

## MORPHO - 2215-CL-0304 (dernière mise à jour : 27/01/2020)

<http://archimaid.fr/index.php?action=show&id=665>

### Informations générales

**Titre de l'étude** : Etude de phase 3 randomisée visant à évaluer l'efficacité du giltéritinib comme traitement d'entretien après une greffe allogénique chez des patients ayant une leucémie myéloïde aiguë avec FLT3/ITD.

**Traitement** :

**Type d'étude** : Ciblage moléculaire / Innovation thérapeutique

**Phase** : III      **Stade** : NA      **Ligne(s)** :

**Schéma** : La leucémie myéloïde aiguë résulte de mutations acquises dans l'ADN d'une cellule de la moelle osseuse en développement. Cette cellule devient leucémique et se multiplie de façon incontrôlée, donnant naissance à des cellules qui ne fonctionnent pas normalement.

La leucémie myéloïde aiguë peut survenir à tout âge mais elle est davantage susceptible de se développer chez les adultes de plus de 60 ans ; c'est le type de leucémie aiguë le plus courant chez les adultes.

L'altération génétique due à des duplications internes en tandem de FLT3 (FLT3/ITD) ou à des mutations dans son domaine kinase est considérée comme un biomarqueur de la leucémie myéloïde aiguë associé à un risque plus élevé de rechute de la maladie.

Le giltéritinib est un inhibiteur sélectif du FLT3 qui bloque son activation constitutive chez les cellules leucémiques avec des altérations génétiques de FLT3. Le giltéritinib a montré un potentiel effet anticancéreux, qui résulte en une réduction de la survie et de la prolifération des cellules tumorales.

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité du giltéritinib comme traitement d'entretien après une greffe allogénique chez des patients ayant une leucémie myéloïde aiguë avec FLT3/ITD.

Il s'agit d'une étude de phase 3 randomisée, en groupes parallèles, en aveugle et multicentrique.

Les patients ont une greffe de cellules souches hématopoïétiques, puis entre 30 et 90 jours après la greffe ils sont randomisés en 2 bras :

- Bras A : les patients reçoivent du giltéritinib PO une fois par jour pendant 2 ans.
- Bras B : les patients reçoivent du placebo PO une fois par jour pendant 2 ans.

Les patients sont suivis pendant 7 ans.

**Objectif principal:**

Évaluer la survie sans récurrence.

**Objectifs secondaires:**

- Évaluer la sécurité et la tolérance par l'incidence et la sévérité des événements indésirables.
- Évaluer la survie globale.
- Évaluer la mortalité sans rechute.
- Évaluer la survie sans événement à 12 mois et à 24 mois.
- Évaluer l'incidence cumulative des réactions du greffon contre l'hôte à 6 mois, à 12 mois et à 24 mois.
- Évaluer l'incidence cumulative de détection de maladie résiduelle minimale par FLT3/ITD.

### Spécialités / Localisations

**Spécialité n°1** : Tissus lymphoïde, hématopoïétique et apparentés

**CIM10 - Localisation n°1** : C92 - Leucémie myéloïde

## Critères

### Critères d'inclusion : - Age $\geq$ 18 ans.

- Leucémie myéloïde aiguë en première rémission complète, définie par
- Le patient est un candidat acceptable pour une greffe de cellules souches hématopoïétiques et est un donneur acceptable pour une greffe de cellules souches allogénique.
- Consentement pour avoir accès aux prélèvements de moelle osseuse ou aux échantillons du sang périphérique et/ou d'ADN qui peuvent être utilisés pour valider un marqueur du diagnostic développé en parallèle au giltéritinib.
- Les patients ayant une réponse complète avec une récupération hématologique incomplète sont autorisés.
- Présence de la mutation activatrice FLT3/ITD dans la moelle osseuse ou dans le sang périphérique.
- Greffe de cellules souches  $\geq$  30 jours et  $\leq$  90 jours avant la randomisation.
- Indice de Karnofsky  $\geq$  70 %.
- Patient pour lequel il y a prise de la greffe, défini comme ayant une fonction hématologique : polynucléaires neutrophiles  $\geq$  0,5 x 10<sup>9</sup>/L, plaquettes  $\geq$  20 x 10<sup>9</sup>/L.
- Fonction hépatique : bilirubine  $\leq$  2,5 mg/dL (sauf en cas de syndrome de Gilbert), transaminases
- Fonction rénale : créatinine sérique  $\leq$  LNS, clairance de la créatinine  $>$  40 mL/min (formule de Cockcroft-Gault).
- Fonction ionique : potassium et magnésium  $>$  LNI.
- Fonction cardiaque : fraction d'éjection ventriculaire gauche  $\geq$  40 %, intervalle QT corrigé (formule de Fridericia)  $\leq$  450 msec.
- Fonction respiratoire : capacité de diffusion du monoxyde de carbone  $\geq$  50 %, volume expiratoire maximum en une seconde  $\geq$  50 %.
- Test de grossesse sérique négatif.
- Contraception efficace pour les patients en âge de procréer pendant la durée de l'étude et au moins 6 mois après la fin du traitement de l'étude.
- Consentement éclairé signé.

### Critères de non-inclusion : - Leucémie aiguë dans la moelle osseuse.

- Maladie extramédullaire telle qu'une atteinte du système nerveux central ou un sarcome granulocyttaire.
- Réponse complète plus de 12 mois avant l'inclusion.
- Infection bactérienne, virale ou fongique non contrôlée. Le patient doit recevoir un traitement définitif et ne pas avoir de signes de progression de l'infection bactérienne ou virale dans les 72h avant l'inclusion. Les patients ayant une infection fongique doivent recevoir une thérapie antifongique systémique et ne pas avoir de signes de progression de l'infection pendant 1 semaine avant l'inclusion.
- Antécédent de tumeur maligne, sauf un carcinome lobulaire du sein in situ, un carcinome de la peau basocellulaire ou squameux complètement réséqué ou un carcinome in situ du col de l'utérus traité. Un cancer traité dans un but curatif au moins 5 ans auparavant est autorisé.
- Syndrome QT long à la sélection.
- Infarctus du myocarde dans les 6 mois avant l'inclusion, insuffisance cardiaque NYHA  $\geq$  3, angor non contrôlé, arythmie ventriculaire sévère non contrôlée ou évidence d'ischémie aiguë à l'ECG.
- Plus de 2 cures de chimiothérapie d'induction pour atteindre la première réponse complète.
- Nécessité d'un traitement avec  $>$  0,5 mg/kg de prednisone ou équivalent par jour pendant la semaine suivant la randomisation ou immunosuppression systémique qui nécessite d'augmenter les corticostéroïdes ou l'addition d'un nouvel agent ou d'une modalité de traitement dans les 2 semaines après la randomisation. Les stéroïdes topiques de la peau ou gastrointestinaux sont autorisés.
- Traitement concomitant avec des inducteurs puissants du CYP3A4 dans les 14 jours après le début du traitement de l'étude.
- Traitement concomitant avec des médicaments ciblant le récepteur 5HT1R ou le 5HT2BR ou un récepteur sigma non-spécifique à l'exception des médicaments considérés absolument essentiels pour le soin du patient.
- Nécessité d'une supplémentation d'oxygène à l'exception de l'utilisation de la ventilation en pression positive continue pendant la nuit.
- Traitement avec un médicament expérimental dans les 4 semaines après la randomisation.
- Antécédent de greffe allogénique.
- Incapacité à avaler un traitement par voie orale.
- Participation à une autre étude interventionnelle pendant la durée du traitement de l'étude.
- Condition médicale sévère ou maladie psychiatrique qui peut interférer avec la participation à l'étude.
- Sérologie VIH, VHB ou VHC positive.
- Femme enceinte ou en cours d'allaitement.

## Informations promoteur

**Nom du promoteur :** ASTELLAS

**Type de promoteur :** Industriel

**Adresse :** - 00000 HORS FRANCE

**Coordonnateur :** Professeur Ibrahim YAKOUB-AGHA - *Mail :* - *Tél :*

## Informations centre investigateur n°1

**Nom du centre :** Centre Hospitalier Universitaire de Lille

**Adresse :** 2 Avenue Oscar Lambret 59000 LILLE

**Investigateur :** Professeur Ibrahim YAKOUB-AGHA

**TEC / ARC / IDE :** Secrétariat de recherche - *Mail :* fanny.miquel@chru-lille.fr - *Tél :* 03.20.44.57.13

**Statut de l'essai :** OUVERT

## Liens utiles

**INCa (français) :** <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Le-registre-des-essais-cliniques/Le-registre-des-essais-cliniques/Etudes-cliniques/Etude-MORPHO-etude-de-phase-3-randomisee-visant-a-evaluer-l-efficacite-du-gilteritinib-comme-traitement-d-entretien-apres-une-greffe-allogene-chez-des-patients-ayant-une-leucemie-myeloide-aigue-avec-FLT3-ITD>

**ClinicalTrials (anglais) :** <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02997202>