comme démontré dans le Tableau 1.

Tableau 1: Caractéristique des patients à l'inclusion

	18 mg/m <sup>2</sup> N = 3	54 mg/m <sup>2</sup> N = 3	135 mg/m <sup>2</sup> N = 3	270 mg/m <sup>2</sup> N = 3	405 mg/m <sup>2</sup> N = 3	Total N = 15
Age (année)						
Moyenne (écart-type)	75.3 + 1.45	64 + 3.21	71 + 6.65	69.33 + 4.41	76 + 2.08	71.13 ± 7.41
Médiane (écart)	75 (78 – 73)	65 (69 – 58)	75 (80 – 58)	71 (76 – 61)	77 (79 – 72)	73 (80 – 58)
Sexe (N [%])						
Femelle	2 [67]	0 [0]	3 [100]	1 [33]	0 [0]	6 [40]
Mâle	1 [33]	3 [100]	0 [0]	2 [67]	3 [100]	9 [60]
ECOG PS (N [%])						
0	1 [33]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	1 [33]	2 [13]
1	2 [67]	3 [100]	3 [100]	2 [67]	2 [67]	12 [80]
2	0 [0]	0 [0]	0 [0]	1 [33]	0 [0]	1 [7]
AML (1 <sup>er</sup> diagnostic) (N [%])						
De novo	1 [33]	1 [33]	2 [67]	0 [0]	2 [67]	6 [40]
Secondaire	2 [67]	1 [33]	0 [0]	1 [33]	1 [33]	5 [33]
SMD	0 [0]	1 [33]	1 [33]	2 [67]	0 [0]	4 [27]
AML (N [%])						
SMD	0 [0]	0 [0]	1 [33]	1 [33]	0 [0]	2 [13]
AML	0 [0]	1 [33]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	1 [7]
Réfractaire	0 [0]	1 [33]	0 [0]	1 [33]	1 [33]	3 [20]
Rechute	3 [100]	1 [33]	2 [67]	1 [33]	2 [67]	9 [60]

## Sécurité et Tolérance

ABD-3001 a été bien toléré par les patients bien que ces derniers soient une population à risque.

- Aucune toxicité n'a entraîné l'arrêt prématuré de l'évaluation (Tableau 2).
- Seulement 20% des événements indésirables graves (EVI) sont liés au produit.
- Aucune toxicité limitant la dose n'a été observée.
- 67% (2/3) des EVI enregistrés sont des neutropénies fébriles et une réaction à l'infusion (Grade 1) a été enregistrée pour un patient.

Tableau 2: Résumé des EVI

(N [%])	18 mg/m <sup>2</sup> N = 3	54 mg/m <sup>2</sup> N = 3	135 mg/m <sup>2</sup> N = 3	270 mg/m <sup>2</sup> N = 3	405 mg/m <sup>2</sup> N = 3	Total N = 15
Patients ayant eu un événement indésirable (EVI)	3 [100]	2 [67]	2 [67]	2 [67]	3 [100]	12 [80]
EVI	1 [33]	0 [0]	1 [33]	0 [0]	2 [67]	4 [27]
Effets indésirables (EI)	1 [33]	0 [0]	1 [33]	0 [0]	3 [100]	5 [33]
Effets indésirables Grave (EIG)	1 [33]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	2 [67]	3 [20]
Toxicité limitant la dose	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]	0 [0]

## Conclusion

ABD-3001 a été bien toléré sans problème de sécurité.

Les concentrations de traitements ainsi que les dosages des marqueurs PD et PK sont corrélés avec les doses testées et démontre une activité biologique avérée surtout à partir de la dose 3 (135 mg/m<sup>2</sup>).

Une dernière dose en infusion unique (540 mg/m<sup>2</sup>) est en cours de réalisation.

Suite aux résultats plus qu'encourageant de sécurité, de PK et PD d'ABD-3001 ainsi qu'aux résultats non-cliniques indiquant que la toxicité d'ABD-3001 est observée en phase aiguë et non chronique, une seconde partie avec plusieurs cycles de traitements peut être envisagée de manière plus ambitieuse à des régimes de doses optimisés.

## Références

- Venton, G., Pérez-Alea, M., Baier, C. et al. Aldehyde dehydrogenases inhibition eradicates leukemia stem cells while sparing normal progenitors. Blood Cancer Journal 6, e469 (2016). <https://doi.org/10.1038/bcj.2016.78>

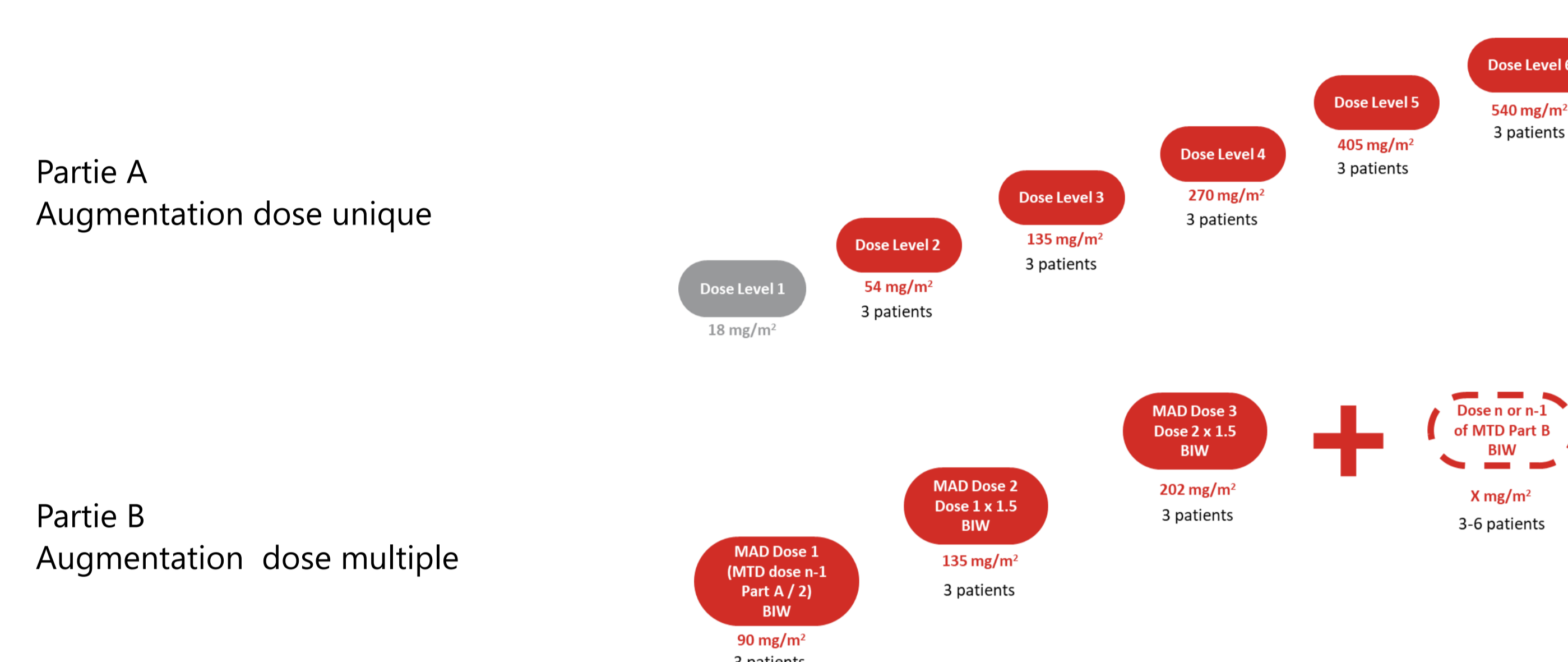


Figure 2: Plan d'augmentation des doses d'ODYSSEY

Une analyse plus fine a été réalisée sur les événements indésirables ayant une occurrence ≥ 15% chez les patients traités (Tableau 3)

Les événements indésirables les plus fréquents rapportés lors du traitement par ABD-3001 sont hématologiques, plus particulièrement avec l'observation de thrombopénie chez 5 patients (30%) mais aussi d'anémie (20%) et de neutropénie fébrile (20% des patients traités).

Une hypokaliémie est observée chez 3 patients (1 patient / cohorte à partir de la dose 135 mg/m<sup>2</sup>).

Tableau 3: EVI observées chez 15% ou plus des patients traités

Classe par système ou organe (N [%])	18 mg/m <sup>2</sup> N = 3	54 mg/m <sup>2</sup> N = 3	135 mg/m <sup>2</sup> N = 3	270 mg/m <sup>2</sup> N = 3	405 mg/m <sup>2</sup> N = 3	Total N = 15
Affections hématologiques et du système lymphatique	1 [33]	1 [33]	2 [67]	2 [67]	2 [67]	8 [50]
Thrombopénie	0 [0]	1 [33]	1 [33]	1 [33]	2 [67]	5 [30]
Anémie	0 [0]	0 [0]	0 [0]	1 [33]	2 [67]	3 [20]
Neutropénie fébrile	1 [33]	0 [0]	1 [33]	0 [0]	1 [33]	3 [20]
Troubles du métabolisme et de la nutrition	0 [0]	0 [0]	1 [33]	1 [33]	1 [33]	3 [20]
Hypokaliémie	0 [0]	0 [0]	1 [33]	1 [33]	1 [33]	3 [20]

## Pharmacodynamie et Pharmacocinétique

L'activité biologique du DIMATE peut être observée via l'inhibition de l'ALDH. Une inhibition a été observée entre 2 et 4 heures post infusion.

La phosphorylation de la protéine JNK peut être aussi interprété comme un marqueur de stress lié au mécanisme d'action du DIMATE dans les cellules leucémiques. A partir de la dose 3, une obtention de deux inductions de phosphorylation de JNK, un entre 15 minutes et 2 heures et un autre entre 2 et 20 heures semble indiquer l'activité biologique du composé à partir de cette dose.

Résumé des données préliminaires de pharmacocinétiques

- L'augmentation de l'exposition (C<sub>max</sub> et AUC<sub>0-72</sub>) est proportionnelle à la dose de 135 à 405 mg/m<sup>2</sup>.
- Le T<sub>max</sub> médiane augmente en fonction de la dose passant de 0.25 à 2 heures après l'infusion.
- Demi-vie de 15 heures après l'infusion observé aux deux dernières doses.

## Informations Supplémentaires

### Remerciements

Les auteurs voudraient remercier les unités de recherches, leurs centres et les patients pour leur participation dans le développement de cette nouvelle voie thérapeutique. Advanced BioDesign, le sponsor de l'étude ; le Centre d'Essais Préoces en Cancérologie de Marseille ; le Centre d'Investigation des thérapies en oncologie et hématologie de Lyon (CITHOL) et le Centre d'Investigation Clinique 1427 de Paris Saint-Louis ; la CRO en charge de cette étude (ICTA PM) ainsi que tous les sous-traitants participant à cette étude.

### Contact information

Cette étude est enregistré dans la base de données clinicaltrials.gov : NCT05601726

Pour toutes informations supplémentaires, veuillez contacter [odyssey@a-biodesign.com](mailto:odyssey@a-biodesign.com)

Cette présentation est la propriété intellectuelle des auteurs. Pour toutes diffusions, veuillez contacter [odyssey@a-biodesign.com](mailto:odyssey@a-biodesign.com)