

1 RÉSUMÉ

Titre	Études de phase III randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo, visant à évaluer le ziftoménib en association avec un traitement standard non intensif (vénétoclax + azacitidine) ou un traitement intensif (7 + 3) chez des patients atteints d'une leucémie aiguë myéloïde avec mutation de <i>NPM1</i> ou réarrangement de <i>KMT2A</i> non traitée
Titre abrégé	Études visant à évaluer le ziftoménib en association avec vén + aza ou 7 + 3 chez des patients atteints d'une LAM avec mutation de <i>NPM1</i> ou réarrangement de <i>KMT2A</i> non traitée
Numéro de l'étude	KO-MEN-017
Numéro(s) d'identification du (des) organisme(s) de réglementation	IND DE LA FDA : 142028 N° DE L'ESSAI CLINIQUE DANS L'UE : 2025-521314-25-00
Phase	Phase III
Plan de l'étude	<p>Études cliniques de phase III, randomisées, en double aveugle, contrôlées par placebo évaluant l'efficacité, la sécurité d'emploi et la tolérance du ziftoménib en association avec le traitement standard non intensif (vénétoclax [vén] + azacitidine [aza]) chez des adultes non traités atteints d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM) avec mutation du gène de la nucléophosmine 1 (mutation de <i>NPM1</i>) ou d'un traitement intensif (cytarabine + daunorubicine administrées au format 7 + 3 et consolidation de la cytarabine) chez des adultes non traités atteints d'une LAM avec mutation de <i>NPM1</i> ou réarrangement de la méthyltransférase 2A spécifique de la lysine[K] (réarrangement de <i>KMT2A</i>).</p> <p>Deux études indépendantes sont incluses dans le cadre d'un même protocole.</p> <p>Étude thérapeutique non intensive (vén + aza)</p> <p>Les patients avec mutation de <i>NPM1</i> admissibles seront recrutés et répartis aléatoirement selon CCI [REDACTED] pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none">• Bras A : ziftoménib en association avec vén + aza ou• Bras B : placebo en association avec vén + aza <p>Les patients seront randomisés dans les bras de traitement en double aveugle.</p> <p>CCI [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]</p> <p>Les patients recevront CCI [REDACTED] de leur traitement combiné (vén + aza+ziftoménib/placebo).</p> <p>Les patients présentant un bénéfice clinique (c'est-à-dire une rémission complète [RC], une RC avec récupération hématologique incomplète [RCi], une RC avec récupération hématologique partielle [RCh], un état morphologique sans leucémie ou une rémission partielle) au cours de CCI [REDACTED] peuvent continuer à recevoir un traitement combiné pendant CCI [REDACTED] dans l'étude, ou ils peuvent passer à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) s'ils sont admissibles. Après une GCSH, les patients pourront choisir de recevoir un</p>

	<p>traitement d'entretien par ziftoménib/placebo pendant [CCI], jusqu'à une rechute ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable.</p> <p>Les patients répondant aux critères d'une maladie réfractaire (sans réponse [CCI]) effectueront la visite de fin de traitement [FdT] suivie de la visite de suivi de sécurité et entreront dans la période de suivi de la survie.</p> <p><u>Étude thérapeutique intensive (cytarabine + daunorubicine administrées en 7 + 3)</u></p> <p>Les patients qui reçoivent un traitement intensif auront la possibilité de recevoir un traitement en 3 parties : induction, consolidation et entretien. Les patients admissibles présentant une mutation de <i>NPM1</i> ou un réarrangement de <i>KMT2A</i> seront recrutés et randomisés selon [CCI] dans l'un des bras de traitement suivants :</p> <ul style="list-style-type: none">• Bras A : ziftoménib + 7+ 3 (induction), ziftoménib + cytarabine (consolidation), ziftoménib (entretien) ou• Bras B : ziftoménib + 7+ 3 (induction), ziftoménib + cytarabine (consolidation), placebo (entretien) ou• Bras C : placebo +7 + 3 (induction), placebo + cytarabine (consolidation), placebo (entretien) <p>Les patients seront randomisés dans les bras de traitement en double aveugle.</p> <p>[CCI]</p> <p>Les patients recevront jusqu'à 2 cycles de leur traitement combiné (7 + 3 + ziftoménib/placebo).</p> <p>Les patients qui obtiennent une RC/RCi/RCh après 2 cycles d'induction au maximum peuvent ensuite effectuer jusqu'à 4 cycles de consolidation à base de cytarabine (cytarabine à dose élevée ou cytarabine à dose intermédiaire) avec du ziftoménib/placebo suivi d'un traitement d'entretien par ziftoménib/placebo pendant [CCI], ou ils peuvent passer à une GCSH s'ils sont admissibles, suivie d'un traitement d'entretien par ziftoménib/placebo pendant [C] jusqu'à une rechute ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable.</p> <p>Les patients répondant aux critères d'une maladie réfractaire (absence de RC/RCi/RCh après 2 cycles d'induction) effectueront la visite de FdT suivie de la visite de suivi de sécurité et intégreront la période de suivi de la survie.</p>
Justification	<p>Le ziftoménib cible l'interaction ménine-leucémie à lignée mixte <i>KMT2A</i> et fait actuellement l'objet d'études cliniques pour le traitement de patients atteints d'une LAM avec mutation de <i>NPM1</i> ou réarrangement de <i>KMT2A</i>.</p> <p>Les patients atteints de LAM avec mutation de <i>NPM1</i> et réarrangement de <i>KMT2A</i> non traités pourraient bénéficier de l'ajout d'une inhibition ciblée de la voie de la ménine au-delà de celle obtenue avec le traitement standard. Ces deux études indépendantes, randomisées, en double aveugle et contrôlées par placebo,</p>

	<p>CCI visent à évaluer le bénéfice potentiel du ziftoménib dans ces contextes.</p> <p>L'activité clinique du ziftoménib a été démontrée chez des patients atteints d'une LAM avec mutation de <i>NPM1</i> récidivante/réfractaire (R/R) recevant du ziftoménib en monothérapie dans le cadre d'une étude clinique en cours (KO-MEN-001), à partir de laquelle 600 mg une fois par jour (1x/j) ont été identifiés comme la dose recommandée pour la monothérapie de phase II.</p> <p>De plus, les données de l'étude KO-MEN-007 en cours évaluant le ziftoménib en association avec le traitement standard vén + aza chez des patients atteints de mutation de <i>NPM1</i> R/R et non traités et le ziftoménib en association avec le traitement standard cytarabine + daunorubicine chez des patients atteints de LAM avec mutation de <i>NPM1</i> ou réarrangement de <i>KMT2A</i> non traités ont démontré une tolérance, une combinabilité et des preuves préliminaires d'activité clinique. Les données de KO-MEN-007 appuient l'utilisation de 600 mg de ziftoménib 1x/j dans chaque association.</p>
Population cible	<p>Cette étude inclura des adultes atteints d'une LAM avec mutation de <i>NPM1</i> ou un réarrangement de <i>KMT2A</i> documentée et non traitée qui, de l'avis de l'investigateur, sont admissibles à un traitement non intensif (vén + aza) ou intensif (7 + 3).</p>
Nombre de patients	<p><u>Étude thérapeutique non intensive (vén + aza)</u></p> <p>Total : environ CCI avec mutation de <i>NPM1</i> au total seront recrutés</p> <p>Par bras de traitement :</p> <p>Bras A : (ziftoménib + vén + aza) : C patients</p> <p>Bras B : (placebo + vén + aza) : C patients</p> <p><u>Étude thérapeutique intensive (7 + 3)</u></p> <p>Total : environ CCI avec mutation de <i>NPM1</i> et réarrangement de <i>KMT2A</i> seront recrutés</p> <p>Par bras de traitement :</p> <p>Bras A (induction avec ziftoménib + 7 + 3, consolidation avec ziftoménib + cytarabine, puis traitement d'entretien par ziftoménib) : C patients</p> <p>Bras B (induction avec ziftoménib + 7 + 3, consolidation avec ziftoménib + cytarabine, puis traitement d'entretien par placebo) : C patients</p> <p>Bras C (induction avec placebo + 7 + 3, consolidation avec placebo + cytarabine, puis traitement d'entretien par placebo) : C patients</p>
Durée de la participation	<p>Pendant le traitement : environ CCI</p> <p>Dans l'étude (sélection, traitement et suivi inclus) : environ 3 ans avec possibilité d'un suivi de la survie supplémentaire par le biais CCI</p>
Traitements	<p><u>Ziftoménib/placebo (études thérapeutiques intensives et non intensives)</u></p> <p>Le ziftoménib ou le placebo correspondant doit être administré par voie orale (PO) 1x/j en continu en commençant le jour 8 du cycle 1, puis en continu jusqu'à une maladie réfractaire, une rechute, pendant la période de GCSH, la fin du traitement d'entretien, une toxicité inacceptable, le retrait du consentement ou le décès, selon la première éventualité. Le ziftoménib/placebo doit être pris à jeun (c'est-à-dire au moins 1 heure avant ou 2 heures après un repas) avec 24 cl (8 oz) d'eau.</p>


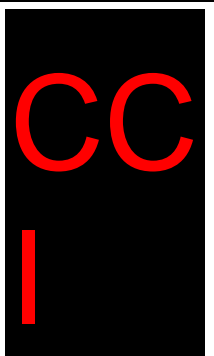


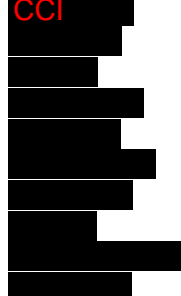

	<p><u>Vénétoclax (étude thérapeutique non intensive)</u></p> <p>Le vén doit être administré par voie orale avec de la nourriture au moins 2 heures avant ou 1 heure après l'administration du ziftoménib/placebo afin que le ziftoménib/placebo puisse être administré à jeun.</p> <p>Le vén du cycle 1 doit être administré en augmentant la posologie conformément aux informations de prescription du fabricant, en tenant compte de l'utilisation concomitante d'inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 et de la glycoprotéine P, selon le cas, et en ajustant la posologie en fonction de la toxicité.</p> <p>La dose de vén doit être administrée par cycles de 28 jours comme suit :</p> <p>Cycles 1 et 2 : jours 1 à 28 PO 1x/j</p> <p>Cycles 3 et suivants : jours 1 à 21 PO 1x/j avec ajustements posologiques ultérieurs en fonction de la toxicité sur la base des informations de prescription du fabricant</p> <p>Le traitement doit être poursuivi au cours des cycles suivants jusqu'à l'apparition d'une maladie réfractaire, d'une rechute ou d'une intolérance au cours de la période de traitement ou jusqu'à ce que le patient passe à une GCSH et/ou à un traitement d'entretien.</p> <p><u>Azacitidine (étude thérapeutique non intensive)</u></p> <p>L'aza doit être administrée à une dose de 75 mg/m² par voie intraveineuse (IV) ou sous-cutanée pendant 7 jours au début de chaque cycle de 28 jours (une flexibilité est autorisée pour des raisons de commodité, y compris les jours 1 à 7, les jours 1 à 5 et les jours 8 à 9, etc.).</p> <p>La dose et/ou le schéma posologique de l'aza peuvent être modifiés en fonction de la toxicité, conformément aux informations de prescription du fabricant.</p> <p>Le traitement doit être poursuivi jusqu'à l'apparition d'une maladie réfractaire, d'une rechute ou d'une intolérance au cours de la période de traitement ou jusqu'à ce que le patient passe à une GCSH et/ou à un traitement d'entretien.</p> <p><u>7 + 3 (étude thérapeutique intensive)</u></p> <p>La cytarabine et la daunorubicine doivent être administrées au format 7 + 3, la cytarabine 100-200 mg/m² IV 1x/j étant administrée les jours 1 à 7 du cycle 1 et la daunorubicine 60 mg/m² IV 1x/j étant administrée les jours 1 à 3 du cycle 1 de l'induction. Si le cycle 2 de l'induction est administré, 100-200 mg/m² de cytarabine peuvent être administrés les jours 1 à 5 ou 1 à 7 et la daunorubicine 60 mg/m² les jours 1 à 2 ou 1 à 3, conformément au traitement standard de l'établissement et comme indiqué dans les informations de prescription du fabricant concerné.</p> <p>CCI</p>			
<p>Objectifs et critères d'évaluation principaux et secondaires de l'étude thérapeutique non intensive (vén+aza)</p>	<p><u>États-Unis et pays de référence des États-Unis</u></p>		<p><u>UE et pays de référence de l'UE</u></p>	
	<p><u>Objectif</u></p>	<p><u>Critère d'évaluation</u></p>	<p><u>Objectif</u></p>	<p><u>Critère d'évaluation</u></p>
	<p><u>Principal double</u></p>		<p><u>Principal</u></p>	
	<p>Évaluer l'effet du ziftoménib associé au traitement standard vén + aza sur la</p>	<p>Survie globale (SG)</p>	<p>Évaluer l'effet du ziftoménib associé au traitement standard vén + aza sur la</p>	<p>SG</p>

	survie des patients atteints d'une LAM avec mutation de <i>NPM1</i> non traitée		survie des patients atteints d'une LAM avec mutation de <i>NPM1</i> non traitée	
	Déterminer l'efficacité du ziftoménib associé au traitement standard vén + aza dans la LAM avec mutation de <i>NPM1</i> non traitée	Taux de RC selon les critères de l'European Leukemia Network (ELN) 2022 selon l'évaluation de l'investigateur		
	<u>Secondaires clés</u>		<u>Secondaires clés</u>	
			Déterminer l'efficacité du ziftoménib associé au traitement standard vén + aza dans la LAM avec mutation de <i>NPM1</i> non traitée	Taux de RC selon les critères de l'ELN 2022 selon l'évaluation de l'investigateur
	Déterminer le taux de négativité de la maladie résiduelle mesurable (MRM) obtenu avec le ziftoménib en association avec le traitement standard vén + aza dans la LAM avec mutation de <i>NPM1</i> non traitée	Pourcentage de patients atteignant une négativité de la MRM de la moelle osseuse (MO) définie centralement à la CCI de traitement	Déterminer le taux de négativité de la MRM obtenu avec le ziftoménib en association avec le traitement standard vén + aza dans la LAM avec mutation de <i>NPM1</i> non traitée	Pourcentage de patients présentant une négativité de la MRM de la MO définie centralement à la CCI de traitement
	Évaluer la RC/RCh en tant que mesure supplémentaire de l'efficacité du ziftoménib en association avec le traitement standard vén + aza dans la LAM avec	Taux de RC + RCh selon l'ELN 2022 d'après l'évaluation de l'investigateur	Évaluer la RC/RCh en tant que mesure supplémentaire de l'efficacité du ziftoménib en association avec le traitement standard vén + aza dans la LAM avec	Taux de RC + RCh selon l'ELN 2022 d'après l'évaluation de l'investigateur

	mutation de <i>NPM1</i> non traitée		mutation de <i>NPM1</i> non traitée	
	<u>Secondaires</u>		<u>Secondaires</u>	
	Évaluer des mesures supplémentaires de l'efficacité du ziftoménib en association avec le traitement standard vén + aza dans la LAM avec mutation de <i>NPM1</i> non traitée	C CI	Évaluer des mesures supplémentaires de l'efficacité du ziftoménib en association avec le traitement standard vén + aza dans la LAM avec mutation de <i>NPM1</i> non traitée	C CI
	Caractériser la sécurité d'emploi et la tolérance du ziftoménib en association avec le traitement standard vén + aza dans la LAM avec mutation de <i>NPM1</i> non traitée	Statistiques descriptives des effets indésirables (EI) selon les critères terminologiques communs de description des événements indésirables de l'Institut national américain du	Caractériser la sécurité d'emploi et la tolérance du ziftoménib en association avec le traitement standard vén + aza dans la LAM avec mutation de <i>NPM1</i> non traitée	Statistiques descriptives des EI selon les critères NCI-CTCAE v.5.0

		cancer (NCI-CTCAE) v.5.0		
	Caractériser la pharmacocinétique (PK) du ziftoménib et du vén dans le cadre du traitement standard vén + aza dans la LAM avec mutation de <i>NPM1</i> non traitée	Estimer les paramètres pharmacocinétiques à l'état stable (aire sous la courbe concentration-temps [ASC] et concentration minimale [C_{min}])	Caractériser la pharmacocinétique du ziftoménib et du vén dans le cadre du traitement standard vén + aza dans la LAM avec mutation de <i>NPM1</i> non traitée	Estimer les paramètres pharmacocinétiques à l'état stable (ASC et C_{min})
	Évaluer si le ziftoménib en association avec le traitement vén + aza CCI sur la base des mesures des résultats rapportés par les patients (RPP) dans la LAM avec mutation de <i>NPM1</i> non traitée	Évaluations RPP mesurées par le questionnaire principal sur la qualité de vie de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC-QLQ-30) v3 CCI	Évaluer si le ziftoménib en association avec le traitement standard vén + aza CCI sur la base de mesures RPP dans la LAM avec mutation de <i>NPM1</i> non traitée	Évaluations RPP mesurées par l'EORTC-QLQ-30 v3 CCI
Étude thérapeutique intensive (7 + 3) Objectifs et critères d'évaluation principaux et secondaires	<u>États-Unis et pays de référence des États-Unis</u>		<u>UE et pays de référence de l'UE</u>	
	<u>Objectif</u>	<u>Critère d'évaluation</u>	<u>Objectif</u>	<u>Critère d'évaluation</u>
	<u>Principal double</u>		<u>Principal</u>	
	Évaluer l'effet du ziftoménib en association avec le traitement standard 7 + 3 sur la SSE des patients atteints d'une LAM avec mutation de <i>NPM1</i> et réarrangement de	SSE, définie comme le délai entre la randomisation et l'échec du traitement ^a , la rechute hématologique après une RC ou le décès, quelle qu'en soit la	Évaluer l'effet du ziftoménib en association avec le traitement standard 7 + 3 sur la SSE des patients atteints d'une LAM avec mutation de <i>NPM1</i> et réarrangement de	SSE, définie comme le délai entre la randomisation et l'échec du traitement ^a , la rechute hématologique après une RC ou le décès, quelle qu'en soit la

	<i>KMT2A</i> non traitée	cause, selon la première éventualité	<i>KMT2A</i> non traitée	cause, selon la première éventualité
	Déterminer l'efficacité du ziftoménib en association avec le traitement standard 7 + 3 dans la LAM avec mutation de <i>NPM1</i> non traité	Pourcentage de patients atteignant une RC selon les critères de l'ELN 2022 avec une négativité de la MRM de la MO définie centralement (RC_{MRM}) à la [REDACTED] de traitement		
	<u>Secondaires clés</u>		<u>Secondaires clés</u>	
			Déterminer l'efficacité du ziftoménib en association avec le traitement standard 7 + 3 dans la LAM avec mutation de <i>NPM1</i> non traité	Pourcentage de patients atteignant une RC selon les critères de l'ELN 2022 avec une négativité de la MRM de la MO définie centralement (RC_{MRM}) à la [REDACTED] de traitement
	Évaluer l'effet du ziftoménib en association avec le traitement standard 7 + 3 sur la survie des patients atteints d'une LAM avec mutation de <i>NPM1</i> et réarrangement de <i>KMT2A</i> non traitée	SG	Évaluer l'effet du ziftoménib en association avec le traitement standard 7 + 3 sur la survie des patients atteints d'une LAM avec mutation de <i>NPM1</i> et réarrangement de <i>KMT2A</i> non traitée	SG
	<u>Secondaires</u>		<u>Secondaires</u>	
	Évaluer des mesures supplémentaires de l'activité clinique du ziftoménib en association avec le traitement	CCI	Évaluer des mesures supplémentaires de l'activité clinique du ziftoménib en association avec le traitement	CCI

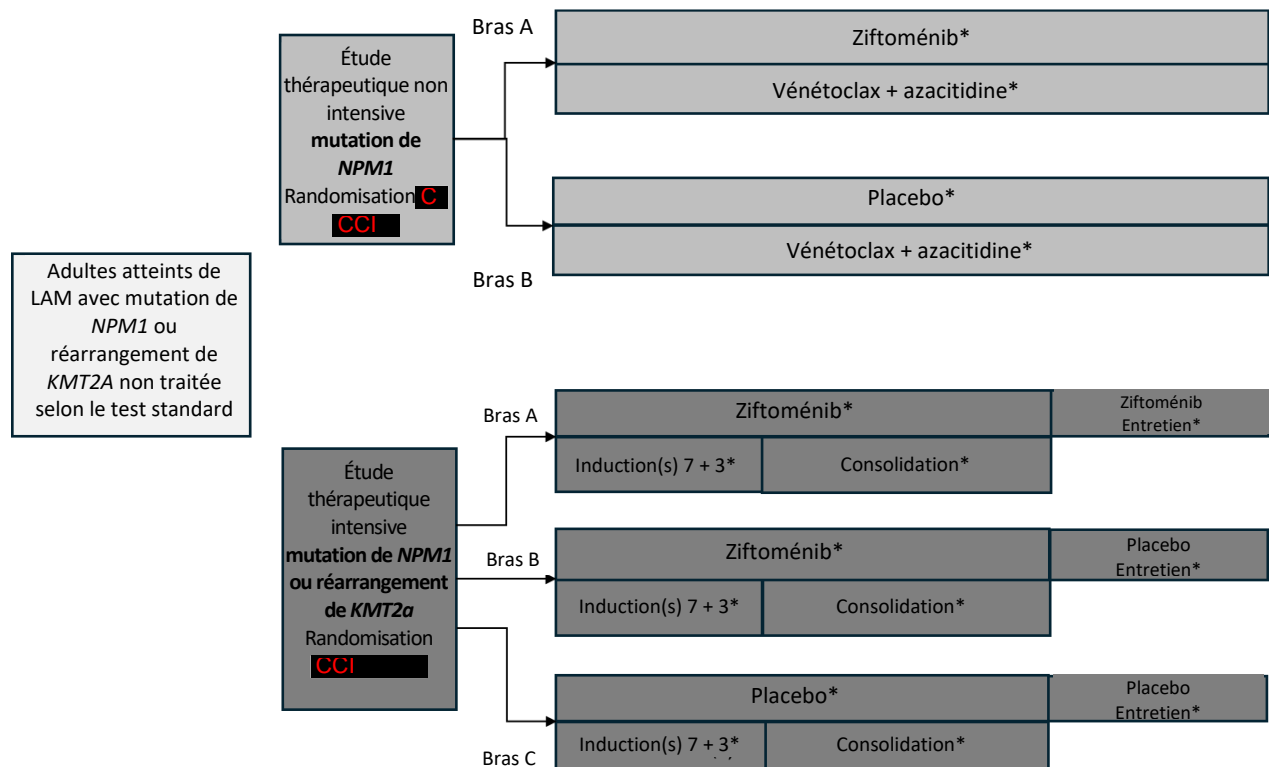
	standard 7 + 3 dans la LAM avec mutation de <i>NPM1</i> et réarrangement de <i>KMT2A</i> non traitée		standard 7 + 3 dans la LAM avec mutation de <i>NPM1</i> et réarrangement de <i>KMT2A</i> non traitée	
	Caractériser la sécurité d'emploi et la tolérance du ziftoménib en association avec le traitement standard 7 + 3 dans la LAM avec mutation de <i>NPM1</i> et réarrangement de <i>KMT2A</i> non traitée	Statistiques descriptives des EI selon les critères NCI-CTCAE v.5.0	Caractériser la sécurité d'emploi et la tolérance du ziftoménib en association avec le traitement standard 7 + 3 dans la LAM avec mutation de <i>NPM1</i> et réarrangement de <i>KMT2A</i> non traitée	Statistiques descriptives des EI selon les critères NCI-CTCAE v.5.0
	Caractériser la PK du ziftoménib administré avec le traitement standard 7 + 3 dans la LAM avec mutation de <i>NPM1</i> et réarrangement de <i>KMT2A</i> non traitée	Estimer les paramètres pharmacocinétiques à l'état stable (ASC et C _{min})	Caractériser la PK du ziftoménib administré avec le traitement standard 7 + 3 dans la LAM avec mutation de <i>NPM1</i> et réarrangement de <i>KMT2A</i> non traitée	Estimer les paramètres pharmacocinétiques à l'état stable (ASC et C _{min})
	Évaluer si le ziftoménib en association avec le traitement standard 7 + 3  sur la base de mesures	Évaluations RPP mesurées par l'EORTC-QLQ-30 v3 	Évaluer si le ziftoménib en association avec le traitement standard 7 + 3  sur la base de mesures	Évaluations RPP mesurées par l'EORTC-QLQ-30 v3 

	RPP dans la LAM avec mutation de <i>NPM1</i> et réarrangement du <i>KMT2A</i> non traitée		RPP dans la LAM avec mutation de <i>NPM1</i> et réarrangement du <i>KMT2A</i> non traitée	
	a. L'échec du traitement est défini comme l'absence de RC dans les 42 jours suivant le début du dernier cycle d'induction.			
Nombre de centres	Environ CCI en AN, dans l'UE/au Royaume-Uni et en Asie/autres			
Comité de surveillance des données indépendant	Un comité de surveillance des données indépendant (IDMC) externe sera chargé de contrôler la sécurité, l'efficacité et tout risque important déséquilibré pour les patients qui justifierait CCI			

1.1 Schéma de l'étude

Le schéma de l'étude est présenté dans la Figure 1.

Figure 1 : Schéma de l'étude KO-MEN-017



Abréviations : 7 + 3 = cytarabine + daunorubicine ; LAM = leucémie aiguë myéloïde ; GCSH = greffe de cellules souches hématopoïétiques ; réarrangement de *KMT2A* = réarrangement de la méthyltransférase 2A spécifique de la lysine[k] ; mutation de *NPM1* = mutation de la nucléophosmine 1.

*Voir la section 6.2.3 pour le schéma thérapeutique et la section 7.1 pour la posologie du médicament.

Remarque : les patients participant à l'étude thérapeutique non intensive qui passent à une GCSH à la discrétion de l'investigateur peuvent poursuivre le traitement par ziftoménib/placebo selon le bras de traitement randomisé après la GCSH.

1.2 Calendrier des évaluations

Le calendrier des évaluations (CdE) est présenté du Tableau 1 au Tableau 3.

Tableau 1 : Calendrier des évaluations de l'étude thérapeutique non intensive : ziftoménib ou placebo en association avec vénétoclax + azacitidine

ÉTUDE THÉRAPEUTIQUE NON INTENSIVE : ZIFTOMÉNIB/PLACEBO + VÉN/AZA																
Activité prévue au protocole	Sélection ^a J-28	Cycle 1					Cycle 2 et ultérieurs				GCSH (le cas échéant)	Monothérapie d'entretien après la GCSH Voir le Tableau 3	FdT ^e	Suivi de la sécurité	Suivi de la survie ^g	
		J1	J8	J14	J21	J28	J35 et ultérieurs selon les besoins ^b	J1 ^c	J10 ^d	J28			J35 et ultérieurs selon les besoins ^b	Dans les ~7 jours suivant la dernière dose	28 jours à compter de la dernière dose ^f	Tous les mois
		± 1 j	± 3 j	± 3 j	± 3 j	± 3 j	± 7 j		± 3 j	± 3 j			± 7 j		± 7 j	± 14 j
Sélection et évaluations pendant l'étude																
Consentement éclairé ^h	X															
Soumission d'un rapport local ou central pour la mutation de <i>NPM1</i> et <i>DIT-FLT3</i> ⁱ	X															
Soumission des rapports de traitement standard locaux (pathologie, flux, cytogénétique et tout autre rapport moléculaire du traitement standard) ⁱ	X															
Critères d'inclusion et d'exclusion ^j	X															
Inclusion (examen du dossier d'admissibilité et confirmation par MM) ^j	X Inclusion continue jusqu'au C1J7															
Randomisation ^j			X Le J7 ou J8													
Données démographiques	X															

ÉTUDE THÉRAPEUTIQUE NON INTENSIVE : ZIFTOMÉNIB/PLACEBO + VÉN/AZA																	
Activité prévue au protocole	Sélection ^a J-28	Cycle 1						Cycle 2 et ultérieurs				GCSH (le cas échéant)	Monothérapie d'entretien après la GCSH Voir le Tableau 3	FdT ^c	Suivi de la sécurité	Suivi de la survie ^g	
		J1	J8	J14	J21	J28	J35 et ultérieurs selon les besoins ^b	J1 ^c	J10 ^d	J28	J35 et ultérieurs selon les besoins ^b			Dans les ~7 jours suivant la dernière dose	28 jours à compter de la dernière dose ^e	Tous les mois	
			± 1 j	± 3 j	± 3 j	± 3 j	± 7 j		± 3 j	± 3 j	± 7 j				± 7 j	± 14 j	
Antécédents médicaux/chirurgicaux ^k	X	X ^k															
Caractéristiques de la LAM à l'inclusion ^l	X																
Taille	X																
Poids/constants vitales ^m	X	X	X	X	X	X		X	X	X				X			
Examen clinique ⁿ	X	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)		(X)	(X)	(X)				X	(X)		
Indice de performance ECOG	X	X						X						X			
ECG à 12 dérivations ^o	X		X					X						X			
ECHO/MUGA	(X)																
Analyses biologiques d'hématologie, biochimie (y compris la surveillance du SLT) ^p	X	X	X	X	X	X	(X)	X	(X)	X	(X)			X			(X) NFS locale pour les patients en RC
Charge virale du VIH/VHB/VHC ^q	(X)																
Marqueurs inflammatoires ^r			(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)						
Tests de coagulation en laboratoire ^s	X	X	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)							

ÉTUDE THÉRAPEUTIQUE NON INTENSIVE : ZIFTOMÉNIB/PLACEBO + VÉN/AZA																
Activité prévue au protocole	Sélection ^a J-28	Cycle 1					Cycle 2 et ultérieurs				GCSH (le cas échéant)	Monothérapie d'entretien après la GCSH Voir le Tableau 3	FdT ^c	Suivi de la sécurité	Suivi de la survie ^g	
		J1	J8	J14	J21	J28	J35 et ultérieurs selon les besoins ^b	J1 ^c	J10 ^d	J28			J35 et ultérieurs selon les besoins ^b	Dans les ~7 jours suivant la dernière dose	28 jours à compter de la dernière dose ^f	Tous les mois
			± 1 j	± 3 j	± 3 j	± 3 j	± 7 j		± 3 j	± 3 j			± 7 j		± 7 j	± 14 j
Test de grossesse (femmes en âge de procréer) ^t	X	(X)					X						X			
Ponction lombaire	(X)															
Test de la fonction pulmonaire	(X)															
Mesure des RPP ^u	CCI															
Surveillance de la maladie locale et évaluations de la réponse																
Aspiration de moelle osseuse ± biopsie ^{v,w,x}	X ^w					X ^x				X ^x			X			
Évaluation de la réponse à la maladie par l'investigateur local pour le sang, l'aspiration de MO et/ou la biopsie de MO à l'aiguille creuse ^{y,z}						X				X			X			
MEM locale : évaluations d'imagerie pour les patients présentant une MEM documentée ^{aa}	X					(X)				(X)			(X)			
Échantillons de laboratoire central																

ÉTUDE THÉRAPEUTIQUE NON INTENSIVE : ZIFTOMÉNIB/PLACEBO + VÉN/AZA																
Activité prévue au protocole	Sélection ^a J-28	Cycle 1					Cycle 2 et ultérieurs				GCSH (le cas échéant)	Monothérapie d'entretien après la GCSH Voir le Tableau 3	FdT ^c	Suivi de la sécurité	Suivi de la survie ^g	
		J1	J8	J14	J21	J28	J35 et ultérieurs selon les besoins ^b	J1 ^c	J10 ^d	J28			J35 et ultérieurs selon les besoins ^b	Dans les ~7 jours suivant la dernière dose	28 jours à compter de la dernière dose ^f	Tous les mois
			± 1 j	± 3 j	± 3 j	± 3 j	± 7 j		± 3 j	± 3 j			± 7 j		± 7 j	± 14 j
MO et SP pour la sélection centralisée de la mutation de <i>NPM1/DIT-FLT3</i> ^{bb}	(X)															
CCI																
MO et SP pour les tests de MRM centralisés ^{dd}	X					X ^v			X ^v				X			
CCI																
Échantillons pharmacocinétiques		CCI														
Traitement et suivi des patients																
Prophylaxie du SLT		Prophylaxie du SLT selon les normes de l'établissement	(X)													
Administration de vénétoclax		Selon le tableau 6														
Administration d'azacitidine		Selon le tableau 6														
Administration de ziftoménib/placebo		Selon le tableau 6														

ÉTUDE THÉRAPEUTIQUE NON INTENSIVE : ZIFTOMÉNIB/PLACEBO + VÉN/AZA																
Activité prévue au protocole	Sélection ^a J-28	Cycle 1					Cycle 2 et ultérieurs				GCSH (le cas échéant)	Monothérapie d'entretien après la GCSH Voir le Tableau 3	FdT ^c	Suivi de la sécurité	Suivi de la survie ^g	
		J1	J8	J14	J21	J28	J35 et ultérieurs selon les besoins ^b	J1 ^c	J10 ^d	J28			J35 et ultérieurs selon les besoins ^b	Dans les ~7 jours suivant la dernière dose	28 jours à compter de la dernière dose ^f	Tous les mois
		± 1 j	± 3 j	± 3 j	± 3 j	± 3 j	± 7 j		± 3 j	± 3 j			± 7 j		± 7 j	± 14 j
		Le traitement par ziftoménib/placebo devrait débuter le jour 8 du cycle 1														
Journal du patient		X Surveillance constante de l'observance/la comptabilisation en matière de médicaments												X		
EIG		X ^{gg, hh}														
EI		X ^{gg}										X ^{hh}	X ^{gg}			
Procédures et traitements concomitants	X	X										Conditionnement + prophylaxie de la MGCH (voir section 7.5)	X			
Dépendance transfusionnelle de concentrés de GR et de plaquettes	CCI															
Nouveau traitement antinéoplasique ^g																
Évaluations de la survie ^g															X	

Abréviations : EI = événement indésirable ; EIIP = événement indésirable d'intérêt particulier ; PAL = phosphatase alcaline ; ALAT = alanine aminotransférase ; LAM = leucémie aiguë myéloïde ; TCA = temps de céphaline activée ; ASAT = aspartate aminotransférase ; aza = azacitidine ; MO = moelle osseuse ; C = cycle ; NFS = numération formule sanguine ; SNC = système nerveux central ; RC = rémission complète ; RCh = rémission complète avec récupération hématologique partielle ; RCi = rémission complète avec récupération hématologique incomplète ; CRP = protéine C-réactive ; TDM = tomodensitométrie ; J = jour ; SD = syndrome de différenciation ; ECG = électrocardiogramme ; ECHO/ MUGA = échocardiogramme/angiographie isotopique ; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group ; EDC = saisie de données électronique ; ELN = European Leukemia Network ; MEM = maladie extramédullaire ;

ÉTUDE THÉRAPEUTIQUE NON INTENSIVE : ZIFTOMÉNIB/PLACEBO + VÉN/AZA																
Activité prévue au protocole	Sélection ^a J-28	Cycle 1					Cycle 2 et ultérieurs				GCSH (le cas échéant)	Monothérapie d'entretien après la GCSH Voir le Tableau 3	FdT ^c	Suivi de la sécurité	Suivi de la survie ^g	
		J1	J8	J14	J21	J28	J35 et ultérieurs selon les besoins ^b	J1 ^c	J10 ^d	J28			J35 et ultérieurs selon les besoins ^b	Dans les ~7 jours suivant la dernière dose	28 jours à compter de la dernière dose ^e	Tous les mois
		± 1 j	± 3 j	± 3 j	± 3 j	± 3 j	± 7 j		± 3 j	± 3 j			± 7 j		± 7 j	± 14 j

EORTC-QLQ-C30 = questionnaire principal sur la qualité de vie de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer ; FdT = fin du traitement ; ePRO = résultats rapportés par le patient au format électronique ; CCI [REDACTED]
 [REDACTED] FISH = hybridation in situ en fluorescence ; DIT-FLT3 = duplication interne en tandem de la tyrosine kinase 3 de type FMS ; MGCH = maladie du greffon contre l'hôte ; VHB = virus de l'hépatite B ; VHC = virus de l'hépatite C ; GCSH = greffe de cellules souches hématopoïétiques ; FCE = formulaire de consentement éclairé ; PE = produit expérimental ; CPP = comité de protection des personnes ; IRT = système de réponse interactif ; MAGIC = Mount Sinai Acute Graft-Versus-Host Disease International Consortium ; ESLM = état sans leucémie morphologique ; MM = moniteur médical ; MRM = maladie résiduelle mesurable ; SNG = séquençage de nouvelle génération ; mutation de *NPM1* = mutation de la nucléophosmine 1 ; NR = pas de réponse ; SP = sang périphérique ; PCR = amplification en chaîne par polymérase ; TEP = tomographie par émission de positons ; CCI [REDACTED]
 [REDACTED] PK = pharmacocinétique ; RP = réponse partielle ; concentré de GR = concentré de globules rouges ; TP/RNI = temps de prothrombine/rapport normalisé international ; RRP = résultat rapporté par le patient ; EIG = événement indésirable grave ; CdE = calendrier des évaluations ; SOS = syndrome d'obstruction sinusoidale ; SLT = syndrome de lyse tumorale ; vén = vénétoclax ; MVO = maladie veino-occlusive ; GB = globule blanc ; FEAP = femmes en âge de procréer.

(X) = Si cela est cliniquement indiqué ou selon la pratique de l'établissement, à la discrétion de l'investigateur

- Après la signature du FCE, des évaluations de sélection peuvent être effectuées en parallèle à l'instauration du traitement standard, à condition que tous les résultats soient disponibles et soumis au MM pour confirmation de l'admissibilité d'ici le C1J7 inclus, avant l'administration de ziftoménib/placebo le C1J8.
- Une surveillance supplémentaire si nécessaire entre CCI [REDACTED] pour évaluer la récupération hématologique, le cas échéant en fonction du statut de la rémission. Remarque : le cycle de traitement suivant ne doit pas être CCI [REDACTED] avant l'obtention d'une rémission. Une fois la rémission atteinte (clairance des blastes < 5 %) au J28 MO, les cycles suivants doivent être retardés jusqu'à ce que la récupération de la numération soit suffisante pour commencer le cycle suivant de vén + aza, comme indiqué dans le tableau 12. **L'administration de ziftoménib/placebo doit être poursuivie pendant cette période.** Si la récupération de la numération est retardée CCI [REDACTED], une nouvelle évaluation de la MO doit être effectuée CCI [REDACTED] pour confirmer le statut de rémission ou la réponse du cycle doit être évaluée sur la base CCI [REDACTED]
- La visite marquant la récupération hématologique à la fin d'un cycle (J28 ou J35 et ultérieurs selon le besoin) et les évaluations ultérieures des J1 des cycles peuvent être combinées.
- Après avoir atteint une RC/RCi/RCh, la visite du J10 n'est pas requise lors des cycles suivants.
- Pour les patients qui ne passent pas au traitement d'entretien et qui arrêtent définitivement tous les traitements de l'étude, les évaluations de FdT doivent être effectuées environ 7 jours après la dernière dose du traitement à l'étude, et les patients doivent passer au suivi de la sécurité et de la survie conformément à ce

ÉTUDE THÉRAPEUTIQUE NON INTENSIVE : ZIFTOMÉNIB/PLACEBO + VÉN/AZA																
Activité prévue au protocole	Sélection ^a J-28	Cycle 1					Cycle 2 et ultérieurs				GCSH (le cas échéant)	Monothérapie d'entretien après la GCSH Voir le Tableau 3	FdT ^c	Suivi de la sécurité	Suivi de la survie ^g	
		J1	J8	J14	J21	J28	J35 et ultérieurs selon les besoins ^b	J1 ^c	J10 ^d	J28			J35 et ultérieurs selon les besoins ^b	Dans les ~7 jours suivant la dernière dose	28 jours à compter de la dernière dose ^e	Tous les mois
		± 1 j	± 3 j	± 3 j	± 3 j	± 3 j	± 7 j		± 3 j	± 3 j			± 7 j		± 7 j	± 14 j

tableau. Les patients qui passent au traitement d'entretien doivent suivre le calendrier présenté dans le Tableau 3 et effectuer la visite de FdT, le suivi de sécurité et le suivi de la survie à la fin du traitement d'entretien. Si un entretien après la GCSH a été planifié mais qu'il a été décidé de renoncer à l'entretien, la visite de FdT doit avoir lieu dans les 7 jours environ suivant cette décision.

- f. La visite de suivi de sécurité doit avoir lieu 28 (± 7) jours après l'administration de la dernière dose de ziftoménib/placebo. Cependant, si un *nouveau traitement antinéoplasique* est débuté avant la fenêtre prévue de la visite de suivi de sécurité, la période de suivi de sécurité prendra fin 7 jours après la dernière dose de ziftoménib/placebo, comme décrit dans la section 6.2.5.
- g. Tous les patients doivent intégrer le suivi de la survie et être contactés chaque mois pour évaluer leur statut de survie, y compris la documentation de toute GCSH/traitement de conditionnement ultérieurs ou l'instauration d'autres nouveaux traitements antinéoplasiques entre la FdT et le décès, le retrait du consentement, la perte de vue pour le suivi ou la fin de l'étude. Les patients en RC à la FdT doivent subir une NFS locale, et ces données doivent être fournies au centre de l'étude au moment du suivi mensuel de la survie. Le recueil des données de survie peut se faire de multiples manières, y compris, mais sans s'y limiter, lors d'une visite au centre, par téléphone, via une visite de télémédecine, etc., selon ce qu'autorise le CPP.
- h. Le consentement éclairé doit être signé avant le début des évaluations spécifiques à l'étude. Les évaluations effectuées dans le cadre du traitement standard pour le diagnostic et le traitement des patients atteints de LAM (p. ex. évaluation de la MO, échocardiogramme) peuvent chevaucher certaines évaluations de présélection. Afin de minimiser la duplication des procédures et les risques pour les patients, ces évaluations qui se chevauchent n'auront pas besoin d'être répétées à la signature du consentement si elles ont été effectuées dans les 28 jours précédant le C1J1.
- i. Les rapports d'anatomo-pathologie/cytogénétique/FISH/SNG/PCR moléculaires du traitement standard dont les informations de santé protégées ont été expurgées doivent être soumis avant la confirmation officielle de l'admissibilité, selon l'autorisation des autorités réglementaires spécifiques du pays. Cela inclut la soumission des rapports de mutation de *NPM1* et *DIT-FLT3* (tests de dépistage locaux ou centraux facultatifs) et de tout rapport moléculaire standard supplémentaire. Si les rapports expurgés ne peuvent pas être soumis, ces informations doivent figurer sur le formulaire du promoteur.
- j. La confirmation par l'investigateur de tous les critères d'inclusion et d'exclusion, y compris les résultats du criblage moléculaire (mutation de *NPM1* et *DIT-FLT3*), est requise d'ici le C1J7 inclus, avec la confirmation du MM par le biais de l'examen de la liste de contrôle de l'admissibilité ciblée pour confirmer l'admissibilité et définir qu'un patient est inclus dans l'étude. Les résultats les plus récents d'une analyse diagnostique de MO appropriée obtenus dans les 28 jours précédant le C1J1 seront acceptés pour l'inclusion dans l'étude, y compris l'échantillon de MO pour la détermination morphologique du nombre de blastes initial dans la MO et pour répondre aux exigences en matière de biomarqueurs de mutation de *NPM1*. Pour des raisons d'efficacité opérationnelle, la **randomisation** et la distribution du PE par l'IRT peuvent avoir lieu le C1J7 ou le C1J8 afin de faciliter l'administration du ziftoménib/placebo le C1J8.
- k. Inclusion de tous les antécédents de cancer et chimiothérapies, radiothérapies ou chirurgies antérieures. Inclusion de toutes les maladies concomitantes en cours et de celles qui sont terminées, avec les dates de résolution, dans les 30 jours précédant le C1J1. Les antécédents médicaux supplémentaires observés

ÉTUDE THÉRAPEUTIQUE NON INTENSIVE : ZIFTOMÉNIB/PLACEBO + VÉN/AZA																
Activité prévue au protocole	Sélection ^a J-28	Cycle 1					Cycle 2 et ultérieurs				GCSH (le cas échéant)	Monothérapie d'entretien après la GCSH Voir le Tableau 3	FdT ^c	Suivi de la sécurité	Suivi de la survie ^g	
		J1	J8	J14	J21	J28	J35 et ultérieurs selon les besoins ^b	J1 ^c	J10 ^d	J28			J35 et ultérieurs selon les besoins ^b	Dans les ~7 jours suivant la dernière dose	28 jours à compter de la dernière dose ^f	Tous les mois
		± 1 j	± 3 j	± 3 j	± 3 j	± 7 j		± 3 j	± 3 j	± 7 j				± 7 j	± 14 j	

après la signature du consentement éclairé avant le C1J1 et qui ne sont pas considérés comme liés aux procédures requises par l'étude seront enregistrés en tant qu'antécédents médicaux du patient, y compris les anomalies biologiques cliniquement significatives telles que l'anémie et la thrombocytopénie.

- l. Les caractéristiques de la LAM à l'inclusion doivent inclure la morphologie de la MO à l'inclusion en pourcentage de blastes, les résultats cytogénétiques et moléculaires locaux réalisés dans le cadre du traitement standard de la LAM et la stratification des risques d'un traitement moins intensif (favorable, intermédiaire, indésirable) de l'ELN 2024 (Annexe 7).
- m. Les constantes vitales doivent inclure la température, le pouls (fréquence cardiaque) et la tension artérielle. D'autres constantes vitales telles que la fréquence respiratoire doivent être relevées selon les indications cliniques.
- n. Un examen clinique complet des principaux systèmes corporels, y compris un examen des yeux, des oreilles, du nez, de la gorge, du cœur, des poumons, de l'abdomen, des extrémités, du système nerveux, du système musculosquelettique et du système tégumentaire, doit être effectué à la sélection et lors de la visite de FdT. Un examen clinique limité (c'est-à-dire basé/focalisé sur les symptômes et ciblé sur les antécédents) doit être effectué à tous les autres moments, selon les indications cliniques.
- o. Un ECG à 12 dérivation en trois exemplaires, réalisé dans les 10 minutes suivant le tracé initial, doit être réalisé à la sélection et le C1J8 avant l'administration du ziftoménib/placebo. Par la suite, un seul ECG doit être réalisé avant l'administration du médicament le J1 de chaque cycle de traitement combiné et lors de la visite de FdT. Voir la section 6.6.4 pour plus de détails.
- p. NFS avec paramètres de chimie différentielle et sérique, y compris des analyses biologiques du SLT. Informations spécifiques au laboratoire : NFS : numération leucocytaire avec différentiel, hémoglobine, hématocrite, plaquettes ; chimie sérique : glycémie, azote/urée dans le sang, créatinine, sodium, potassium, calcium, phosphore inorganique, magnésium, protéines totales, albumine, bilirubine totale, PAL, ALAT, ASAT, lactate déshydrogénase et acide urique. Le bicarbonate (ou CO₂ total) est facultatif. Voir Annexe 1 pour plus de détails.
- q. Le dépistage du VIH/VHB/VHC n'est requis que pour les patients ayant des antécédents médicaux connus d'infection au VIH/VHB/VHC afin de confirmer une charge virale indétectable.
- r. Les marqueurs inflammatoires (ferritine et CRP) doivent être prélevés en cas de suspicion de SM ou selon les indications cliniques. Tous les détails sur les analyses biologiques visant à surveiller le SD (marqueurs inflammatoires et profil de coagulation) figurent dans l'Annexe 1 et des directives supplémentaires sur le SD et l'hyperleucocytose figurent dans la section 7.6.4.1.
- s. L'évaluation du profil de coagulation (TCA, TP/RNI, fibrinogène, dimère) doit avoir lieu aux moments indiqués et se poursuivre jusqu'à l'absence de blastes de SD. En outre, le profil de coagulation doit également être évalué en cas de suspicion de SD ou selon les indications cliniques.

ÉTUDE THÉRAPEUTIQUE NON INTENSIVE : ZIFTOMÉNIB/PLACEBO + VÉN/AZA																
Activité prévue au protocole	Sélection ^a J-28	Cycle 1					Cycle 2 et ultérieurs				GCSH (le cas échéant)	Monothérapie d'entretien après la GCSH Voir le Tableau 3	FdT ^c	Suivi de la sécurité	Suivi de la survie ^g	
		J1	J8	J14	J21	J28	J35 et ultérieurs selon les besoins ^b	J1 ^c	J10 ^d	J28			J35 et ultérieurs selon les besoins ^b	Dans les ~7 jours suivant la dernière dose	28 jours à compter de la dernière dose ^f	Tous les mois
		± 1 j	± 3 j	± 3 j	± 3 j	± 7 j		± 3 j	± 3 j	± 7 j				± 7 j	± 14 j	

- t. Des tests de grossesse seront effectués dans le sérum à la sélection et pourront être effectués sur de l'urine ou du sérum par la suite. Si le test de grossesse à la sélection est réalisé < 72 heures après le C1J1, il n'est pas nécessaire de le répéter.
- u. Les évaluations des RRP doivent être effectuées comme suit et **CCI**
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- Remarque : si les évaluations des RRP ne sont pas effectuées lors d'une visite planifiée, elles peuvent être effectuées en dehors de la fenêtre de visite. Une visite non programmée doit être utilisée pour les évaluations « hors fenêtre » recueillies entre les évaluations du protocole programmées.
- v. Une partie de l'aspiration ou de la biopsie de MO provenant de chaque évaluation de la maladie, y compris les évaluations non programmées, doit être soumise à l'étude conformément aux instructions figurant dans les documents du laboratoire central.
- w. Des échantillons d'aspiration de MO et/ou une biopsie à l'aiguille creuse doivent être prélevés pour tous les patients à la sélection afin de définir la maladie à l'inclusion (numération des blastes de la MO, cytogénétique locale, résultats du criblage moléculaire local de mutation de *NPM1/DIT-FLT3*). Les aspirations de MO effectuées avant la période de sélection dans le cadre du traitement standard seront acceptées pour l'évaluation de la maladie à la sélection si elles sont effectuées dans les 28 jours précédant le C1J1.
- x. Évaluation de la MO (voir la section 6.2.3.1 pour les informations complètes du calendrier et la section 6.5 pour les détails spécifiques des examens) : un échantillon de MO de fin du C1 doit être prélevé le C1J28 ± 3 jours. Un échantillon de MO doit être prélevé à nouveau pour évaluer la réponse de la maladie à J28 ± 3 jours des cycles suivants **jusqu'à atteindre la RC/RCi/RCh**. Un échantillon de MO est requis **CCI**
- [REDACTED]
- Si un échantillon de MO a été prélevé au cours des 2 semaines précédant la FdT et qu'il n'y a aucune suspicion clinique de modification du statut de la maladie, un nouveau prélèvement de moelle osseuse à la FdT n'est pas requis. Des évaluations non programmées de la moelle osseuse doivent être effectuées selon les indications cliniques en cas de risque de rechute. Pour les patients qui passent à une GCSH s'ils sont admissibles, un échantillon de MO pour l'évaluation locale de la maladie et la soumission d'un échantillon pour l'évaluation centrale de la MRM à la fin du cycle de traitement juste avant la GCSH sont nécessaires. Lors du suivi de la survie après la FdT, des évaluations de la MO doivent être effectuées selon le traitement standard pour les patients encore en rémission ou en cas de suspicion de rechute.
- y. L'investigateur local doit évaluer la réponse de la maladie pour garantir un traitement et un triage rapides des patients au cours de cette étude, sur la base de la NFS locale avec différentiel et morphologie de la MO, flux, cytogénétique et MRM. Les évaluations locales de la réponse doivent être définies en fonction de critères morphologiques (RC/RCi/RCh/ESLM/RP). Après que la clairance des blastes de la MO aura été démontrée comme étant < 5 %, la numération sanguine **CCI**
- [REDACTED]
- après la date de l'évaluation de la MO est autorisée pour déterminer la meilleure réponse hématologique selon les critères ELN

ÉTUDE THÉRAPEUTIQUE NON INTENSIVE : ZIFTOMÉNIB/PLACEBO + VÉN/AZA																
Activité prévue au protocole	Sélection ^a J-28	Cycle 1					Cycle 2 et ultérieurs				GCSH (le cas échéant)	Monothérapie d'entretien après la GCSH Voir le Tableau 3	FdT ^c	Suivi de la sécurité	Suivi de la survie ^g	
		J1	J8	J14	J21	J28	J35 et ultérieurs selon les besoins ^b	J1 ^c	J10 ^d	J28			J35 et ultérieurs selon les besoins ^b	Dans les ~7 jours suivant la dernière dose	28 jours à compter de la dernière dose ^f	Tous les mois
		± 1 j	± 3 j	± 3 j	± 3 j	± 3 j	± 7 j		± 3 j	± 3 j			± 7 j		± 7 j	± 14 j

2022. Le statut local de MRM déterminé dans le cadre des pratiques de l'établissement doit être noté au moment de la RC/RCi/RCh/ESLM, puis à chaque évaluation ultérieure de la MO, juste avant toute GCSH et la FdT. CCI lorsqu'aucune évaluation de la MO n'est requise, l'évaluation de la réponse de la maladie doit être basée sur les résultats de la MO les plus récents et sur la NFS actuelle avec différentiel. Remarque : si l'investigateur détermine une réponse négative locale de la MRM, un échantillon de MO de confirmation doit être prélevé conformément aux directives de l'ELN 2022 après un cycle de traitement supplémentaire.

z. Les patients qui obtiennent un bénéfice clinique (RC, RCi, RCh, ESLM ou RP) déterminé par l'investigateur a CCI combiné doivent poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie (perte de réponse pour les patients en RP/ESLM), rechute ou toxicité. La transition vers la GCSH est autorisée à la discrétion de l'investigateur. Les patients sans réponse selon l'évaluation de l'investigateur CCI de traitement répondent aux critères de maladie réfractaire définis par le protocole et doivent arrêter le traitement à l'étude. Après la FdT, des évaluations de suivi doivent être effectuées selon le traitement standard pour les patients encore en rémission et en cas de suspicion de rechute.

aa. Le calendrier d'évaluation de la MEM doit refléter le calendrier d'évaluation de la réponse local des investigateurs pour les personnes ayant une MEM documentée en plus de leur maladie de la MO à la sélection jusqu'à la résolution, puis le suivi selon le traitement standard de l'établissement. CCI

CCI Pour les personnes atteintes d'une MEM cutanée ou de leucémie cutanée, un examen visuel et la documentation des lésions cutanées résolues sont nécessaires. Pour les patients dont la MEM est un sarcome myéloïde, une confirmation radiologique de la résolution de la maladie est requise selon la méthode déterminée par l'investigateur, et une méthode cohérente doit être utilisée tout au long de la surveillance. Les méthodes radiologiques d'évaluation et de surveillance des sarcomes myéloïdes incluent, sans s'y limiter, la tomographie par émission de positons ou la TEP.

bb. MO et SP pour le dépistage centralisé de la mutation de *NPM1/DIT-FLT3* : une aspiration de MO diagnostique (de préférence) et le SP peuvent être soumis à un laboratoire central désigné par le promoteur pour un dépistage prospectif de la mutation du *NPM1* et du *DIT-FLT3* afin de déterminer l'admissibilité à l'étude moléculaire une fois le consentement éclairé signé. Si l'échantillon d'aspiration de MO n'est pas disponible, les centres doivent soumettre le SP pour des analyses prospectives. Remarque : les patients *DIT-FLT3+* peuvent être inclus dans l'étude thérapeutique non intensive, CCI Reportez-vous au manuel de laboratoire pour obtenir des instructions sur la soumission d'échantillons de MO et de SP au laboratoire central pour le dépistage de la mutation de *NPM1/DIT-FLT3*.

cc. CCI

ÉTUDE THÉRAPEUTIQUE NON INTENSIVE : ZIFTOMÉNIB/PLACEBO + VÉN/AZA															
Activité prévue au protocole	Sélection ^a J-28	Cycle 1					Cycle 2 et ultérieurs				GCSH (le cas échéant)	Monothérapie d'entretien après la GCSH Voir le Tableau 3	FdT ^c	Suivi de la sécurité	Suivi de la survie ^g
		J1	J8	J14	J21	J28	J35 et ultérieurs selon les besoins ^b	J1 ^c	J10 ^d	J28			J35 et ultérieurs selon les besoins ^b	Dans les ~7 jours suivant la dernière dose	28 jours à compter de la dernière dose ^f
		± 1 j	± 3 j	± 3 j	± 3 j	± 7 j		± 3 j	± 3 j	± 7 j				± 7 j	± 14 j

CCI

Consultez le manuel de laboratoire pour les informations sur les échantillons, y compris les instructions pour soumettre les échantillons de SP, MO et archivés.

dd. **MO et SP pour analyse centralisée de la MRM (obligatoire) : à la sélection, des échantillons de référence de MO (si disponibles) et de SP doivent être prélevés.** Si l'échantillon de MO de diagnostic standard a déjà été prélevé au moment de la sélection ou si une nouvelle aspiration de MO n'est pas possible, pour éviter de répéter la procédure, un nouvel échantillon de MO est requis avec un échantillon archivé prélevé dans les 28 jours précédant le C1J1 (si disponible). **Lors de chaque évaluation locale de la réponse de la maladie (et de toute évaluation de la MO non programmée), une partie de l'évaluation de la MO (de préférence le premier prélèvement) et un nouvel échantillon de SP doivent être soumis au laboratoire central pour une évaluation de la MRM.** Une partie de la MO locale et un échantillon de SP frais doivent également être soumis juste avant toute GCSH. À la FdT, un échantillon final de MO et un échantillon de SP frais doivent être soumis. **Remarque :** à n'importe quel moment de prélèvement d'échantillons, si l'aspiration est inadéquate, un nouvel échantillon de SP est requis, tout comme une ponction de MO à l'aiguille creuse, à soumettre au laboratoire central.

ee. CCI

ff. CCI des échantillons pharmacocinétiques CCI pour le ziftoménib/placebo et le vénétoclax doivent être prélevés comme indiqué dans le CdE ci-dessus. CCI

gg. Le recueil des EIG doit commencer après la signature du consentement éclairé. Le recueil des EI devrait commencer après le C1J1. Remarque : les données du C1 J1-7, y compris les données sur les EI et les EIG, seront recueillies dans l'EDC pour tous les patients inclus et randomisés, y compris les données

ÉTUDE THÉRAPEUTIQUE NON INTENSIVE : ZIFTOMÉNIB/PLACEBO + VÉN/AZA																
Activité prévue au protocole	Sélection ^a J-28	Cycle 1					Cycle 2 et ultérieurs				GCSH (le cas échéant)	Monothérapie d'entretien après la GCSH Voir le Tableau 3	FdT ^c	Suivi de la sécurité	Suivi de la survie ^g	
		J1	J8	J14	J21	J28	J35 et ultérieurs selon les besoins ^b	J1 ^c	J10 ^d	J28			J35 et ultérieurs selon les besoins ^b	Dans les ~7 jours suivant la dernière dose	28 jours à compter de la dernière dose ^e	Tous les mois
		± 1 j	± 3 j	± 3 j	± 3 j	± 3 j	± 7 j		± 3 j	± 3 j			± 7 j		± 7 j	± 14 j

rétrospectives pour les patients recrutés après avoir débuté le traitement standard. Si possible, après l'arrêt du traitement, les EIG doivent être suivis jusqu'à ce qu'ils soient considérés comme résolus ou stables (ne changeant pas) ou jusqu'à ce que l'investigateur traitant confirme que le patient est perdu de vue pour le suivi. Voir l'annexe 5

hh. Pour les patients subissant une GCSH, il faut continuer à recueillir les EI et les EIG pendant les 28 jours suivant la dernière dose de ziftoménib/placebo administrée avant le début du conditionnement, à l'exclusion de tout événement fréquent lié à la greffe comme défini par l'investigateur, tel que, mais sans s'y limiter, nausées, vomissements, diarrhée, cytopénies, neutropénie fébrile, troubles électrolytiques, etc. pendant la période de conditionnement. Tout EIG lié au médicament survenant pendant la période de GCSH doit continuer à être signalé, quel que soit le moment. Après le début du conditionnement, les EIIP suivants doivent être recueillis jusqu'à la reprise du ziftoménib/placebo après une GCSH : MVO/SOS, MGCH aiguë (grade II-IV selon les critères MAGIC ; voir l'Annexe 6) et MGCH chronique.

Tableau 2 : Calendrier des évaluations de l'étude thérapeutique intensive : ziftoménib/placebo en association avec 7 + 3

ÉTUDE THÉRAPEUTIQUE INTENSIVE : ZIFTOMÉNIB/PLACEBO + 7 + 3														
Activité	Sélection ^a J-28	C1 d'induction et C2 d'induction (le cas échéant)				Consolidation (chaque cycle ; jusqu'à 4 cycles autorisés)			GCSH (le cas échéant)	Entretien Monothérapie post-GCSH ou chimiothérapie post-consolidation Voir le Tableau 3	FdT ^d Dans les ~7 jours suivant la dernière dose	Suivi de sécurité	Suivi de survie ^f	
		J1	J8	J14	J21	Fin du C1 d'induction, C2 d'induction selon le cas Récupération ^b ~J28-35	J1 ^c	Hebdomadaire : J7, J14, J21, J28				Fin de la consolidation Récupération ^{bc} ~J35-42	28 jours à compter de la dernière dose ^e	Tous les mois
		± 1J	± 3J	± 3J		+7J	± 3J	± 3J				Fin de chaque cycle	± 7J	± 14J
Sélection et évaluations pendant l'étude														
Consentement éclairé ^g	X													
Soumission d'un rapport local ou central pour la mutation de <i>NPM1</i> ou le réarrangement de <i>KMT2A</i> et <i>DIT-FLT3</i>	X													
Soumission des rapports de traitement standard locaux (pathologie, flux, cytogénétique, tout rapport moléculaire du traitement standard)	X													

ÉTUDE THÉRAPEUTIQUE INTENSIVE : ZIFTOMÉNIB/PLACEBO + 7 + 3														
Activité	Sélection ^a	C1 d'induction et C2 d'induction (le cas échéant)				Consolidation (chaque cycle ; jusqu'à 4 cycles autorisés)			GCSH (le cas échéant)	Entretien Monothérapie post-GCSH ou chimiothérapie post-consolidation Voir le Tableau 3	FdT ^d Dans les ~7 jours suivant la dernière dose	Suivi de sécurité	Suivi de survie ^f	
		J1	J8	J14	J21	Fin du C1 d'induction, C2 d'induction selon le cas Récupération ^b ~J28-35	J1 ^e	Hebdomadaire : J7, J14, J21, J28				Fin de la consolidation Récupération ^{bc} ~J35-42	28 jours à compter de la dernière dose ^e	Tous les mois
		± 1J	± 3J	± 3J	± 3J	+7J	± 3J	± 3J				Fin de chaque cycle	± 7J	± 14J
supplémentaire) ^b														
Critères d'inclusion et d'exclusion ⁱ	X													
Inclusion (examen du dossier d'admissibilité et confirmation par le MM) ⁱ	X Inclusion continue jusqu'au C1J7													
Randomisation ⁱ			X Le J7/J8											
Données démographiques	X													
Antécédents médicaux/chirurgicaux ⁱ	X	X ^j												
Caractéristiques de la LAM à l'inclusion ^k	X													
Taille	X													

ÉTUDE THÉRAPEUTIQUE INTENSIVE : ZIFTOMÉNIB/PLACEBO + 7 + 3														
Activité	Sélection ^a	C1 d'induction et C2 d'induction (le cas échéant)					Consolidation (chaque cycle ; jusqu'à 4 cycles autorisés)			GCSH (le cas échéant)	Entretien Monothérapie post-GCSH ou chimiothérapie post-consolidation Voir le Tableau 3	FdT ^d Dans les ~7 jours suivant la dernière dose	Suivi de sécurité	Suivi de survie ^f
		J1	J8	J14	J21	Fin du C1 d'induction, C2 d'induction selon le cas Récupération ^b ~J28-35	J1 ^e	Hebdomadaire : J7, J14, J21, J28	Fin de la consolidation Récupération ^{bc} ~J35-42				28 jours à compter de la dernière dose ^e	Tous les mois
		± 1J	± 3J	± 3J	+7J	± 3J	± 3J	Fin de chaque cycle	± 7J				± 14J	
Poids/constants vitales ^l	X	X	X	X	X	X	X				X			
Examen clinique ^m	X	(X)	(X)	(X)	(X)		(X)	(X)			X	(X)		
Indice de performance E COG	X	X					X				X			
ECG à 12 dérivation ⁿ	X		X C1				X				X			
ECHO/MUGA	X													
Analyses biologiques d'hématologie et de biochimie (y compris le SLT) ^{o,p}	X	X	X	X	X	X	X	X			X		(X) NFS locale pour les patients en RC	
Charge virale du VIH/VHB/VHC ^q	(X)													
Marqueurs inflammatoires ^r			(X)	(X)	(X)									

ÉTUDE THÉRAPEUTIQUE INTENSIVE : ZIFTOMÉNIB/PLACEBO + 7 + 3														
Activité	Sélection ^a	C1 d'induction et C2 d'induction (le cas échéant)				Consolidation (chaque cycle ; jusqu'à 4 cycles autorisés)			GCSH (le cas échéant)	Entretien Monothérapie post-GCSH ou chimiothérapie post-consolidation Voir le Tableau 3	FdT ^d Dans les ~7 jours suivant la dernière dose	Suivi de sécurité	Suivi de survie ^f	
		J1	J8	J14	J21	Fin du C1 d'induction, C2 d'induction selon le cas Récupération ^b ~J28-35	J1 ^c	Hebdomadaire : J7, J14, J21, J28				Fin de la consolidation Récupération ^{bc} ~J35-42	28 jours à compter de la dernière dose ^e	Tous les mois
		± 1J	± 3J	± 3J	± 3J	+7J	± 3J	± 3J				Fin de chaque cycle	± 7J	± 14J
Tests de coagulation en laboratoire ^s	X	X	(X)	(X)	(X)									
Test de grossesse (femmes en âge de procréer) ^t	X	(X)					X			X				
Ponction lombaire	(X)													
Mesure des RPP ^u	CCI													
Surveillance de la maladie locale et évaluations de la réponse														
Aspiration de moelle osseuse ± biopsie ^{v,w,x}	X ^w					X			X ^y		X			
Évaluation de la réponse à la maladie par l'investigateur local pour le sang, l'aspiration de						X			X ^y		X			

ÉTUDE THÉRAPEUTIQUE INTENSIVE : ZIFTOMÉNIB/PLACEBO + 7 + 3														
Activité	Sélection ^a	C1 d'induction et C2 d'induction (le cas échéant)				Consolidation (chaque cycle ; jusqu'à 4 cycles autorisés)			GCSH (le cas échéant)	Entretien Monothérapie post-GCSH ou chimiothérapie post-consolidation Voir le Tableau 3	FdT ^d	Suivi de sécurité	Suivi de survie ^f	
		J1	J8	J14	J21	Fin du C1 d'induction, C2 d'induction selon le cas Récupération ^b ~J28-35	J1 ^c	Hebdomadaire : J7, J14, J21, J28				Fin de la consolidation Récupération ^{bc} ~J35-42	28 jours à compter de la dernière dose ^e	Tous les mois
MO et/ou les échantillons de biopsie de MO à l'aiguille creuse ^{z,aa}														
MEM locale : Évaluations par imagerie pour les patients atteints d'une MEM documentée ^{bb}	X					(X)		(X)			(X)			
Évaluations du laboratoire central														
MO et SP pour le dépistage centralisé de la mutation de <i>NPM1/DIT-FLT3</i> ^{cc}	(X)													
CCI														
MO et SP pour les tests de	X					X		X ^y			X			

ÉTUDE THÉRAPEUTIQUE INTENSIVE : ZIFTOMÉNIB/PLACEBO + 7 + 3														
Activité	Sélection ^a	C1 d'induction et C2 d'induction (le cas échéant)				Consolidation (chaque cycle ; jusqu'à 4 cycles autorisés)			GCSH (le cas échéant)	Entretien Monothérapie post-GCSH ou chimiothérapie post-consolidation Voir le Tableau 3	FdT ^d Dans les ~7 jours suivant la dernière dose	Suivi de sécurité	Suivi de survie ^f	
		J1	J8	J14	J21	Fin du C1 d'induction, C2 d'induction selon le cas Récupération ^b ~J28-35	J1 ^e	Hebdomadaire : J7, J14, J21, J28				Fin de la consolidation Récupération ^{bc} ~J35-42	28 jours à compter de la dernière dose ^e	Tous les mois
		± 1J	± 3J	± 3J		+7J	± 3J	± 3J				Fin de chaque cycle	± 7J	± 14J
MRM centralisés ^{cc}														

CCI

Échantillon pour PK **CCI**

CCI

Traitement et suivi des patients

Prophylaxie du SLT		Prophylaxie du SLT selon les normes de l'établissement		(X)								
Administration de daunorubicine		Selon le tableau 6										
Administration de cytarabine		Selon le tableau 6										
Ziftoménib/placebo		Selon le tableau 6			Le traitement par ziftoménib/placebo devrait débuter le jour 8 du cycle 1							

ÉTUDE THÉRAPEUTIQUE INTENSIVE : ZIFTOMÉNIB/PLACEBO + 7 + 3														
Activité	Sélection ^a J-28	C1 d'induction et C2 d'induction (le cas échéant)				Consolidation (chaque cycle ; jusqu'à 4 cycles autorisés)			GCSH (le cas échéant)	Entretien Monothérapie post-GCSH ou chimiothérapie post-consolidation Voir le Tableau 3	FdT ^d Dans les ~7 jours suivant la dernière dose	Suivi de sécurité	Suivi de survie ^f	
		J1	J8	J14	J21	Fin du C1 d'induction, C2 d'induction selon le cas Récupération ^b ~J28-35	J1 ^e	Hebdomadaire : J7, J14, J21, J28				Fin de la consolidation Récupération ^{bc} ~J35-42	28 jours à compter de la dernière dose ^e	Tous les mois
		± 1J	± 3J	± 3J		+7J	± 3J	± 3J				Fin de chaque cycle	± 7J	± 14J
Journal du patient		X Surveillance constante de l'observance/la comptabilisation en matière de médicaments									X			
EIG		X ^{hh,ii}												
EI		X ^{hh}						X ⁱⁱ	X ^{hh}					
Procédures et traitements concomitants	X	X						Conditionnement + prophylaxie de la MGCH (voir la section 7.5)	X					
Dépendance transfusionnelle de concentrés de globules rouges et de plaquettes	CCI													
Nouveau traitement antinéoplasique ^f														
Évaluations de la survie ^f														

ÉTUDE THÉRAPEUTIQUE INTENSIVE : ZIFTOMÉNIB/PLACEBO + 7 + 3														
Activité	Sélection ^a	C1 d'induction et C2 d'induction (le cas échéant)				Consolidation (chaque cycle ; jusqu'à 4 cycles autorisés)			GCSH (le cas échéant)	Entretien Monothérapie post-GCSH ou chimiothérapie post-consolidation Voir le Tableau 3	FdT ^d	Suivi de sécurité	Suivi de survie ^f	
		J1	J8	J14	J21	Fin du C1 d'induction, C2 d'induction selon le cas Récupération ^b ~J28-35	J1 ^c	Hebdomadaire : J7, J14, J21, J28				Fin de la consolidation Récupération ^{bc} ~J35-42	28 jours à compter de la dernière dose ^e	Tous les mois
		± 1J	± 3J	± 3J	± 3J	+7J	± 3J	± 3J				Fin de chaque cycle	Dans les ~7 jours suivant la dernière dose	± 7J

Abréviations : 7+3 = cytarabine+daunorubicine ; EI = événement indésirable ; EIIP = événement indésirable d'intérêt particulier ; PAL = phosphatase alcaline ; ALAT = alanine aminotransférase ; LAM = leucémie myéloïde aiguë ; NAN = nombre absolu de neutrophiles ; TCA = temps de céphaline activée ; ASAT = aspartate aminotransférase ; MO = moelle osseuse ; C = cycle ; NFS = numération formule sanguine ; SNC = système nerveux central ; RC = rémission complète ; RCh = rémission complète avec récupération hématologique partielle ; RCi = rémission complète avec récupération hématologique incomplète ; CRP = protéine C-réactive ; TDM = tomodensitométrie ; J = jour ; SD = syndrome de différenciation ; ECG = électrocardiogramme ; ECHO/ MUGA = échocardiogramme/angiographie isotopique ; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group ; EDC = saisie de données électronique ; ELN = European Leukemia Network ; MEM = maladie extramédullaire ; eORTC-QLQ-C30 = questionnaire principal sur la qualité de vie de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer ; FdT = fin du traitement ; ePRO = résultats rapportés par le patient au format électronique ; CCI [REDACTED] FISH = hybridation in situ en fluorescence ; DIT-FLT3 = duplication interne en tandem de la tyrosine kinase 3 de type FMS ; MGCH = maladie du greffon contre l'hôte ; VHB = virus de l'hépatite B ; VHC = virus de l'hépatite C ; GCSH = greffe de cellules souches hématopoïétiques ; FCE = formulaire de consentement éclairé ; PE = produit expérimental ; CPP = comité de protection des personnes ; IRT = système de réponse interactif ; réarrangement de *KMT2A* = réarrangement de la méthyltransférase 2 spécifique de la lysine[K] ; MAGIC = Mount Sinai Acute Graft-Versus-Host Disease International Consortium ; MM = moniteur médical ; MRM = maladie résiduelle mesurable ; SNG = séquençage de nouvelle génération ; mutation de *NPM1* = mutation de la nucléophosmine 1 ; SP = sang périphérique ; PCR = amplification en chaîne par polymérase ; TEP = tomographie par émission de positons ; CCI [REDACTED] ; PK = pharmacocinétique ; TP/RNI = rapport normalisé international ; RRP = résultat rapporté par le patient ; EIG = événement indésirable grave ; SOS = syndrome d'obstruction sinusoidale ; SLT = syndrome de lyse tumorale ; MVO = maladie veino-occlusive ; GB = globule blanc ; FEAP = femmes en âge de procréer.

(X) = Si cela est cliniquement indiqué ou selon la pratique de l'établissement, à la discrétion de l'investigateur

- Après la signature du FCE, des évaluations de sélection peuvent être effectuées en parallèle à l'instauration du traitement standard, à condition que tous les résultats soient disponibles et soumis au MM pour confirmation de l'admissibilité d'ici le C1J7 inclus, avant l'administration de ziftoménib/placebo le C1J8.
- Une surveillance supplémentaire si nécessaire CCI [REDACTED] pour évaluer la récupération hématologique. La récupération pour débiter le prochain cycle de traitement est défini comme un NAC périphérique $\geq 1 \times 10^9/l$ et de plaquettes d'au moins $\geq 50 \times 10^9/l$ (mais de préférence $\geq 100 \times 10^9/l$) et des signes de MO cellulaire. **Le traitement par ziftoménib/placebo doit être poursuivi pendant cette période.** La visite du cycle suivant commence lorsque la

ÉTUDE THÉRAPEUTIQUE INTENSIVE : ZIFTOMÉNIB/PLACEBO + 7 + 3														
Activité	Sélection ^a J-28	C1 d'induction et C2 d'induction (le cas échéant)				Consolidation (chaque cycle ; jusqu'à 4 cycles autorisés)			GCSH (le cas échéant)	Entretien Monothérapie post-GCSH ou chimiothérapie post-consolidation Voir le Tableau 3	FdT ^d Dans les ~7 jours suivant la dernière dose	Suivi de sécurité	Suivi de survie ^f	
		J1	J8	J14	J21	Fin du C1 d'induction, C2 d'induction selon le cas Récupération ^b ~J28-35	J1 ^c	Hebdomadaire : J7, J14, J21, J28				Fin de la consolidation Récupération ^{bc} ~J35-42	28 jours à compter de la dernière dose ^e	Tous les mois
		± 1J	± 3J	± 3J		+7J	± 3J	± 3J				Fin de chaque cycle	± 7J	± 14J

récupération de la numération est suffisante pour poursuivre le cycle de traitement suivant. Si la récupération de la numération est retardée, une évaluation de la MO doit être effectuée **CCI** pour documenter le statut de rémission.

- c. Les patients dont la rémission a été confirmée lors de la visite de récupération d'induction peuvent associer la visite et le J1 de consolidation. De plus, la visite marquant la récupération hématologique à la fin des cycles de consolidation peut être combinée avec le J1 du cycle de consolidation suivant.
- d. Pour les patients qui ne passent pas au traitement d'entretien et qui arrêtent définitivement tous les traitements de l'étude, les évaluations de FdT doivent être effectuées environ 7 jours après la dernière dose du traitement à l'étude, ainsi qu'au suivi de sécurité et de la survie conformément à ce tableau. Les patients qui passent au traitement d'entretien doivent suivre le calendrier figurant dans le Tableau 3 et doivent effectuer la FdT, le suivi de sécurité et le suivi de la survie à la fin du traitement d'entretien. Si un entretien post-GCSH était prévu mais qu'il a été décidé de renoncer à l'entretien, la visite de FdT doit avoir lieu dans les 7 jours environ suivant cette décision.
- e. La visite de suivi de sécurité doit avoir lieu 28 (± 7) jours après l'administration de la dernière dose de ziftoménib/placebo. Cependant, si un nouveau traitement antinéoplasique est débuté avant la fenêtre prévue de la visite de suivi de sécurité, la période de suivi de sécurité prendra fin 7 jours après la dernière dose de ziftoménib/placebo, comme décrit dans la section 6.2.5.
- f. Tous les patients doivent intégrer le suivi et être contactés chaque mois pour évaluer leur statut de survie, y compris toute GCSH/traitement de conditionnement ultérieurs ou l'instauration d'autres nouveaux traitements antinéoplasiques entre la FdT et le décès, le retrait du consentement, la perte de vue pour le suivi ou la fin de l'étude. Les patients en RC à la FdT doivent subir une NFS locale, et ces données doivent être fournies au centre de l'étude au moment du suivi mensuel de la survie. Le recueil des données de survie peut se faire de multiples manières, y compris, mais sans s'y limiter, lors d'une visite au centre, par téléphone, via une visite de télémedecine, etc., selon ce qu'autorise le CPP.
- g. Le consentement éclairé doit être signé avant le début des évaluations spécifiques à l'étude. Les évaluations effectuées dans le cadre du traitement standard pour le diagnostic et le traitement des patients atteints de LAM (p. ex. évaluation de la MO, échocardiogramme) peuvent chevaucher certaines évaluations de présélection. Afin de minimiser la duplication des procédures et les risques pour les patients, ces évaluations qui se chevauchent n'auront pas besoin d'être répétées à la signature du consentement si elles ont été effectuées dans les 28 jours précédant le CIJ1.
- h. Les rapports d'anatomo-pathologie/cytogénétique/FISH/SNG/PCR moléculaires du traitement standard dont les informations de santé protégées ont été expurgées doivent être soumis avant la confirmation officielle de l'admissibilité, selon l'autorisation des autorités réglementaires spécifiques du pays. Cela inclut la soumission des rapports de mutation de *NPM1* et *DIT-FLT3* (tests de dépistage locaux ou centraux facultatifs) ou des rapports de réarrangement de

ÉTUDE THÉRAPEUTIQUE INTENSIVE : ZIFTOMÉNIB/PLACEBO + 7 + 3														
Activité	Sélection ^a	C1 d'induction et C2 d'induction (le cas échéant)				Consolidation (chaque cycle ; jusqu'à 4 cycles autorisés)			GCSH (le cas échéant)	Entretien Monothérapie post-GCSH ou chimiothérapie post-consolidation Voir le Tableau 3	FdT ^d	Suivi de sécurité	Suivi de survie ^f	
		J1	J8	J14	J21	Fin du C1 d'induction, C2 d'induction selon le cas Récupération ^b ~J28-35	J1 ^c	Hebdomadaire : J7, J14, J21, J28				Fin de la consolidation Récupération ^{bc} ~J35-42	28 jours à compter de la dernière dose ^e	Tous les mois
		± 1J	± 3J	± 3J		+7J	± 3J	± 3J				Fin de chaque cycle	Dans les ~7 jours suivant la dernière dose	± 7J
	J-28													

KMT2A et de tout rapport moléculaire standard supplémentaire. Si les rapports expurgés ne peuvent pas être soumis, ces informations doivent figurer sur le formulaire du promoteur.

- i. La confirmation par l'investigateur de tous les critères d'inclusion et d'exclusion, y compris les résultats du criblage moléculaire (mutation de *NPM1* ou réarrangement de *KMT2A* et *DIT-FLT3*), est requise d'ici le C1J7 inclus, avec la confirmation du MM par le biais de l'examen de la liste de contrôle de l'admissibilité ciblée pour confirmer l'admissibilité et définir qu'un patient est inclus dans l'étude. Les résultats les plus récents d'un diagnostic de MO approprié obtenus dans les 28 jours précédant le C1J1 seront acceptés pour l'inclusion dans l'étude, y compris l'échantillon de MO pour la détermination morphologique du nombre de blastes initial dans la MO et pour répondre aux exigences en matière de biomarqueurs de mutation de *NPM1* et de réarrangement de *KMT2A*. Pour des raisons d'efficacité opérationnelle, la randomisation et la distribution du PE par l'IRT peuvent avoir lieu le C1J7 ou le C1J8 afin de faciliter l'administration du ziftoménib/placebo le C1J8.
- j. Inclusion de tous les antécédents de cancer et chimiothérapies, radiothérapies ou chirurgies antérieures. Inclusion de toutes les maladies concomitantes en cours et de celles qui sont terminées, avec les dates de résolution, dans les 30 jours précédant le C1J1. Les antécédents médicaux supplémentaires observés après la signature du consentement éclairé avant le début du C1J1 et qui ne sont pas considérés comme liés aux procédures requises par l'étude doivent être enregistrés dans les antécédents médicaux du patient, y compris les anomalies biologiques cliniquement significatives telles que l'anémie et la thrombocytopénie.
- k. Les caractéristiques de la LAM à l'inclusion doivent inclure la morphologie de la MO à l'inclusion en pourcentage de blastes, les résultats cytogénétiques et moléculaires locaux réalisés dans le cadre du traitement standard de la LAM et la stratification des risques (favorable, intermédiaire, indésirable) de l'ELN 2022 (Annexe 7).
- l. Les constantes vitales doivent inclure la température, le pouls (fréquence cardiaque) et la tension artérielle. D'autres constantes vitales telles que la fréquence respiratoire doivent être relevées selon les indications cliniques.
- m. Un examen clinique complet des principaux systèmes corporels, y compris un examen des yeux, des oreilles, du nez, de la gorge, du cœur, des poumons, de l'abdomen, des extrémités, du système nerveux, du système musculosquelettique et du système tégumentaire, doit être effectué à la sélection et lors de la visite de FdT. Un examen clinique limité (c'est-à-dire basé/focalisé sur les symptômes et ciblé sur les antécédents) doit être effectué à tous les autres moments, selon les indications cliniques.

ÉTUDE THÉRAPEUTIQUE INTENSIVE : ZIFTOMÉNIB/PLACEBO + 7 + 3														
Activité	Sélection ^a J-28	C1 d'induction et C2 d'induction (le cas échéant)				Consolidation (chaque cycle ; jusqu'à 4 cycles autorisés)			GCSH (le cas échéant)	Entretien Monothérapie post-GCSH ou chimiothérapie post-consolidation Voir le Tableau 3	FdT ^d Dans les ~7 jours suivant la dernière dose	Suivi de sécurité	Suivi de survie ^f	
		J1	J8	J14	J21	Fin du C1 d'induction, C2 d'induction selon le cas Récupération ^b ~J28-35	J1 ^c	Hebdomadaire : J7, J14, J21, J28				Fin de la consolidation Récupération ^{bc} ~J35-42	28 jours à compter de la dernière dose ^e	Tous les mois
		± 1J	± 3J	± 3J	± 3J	+7J	± 3J	± 3J				Fin de chaque cycle	± 7J	± 14J

- n. Un ECG à 12 dérivations en trois exemplaires, réalisé dans les 10 minutes suivant le tracé initial, doit être réalisé à la sélection et le C1J8 avant l'administration du ziftoménib/placebo. Par la suite, un seul ECG doit être réalisé, **CCI** avant l'administration le J1 de chaque cycle de consolidation et lors de la visite de FdT. Voir la section 6.6.4 pour plus de détails.
- o. NFS avec paramètres de chimie différentielle et sérique, y compris des analyses biologiques du SLT. Informations spécifiques au laboratoire : NFS : numération leucocytaire avec différentiel, hémoglobine, hématocrite, plaquettes ; chimie sérique : glycémie, azote/urée dans le sang, créatinine, sodium, potassium, calcium, phosphore inorganique, magnésium, protéines totales, albumine, bilirubine totale, PAL, ALAT, ASAT, lactate déshydrogénase et acide urique. Le bicarbonate (ou CO2 total) est facultatif. Voir Annexe 1 pour plus de détails. Les patients en RC à la FdT doivent subir une NFS locale avec différentiel, prélevée et envoyée au centre de l'étude au moment du suivi mensuel de la survie.
- p. Si le patient n'a pas présenté de récupération de la numération pendant l'induction, des NFS sont requise chaque semaine jusqu'à ce que le NAN soit $\geq 1 \times 10^9/l$ ou les plaquettes $\geq 50 \times 10^9/l$ en l'absence de leucémie active ou résiduelle.
- q. Le dépistage du VIH/VHB/VHC n'est requis que pour les patients ayant des antécédents médicaux connus d'infection au VIH/VHB/VHC afin de confirmer une charge virale indétectable.
- r. Les marqueurs inflammatoires (ferritine et CRP) doivent être prélevés en cas de suspicion de SM ou selon les indications cliniques. Tous les détails sur les analyses biologiques visant à surveiller le SD (marqueurs inflammatoires et profil de coagulation) figurent dans Annexe 1 et des directives supplémentaires sur le SD et l'hyperleucocytose figurent dans la section 7.6.4.1.
- s. L'évaluation du profil de coagulation (TCA, TP/RNI, fibrinogène, d-dimère) doit avoir lieu aux moments indiqués et se poursuivre jusqu'à l'absence de blastes de SD. En outre, le profil de coagulation doit également être évalué en cas de suspicion de SD ou selon les indications cliniques.
- t. Un test de grossesse sérique devra être réalisé à la sélection. Un test de grossesse sérique ou urinaire peut être effectué par la suite. Si le test de grossesse à la sélection est réalisé < 72 heures après le C1J1, il n'est pas nécessaire de le répéter.
- u. Les évaluations des RRP doivent être effectuées comme suit et **CCI**

Remarque : si les évaluations des RRP ne sont pas effectuées lors d'une visite planifiée, elles peuvent être effectuées en

ÉTUDE THÉRAPEUTIQUE INTENSIVE : ZIFTOMÉNIB/PLACEBO + 7 + 3														
Activité	Sélection ^a J-28	C1 d'induction et C2 d'induction (le cas échéant)				Consolidation (chaque cycle ; jusqu'à 4 cycles autorisés)			GCSH (le cas échéant)	Entretien Monothérapie post-GCSH ou chimiothérapie post-consolidation Voir le Tableau 3	FdT ^d Dans les ~7 jours suivant la dernière dose	Suivi de sécurité	Suivi de survie ^f	
		J1	J8	J14	J21	Fin du C1 d'induction, C2 d'induction selon le cas Récupération ^b ~J28-35	J1 ^c	Hebdomadaire : J7, J14, J21, J28				Fin de la consolidation Récupération ^{bc} ~J35-42	28 jours à compter de la dernière dose ^e	Tous les mois
		± 1J	± 3J	± 3J		+7J	± 3J	± 3J				Fin de chaque cycle	± 7J	± 14J

dehors de la fenêtre de visite. Une visite non programmée doit être utilisée pour les évaluations « hors fenêtre » recueillies entre les évaluations du protocole programmées.

- v. Une partie de l'aspiration ou de la biopsie de MO provenant de chaque évaluation de la maladie, y compris les évaluations non programmées, doit être soumise à l'étude conformément aux instructions figurant dans le manuel de laboratoire.
- w. Des échantillons d'aspiration de MO et/ou une biopsie à l'aiguille creuse doivent être prélevés pour tous les patients à la sélection afin de définir la maladie à l'inclusion (numération des blastes de la MO, cytogénétique locale, résultats du criblage moléculaire local de mutation de NPM1/réarrangement de KMT2A/DIT-FLT3). Les aspirations de MO effectuées avant la période de sélection dans le cadre du traitement standard seront acceptées pour l'évaluation de la maladie à la sélection si elles sont effectuées dans les 28 jours précédant le C1J1.
- x. Évaluations de la MO (voir la section 6.2.3.2 pour les informations complètes du calendrier et la section 6.5 pour les détails spécifiques des examens) : En bref, le premier échantillon de MO est requis au moment de la récupération de la numération (qui devrait se produire environ 28 à 35 jours après le début du C1 d'induction) afin de déterminer l'état de rémission. Après l'évaluation de la réponse au C1 d'induction, si le C2 d'induction est administré sur la base du jugement de l'investigateur, un échantillon de MO est à la récupération de la numération après le C2 d'induction (ce qui devrait se produire environ 28 à 35 jours après le début de la deuxième induction) afin de déterminer l'état de rémission. Si la récupération de la numération n'est pas atteinte **CCI** après le C1 ou le C2 d'induction, une biopsie de MO doit être réalisée pour confirmer la réponse de la maladie. L'état de rémission morphologique (RC/RCi/RCh) doit être confirmé par la soumission d'un échantillon pour une évaluation centralisée de la MRM avant de débiter le traitement de consolidation (chimiothérapie de consolidation ou GCSH). Le calendrier d'évaluation de la MO en cas de chimiothérapie de consolidation est décrit dans la note de bas de page y ci-dessous. Les évaluations de la MO pendant le traitement d'entretien doivent être recueillies comme indiqué dans le Tableau 3 et lors de la visite de FdT. Si un échantillon de MO a été prélevé au cours des 2 semaines précédant la FdT et qu'il n'y a aucune suspicion clinique de modification du statut de la maladie, un nouveau prélèvement de moelle osseuse à la FdT n'est pas requis. Après la FdT, des évaluations de MO de suivi doivent être effectuées selon le traitement standard pour les patients encore en rémission et en cas de suspicion de rechute.
- y. Le prélèvement d'échantillons de MO pendant la chimiothérapie de consolidation (voir section 6.2.3.2) doit inclure une évaluation de la réponse locale et un prélèvement d'échantillon de MRM centralisé. Lorsqu'un échantillon de MO est requis, il doit être prélevé à la récupération de la numération (NAN $\geq 1 \times 10^9/l$ et plaquettes au moins $\geq 50 \times 10^9/l$) à la fin du cycle de consolidation (qui devrait se produire environ 35 à 42 jours après le début du cycle de consolidation). Si les numérations ne sont pas rétablies **CCI**, l'échantillon de moelle doit être prélevé pour confirmer l'état de rémission. Si la rémission est

ÉTUDE THÉRAPEUTIQUE INTENSIVE : ZIFTOMÉNIB/PLACEBO + 7 + 3														
Activité	Sélection ^a J-28	C1 d'induction et C2 d'induction (le cas échéant)				Consolidation (chaque cycle ; jusqu'à 4 cycles autorisés)			GCSH (le cas échéant)	Entretien Monothérapie post-GCSH ou chimiothérapie post-consolidation Voir le Tableau 3	FdT ^d Dans les ~7 jours suivant la dernière dose	Suivi de sécurité	Suivi de survie ^f	
		J1	J8	J14	J21	Fin du C1 d'induction, C2 d'induction selon le cas Récupération ^b ~J28-35	J1 ^c	Hebdomadaire : J7, J14, J21, J28				Fin de la consolidation Récupération ^{bc} ~J35-42	28 jours à compter de la dernière dose ^e	Tous les mois
		± 1J	± 3J	± 3J		+7J	± 3J	± 3J				Fin de chaque cycle	± 7J	± 14J

confirmée, le moment du prochain cycle de consolidation est déterminé par l'investigateur. **Remarque : pour les patients n'ayant reçu CCI [REDACTED] traitement d'induction, un échantillon de MO avec prélèvement d'échantillon pour analyse centralisée de la MRM doit être effectué à la fin CCI [REDACTED].** Pour les patients suivant un cycle de consolidation abrégé avant une GCSH, une ponction de MO doit être réalisée à la fin du cycle de consolidation, juste avant la GCSH. Si aucune GCSH et 3 à 4 cycles de consolidation sont prévus, le prélèvement d'échantillons de MO doit avoir lieu à la fin des cycles C2 et C4 ou à la récupération du dernier cycle de consolidation s'il est arrêté plus tôt.

- z. L'investigateur local doit évaluer la réponse de la maladie pour garantir un traitement et un triage rapides des patients au cours de cette étude, sur la base de la NFS locale avec différentiel et morphologie de la MO, flux, cytogénétique et MRM. Les évaluations de la réponse locale doivent être définies en fonction de critères morphologiques (RC/RCi/RCh). Après que la clairance des blastes de la MO aura été démontrée comme étant < 5 %, la numération sanguine CCI [REDACTED] après la date de l'évaluation de la MO est autorisée pour déterminer la meilleure réponse hématologique selon les critères ELN 2022. Le statut local de MRM déterminé dans le cadre des pratiques de l'établissement doit être noté au moment de la RC/RCi/RCh, puis à chaque évaluation ultérieure de la MO, juste avant toute GSCH et la FdT. Remarque : si l'investigateur détermine une réponse négative locale de la MRM, un échantillon de MO de confirmation doit être prélevé conformément aux directives de l'ELN 2022 après un cycle de traitement supplémentaire.
- aa. Les patients qui obtiennent au moins une RC/RCi/RCh telle que déterminée par l'investigateur après CCI [REDACTED] de traitement d'induction doivent suivre une chimiothérapie de consolidation ou une GSCH suivie d'un traitement d'entretien. Les patients qui n'obtiennent pas au moins une RC/RCi/RCh selon l'investigateur CCI [REDACTED] d'induction répondent aux critères de maladie réfractaire définis par le protocole et doivent arrêter le traitement de l'étude. Après la FdT, des évaluations de suivi doivent être effectuées selon le traitement standard pour les patients encore en rémission et en cas de suspicion de rechute.
- bb. Le calendrier d'évaluation de la MEM doit refléter le calendrier d'évaluation de la réponse local de l'investigateur pour les patients ayant une MEM documentée. **Remarques : CCI [REDACTED]** Pour les patients atteints d'une MEM cutanée ou de leucémie cutanée, un examen visuel et la documentation des lésions cutanées résolues sont nécessaires. Pour les patients dont la MEM est un sarcome myéloïde, une confirmation radiologique de la résolution de la maladie est requise selon la méthode déterminée par l'investigateur, et une méthode cohérente doit être utilisée tout au long de la surveillance. Les méthodes radiologiques d'évaluation et de surveillance des sarcomes myéloïdes incluent, sans s'y limiter, la tomographie par émission de positons et la TEP.

ÉTUDE THÉRAPEUTIQUE INTENSIVE : ZIFTOMÉNIB/PLACEBO + 7 + 3														
Activité	Sélection ^a J-28	C1 d'induction et C2 d'induction (le cas échéant)				Consolidation (chaque cycle ; jusqu'à 4 cycles autorisés)			GCSH (le cas échéant)	Entretien Monothérapie post-GCSH ou chimiothérapie post-consolidation Voir le Tableau 3	FdT ^d Dans les ~7 jours suivant la dernière dose	Suivi de sécurité	Suivi de survie ^f	
		J1	J8	J14	J21	Fin du C1 d'induction, C2 d'induction selon le cas Récupération ^b ~J28-35	J1 ^c	Hebdomadaire : J7, J14, J21, J28				Fin de la consolidation Récupération ^{bc} ~J35-42	28 jours à compter de la dernière dose ^e	Tous les mois
		± 1J	± 3J	± 3J	± 3J	+7J	± 3J	± 3J				Fin de chaque cycle	± 7J	± 14J

cc. **MO et SP pour le dépistage centralisé de la mutation de *NPM1/DIT-FLT3*** : une aspiration de MO diagnostique (de préférence) et le SP peuvent être soumis à un laboratoire central désigné par le promoteur pour un dépistage prospectif de la mutation du *NPM1* et du *DIT-FLT3* afin de déterminer l'admissibilité à l'étude moléculaire une fois le consentement éclairé signé. Si l'échantillon d'aspiration de MO n'est pas disponible, les centres doivent soumettre le SP pour des analyses prospectives. Remarque : les patients doivent être documentés comme présentant *FLT3* de type sauvage ou avoir un ratio *DIT* < 0,05 OU ne pas être admissibles au traitement ciblant *FLT3* (inadmissibilité médicale ou mutation dans laquelle l'inhibition de *FLT3* n'est pas un traitement standard). Reportez-vous au manuel de laboratoire pour obtenir des instructions sur la soumission d'échantillons de MO et de SP aux laboratoires désignés par le promoteur pour le dépistage de la mutation de *NPM1/DIT-FLT3*.

dd. **CCI**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Consultez le manuel de laboratoire pour les informations sur les échantillons, y compris les instructions pour soumettre les échantillons de SP, MO et archivés.

ee. **MO et SP pour analyse centralisée de la MRM (obligatoire) : à la sélection, des échantillons de référence de MO (si disponibles) et de SP pour la MRM doivent être prélevés.** Si l'échantillon de MO de diagnostic standard a déjà été prélevé au moment de la sélection ou si une nouvelle aspiration de MO n'est pas possible, pour éviter de répéter la procédure, un nouvel échantillon de MO est requis avec un échantillon archivé prélevé dans les 28 jours précédant le C1J1 (si disponible). **Lors de chaque évaluation locale de la réponse de la maladie (et de toute évaluation de la MO non programmée), une partie de l'évaluation de la MO (de préférence le premier prélèvement) et un nouvel échantillon de SP doivent être soumis au laboratoire central pour une évaluation de la MRM.** Une partie de la MO locale et un échantillon de SP frais doivent également être soumis juste avant toute GCSH. À la FdT, un échantillon final de MO et un échantillon de SP frais doivent être soumis. Remarque : à n'importe quel moment de prélèvement d'échantillons, si l'aspiration de MO est inadéquate, un nouvel échantillon de SP est requis, tout comme une ponction de MO à l'aiguille creuse, et doivent être soumis au laboratoire central.

ÉTUDE THÉRAPEUTIQUE INTENSIVE : ZIFTOMÉNIB/PLACEBO + 7 + 3														
Activité	Sélection ^a J-28	C1 d'induction et C2 d'induction (le cas échéant)				Consolidation (chaque cycle ; jusqu'à 4 cycles autorisés)			GCSH (le cas échéant)	Entretien Monothérapie post-GCSH ou chimiothérapie post-consolidation Voir le Tableau 3	FdT ^d Dans les ~7 jours suivant la dernière dose	Suivi de sécurité	Suivi de survie ^f	
		J1	J8	J14	J21	Fin du C1 d'induction, C2 d'induction selon le cas Récupération ^b ~J28-35	J1 ^c	Hebdomadaire : J7, J14, J21, J28				Fin de la consolidation Récupération ^{bc} ~J35-42	28 jours à compter de la dernière dose ^e	Tous les mois
		± 1J	± 3J	± 3J		+7J	± 3J	± 3J				Fin de chaque cycle	± 7J	± 14J

ff. CCI [redacted]

Reportez-vous au manuel de laboratoire pour plus de détails sur les échantillons, y compris les instructions pour soumettre des échantillons de SP.

gg. Échantillons pharmacocinétiques CCI [redacted] : des échantillons pour PK doivent être prélevés CCI [redacted] du ziftoménib/placebo comme indiqué dans le CdE ci-dessus. CCI [redacted]

hh. Le recueil des EIG doit commencer après la signature du consentement. Le recueil des EI devrait commencer après le C1J1. Remarque : les données du C1J1-J7, y compris les données sur les EI et les EIG, seront recueillies dans l'EDC pour tous les patients inclus et randomisés, y compris des données rétrospectives pour les patients recrutés après avoir débuté le traitement standard. Si possible, après l'arrêt du traitement, les EIG doivent être suivis jusqu'à ce qu'ils soient considérés comme résolus ou stables (ne changeant pas) ou jusqu'à ce que l'investigateur traitant confirme que le patient est perdu de vue pour le suivi. Voir l'annexe 5.

ii. Pour les patients subissant une GCSH, il faut continuer à recueillir les EI et les EIG pendant les 28 jours suivant la dernière dose de ziftoménib/placebo administrée avant le début du conditionnement, à l'exclusion de tout événement fréquent lié à la greffe comme défini par l'investigateur, tel que, mais sans s'y limiter, nausées, vomissements, diarrhée, cytopénies, neutropénie fébrile, troubles électrolytiques, etc. pendant la période de conditionnement. Tout EIG lié au médicament à l'étude survenant pendant la période de GCSH doit continuer à être signalé, quel que soit le moment. Après le début du conditionnement, seuls les EIIP suivants doivent être recueillis jusqu'à la reprise du ziftoménib/placebo après une GCSH : MVO/SOS, MGCH aiguë (grade II-IV selon les critères MAGIC ; voir l'Annexe 6 et MGCH chronique).

Tableau 3 : Calendrier des activités du traitement d’entretien par ziftoménib/placebo pour les études thérapeutiques non intensives et intensives : monothérapie d’entretien après GCSH ou chimiothérapie post-consolidation

Activité	Entretien Monothérapie après GCSH/ Chimiothérapie post-consolidation		FdT ^b Dans les ~7 jours suivant la dernière dose	Suivi de sécurité	Suivi de la survie ^d
	C1J1	J28 ^a de chaque cycle		28 jours à compter de la dernière dose ^c	Tous les mois
		± 5J			± 7 j
Poids/constants vitales ^e	X	X	X		
Examen clinique ^f	X	X	X	(X)	
Indice de performance ECOG	X	X	X		
ECG à 12 dérivations ^g	(X)	(X)	X		
Analyses biologiques d’hématologie et de biochimie	X	X	X		(X) NFS locale pour les patients en RC
Test de grossesse (femmes en âge de procréer)	X	X	X		
Mesure des RPP ⁱ	CCI				
Évaluation de la réponse de la maladie par un investigateur local	(X)	Tous les 3 cycles à partir du C3J28 ^h	X		
Aspiration de MO ± biopsie ^k	(X)	CCI	X		
MO et SP pour analyse centralisée de la MRM ^l	(X)	CCI	X		
CCI	CCI				
Administration de ziftoménib/placebo (en continu) ⁿ	Chaque jour en cycle continus de 28 jours pendant CCI				
Journal/calendrier du patient	X				

Activité	Entretien Monothérapie après GCSH/ Chimiothérapie post-consolidation		FdT ^b Dans les ~7 jours suivant la dernière dose	Suivi de sécurité	Suivi de la survie ^d
	C1J1	J28 ^a de chaque cycle		28 jours à compter de la dernière dose ^c	Tous les mois
		± 5J			± 7 j
	(Surveillance continue de l'observance/la comptabilisation en matière de médicaments)				
EI/EIG ^o	À chaque visite		X	X	
Procédures et médicaments concomitants	À chaque visite		X	X	
Dépendance transfusionnelle de concentrés de globules rouges et de plaquettes	CCI				
Nouveau traitement antinéoplasique ^d					
Évaluation de la survie					X

Abréviations : EI = événement indésirable ; MO = moelle osseuse ; C = cycle ; NFS = numération formule sanguine ; RC = rémission complète ; J = jour ; ECG = électrocardiogramme ; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group ; EORTC-QLQ-C30 = questionnaire sur la qualité de vie principal de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer ; FdT = fin du traitement ; ePRO = résultat rapporté par le patient au format électronique ; **CCI** ; GCSH = greffe de cellules souches hématopoïétiques ; CPP = comité de protection des personnes ; IRT = système de réponse interactive ; MEM = maladie extramédullaire ; MRM = maladie résiduelle mesurable ; SP = sang périphérique ; **CCI** ; RRP = résultat rapporté par le patient ; EIG = événement indésirable grave ; FEAP = femmes en âge de procréer.

(X) = si cela est cliniquement indiqué.

- a. La visite du J28 de chaque cycle d'entretien fait également office de visite du J1 du cycle suivant.
- b. Pour les patients arrêtant définitivement tous les traitements de l'étude.
- c. La visite de suivi de sécurité doit avoir lieu 28 (± 7) jours après l'administration de la dernière dose de ziftoménib/placebo. Cependant, si un *nouveau traitement antinéoplasique* est débuté avant la fenêtre prévue de la visite de suivi de sécurité, la période de suivi de sécurité prendra fin 7 jours après la dernière dose de ziftoménib/placebo, comme décrit dans la section 6.2.5.
- d. Tous les patients doivent intégrer le suivi et être contactés chaque mois pour évaluer leur statut de survie, y compris la documentation GCSH/traitement de conditionnement ultérieurs ou l'instauration d'autres nouveaux traitements antinéoplasiques entre la FdT et le décès, le retrait du consentement, la perte de vue pour le suivi ou la fin de l'étude. Les patients en RC à la FdT doivent subir une NFS locale, et ces données doivent être fournies au centre de l'étude au moment du suivi mensuel de la survie. Le recueil des données de survie peut se faire de multiples manières, y compris, mais sans s'y limiter, lors d'une visite au centre, par téléphone, via une visite de télémédecine, etc., selon ce qu'autorise le CPP.

Activité	Entretien Monothérapie après GCSH/ Chimiothérapie post-consolidation		FdT ^b Dans les ~7 jours suivant la dernière dose	Suivi de sécurité	Suivi de la survie ^d
	C1J1	J28 ^a de chaque cycle		28 jours à compter de la dernière dose ^c	Tous les mois
				± 7 j	± 14 j
		± 5J			

- e. Les constantes vitales doivent inclure la température, le pouls (fréquence cardiaque) et la tension artérielle. D'autres constantes vitales telles que la fréquence respiratoire doivent être relevées selon les indications cliniques.
- f. Un examen clinique complet des principaux systèmes corporels, y compris un examen des yeux, des oreilles, du nez, de la gorge, du cœur, des poumons, de l'abdomen, des extrémités, du système nerveux, du système musculosquelettique et du système tégumentaire, doit être effectué à la sélection et lors de la visite de FdT. Un examen clinique limité (c'est-à-dire basé/focalisé sur les symptômes et ciblé sur les antécédents) doit être effectué à tous les autres moments, selon les indications cliniques.
- g. ECG unique selon les indications cliniques et à la FdT
- h. Les activités suivantes doivent être effectuées tous les 3 cycles (tous les 84 jours : C3J28, C6J28, C9J28, etc.) : mesures des RPP et évaluation de la réponse de la maladie par l'investigateur local.
- i. Les évaluations des RRP doivent être effectuées comme suit et **CCI** [redacted] Remarque : si les évaluations des RRP ne sont pas effectuées lors d'une visite planifiée, elles peuvent être effectuées en dehors de la fenêtre de visite. Une visite non programmée doit être utilisée pour ces évaluations « hors fenêtre » recueillies entre les évaluations du protocole programmées.
- j. Évaluations locales de la réponse de la maladie : l'investigateur doit évaluer la réponse de la maladie à l'aide de toutes les données disponibles, y compris l'évaluation de la MO la plus récente et la numération **CCI** [redacted] après la date de l'évaluation de la MO est autorisée pour déterminer la meilleure réponse hématologique. Plus précisément, aux moments de l'évaluation de la réponse lorsque les évaluations de la MO ne sont pas requises (C15 et C21), l'évaluation de la réponse à la maladie doit être basée sur les résultats les plus récents de la MO et sur la NFS actuelle avec différentiel. L'évaluation locale de la réponse à la maladie devrait également inclure une évaluation des preuves de MEM.
- k. Reportez-vous à la section 6.5 pour plus de détails sur l'évaluation des échantillons et des réponses. Une aspiration de la MO ± biopsie est requise le C1J1 avant la première dose de ziftoménib/placebo si aucune évaluation de la MO n'a été réalisée au cours des 4 dernières semaines. Les résultats de l'évaluation de la MO **ne sont pas** requis avant le début du traitement d'entretien si l'investigateur n'a aucune indication/inquiétude quant à une rechute, mais une rémission morphologique en cours doit être confirmée pour poursuivre le traitement d'entretien. Une aspiration de MO ± biopsie pour évaluer la réponse de la maladie doit avoir lieu **CCI** [redacted]
- l. Reportez-vous à la section 6.9.2 pour toutes les informations sur les échantillons. En résumé, des échantillons de MO et de SP doivent être prélevés pour un test de MRM centralisé en même temps que l'aspiration de MO ± biopsie pour évaluer la réponse de la maladie et en C1J1 avant le début du traitement d'entretien si aucune évaluation de la MO n'a été effectuée au cours des 4 dernières semaines.

Activité	Entretien Monothérapie après GCSH/ Chimiothérapie post-consolidation		FdT ^b Dans les ~7 jours suivant la dernière dose	Suivi de sécurité	Suivi de la survie ^d
	C1J1	J28 ^a de chaque cycle		28 jours à compter de la dernière dose ^c	Tous les mois
				± 7 j	± 14 j
		± 5J			

- m. CCI [REDACTED].
- n. Après avoir terminé toutes les procédures requises pour le C1J1, les patients peuvent commencer le traitement le même jour (c'est-à-dire le J1). L'administration du ziftoménib/placebo est continue sur des cycles de 28 jours sans interruption, sauf interruption en raison de toxicité. Le ziftoménib/placebo sera distribué par IRT en continu tous les 28 jours pendant CCI [REDACTED].
- o. Les EI/EIG doivent continuer à être enregistrés et surveillés. Le centre doit contacter les patients au sujet de tout EI/EIG jusqu'à 28 jours civils après la dernière dose de ziftoménib/placebo. Si possible, après l'arrêt du traitement, les EIG doivent être suivis jusqu'à ce qu'ils soient considérés comme résolus ou stables (ne changeant pas) ou jusqu'à ce que l'investigateur traitant confirme que le patient est perdu de vue pour le suivi.