

MyeChild 01 - (dernière mise à jour : 25/06/2020)

<http://archimaid.fr/index.php?action=show&id=974>

Informations générales

Titre de l'étude : étude de phase 3 randomisée visant à déterminer la dose recommandée du gemtuzumab ozogamicine associé à une chimiothérapie d'induction et de comparer des stratégies d'induction, de consolidation et de conditionnement pour une greffe de cellules souches hématopoïétiques à intensité différente chez des enfants ayant une leucémie myéloïde aiguë.

Traitement :

Type d'étude : Hors ciblage moléculaire

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

Schéma : Objectif principal

- Déterminer le nombre optimal de doses (jusqu'à un maximum de 3) tolérées de gemtuzumab ozogamicine qui peuvent être administrées associé à la cytarabine et au mitoxantrone ou à la daunorubicine liposomale comme traitement d'induction.
- Comparer le mitoxantrone et la cytarabine à la daunorubicine liposomale et la cytarabine comme thérapie d'induction.
- Comparer une dose unique de gemtuzumab ozogamicine au nombre optimal de doses de gemtuzumab ozogamicine identifiées lors de l'étude d'identification de doses associé à une chimiothérapie d'induction.
- Comparer les traitements de consolidation par la cytarabine à forte dose à la fludarabine et la cytarabine chez des patients à risque standard.
- Comparer la toxicité et l'efficacité de deux régimes de conditionnement de greffe de cellules souches hématopoïétiques d'intensité différente : un conditionnement myéloablatif conventionnel avec busulfan/cyclophosphamide et un conditionnement à intensité réduite avec fludarabine/busulfan.
- L'étude comprend plusieurs étapes non-randomisées, 4 schémas de randomisation et plusieurs groupes de traitement selon le risque de rechute que présentent les patients.

Étape 1 :

Les patients sont répartis en plusieurs cohortes selon l'âge pour déterminer la dose recommandée de gemtuzumab ozogamicine.

Les patients des groupes 1 (âge ? 12 mois) et 2 (âge ? 12 semaines et ? 12 mois) reçoivent du gemtuzumab ozogamicine pour déterminer le nombre optimal de doses tolérées (jusqu'à un maximum de 3).

Les patients du groupe 1 et du groupe 2 sont répartis en 3 cohortes pour identifier la dose maximale :

- Cohorte 1 : les patients reçoivent 1 dose de gemtuzumab ozogamicine en IV à J4 de la chimiothérapie d'induction.
- Cohorte 2 : les patients reçoivent 1 dose de gemtuzumab ozogamicine en IV à J4 et J7 de la chimiothérapie d'induction.
- Cohorte 3 : les patients reçoivent 1 dose de gemtuzumab ozogamicine en IV à J4, J7 et J10 de la chimiothérapie d'induction.

Les patients du groupe 2 reçoivent du gemtuzumab ozogamicine une fois terminée l'étude de recherche de dose de la cohorte 1 du groupe 1 et la sécurité d'emploi, confirmée.

Les patients du groupe 3 (âge ? 28 jours et ? 12 semaines) reçoivent une seule dose de gemtuzumab ozogamicine une fois terminée l'étude de recherche de dose de la cohorte 1 du groupe 2 et la sécurité d'emploi, confirmée.

Pour la randomisation 1, tous les patients sont randomisés en 2 bras pour comparer 2 traitements de chimiothérapie d'induction associés au gemtuzumab ozogamicine :

- Bras A1 : les patients reçoivent du gemtuzumab ozogamicine en IV à J4 associé au mitoxantrone en IV une fois par jour pendant 4 jours et à la cytarabine en IV 2 fois par jour pendant 10 jours.
- Bras B1 : les patients reçoivent du gemtuzumab ozogamicine en IV à J4 associé à la daunorubicine liposomale en IV à J1, J3 et J5 et la cytarabine en IV 2 fois par jour pendant 10 jours.

Après obtention des données des cohortes 1 et 2 (non-randomisées), les patients du groupe 1 sont randomisés en 4 bras (randomisation 2) :

- Bras A2 : les patients reçoivent 1 dose de gemtuzumab ozogamicine IV à J4 (Cohortes 1) associé au mitoxantrone IV 1 fois par jour, pendant 4 jours et à la cytarabine IV 2 fois par jour, pendant 10 jours.

- Bras B2 : les patients reçoivent 2 ou 3 doses de gemtuzumab ozogamicine IV à J4 et J7 (et J10 s'ils reçoivent 3 doses) (Cohortes 2 et 3) associé au mitoxantrone IV 1 fois par jour, pendant 4 jours et à la cytarabine IV 2 fois par jour pendant 10 jours.

- Bras C2 : les patients reçoivent 1 dose de gemtuzumab ozogamicine IV à J4 (Cohortes 1) associé à la daunorubicine liposomale IV 1 fois par jour à J1, J3 et J5 et à la cytarabine IV 2 fois par jour, pendant 10 jours.

- Bras D2 : les patients reçoivent 2 ou 3 doses de gemtuzumab ozogamicine IV à J4 et J7 (et J10 s'ils reçoivent 3 doses) (Cohortes 2 et 3) associé à la daunorubicine liposomale IV 1 fois par jour à J1, J3 et J5 et à la cytarabine IV 2 fois par jour, pendant 10 jours.

Si les données de la cohorte 3 indiquent que l'administration de 3 doses est le nombre optimal de doses tolérées, les patients sont randomisés en 2 bras pour comparer une posologie à 3 doses de gemtuzumab ozogamicine au lieu de comparer une posologie à 2 doses comme établi initialement.

Les patients du groupe 2 sont inclus à la randomisation 2 une fois que des données préliminaires avec les patients du groupe 1 sont disponibles.

Étape 2 :

Tous les patients inclus dans l'étape 1 sont stratifiés en groupes « à haut risque » ou « non à haut risque » de rechute selon les résultats de l'analyse cytogénétique et l'état de rémission de la maladie.

Les patients qui ne sont pas à haut risque de rechute continuent à recevoir les traitements alloués dans la randomisation 1 jusqu'à une deuxième évaluation du risque qui permet de stratifier les patients à risque standard, à risque intermédiaire et à haut risque de rechute.

Les patients du bras A1 de l'étape 1 reçoivent du gemtuzumab ozogamicine IV associé au mitoxantrone IV 1 fois par jour, pendant 3 jours et à la cytarabine IV 2 fois par jour, pendant 8 jours.

Les patients du bras B1 de l'étape 1 reçoivent du gemtuzumab ozogamicine IV associé à la daunorubicine liposomale IV à J1, J3 et J5 et à la cytarabine IV 2 fois par jour, pendant 8 jours.

Les patients à haut risque de rechute lors de l'étape 1 reçoivent pendant l'étape 2 de la fludarabine IV 1 fois par jour, pendant 5 jours associé à la cytarabine IV 1 fois par jour, pendant 5 jours et l'idarubicine IV à J3, J4 et J5.

Dans l'étape 3, ils peuvent recevoir de la fludarabine associé à la cytarabine si c'est cliniquement indiqué puis ils sont inclus dans la randomisation 4.

Étapes 3 et 4 :

Dans la randomisation 3, les patients à risque standard de rechute sont randomisés en 2 bras pour comparer 2 traitements de consolidation :

- Bras A3 : les patients reçoivent de la fludarabine IV 1 fois par jour, pendant 5 jours associé à la cytarabine IV 1 fois par jour, pendant 5 jours.

- Bras B3 : les patients reçoivent de la cytarabine IV fois à forte dose à J1, J3 et J5.

Pendant l'étape 4 ils continuent les traitements alloués lors de la randomisation 3.

Les patients à risque intermédiaire de rechute et à bas risque cytogénétique et avec une maladie résiduelle minime positive après les étapes 1 et 2 reçoivent de la fludarabine IV 1 fois par jour, pendant 5 jours associé à la cytarabine IV 1 fois par jour, pendant 5 jours et à l'idarubicine IV à J3, J4 et J5.

Après ce traitement, les patients avec une maladie résiduelle minime négative reçoivent, lors de l'étape 4, de la cytarabine à forte dose IV 2 fois par jour à J1, J3 et J5.

Les patients avec une maladie résiduelle minime positive sont considérés comme à haut risque de rechute et sont inclus dans la randomisation 4.

Les patients à risque intermédiaire de rechute et à risque intermédiaire cytogénétique et avec une maladie résiduelle minime positive après l'étape 1 et négative après l'étape 2 reçoivent de la fludarabine IV 1 fois par jour, pendant 5 jours associé à la cytarabine IV 1 fois par jour pendant 5 jours et de l'idarubicine IV à J3, J4 et J5, puis, lors de l'étape 4, ils reçoivent de la cytarabine à forte dose IV 2 fois par jour à J1, J3 et J5.

Les patients à haut risque de rechute déterminé lors de l'étape 2 (à risque intermédiaire cytogénétique et avec une maladie résiduelle positive après les étapes 1 et 2) reçoivent de la fludarabine IV 1 fois par jour pendant 5 jours associé à la cytarabine

IV 1 fois par jour, pendant 5 jours et de l'idarubicine IV à J3, J4 et J5, puis ils sont inclus dans la randomisation 4.

Au cours de l'étape 3, les patients à haut risque de rechute lors de l'étape 1 peuvent recevoir de la fludarabine IV 1 fois par jour, pendant 5 jours associé à la cytarabine IV 1 fois par jour, pendant 5 jours, si c'est cliniquement indiqué puis ils sont inclus à la randomisation 4.

Pour la randomisation 4 tous les patients à haut risque de rechute sont randomisés pour comparer 2 traitements de conditionnement pour une greffe de cellules souches hématopoïétiques à intensité différente :

- Bras A4 : les patients reçoivent un conditionnement myéloablatif conventionnel (MAC) par du busulfan IV pendant 10 jours, à J-7 de la greffe et du cyclophosphamide IV pendant 5 jours à J-2.

- Bras B4 : les patients reçoivent un conditionnement à intensité réduite (RIC) par de la fludarabine IV pendant 8 jours à J-3 de la greffe et du busulfan IV 2 fois par jour, pendant 5 jours à J-2.

Puis les patients reçoivent une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Les patients sont suivis pendant 10 ans par des échocardiogrammes faits 1, 3, 5 et 10 ans après la fin des traitements et pendant 5 ans pour évaluer la progression de la maladie.

Spécialités / Localisations

Spécialité n°1 : Tissus lymphoïde, hématopoïétique et apparentés

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

Critères

Critères d'inclusion : Pour l'inclusion dans l'étude :

- Age \leq 18 ans
- Leucémie myéloïde aiguë de nouveau diagnostic, syndrome myélodysplasique à haut risque (\leq 10% de blastes dans la moelle osseuse) ou sarcome myéloïde isolé (de novo ou secondaire).
- Absence de chimiothérapie ou biothérapie antérieure pour une leucémie myéloïde aiguë autre que celles autorisées dans l'étude.
- Fonction cardiaque adéquate : fraction de raccourcissement cardiaque \geq 28% ou fraction d'éjection \geq 55%.

Pour l'inclusion à la recherche de dose de gemtuzumab ozogamicine :

- Age \geq 12 mois pour identifier la dose maximale et âge \geq 12 semaines et
- Indice de Karnofsky ou de Lansky \geq 50%.
- Fonction hépatique : bilirubine \leq 2,5 x LNS selon l'âge sauf en cas d'atteinte leucémique, syndrome de Gilbert ou trouble similaire, transaminases \leq 10 x LNS selon l'âge.
- Fonction rénale : clairance de la créatinine \geq 90 mL/min.

Pour la participation à la randomisation R2 :

- Age \geq 12 semaines.
- Indice de Karnofsky ou de Lansky \geq 50%.
- Fonction hépatique : bilirubine \leq 2,5 x LNS selon l'âge sauf en cas d'atteinte leucémique, syndrome de Gilbert ou trouble similaire, transaminases \leq 10 x LNS selon l'âge.
- Fonction rénale : clairance de la créatinine \geq 90 mL/min.

Pour la participation à la randomisation R3 :

- Traitement d'induction selon le protocole Mye Child 01 ou par 2 cures de mitoxantrone et de cytarabine hors de l'étude.
- Patients à bas risque cytogénétique ou moléculaire et un niveau de maladie résiduelle minime 3 logs après l'étape 2 pour les patients avec un marqueur moléculaire informatif mais sans une sensibilité suffisante pour surveiller la maladie résiduelle minime ou patients à risque intermédiaire cytogénétique ou moléculaire avec une maladie résiduelle minime 3 logs après les étapes 1 et 2 pour les patients avec un marqueur moléculaire informatif mais sans une sensibilité suffisante pour surveiller la maladie résiduelle minime.

Pour la participation à la randomisation R4 :

- Traitement d'induction selon le protocole Mye Child 01 ou par 1 ou 2 cures de mitoxantrone et de cytarabine associé ou non à un traitement d'intensification avec la fludarabine, la cytarabine et l'idarubicine hors de l'étude.
- Patient en rémission complète ou en rémission complète avec une récupération incomplète de la numération sanguine défini par
- Patient candidat pour une greffe de cellules souches hématopoïétiques qui a un des critères suivants : 1) patient à haut risque de rechute après l'étape 1 (tous les patients à bas risque cytogénétique et à risque intermédiaire qui n'atteignent pas une rémission complète ou une rémission complète avec une récupération incomplète de la numération sanguine), 2) patient à risque intermédiaire cytogénétique avec une maladie résiduelle minimale > 0.1% après les étapes 1 et 2. Si aucun marqueur de maladie résiduelle minimale avec une sensibilité suffisante n'est pas identifié, un marqueur moléculaire de maladie résiduelle minimale avec une sensibilité > 0.1% sera utilisé ou 3) patient à bas risque cytogénétique avec une maladie résiduelle minimale > 0.1% confirmé par une réduction de la maladie résiduelle moléculaire de
- Disponibilité d'un donneur de la famille ou non lié au patient avec une compatibilité de HLA 9-10/10 ou du sang du cordon ombilical compatible 5-8/8 avec une dose de cellules adéquate.

Critères de non-inclusion : • Leucémie promyélocytaire aiguë, leucémie myéloïde dans le syndrome de Down ou crise de blastes d'une leucémie myéloïde chronique.

- Leucémie myéloïde aiguë récurrent ou réfractaire.
- Syndromes d'insuffisance de la moelle osseuse.
- Exposition antérieure à l'anthracycline qui peut inhiber la livraison des anthracyclines de l'étude.
- Traitement concomitant avec tout autre médicament expérimental ou toute autre biothérapie pour une leucémie myéloïde aiguë.
- Femme enceinte ou en cours d'allaitement.

Informations promoteur

Nom du promoteur : University of Birmingham, UK

Type de promoteur : Institutionnel

Adresse : coordonateur national: AP-HP - 00000 HORS FRANCE

Coordonnateur : - Mail : - Tél :

Informations centre investigateur n°1

Nom du centre : Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Adresse : 2 Avenue Oscar Lambret 59000 LILLE

Investigateur : Docteur Brigitte NELKEN

TEC / ARC / IDE : Aline BARBERIO - Mail : aline.barberio@chru-lille.fr - Tél : 03.20.44.60.58

Statut de l'essai : OUVERT

Liens utiles

ClinicalTrials.gov (anglais) : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02724163?term=MyeChild01&rank=1>

Protocol : https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/63/NCT02724163/Prot_000.pdf

InCA (français) : <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Le-registre-des-essais-cliniques/Le-registre-des-essais-cliniques/Etudes-cliniques/Etude-MyeChild-etude-de-phase-3-randomisee-visant-a-determiner-la-dose-recommandee-du-gemtuzumab-ozogamicine-associe-a-une-chimiotherapie-d-induction-et-de-comparer-des-strategies-d-induction-de-consolidation-et-de-conditionnement-pour-une-greffe-de-ce>