Information aux usagers : Le DSRC OncoPaca-Corse décline sa responsabilité concernant les contenus publiés sur d'autres sites web prétendant être liés à notre structure ou utilisant sans autorisation, en tout ou partie, nos dénominations, noms de domaine et marques "OncoPaca" et "OncoPaca-Corse".

AGORA-1 ALFA 2100

Etude de phase II sur la combinaison du gemtuzumab ozogamicine avec le gilteritinib chez les patients adultes atteints de leucémie aigüe myéloïde (LAM) avec mutation FLT3 en rechute ou réfractaire

Phase : II

Type d'essai : Académique / Institutionnel

Etat de l'essai : Ouvert

Objectif principal

L'objectif principal de la première étape est d'évaluer l'innocuité de l'association du giltéritinib avec la plateforme Gemtuzumab Ozogamicine (GO) -cytarabine AGORA chez les patients atteints de Leucémie Aiguë Myéloïde (LMA) en rechute/réfractaire (R/R) muté FLT3-ITD, à travers l'occurrence de toxicité limitant la dose (DLT). 18 mois
L'objectif principal de la deuxième phase d'extension est d'évaluer l'efficacité de l'association du giltéritinib à la plateforme Gemtuzumab Ozogamicine (GO)-cytarabine AGORA chez les patients atteints de leucémie myéloïde aiguë (LMA) en rechute/réfractaire (R/R) muté FLT3-ITD par événement -survie libre (EFS).

Résumé / Schéma de l'étude

Gemtuzumab ozogamicine - Cytarabine - Giltéritinib.
Pour le Gemtuzumab ozogamicine administré pendant la phase d'induction à J1, J4 et J7, 3mg/m2/jour (5mg max), IV, 2h de perfusion.
Pour la Cytarabine en phase d'induction et de consolidation à J1 à J5, 1000 mg/m2, IV, 2h de perfusion.
Pour le giltéritinib en phase d'induction à partir de J10 pendant 14 jours consécutifs, per os, étude à deux niveaux de dose avec niveau de dose 1 (80mg/j) en partie 1 ou niveau de dose 2 (80 ou 120mg/j selon le résultat de la partie 1) en partie 2.

Pendant la consolidation (2 cycles max) à partir de J8 pendant 14 jours consécutifs, per os, il est prévu d'utiliser 120

mg/j ou dose réduite de 80 mg/kg chez les patients recevant de façon concomitante des inhibiteurs du CYP3A4.

Pendant l'entretien (24 mois max) dose palier 2 (120mg/j), per os.

Critères d'inclusion

1 Patients âgés de 18 ans ou plus.

2 Diagnostic confirmé de LAM R/R positive pour l'antigène CD33 tel que déterminé localement par immunophénotypage selon la pratique courante, définie comme :

1. LAM réfractaire à une ou deux chimiothérapies intensives ou à un traitement par agents hypométhylants (HMA).
2. ou LAM en première rechute hématologique ou progression après un traitement de première ligne, y compris une chimiothérapie intensive ou des agents hypométhylants (HMA).
3. Les traitements antérieurs par des inhibiteurs de FLT3 (autres que le gilteritinib) sont autorisés.
4. La LAM R/R secondaire à une chimiothérapie ou une radiothérapie antérieure pour un autre cancer (tAML) peut être incluse.

3 Présence d'une mutation FLT3-ITD (rapport allélique ≥ 0,05 lors de la dernière évaluation) ou d'une mutation FLT3 TKD.

4 Patient ne présentant pas de contre-indication au gemtuzumab ozogamicine (GO), à la cytarabine et au gilteritinib.

5 Statut de performance ECOG ≤ 2

6 AST et ALT ≤ 2,5 x LSN et/ou bilirubine sérique totale et directe ≤ 1,5 x LIN, sauf en cas de leucémie.

7 Débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé ≥ 50 ml/min selon la formule habituellement utilisée par l'investigateur.

8 Consentement éclairé écrit obtenu avant toute procédure de dépistage.

9 Eligible à l'assurance maladie en France.

Critères de non-inclusion

1 Leucémie promyélocytaire aiguë ou LMA avec fusion du gène BCR-ABL1.

2 LAM secondaire (sAML) définie par des antécédents de syndrome myélodysplasique (SMD) ou de syndrome myéloprolifératif (MPN), y compris la leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC).

3 Patient présentant des contre-indications à l'administration de gemtuzumab ozogamicin (GO), de cytarabine et de gilteritinib. Se référer aux RCP des molécules mentionnées concernant les contre-indications, les mises en garde spéciales, les précautions d'emploi, les modifications de dose en cas de toxicité, la contraception et le suivi des patients et les médicaments interdits ou à utiliser avec précaution.

4 Atteinte leucémique avérée du système nerveux central.

5 HSCT allogénique antérieure au cours des 6 derniers mois et/ou antécédents de GVHD aiguë de grade >1.

6 Traitement antérieur par gemtuzumab ozogamicin au cours des 3 derniers mois précédant le début du traitement dans le cadre du présent essai clinique.

7 Maladie maligne active ou non contrôlée au cours des 12 derniers mois (à l'exception du carcinome basocellulaire cutané, du carcinome "in situ" du col de l'utérus ou du sein, ou de toute autre tumeur maligne locale excisée).

8 Antécédents ou symptômes cardiovasculaires non contrôlés ou significatifs, y compris :

1. Exposition antérieure à une anthracycline équivalente à plus de 550 mg/m2 de daunorubicine.
2. Antécédents d'arythmie ventriculaire cliniquement pertinente (par exemple, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire ou torsade de pointes).
3. Antécédents de bloc cardiaque de 2° (Mobitz II) ou 3° (les sujets porteurs d'un stimulateur cardiaque sont autorisés s'ils n'ont pas d'antécédents d'arythmies cliniquement pertinentes avec le stimulateur). Antécédents d'angine de poitrine non contrôlée ou d'infarctus du myocarde dans les 6 mois.
4. Antécédents d'insuffisance cardiaque de classe 3 ou 4 de la NYHA Fraction d'éjection du ventricule gauche ≤

50 % ou inférieure à la limite inférieure de la normale de l'établissement.

5. Antécédents de bloc de branche gauche complet.

6. Angor instable, insuffisance cardiaque congestive de classe 3 ou 4 selon la New York Heart Association (NYHA) QTcF > ou égal à 450 msec, syndrome du QT long (y compris les antécédents familiaux) Bradycardie < 50 bpm (sauf si le sujet est équipé d'un stimulateur cardiaque).

7. Tension systolique ≥ 180 mmHg ou tension diastolique ≥ 110 mmHg.

9 Infection fongique, bactérienne ou virale systémique non contrôlée (définie comme des signes/symptômes continus liés à l'infection sans amélioration malgré un traitement approprié).

10 Hépatite active connue à VHB ou VHC ou sérologie VIH positive.

11 Traitement concomitant par tout autre agent expérimental ou médicament cytotoxique dans les 28 jours précédant le début du traitement. Seule l'hydroxyurée ± dexaméthasone est autorisée pour le contrôle de la numération sanguine. Utilisation actuelle ou besoin anticipé de médicaments connus comme étant de forts inducteurs de CYP3 A4/5.

12 Utilisation actuelle ou besoin anticipé de médicaments connus comme étant de forts inhibiteurs ou inducteurs de la glycoprotéine P (P-gp), tels que mentionnés dans l'annexe 14 du protocole, à l'exception des médicaments considérés comme absolument essentiels pour les soins du sujet.

13 Utilisation actuelle ou traitement anticipé avec des médicaments concomitants qui ciblent les récepteurs 5HT1R ou 5HT2BR ou le récepteur non spécifique sigma, comme mentionné dans l'annexe 15 du protocole, à l'exception des médicaments qui sont considérés comme absolument essentiels pour les soins du sujet.

14 Syndrome de malabsorption connu ou autre condition susceptible d'entraver de manière significative l'absorption des médicaments de l'étude administrés par voie orale.

15 Toute condition médicale concomitante grave et/ou non contrôlée, qui pourrait compromettre la participation à l'étude.

16 Patient recevant actuellement un ou plusieurs traitements déconseillés ou interdits décrits à la section 6.4.2 du protocole.

17 Femmes enceintes ou allaitantes.

18 Les femmes en âge de procréer ou les partenaires de femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception très efficace pendant le traitement et modifier la durée de la contraception après la dernière dose des médicaments de l'étude (GO, cytarabine et gilteritinib).

19 Adultes faisant l'objet d'une ordonnance de protection légale ou incapables de donner leur consentement

20 Les personnes privées de liberté par décision judiciaire ou administrative, les personnes hospitalisées sans leur consentement en vertu des articles L. 3212-1 et L. 3213-1 et qui ne sont pas soumises aux dispositions de l'article L. 1121-8.

Calendrier prévisionnel

Lancement de l'étude : Mars 2023
Fin estimée des inclusions : Avril 2025
Nombre de patients à inclure : 50

Etablissement(s) participant(s)

> Centre Antoine Lacassagne (CAL)

(06) ALPES-MARITIMES

Dr. Lauris GASTAUD
Investigateur principal

Coordonnateur(s)

Dr. Lauris GASTAUD
Centre Antoine Lacassagne - CLCC Nice

Promoteur(s)

Centre Antoine Lacassagne - CLCC Nice

Dernière mise à jour le 17 juillet 2023