

## SYNOPSIS FRANÇAIS

### FILOAML-RR-01-OGILAR

**Étude ouverte de phase 2 portant sur l'efficacité et la sécurité de l'ajout de l'azacitidine orale au traitement de rattrapage par gilteritinib chez les sujets âgés ≥ à 18 ans atteints de leucémie aiguë myéloïde FLT3 muté en rechute ou réfractaire - Etude OGILAR.**

#### Promoteur:

**FILO**

CHU BRETONNEAU – Centre Henry Kaplan – Service d'hématologie et Thérapie Cellulaire  
2 Bd Tonnellé -37044 TOURS – FRANCE - Email :

|                                    |                                                                                     |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>INVESTIGATEUR COORDONNATEUR</b> | Hôpital Haut-Lévêque<br>Avenue de Magellan - 33604 PESSAC<br>Téléphone :<br>Email : |
| <b>COORDINATRICE PROJETS LAM</b>   | Hôpital Haut-Lévêque<br>Avenue de Magellan - 33604 PESSAC<br>Téléphone :<br>E-mail: |

| RIPH1                                        |                                   |
|----------------------------------------------|-----------------------------------|
| Décision des autorisations françaises (CTIS) | Date d'autorisation<br>11/05/2023 |

#### 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'Ethique 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.

## SYNOPSIS FRANÇAIS

|                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Code Etude              | FILO-AML-RR-01-OGILAR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Titre complet           | <i>Étude ouverte de phase 2 portant sur l'efficacité et la sécurité de l'ajout de l'azacitidine orale au traitement de rattrapage par gilteritinib chez les sujets âgés ≥ à 18 ans atteints de leucémie aiguë myéloïde FLT3 muté en rechute ou réfractaire - Etude OGILAR.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Sponsor                 | FILO (French Innovative Leukemia Organization)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Phase                   | 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Population de l'étude   | Leucémie aiguë myéloïde FLT3 muté en rechute ou réfractaire                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Objectifs               | <p><b><u>Objectif primaire</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>caractériser l'activité clinique de l'azacitidine orale associée au gilteritinib par le taux de rémission complète composite (RCc) [défini par l'addition de la rémission complète (RC), de la rémission complète avec récupération hématologique incomplète (RCi) et de la rémission complète avec récupération plaquettaire incomplète (RCp)] comme la meilleure réponse au traitement au cours des 3 premiers mois de traitement.</li> </ul> <p><b><u>Objectifs secondaires</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>caractériser l'innocuité et la tolérance de l'association de l'azacitidine orale et du gilteritinib</li> <li>taux de rémission complète (RC), taux de rémission complète avec récupération hématologique incomplète (RCi), taux de rémission complète avec récupération plaquettaire incomplète (RCp), taux de rémission complète avec récupération hématologique partielle (RCh), taux de rémission partielle (RP), taux d'absence de leucémie morphologique (MLFS), taux de maladie stable (SD), taux de RC/RCi/RCp/RCh/MLFS MRD négative (RC/RCi/RCp/RCh/MLFS<sup>MRD-</sup>) pendant les 6 premiers mois de traitement</li> <li>taux de greffe de CSH (HSCT) per protocole, taux de HSCT en RCc, taux de chimérisme complet du donneur (&gt;95%) au jour J+100 après HSCT, taux de patients recevant du gilteritinib au jour J+100 après HSCT</li> <li>survie globale (OS), survie sans événement (EFS), survie sans rechute (RFS), incidence cumulée des rechutes (CIR) et mortalité sans rechute (NRM) après HSCT à 3, 6 et 12 mois.</li> </ul> |
| Design de l'étude       | Etude non randomisée de phase II                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Taille de la population | 33 patients                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

|                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Analyse statistique pour le calcul de la taille de l'échantillon</b> | <p>Selon le design de Simon-Minimax en deux étapes, en supposant un taux de RCc à 3 mois de 40% avec l'azacitidine orale et le gilteritinib, contre 20% avec le gilteritinib oral seul (essai clinique ADMIRAL), et en considérant <math>\alpha=0,05</math> et <math>\beta=0,20</math>, 18 patients seront traités dans la première étape et 33 dans l'étude. L'essai sera interrompu au cours de la première phase si 4 patients ou moins répondent au traitement.</p> <p>Si l'essai passe à la deuxième étape, l'hypothèse d'efficacité de l'association sera rejeté si 10 patients ou moins répondent au traitement. Les patients présentant des déviations majeures seront remplacés.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Durée de l'étude</b>                                                 | <p>La date de début de l'étude est définie par la date de signature du consentement du premier patient enregistré dans eCRF.</p> <p>La fin de l'étude est définie par la dernière visite du dernier patient selon le protocole excluant le suivi à long terme (LTFU).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Période d'inclusion : 30 mois</li> <li>• Période de traitement : le traitement doit se poursuivre jusqu'à ce que le sujet réponde à un critère d'arrêt du traitement (période de traitement estimée = 6 mois)</li> <li>• Période de suivi : 6 mois</li> <li>• Durée totale de l'étude : 42 mois</li> <li>• Phase d'observation (RNIPH): pour un maximum de 5 années supplémentaires.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Nombre de Centres</b>                                                | centres FILO et ALFA: 20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Population Cible</b>                                                 | <p><b><u>Critères d'inclusion</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Diagnostic confirmé de Leucémie Aiguë Myéloïde (LAM) selon la classification 2016 de l'Organisation mondiale de la santé (OMS).</li> <li>2. Présence de mutation(s) <i>FLT3</i> à l'inclusion : en cas de <i>FLT3</i>-ITD, le rapport ITD/wt doit être <math>&gt; 0,05</math> ; en cas de <i>FLT3</i>-TKD, la mutation doit être en position D835 ou I836 avec un VAF <math>&gt; 5\%</math> par NGS. Les résultats pseudonymisés seront chargés dans le CRF pour revue par le coordinateur médical ou par le chef de projet pour valider l'inclusion.</li> <li>3. Les sujets doivent être réfractaires ou en rechute (R/R) à un traitement de première ligne pour une LAM. L'hydroxyurée est autorisée pour le contrôle des blastes leucémiques périphériques chez les patients présentant une leucocytose. <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Le réfractaire primaire est défini comme l'absence de CR ou de CRi après au moins une cure de CTI (y compris "7+3", à base de gemtuzumab ozogamycine (GO) et CPX-351, incluant ou non la midostaurine) <b>ou</b> deux cures (maximum 4) d'AZA et de venetoclax ou AZA et Ivosidenib (nombre de cures à la discrétion de l'investigateur).</li> </ol> </li> </ol> |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>b. La rechute morphologique après une première ligne de traitement par CTI pour la LAM est définie comme la première rechute hématologique avec des blastes de moelle osseuse &gt;5% après une ligne de traitement pour la LAM incluant au moins une ligne de CTI (une ligne de traitement pour la LAM peut inclure l'induction, la réinduction, la consolidation, HSCT et/ou maintenance).</li> <li>c. La rechute morphologique après une chimiothérapie non intensive de première ligne pour la LAM inclut la première rechute hématologique avec des blastes de moelle osseuse &gt;5% après ou pendant un traitement par AZA venetoclax, quel que soit le nombre de cycles.</li> <li>d. La rechute morphologique après une chimiothérapie non intensive de première ligne pour la LAM inclut la première rechute hématologique avec des blastes de moelle osseuse &gt;5% après ou pendant un traitement par AZA Ivosidenib, quel que soit le nombre de cycles.</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>4. Le traitement de 1ère ligne peut ou non, inclure un traitement antérieur par inhibiteur de tyrosine kinase (ITK), à l'exception du gilteritinib.</li> <li>5. Les patients qui n'ont jamais reçu de l'azacitidine orale.</li> <li>6. Âge <math>\geq 18</math> ans</li> <li>7. Fonction organique de base adéquate définie par les critères ci-dessous :             <ul style="list-style-type: none"> <li>a. fonction rénale adéquate démontrée par une clairance de la créatinine <math>\geq 50</math> ml/min ; calculée par la formule de Cockcroft gault ou mesurée par une collecte d'urine sur 24 heures.</li> <li>b. aspartate aminotransférase (AST) <math>\leq 2,5 \times \text{ULN}</math></li> <li>c. alanine aminotransférase (ALT) <math>\leq 2,5 \times \text{ULN}</math></li> <li>d. bilirubine <math>\leq 1,5 \times \text{ULN}</math></li> <li>e. fonction cardiaque adéquate avec une FEVG <math>\geq 45</math> %.</li> </ul> </li> <li>8. ECOG <math>&lt; 3</math> (voir appendix 1)</li> <li>9. Absence de toute condition psychologique, familiale, sociologique ou géographique pouvant potentiellement entraver le respect du protocole de l'étude et du calendrier de suivi.</li> <li>10. Le patient est apte à l'administration orale du médicament de l'étude.</li> <li>11. Un sujet de sexe féminin peut participer à l'étude si elle n'est pas enceinte et si au moins une des conditions suivantes s'applique :             <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Elle n'est pas une femme en âge de procréer (WOCBP) telle que définie en post-ménopause (définie comme au moins 1 an sans menstruation) avant le dépistage, ou documentée comme stérile chirurgicalement (au moins 1 mois avant le dépistage).</li> <li>b. WOCBP accepte de suivre le traitement contraceptif à partir de la sélection et pendant toute la durée de l'étude, et pendant au</li> </ul> </li> </ol> |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p style="text-align: center;">moins 180 jours après la dernière administration du médicament de l'étude (voir appendix 8).</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>12. Le patient doit être affilié à la sécurité sociale française (assurance maladie).</li> <li>13. Consentement éclairé écrit et signé pour l'étude</li> <li>14. Le sujet féminin doit accepter de ne pas allaiter à partir de la sélection et pendant toute la durée de l'étude, et pendant 60 jours après la dernière administration du médicament de l'étude.</li> <li>15. Le sujet féminin ne doit pas faire de don d'ovules à partir de la sélection et pendant toute la période de l'étude, et pendant 180 jours après l'administration du dernier médicament de l'étude.</li> <li>16. Le sujet masculin avec une ou plusieurs partenaires féminines en âge de procréer doit accepter d'utiliser une méthode de contraception à partir de la sélection et tout au long de la période d'étude, et pendant au moins 120 jours après la dernière administration du médicament à l'étude.</li> <li>17. Le sujet masculin ne doit pas faire de don de sperme à partir de la sélection et tout au long de la période d'étude et pendant 120 jours après la dernière administration du médicament étudié.</li> </ol> <p><b><u>Critères de non-inclusion</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>Sujets présentant l'un des diagnostics actuels ou antérieurs suivants :</u> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. LAM secondaire à un syndrome myéloprolifératif antérieur (SMP)</li> <li>b. LAM secondaire à une Léucémie myélomonocytaire chronique (LMMC)</li> <li>c. Leucémie aiguë promyélocytaire (LAP) et LAM CBF</li> <li>d. Syndromes de fragilité de l'ADN ou aplasies médulaires</li> <li>e. Néoplasme à cellules dendritiques plasmacytoïdes</li> <li>f. Leucémie aiguë lymphoblastique incluant une biphénotypiques ou biclonales</li> </ol> </li> <li>2. Les sujets qui ont reçu 2 lignes et plus de traitement, l'allogreffe n'étant pas considérée comme une ligne de traitement. L'association vénétoclax-azacitidine en tant que traitement préemptif de la rechute moléculaire (avant la rechute morphologique) n'est pas considéré comme une deuxième ligne de traitement.</li> <li>3. Les patients précédemment traités par AZA en monothérapie pour une LAM ne sont pas autorisés.</li> <li>4. Sujets ayant reçu au préalable un traitement par du gilteritinib</li> <li>5. Sujets ayant reçu au préalable un traitement par de l'azacitidine orale</li> <li>6. Leucémie du système nerveux central (SNC) cliniquement active.</li> <li>7. Sujets ayant reçu plus d'une greffe allogéniques de cellules souches hématopoïétiques (HSCT) antérieurement.</li> </ol> |
|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <ol style="list-style-type: none"> <li>8. Sujets ayant rechuté dans les 100 jours suivant une HSCT allogénique.</li> <li>9. Présence d'une maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) de grade 2 ou plus, y compris aiguë, chronique ou de chevauchement ; ou escalade du traitement pour la GVHD dans les 14 jours précédant l'inclusion.</li> <li>10. Le sujet nécessite d'être traité avec des médicaments concomitants qui sont de puissants inducteurs du cytochrome P450 (CYP)3A (voir appendix 6)</li> <li>11. Le sujet nécessite d'être traité avec des médicaments concomitants qui sont des inhibiteurs ou des inducteurs puissants de la P-gp (voir appendix 6).</li> <li>12. Maladie hépatique sévère (par exemple cirrhose, stéatohépatite non alcoolique, cholangite sclérosante ou hyperbilirubinémie).</li> <li>13. Le participant présente une anomalie cliniquement significative du profil de coagulation, telle qu'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).</li> <li>14. Le sujet présente des signes d'une autre infection systémique non contrôlée cliniquement significative nécessitant un traitement (virale, bactérienne ou fongique).</li> <li>15. Rechute isolée de leucémie extramédullaire.</li> <li>16. Antécédents d'une autre tumeur maligne au cours des 3 dernières années, à l'exception du carcinome basocellulaire de la peau ou du carcinome in situ du col de l'utérus.</li> <li>17. Toute autre condition médicale grave, anomalie de laboratoire ou maladie psychiatrique qui ferait courir un risque inacceptable au participant ou l'empêcherait de donner son consentement éclairé.</li> <li>18. État médical ou mental grave empêchant l'administration des traitements du protocole</li> <li>19. Les personnes privées de liberté par décision judiciaire ou administrative, les personnes faisant l'objet d'une mesure de protection juridique (tutelle, curatelle, sauvegarde de justice), les personnes faisant l'objet de soins psychiatriques</li> <li>20. Autre comorbidité que le médecin juge incompatible avec une chimiothérapie intensive conventionnelle et qui doit être examinée et approuvée par le contrôleur médical de l'étude avant l'inscription à l'étude.</li> <li>21. Sujet ayant un test VIH positif (en raison des interactions médicamenteuses potentielles). Un test de dépistage du VIH sera effectué lors de la sélection, si cela est requis par les directives locales ou les normes institutionnelles. Sujet connu pour être positif au virus de l'hépatite B (VHB) ou au virus de l'hépatite C (VHC). Le statut de porteur</li> </ol> |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                              | <p>d'hépatite inactif avec une charge virale PCR indétectable sous antiviraux (médicaments non exclusifs) n'est pas exclu.</p> <p>22. Hypersensibilité connue au médicament de l'étude.</p> <p>23. Le sujet présentant une insuffisance cardiaque congestive classée en classe III et IV de la New York Heart Association, à moins qu'une échocardiographie de dépistage réalisée dans les 3 mois précédant l'entrée dans l'étude ne révèle une fraction d'éjection ventriculaire gauche <math>\geq 45\%</math>.</p> <p>24. Sujet présentant un intervalle QT moyen corrigé par Fridericia (QTcF) <math>&gt; 450</math> ms lors du dépistage.</p> <p>25. Sujet ayant des antécédents de syndrome du QT long lors du dépistage.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Traitement de l'étude</b> | <p>Azacitidine orale est le médicament expérimental (IMP) de l'étude et c'est un comprimé oral qui sera administré de jours 1 à 14 de chaque cycles répétés de 28 jours. La dose sera de 300 mg une fois par jour. Pour tous les patients, l'azacitidine orale sera interrompue systématiquement après le jour 14 de chaque cycle de 28 jours.</p> <p>L'IMP est associé au traitement standard : Le Gilteritinib qui est un comprimé oral que les sujets prendront à la dose de 120 mg/jour une fois par jour sans nourriture pendant des cycles continus de 28 jours. Des précautions doivent être prises lors du traitement par le gilteritinib avec des médicaments concomitants qui sont des substrats du CYP3A4, de la PGP et de la BCRP.</p> <p>Les patients qui obtiendront une RC/CRi/CRh/MLFS/RP ou SD seront éligibles pour une HSCT selon le protocole, qui devra être réalisée si possible.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Le gilteritinib pourra être administré en tant que traitement d'entretien continu après la HSCT, en commençant au moins 30 jours après la HSCT, mais l'introduction du gilteritinib peut être retardée en cas de cytopénie persistante et/ou de toute condition médicale non contrôlée incompatible avec l'administration du gilteritinib.</li> <li>- Aucun entretien après une HSCT ne sera autorisé avec l'AZA orale.</li> </ul> |
| <b>Point finaux</b>          | <p><b><u>Critère de jugement principal</u></b></p> <p><b><u>La RCc est définie par l'addition de la meilleure réponse au cours des 3 premiers mois de traitement parmi :</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. La RC est définie par la présence de cellules hématopoïétiques en régénération dans la moelle osseuse et l'obtention d'un état morphologique sans leucémie (MLFS) avec une numération absolue des neutrophiles (ANC) <math>\geq 1 \times 10^9/l</math>, une numération plaquettaire <math>\geq 100 \times 10^9/l</math>, un différentiel de moelle osseuse normal avec <math>&lt;5\%</math> de blastes, et une indépendance vis-à-vis des transfusions de globules rouges</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>(RBC)/plaquettes sans preuve de LAM extramédullaire selon Döhner <i>et al.</i><sup>1</sup></p> <p>2. La RCi est définie par la réalisation de tous les critères de la RC, à l'exception de la récupération hématologique avec une neutropénie résiduelle (<math>ANC &lt; 1 \times 10^9/l</math>) avec ou sans indépendance vis-à-vis des transfusions de globules rouges/plaquettes, selon Perl <i>et al.</i><sup>2</sup>.</p> <p>3. La RCp est définie par la réalisation de tous les critères de RC à l'exception de la récupération des plaquettes (numération plaquettaire <math>&lt; 100 \times 10^9/l</math>) selon Perl <i>et al.</i><sup>2</sup>.</p> <p><b><u>Critères de jugement secondaire:</u></b></p> <p><u>La sécurité et la tolérance seront définies par :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• le % de décès précoces (DE) au jour J30</li> <li>• l'incidence et le caractère connexe des événements indésirables (EI) selon CTCAE v5.0 (voir appendix 4).</li> </ul> <p><u>La meilleure réponse au cours des 6 premiers mois de traitement :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RCh est définie par des blastes de moelle osseuse <math>&lt; 5\%</math> avec une récupération hématologique partielle définie par des PNN <math>\geq 0,5 \times 10^9/l</math> et une numération plaquettaire <math>\geq 50 \times 10^9/l</math>, sans preuve de leucémie extramédullaire et ne pouvant être classée comme RC, selon Perl <i>et al.</i><sup>2</sup>.</li> <li>• La RP est définie par la présence de cellules hématopoïétiques normales en régénération dans la moelle osseuse avec des preuves de récupération périphérique sans blastes circulants (ou seulement quelques blastes en régénération) et avec une diminution <math>\geq 50\%</math> du nombre de blastes dans l'aspirat de moelle osseuse avec un total de blastes de moelle entre 5% et 25%. Une valeur de <math>\leq 5\%</math> de blastes est également considérée comme un RP si des corps d'Auer sont présents selon Döhner <i>et al.</i><sup>1</sup>.</li> <li>• MLFS est définie par une valeur de blastes de moelle osseuse <math>&lt; 5\%</math> ; absence de blastes avec des bâtonnets d'Auer ; absence de maladie extramédullaire ; aucune récupération hématologique requise selon Döhner <i>et al.</i><sup>1</sup>.</li> <li>• SD est défini comme l'absence de RC, RCi, RCp, RCh, RP ou MLFS sans maladie progressive depuis au moins 3 mois selon Döhner <i>et al.</i><sup>1</sup>.</li> <li>• RC/Rci/RCp/RCh/MLFS<sup>MRD-</sup> est défini comme une CR/Cri/CRp/CRh/MLFS avec une négativité pour un marqueur génétique par RT-qPCR, ou une RC/Rci/RCp/RCh/MLFS avec <math>&lt; 10^{-3}</math> cellules LAM par MFC selon Döhner <i>et al.</i><sup>3</sup>.</li> </ul> <p><u>Analyse de :</u></p> |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|



|                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• % de HSCT par protocole, % de HSCT en CRc, % de patients recevant du gilteritinib à 100 jours après HSCT.</li> <li>• OS, EFS, RFS, CIR et NRM seront définis selon Cheson <i>et al.</i> <sup>4</sup></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Etudes biologiques</b>                                | Des échantillons de sang et de MO pour des analyses exploratoires seront collectés au dépistage et pendant le traitement et envoyés au laboratoire référent au CHU de Bordeaux, Lille et à la FILOthèque (voir appendix 7).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Evaluation de la tumeur</b>                           | Réponse au traitement sur l'aspiration de MO et la formule sanguine complète selon les critères de réponse précédemment décrits.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Sécurité</b>                                          | 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 5.0, 27 novembre 2017 (voir appendix 4). Les événements indésirables graves seront rapportés sur le formulaire EIG et envoyés au service PV de la FILO.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Comité de surveillance de la sécurité des données</b> | <p>Un comité de surveillance de la sécurité 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.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le premier DSMB aura lieu lorsque les 10 premiers patients inclus auront atteint le jour 28 du cycle 1 pour l'analyse de la sécurité.</li> <li>• Un second DSMB aura lieu lorsque les 18 premiers patients inclus (sans déviation majeure) auront atteint l'évaluation de leur meilleure réponse pendant les 3 premiers mois de traitement pour l'analyse de l'efficacité.</li> </ul> <p>Ensuite, le DSMB examinera l'essai une fois que tous les patients auront été recrutés. En outre, le DSMB réexaminera l'essai tous les ans (le DSUR est envoyé chaque année) ou en cas de taux anormal d'effets indésirables selon l'étude ADMIRAL et les rapports de pharmacovigilance.</p> <p>Ce comité indépendant rédigera un rapport de sécurité pour l'envoyer au comité d'éthique (CPP) et aux autorités sanitaires (ANSM) après chaque DSMB.</p> <p>L'essai peut être interrompu prématurément ou terminé sur avis du DSMB.</p> |
| <b>Présentation galénique et dosage du produit</b>       | <p><u>Comprimés d'azacitidine orale – CC486 (ONUREG®)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 200mg</li> <li>○ 300mg</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>N° d'enregistrement de l'étude</b>                    | EU CT number : 2022-501372-25-00                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |