

METHOGLU

Rechallenge dense en dose de méthotrexate à haute dose avec glucarpidase pour le lymphome primaire du système nerveux central en rechute

Phase : Précoce

Type d'essai : Académique / Institutionnel

Etat de l'essai : Ouvert

Objectif principal

L'apparition d'un schéma posologique limitant la toxicité (DLT) 25e jour après la première injection de méthotrexate défini comme l'un des événements suivants évalués comme liés ou potentiellement liés au méthotrexate :

- Toute toxicité de grade V (selon NCI-CTCAE v 5.0).
- Toxicité non hématologique de grade IV hors fatigue, alopecie, nausées, vomissements (selon NCI-CTCAE v 5.0).
- Créatinine > 3 X la valeur initiale (toxicité de grade III selon NCI-CTCAE v 5.0).
- Thrombopénie de grade IV, thrombopénie de grade III avec saignement, neutropénie de grade IV ou neutropénie de grade III avec fièvre, durant > 3 jours (selon NCI-CTCAE v 5.0).
- Retard d'administration du MTX > 36 heures en raison d'un éventuel effet indésirable.

Résumé / Schéma de l'étude

Essai de recherche de dose de phase I multicentrique ouvert, basé sur un schéma d'escalade 3+3.

La phase I suivra un schéma standard d'escalade de dose "3+3" avec un intervalle de temps réduit entre les injections de HD-MTX à une dose fixe de HD-MTX pour établir l'intervalle de temps minimum toléré.

L'HD-MTX (méthotrexate) est administré par voie intraveineuse à la dose de 3,5 g/m² (surface corporelle plafonnée à 2 m²) en 2 à 3 heures, suivi à H24 par la glucarpidase avec 3 intervalles différents d'administration de MTX : 8 jours, 6 jours et 5 jours.

Les traitements seront poursuivis pour un maximum de 6 injections jusqu'à progression de la maladie, toxicité inacceptable ou décision de l'investigateur/du patient.

Trois niveaux de dose pourraient être explorés sous réserve de restrictions de toxicité, la combinaison de doses pour chaque cohorte de trois sujets étant déterminée par la règle d'escalade 3+3.

Les trois niveaux de dose du calendrier seront : tous les 8 jours, tous les 6 jours et tous les 5 jours.

La dose initiale de HD-MTX sera d'une administration de HD-MTX tous les 8 jours pour 6 injections. La dose de MTX sera fixe et ne sera pas modifiée.

Aucun saut de dose ne sera autorisé.

Aucune escalade de dose intra-patient n'est autorisée.

La période d'évaluation des DLT commence avec la première dose de méthotrexate et se termine au début du 25ème jour après la première perfusion de MTX.

Critères d'inclusion

- 1 Rechute cérébrale d'un lymphome primaire du SNC (toutes lignées confondues).
- 2 Diagnostic pathologique de lymphome diffus à grandes cellules B (ou diagnostic cytologique dans le LCR ou le vitré) au moment du diagnostic initial (pas obligatoire au moment de la rechute actuelle).
- 3 Absence d'atteinte systémique confirmée par une tomodensitométrie du corps entier et/ou une TEP-FDG.
- 4 Âge ≥ 18 ans.
- 5 Chimiothérapie à base de HD-MTX en première ligne de traitement, avec réponse complète pendant au moins 6 mois après la fin de la première ligne de traitement.
- 6 Pas d'administration d'une autre thérapie anticancéreuse dans les 3 semaines précédant l'inclusion.
- 7 État de performance de Karnofsky (KPS) ≥ 50 .
- 8 Fonction hématologique, rénale et hépatique adéquate (paramètres de laboratoire adéquats dans les 21 jours) :
 1. Numération absolue des neutrophiles (ANC) $> 1000/\text{mm}^3$.
 2. Plaquettes $> 100\,000/\text{mm}^3$ indépendamment des transfusions.
 3. Alanine aminotransférase et aspartate aminotransférase $\leq 3 \times \text{LSN}$ et/ou bilirubine totale $\leq 1,5 \times \text{LSN}$, sauf en cas de maladie de Gilbert ou de Meulengracht.
 4. Débit de filtration glomérulaire estimé $\geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (MDRD)
- 9 Tous les effets indésirables (EI) non hématologiques liés au traitement antérieur ont complètement disparu ou se sont améliorés jusqu'au grade 1-2 (à l'exception de l'alopécie ou de la fatigue).
- 10 Consentement éclairé écrit, qui peut être signé par la personne de confiance ou des parents proches si l'état neurologique du patient ne lui permet pas de signer. Si le patient n'est pas en mesure de signer le consentement au départ, mais que son état neurologique s'améliore au cours du traitement, il lui sera demandé de donner son consentement éclairé écrit pour le "suivi".

Critères de non-inclusion

- 1 Sérologie VIH positive.
- 2 Infection virale active par le virus de l'hépatite B ou C.
- 3 Immunodéficience préexistante (receveur d'une greffe d'organe).
- 4 Insuffisance cardiaque congestive pertinente interférant avec l'hydratation.
- 5 Rechute isolée d'un lymphome non hodgkinien (LNH) systémique au niveau du SNC.
- 6 Grossesse ou allaitement. Une contraception efficace est obligatoire pour les patients (hommes et femmes en âge de procréer) tout au long de la participation à l'étude et pendant au moins 6 mois après la fin du MTX. Les hommes ne doivent pas faire de don de sperme pendant toute la durée de l'étude et pendant au moins 6 mois après la fin du MTX.
- 7 Troisième espace (c'est-à-dire épanchement pleural, ascite, œdème étendu).
- 8 Obésité (indice de masse corporelle $> 30 \text{ kg/m}^2$).
- 9 Toute autre tumeur maligne active, à l'exception du carcinome basocellulaire et du cancer non invasif du col de l'utérus.
- 10 Contre-indication absolue au MTX ou à la leucovorine.
- 11 Utilisation antérieure de carboxypeptidase en cas d'excrétion retardée du MTX et de dysfonctionnement rénal après HD-MTX.
- 12 Pas d'affiliation à la sécurité sociale.
- 13 Personnes sous protection juridique (tutelle ou curatelle) ou mesure de sûreté.
- 14 Participation à un autre essai clinique (Jardé 1 et 2) 1 mois avant ou pendant cette étude.

Calendrier prévisionnel

Lancement de l'étude : Septembre 2022
Fin estimée des inclusions : Janvier 2025
Nombre de patients à inclure : 18

Etablissement(s) participant(s)

> AP-HM - Centre Hospitalier Universitaire de la Timone

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Pr. Olivier CHINOT
Investigateur principal

Coordonnateur(s)

Dr. Caroline HOUILLIER
Hôpital Pitié-Salpêtrière - AP-HP

Promoteur(s)

Assistance Publique - Hôpitaux de Paris - AP-HP

Dernière mise à jour le 23 août 2023

[< PRÉCÉDENT](#)

[^](#)
RETOUR AUX RÉSULTATS

SUIVANT >