

OGILAR

Etude ouverte de phase II portant sur l'efficacité et la sécurité de l'ajout de l'azacitidine orale au traitement de rattrapage par gilteritinib chez les sujets âgés \geq 18 ans atteints de leucémie aiguë myéloïde FLT3 muté en rechute ou réfractaire

Phase : II

Type d'essai : Académique / Institutionnel

Etat de l'essai : Ouvert

Objectif principal

Caractériser l'activité clinique de l'azacitidine orale associée au gilteritinib par le taux de rémission complète composite (RCc) [définie par l'addition de la rémission complète (RC), de la rémission complète avec récupération hématologique incomplète (RCi) et de la rémission complète avec récupération plaquettaire incomplète (RCp)] comme la meilleure réponse au traitement au cours des 3 premiers mois de traitement.

Objectifs secondaires

Caractériser l'innocuité et la tolérance de l'association de l'azacitidine orale et du gilteritinib.

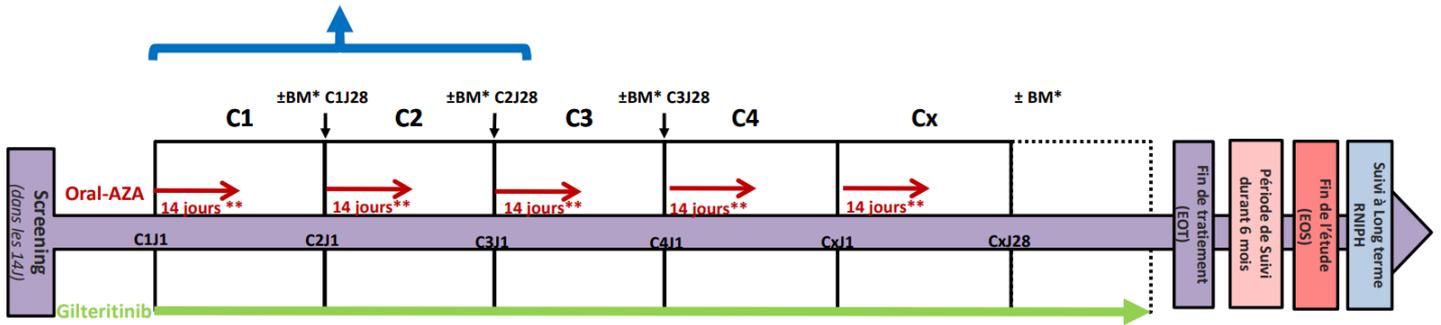
Taux de rémission complète (RC), taux de rémission complète avec récupération hématologique incomplète (RCi), taux de rémission complète avec récupération plaquettaire incomplète (RCp), taux de rémission complète avec récupération hématologique partielle (RCh), taux de rémission partielle (RP), taux d'absence de leucémie morphologique (MLFS), taux de maladie stable (SD), taux de RC/RCi/RCp/RCh/MLFS MRD négative (RC/RCi/RCp/RCh/MLFSMRD-) pendant les 6 premiers mois de traitement.

Taux de greffe de CSH (HSCT) per protocole, taux de HSCT en RCc, taux de chimérisme complet du donneur (>95%) au jour J+100 après HSCT, taux de patients recevant du gilteritinib au jour J+100 après HSCT.

Survie globale (OS), survie sans événement (EFS), survie sans rechute (RFS), incidence cumulée des rechutes (CIR) et mortalité sans rechute (NRM) après HSCT à 3, 6 et 12 mois.

Résumé / Schéma de l'étude

L'évaluation médullaire est obligatoire à 12 semaines ssi le patient n'a pas été préalablement identifié comme en RCc
Il s'agit de l'objectif primaire



Critères d'inclusion

- 1 Diagnostic confirmé de leucémie myéloïde aiguë (LAM) selon la classification 2016 de l'Organisation mondiale de la santé (OMS).
- 2 Présence de mutation(s) FLT3 à l'inclusion : en cas de FLT3-ITD, le rapport ITD/poids doit être $> 0,05$; en cas de FLT3-TKD, la mutation doit être en position D835 ou I836 avec un VAF $> 5\%$ par NGS.
- 3 Les sujets doivent être primairement réfractaires ou en rechute (R/R) à la chimiothérapie intensive de 1ère intention (TIC) pour la LMA. L'hydroxyurée est autorisée pour le contrôle des blastes leucémiques périphériques chez les patients atteints de leucocytose.
 1. Le réfractaire primaire est défini comme l'absence de RC ou d'IRC après au moins une cure d'ICT (y compris "7+3", à base de gemtuzumab ozogamycine (GO) et CPX-351, incluant ou non la midostaurine) ou deux cures (maximum 4) d'AZA. et vénétoclax.
 2. La rechute après une TIC de 1ère intention pour la LMA est définie comme la première rechute hématologique avec des blastes médullaires $> 5\%$ après une ligne de traitement pour la LMA comprenant au moins un traitement par TIC (une ligne de traitement pour la LMA peut inclure l'induction, la réinduction), consolidation, HSCT allogénique et entretien).
 3. La rechute après une chimiothérapie non intensive de 1ère intention pour la LMA est définie comme la première rechute hématologique avec des blastes médullaires $> 5\%$ après ou pendant le traitement par AZA vénétoclax, quel que soit le nombre de cycles.
- 4 Le traitement intensif de 1ère intention peut ou non inclure un traitement antérieur par tyrosine. inhibiteur de kinase (ITK) à l'exception du gilteritinib.
- 5 Patients n'ayant jamais reçu d'azacitidine par voie orale.
- 6 Âge ≥ 18 ans.
- 7 Fonction organique de base adéquate définie par les critères ci-dessous :
 1. Fonction rénale adéquate démontrée par une clairance de la créatinine ≥ 50 ml/min ; calculé par la formule de Cockcroft Gault ou mesuré par collecte d'urine sur 24 heures.
 2. Aspartate aminotransférase (AST) $\leq 2,5 \times$ LSN.
 3. Alanine aminotransférase (ALT) $\leq 2,5 \times$ LSN.
 4. Bilirubine $\leq 1,5 \times$ LSN.
 5. Fonction cardiaque adéquate avec FEVG $\geq 45\%$.
- 8 ECOG < 3 .
- 9 Absence de toute condition psychologique, familiale, sociologique ou géographique entravant potentiellement le respect du protocole d'étude et du calendrier de suivi.
- 10 Le patient est apte à l'administration orale du médicament à l'étude.
- 11 Un sujet féminin est éligible pour participer si elle n'est pas enceinte et qu'au moins une des conditions suivantes s'applique :
 1. Pas une femme en âge de procréer (WOCBP) telle que définie en post-ménopause (définie comme au moins 1

an sans règles) avant le dépistage, ou documentée comme chirurgicalement stérile (au moins 1 mois avant le dépistage).

2. WOCBP s'engage à suivre le traitement contraceptif dès le dépistage et à le poursuivre tout au long de la période d'étude, et pendant au moins 180 jours après l'administration finale du médicament à l'étude.

- 12 La patiente doit être affiliée à la sécurité sociale française (assurance maladie).
- 13 Consentement éclairé écrit signé pour l'étude.
- 14 La femme doit accepter de ne pas allaiter dès le dépistage et tout au long de la période d'étude, et pendant 60 jours après l'administration finale du médicament à l'étude.
- 15 Le sujet féminin ne doit pas donner d'ovules à partir du dépistage et tout au long de la période d'étude, et pendant 180 jours après l'administration finale du médicament à l'étude.
- 16 Un sujet masculin avec une ou plusieurs partenaires féminines en âge de procréer doit accepter d'utiliser la contraception dès le dépistage et continuer tout au long de la période d'étude, pendant au moins 120 jours après l'administration finale du médicament à l'étude.
- 17 Le sujet masculin ne doit pas donner de sperme à partir du dépistage et tout au long de la période d'étude et pendant 120 jours après l'administration finale du médicament à l'étude.

Critères de non-inclusion

- 1 Sujets présentant l'un des diagnostics actuels ou antérieurs suivants :
 1. LMA secondaire à un syndrome myéloprolifératif antérieur (MPN).
 2. Leucémie promyélocytaire aiguë (LPA) et LAM du facteur de liaison centrale (CBF).
 3. Syndromes de fragilité de l'ADN ou d'insuffisance médullaire (BM).
 4. Tumeur à cellules dendritiques plasmacytoïdes blastiques.
 5. Leucémie lymphoblastique aiguë incluant lignée ambiguë.
- 2 Patients ≥ 3ème ligne de traitement, la HSCT n'étant pas considérée comme une ligne de traitement.
- 3 Les patients préalablement traités par AZA en monothérapie pour la LMA ne sont pas autorisés.
- 4 Sujets ayant déjà été traités par giltéritinib.
- 5 Sujets ayant déjà été traités par azacitidine orale.
- 6 Leucémie du système nerveux central (SNC) cliniquement active.
- 7 Sujets ayant déjà reçu plus d'une HSCT allogénique.
- 8 Sujets ayant rechuté dans les 100 jours suivant une HSCT allogénique.
- 9 Présence de grade 2 ou plus maladie du greffon contre l'hôte (GVHD), y compris aiguë, chronique ou superposée ; ou escalade du traitement pour la GVHD dans les 14 jours précédant la randomisation.
- 10 Le sujet nécessite un traitement avec des médicaments concomitants qui sont de puissants inducteurs du cytochrome P450 (CYP) 3A.
- 11 Le sujet nécessite un traitement concomitant avec des médicaments qui sont de puissants inhibiteurs ou inducteurs de la P-gp, à l'exception des médicaments considérés comme absolument essentiels aux soins du sujet.
- 12 Maladie hépatique grave (par ex. cirrhose, stéatohépatite non alcoolique, cholangite sclérosante ou hyperbilirubinémie).
- 13 Le participant présente une anomalie cliniquement significative du profil de coagulation, telle qu'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).
- 14 Sujet présentant des signes d'une autre infection systémique incontrôlée cliniquement significative nécessitant un traitement (viral, bactérien ou fongique).
- 15 Rechute de leucémie extramédullaire isolée.
- 16 Antécédents d'une autre tumeur maligne au cours des 3 dernières années, sauf carcinome basocellulaire de la peau ou carcinome in situ du col de l'utérus.
- 17 Toute autre condition médicale grave, anomalies de laboratoire ou maladie psychiatrique qui exposerait le participant à un risque inacceptable ou l'empêcherait de donner son consentement éclairé.
- 18 Condition médicale ou mentale grave empêchant l'administration des traitements du protocole.
- 19 Les personnes privées de liberté par décision judiciaire ou administrative, les personnes faisant l'objet d'une

mesure de protection judiciaire (tutelle, curatelle, protection judiciaire), les personnes sous soins psychiatriques.

- 20 Autre comorbidité que le médecin juge incompatible avec la chimiothérapie intensive conventionnelle qui doit être examinée et approuvée par le moniteur médical de l'étude avant l'inscription à l'étude.
- 21 Sujet avec un test VIH positif (en raison d'interactions médicamenteuses potentielles). Le dépistage du VIH sera effectué lors du dépistage, si cela est requis par les directives locales ou les normes institutionnelles. Sujet connu pour être positif au virus de l'hépatite B (VHB) ou au virus de l'hépatite C (VHC). Le statut de porteur d'hépatite inactif avec une charge virale PCR indétectable sur les antiviraux (médicaments non exclusifs) ne sont pas exclus.
- 22 Hypersensibilité connue au médicament à l'étude.
- 23 Le sujet souffre d'insuffisance cardiaque congestive classée dans les classes III et IV de la New York Heart Association, à moins qu'un échocardiogramme de dépistage réalisé dans les 3 mois précédant l'entrée à l'étude ne donne lieu à une fraction d'éjection ventriculaire gauche $\geq 45\%$.
- 24 Sujet avec un intervalle QT moyen corrigé par Fridericia (QTcF) > 450 ms lors du dépistage basé sur la lecture centrale.
- 25 Sujet ayant des antécédents de syndrome du QT long lors du dépistage.

Calendrier prévisionnel

Lancement de l'étude : Janvier 2024

Fin estimée des inclusions : Octobre 2025

Nombre de patients à inclure : 33

Etablissement(s) participant(s)

> Institut Paoli-Calmettes (IPC)

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Dr. Marie-Anne HOSPITAL
Investigateur principal

Coordonnateur(s)

Pr. Pierre-Yves DUMAS
CHU Bordeaux

Promoteur(s)

French Innovative Leukemia Organisation (FILO)

[< PRÉCÉDENT](#)

[RETOUR AUX RÉSULTATS](#)

[SUIVANT >](#)