

SYNOPSIS FRANÇAIS

FILO-AML-01-MIVONU

Étude de phase 2 à simple bras étudiant l'efficacité et la sécurité de l'ajout d'Ivosidenib à l'Azacitidine orale (Onureg®) chez les sujets âgés de plus de 55 ans atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) IDH1 muté en rémission complète après chimiothérapie intensive.
Une étude de l'Intergroupe Français LAM.

Promoteur:

FILO
CHU BRETONNEAU – Centre Henry Kaplan
Service d'Hématologie et Thérapie Cellulaire
2 Bd Tonnellé -37044 TOURS - FRANCE

INVESTIGATEUR COORDONNATEUR FILO	Pr
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR ALFA	Dr
CO-INVESTIGATEUR COORDONNATEUR FILO	Dr
CO-INVESTIGATEUR COORDONNATEUR ALFA	Dr
COORDINATRICE PROJETS LAM	Mme
CHEF DE PROJET	Mme Mme

Essai Clinique MED catégorie 2		
Décision d'autorisation française (CTIS)		Date d'autorisation: 17/11/2025

DÉCLARATION DE CONFIDENTIALITÉ

Les informations contenues dans ce document sont la propriété du Groupe French Innovative Leukemia Organization (FILO) et vous sont transmises, ainsi qu'à votre équipe, au Comité d'Éthique et à l'Autorité Réglementaire compétents à titre confidentiel pour revue / prise de connaissance. Il est entendu que ces informations ne doivent pas être divulguées avant accord écrit du Groupe FILO, sauf en cas de nécessité pour obtenir le consentement éclairé des personnes qui se prêtent à la Recherche

Code de l'étude	FILO-AML-01-MIVONU
Titre complet	Étude de phase 2 à simple bras étudiant l'efficacité et la sécurité de l'ajout d'ivosidenib à l'Azacitidine orale (Onureg®) chez les sujets âgés de plus de 55 ans atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) IDH1 muté en rémission complète après chimiothérapie intensive. Une étude de l'Intergroupe Français LAM.
Rationnel	L'azacitidine orale (agent déméthylant) a été approuvée en traitement de maintenance chez les patients atteints de LAM en rémission. L'ivosidenib (thérapie ciblée) a montré son efficacité en association avec l'azacitidine chez les patients ayant une LAM nouvellement diagnostiquée avec un gène IDH1 muté, non éligibles à la chimiothérapie d'induction standard. Afin de prévenir le risque de rechute et d'améliorer l'efficacité du traitement, la présente étude vise à évaluer l'ajout d'ivosidenib à l'azacitidine orale (Onureg®), en traitement de maintenance, chez les patients en rémission complète après chimiothérapie intensive.
Objectifs	<u>Objectif primaire</u> • Survie sans rechute (RFS) à 24 mois chez les patients recevant de l'azacitidine orale associée à l'ivosidenib <u>Objectifs secondaires</u> • Survie sans rechute (RFS) à 12 mois chez les patients recevant de l'azacitidine orale associée à l'ivosidenib. • Survie globale (OS) à 12 et 24 mois chez les patients recevant de l'azacitidine orale associée à l'ivosidenib. • Survie sans évènement MRD négative (EFSMRD) à 3, 6, 12 et 24 mois. • Effets indésirables apparus au cours du traitement (TEAEs). <u>Objectif ancillaire</u> • Explorer une nouvelle technique de MRD innovante, la MRD IDH1 par ddPCR, comme biomarqueur de la maintenance par azacitidine +/- ivosidenib.
Critères de jugement	Critère de jugement principal : • Survie sans rechute (RFS) à 24 mois chez les patients recevant de l'azacitidine orale associée à l'ivosidenib. La RFS est définie comme le temps entre l'inclusion et la rechute hématologique, la rechute MRD (par cytométrie en flux ou RT-qPC pour NPM1) ou le décès, quelle qu'en soit la cause, selon ce qui survient en premier. La rechute MRD peut survenir chez des patients soit MRD-positifs, soit MRD-négatifs à l'inclusion. Les patients vivants sans rechute hématologique ou MRD seront censurés à la date d'évaluation de la réponse. L'analyse sera réalisée lorsque les patients sans évènement auront atteint 24 mois minimum de suivi.

	Critères de jugement secondaires: • RFS à 12 mois, avec la même définition de la RFS que pour le critère d'évaluation principal. • La survie globale est définie comme le temps entre l'inclusion et le décès, quelle qu'en soit la cause, à 12 et 24 mois. Les patients en vie seront censurés à la date des dernières nouvelles, ou à la date de fin de saisie des données. • EFSMRD-, défini chez les patients dont la MRD était négative à l'inclusion, comme le temps entre l'inclusion et la rechute MRD (par cytométrie en flux ou RT-qPC pour NPM1) ou le décès, quelle qu'en soit la cause, selon ce qui survient en premier. Les patients vivants sans rechute MRD seront censurés à la date de la dernière évaluation de la MRD. • Nombre de participants ayant présenté des événements indésirables apparus au cours du traitement (TEAE), selon la classification CTCAE v6.0.
Design de l'étude	Etude nationale, de phase 2, multicentrique, en ouvert, à simple bras SÉLECTION * ≥ 55 ans * LAM au diagnostic, IDH1 muté * En rémission complète après induction par chimiothérapie intensive * Au moins 2 cures de consolidation * Non candidat pour une allogreffe C1 C2 C3 Cx ... IVO Ivosidenib 500 mg/j, cycle de 28 jours, en continu AZA orale 300 mg/j, J1 à J14, cycle de 28 jours FIN DE TTT Arrêt de l'AZA orale et IVO SUIVI Durant 12 mois FIN ÉTUDE SUIVI long-terme (optionnel) Durant 5 ans Prélèvement de moelle et sang pour suivi de la maladie C4 C7, C10, C13 Et tous les 3 mois
Durée de l'étude	Période d'inclusion : 24 mois Période de traitement : estimée à 12 mois (mais jusqu'à ce que le patient réponde à un critère d'arrêt de traitement) Période de suivi : 12 mois Durée totale de l'étude (RIPH1) : 48 mois Etude Observationnelle (RNIHS): pour un maximum de 5 années supplémentaires.
Population de l'étude	Patients atteints de LAM IDH1 muté, âgés de plus de 55 ans, en première rémission complète
Taille de la population	60 patients

Critères de sélection	PRINCIPAUX CRITERES D'INCLUSION 1. Homme ou Femme âgé(e) de ≥ 55 ans au moment de la signature du formulaire de consentement 2. Patients avec un diagnostic confirmé de LAM selon l’OMS 2022 3. Présence de la mutation IDH1 R132 au diagnostic de la LAM 4. Patient en RC ou RCi après un traitement d'induction par chimiothérapie intensive (selon ELN 2022), dans les 17 semaines précédant l’inclusion. 5. Patients ayant reçu au moins 2 cycles de consolidations par dose intermédiaire de cytarabine (IDAC) ou par dose standard de cytarabine et d'idarubicine (5+1). 6. Fonction médullaire adéquate: PNN ≥1 × 10⁹/L et plaquettes ≥50 × 10⁹/L au moment de l’inclusion 7. Patients non candidats à une allogreffe (Allo-HSCT) 8. Fonctions organiques adéquates définies par les critères suivants : a. Débit de Filtration Glomérulaire ≥ 30 ml/min (selon CKD-EPI). b. Aspartate aminotransférase (AST) ≤ 2.5 × ULN c. Alanine aminotransférase (ALT) ≤ 2.5× ULN d. Bilirubine ≤ 1.5 × ULN 9. ECOG < 3 PRINCIPAUX CRITERES D'EXCLUSION 1. Leucémie aiguë promyélocytaire (FAB M3) avec t(15;17) ou ses équivalents moléculaires (PML::RARA) 2. LAM associée à t(9;22) ou évidence moléculaire de cette translocation 3. Transplantation antérieure de cellules souches hématopoïétiques ou de moelle osseuse 4. RC/RCi après traitement par des agents hypométhylants 5. Présence de la Leucémie au niveau du système nerveux central 6. Candidat à l'allogreffe (Allo-HSCT) au screening 7. Diagnostic d'une maladie maligne au cours des 12 derniers mois (à l'exclusion du SMD, ou LMMC, du carcinome basocellulaire de la peau sans complications, du carcinome « in situ » du col de l'utérus ou du sein, ou d'une autre tumeur maligne locale excisée ou irradiée avec une forte probabilité de guérison).																																																																																																																																						
Résumé des interventions	<table><tr><th rowspan="3">Calendrier de l'étude</th><th rowspan="3">INCLUSION</th><th colspan="8">PERIODE DE TRAITEMENT</th><th rowspan="3">SUIVI</th></tr><tr><th colspan="2">Cycle 1</th><th colspan="2">Cycle 2</th><th rowspan="2">Cycle 3 à 13</th><th colspan="2">Après C13</th><th rowspan="2">Rechute</th><th rowspan="2">Fin de traitement</th></tr><tr><th>J1</th><th>J8, J15, J22</th><th>J1</th><th>J15</th><th>Chaque cycle</th><th>Puis tous les 3 cycles</th></tr><tr><td>Note d'information / Consentement</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Examen Clinique</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr><tr><td>Electrocardiogramme</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr><tr><td>Bilan sanguin</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr><tr><td>Evaluation réponse (Moelle)</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr><tr><td>suivi de la maladie - sang/moelle</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr><tr><td>Stockage biologique - sang/moelle</td><td>X</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>X</td><td>X</td><td></td></tr><tr><td>Traitement à l'étude</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Evènement indésirable</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td></td><td>X</td><td></td><td>X</td><td>X</td><td>X</td><td>X</td></tr></table>	Calendrier de l'étude	INCLUSION	PERIODE DE TRAITEMENT								SUIVI	Cycle 1		Cycle 2		Cycle 3 à 13	Après C13		Rechute	Fin de traitement	J1	J8, J15, J22	J1	J15	Chaque cycle	Puis tous les 3 cycles	Note d'information / Consentement	X											Examen Clinique	X	X	X	X		X	X	X	X	X		Electrocardiogramme	X	X	X	X		X	X	X	X	X		Bilan sanguin	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		Evaluation réponse (Moelle)	X							X	X	X		suivi de la maladie - sang/moelle	X					X		X	X	X		Stockage biologique - sang/moelle	X								X	X		Traitement à l'étude		X		X		X		X				Evènement indésirable		X	X	X		X		X	X	X	X
Calendrier de l'étude	INCLUSION			PERIODE DE TRAITEMENT									SUIVI																																																																																																																										
				Cycle 1		Cycle 2		Cycle 3 à 13	Après C13		Rechute			Fin de traitement																																																																																																																									
		J1	J8, J15, J22	J1	J15	Chaque cycle	Puis tous les 3 cycles																																																																																																																																
Note d'information / Consentement	X																																																																																																																																						
Examen Clinique	X	X	X	X		X	X	X	X	X																																																																																																																													
Electrocardiogramme	X	X	X	X		X	X	X	X	X																																																																																																																													
Bilan sanguin	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																																																																																																																													
Evaluation réponse (Moelle)	X							X	X	X																																																																																																																													
suivi de la maladie - sang/moelle	X					X		X	X	X																																																																																																																													
Stockage biologique - sang/moelle	X								X	X																																																																																																																													
Traitement à l'étude		X		X		X		X																																																																																																																															
Evènement indésirable		X	X	X		X		X	X	X	X																																																																																																																												

Considérations éthiques et rapport bénéfice-risque	Cette étude sera menée en totale conformité avec le protocole de l'étude, les normes internationales de bonnes pratiques cliniques et les réglementations relatives aux études cliniques. Le promoteur est chargé de soumettre le projet de recherche clinique à l'approbation du Comité de protection des personnes (CPP) et des autorités sanitaires (ANSM). Les investigateurs doivent veiller à ce que la confidentialité des patients soit garantie et que leur identité ne soit pas divulguée à des personnes non autorisées. <u>Bénéfice :</u> Le but de cette étude est de voir si l'ajout de l'ivosidenib au traitement par azacitidine orale (Onureg®) permet une amélioration de l'efficacité de ce dernier, tout en ayant une bonne tolérance, notamment en comparaison à de la chimiothérapie intensive. De plus, les informations médicales des patients inclus, recueillies tout au long de l'étude, pourront contribuer à la mise au point d'un traitement plus efficace dont pourront aussi bénéficier, à l'avenir, d'autres patients atteints de LAM. Il reste possible que le patient inclus n'en tire pas de bénéfice individuel direct. <u>Risques liés au médicament à l'étude :</u> Tout médicament comporte des risques et peut avoir des effets secondaires pouvant varier d'une personne à l'autre. Les effets secondaires peuvent aller de peu graves à très sévères. La plupart des effets secondaires disparaissent à l'arrêt du traitement, mais certains peuvent être durables. Les effets secondaires observés au cours de l'essai thérapeutique peuvent être dus à la maladie du patient, au médicament à l'étude, à d'autres médicaments, d'autres maladies ou à une combinaison de ceux-ci. <u>Risques liés aux procédures de l'étude :</u> Certaines procédures de l'étude peuvent présenter des risques éventuels, comme la prise de sang (risque d'ecchymose au point de prélèvement, d'étourdissement et d'infection), le prélèvement de moelle osseuse (risque de douleur et d'infection) et l'électrocardiogramme (risque de rougeur localisée au niveau des électrodes, de sensation désagréable à leur retrait).
Nombre de Centres	Centres FILO et ALFA : 20

Traitement de l'étude	Traitement de maintenance L'ivosidénib est le médicament expérimental (IMP) de l'étude. Il s'agit d'un comprimé oral qui sera administré les jours 1 à 28 par cycle répété de 28 jours. La dose sera de 500 mg une fois par jour. L'IMP est associé au traitement standard : l'Azacitidine orale est un comprimé oral que les sujets prendront à raison de 300 mg/jour une fois par jour sans nourriture, de jour 1 à jour 14, par cycle de 28 jours. En cas de toxicité, des adaptations de dose sont possibles et décrites dans le protocole. Le traitement d'un sujet à l'étude doit être interrompu en cas de : - rechute confirmée de la maladie - toxicité inacceptable - choix du patient d'arrêter le traitement à l'étude - décision du promoteur - HSCT à tout moment - patient nécessitant la prise d'un traitement interdit dans l'étude (cf Annexe 6)
Etudes biologiques	Des échantillons de sang et de moelle pour des analyses exploratoires seront collectés au screening et pendant le traitement et envoyés au laboratoire référent (analyse MRD IDH1 par ddPCR), et à la FILOthèque
Evaluation de la LAM	Réponse au traitement sur aspiration de la moelle osseuse et la formule sanguine (incluant l'analyse MRD) selon l'ELN 2022.
Sécurité	La sécurité des patients sera évaluée sur la base des évaluations cliniques et de laboratoire, des examens physiques, des signes vitaux et du suivi des événements indésirables (EI). Les investigateurs noteront les EI en utilisant les critères de terminologie commune pour les événements indésirables (CTCAE) du National Cancer Institute (NCI) version 6.0, 22 juillet 2025. Les événements indésirables graves seront rapportés sur le formulaire EIG et envoyés au service de pharmacovigilance du FILO.
Comité de surveillance et de suivi des données	Un comité de surveillance et de suivi des données (DSMB) examinera tous les événements indésirables (AE), les événements indésirables graves (SAE) et les réactions indésirables graves (SAR), y compris les réactions indésirables graves inattendues suspectées et les événements indésirables d'intérêt particulier (AESI, tels que définis dans le protocole) attendus ou inattendus (SUSAR) tout au long de l'étude. La première réunion du DSMB aura lieu quand les dix premiers patients inclus auront atteint leur cycle 2 J28 pour analyse de sécurité. Puis, le DSMB examinera l'essai tous les ans (le DSUR est envoyé chaque année) ou en cas de taux anormal d'effets indésirables selon l'étude la littérature et les rapports de pharmacovigilance.
Médicament expérimental	Ivosidenib 250 mg
N° d'enregistrement de l'étude	Identifiant Clinicaltrials.gov : NCT07463768 N°EU CT: 2025-521322-14-00