

SYNOPSIS

Titre	Etude prospective non interventionnelle documentant la prise en charge et le devenir des patients adultes atteints de leucémie myéloïde aiguë (LAM)
Acronyme/référence	ALFA-PPP study N° ID-RCB 2020-A03290-39
Investigateur Coordinateur	Hervé DOMBRET, Hôpital Saint-Louis, Paris
Investigateur Coordinateur Clinique	Raphaël ITZYKSON, Hôpital Saint-Louis, Paris
Coordinateurs biologiques	Claude PREUDHOMME, Lille Nicolas DUPLOYEZ, Lille Dominique PENTHER, Rouen
Promoteur	Acute Leukemia French Association (ALFA)
Justification scientifique	Au cours des quinze dernières années, le diagnostic de la LAM et les options thérapeutiques ont considérablement évolués. De nouvelles caractérisations génétiques et pronostiques, ainsi que de nouvelles approbations de médicaments et de nouvelles procédures de greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques (GCSH), ont augmenté la diversité du parcours des patients. I - Lors du diagnostic initial de LAM, les patients nouvellement diagnostiqués ne sont pas tous dans un essai clinique. Une proportion substantielle d'entre eux sont traités avec des traitements standard en dehors de tout essai. À ce jour, les options de traitement de première ligne standard approuvées sont : 1) Chimiothérapie intensive standard 3+7 (anthracycline + cytarabine) ± un inhibiteur de FLT3 approuvé midostaurine (Rydapt®) ou quizartinib (Vanflyta®), selon différents schémas posologiques chez les patients plus âgés et plus jeunes 2) Association de gemtuzumab ozogamicine administré séquentiellement (GO, Mylotarg®) au 3+7 3) Formulation liposomale de daunorubicine + cytarabine (CPX-351, Vyxeos®) 4) Chimiothérapie moins intensive avec de l'azacytidine ou de la cytarabine à faible dose (LDAC) chez les patients considérés comme non éligibles pour les options plus intensives ci-dessus.

SYNOPSIS

	Le choix de l'investigateur est guidé par les caractéristiques de la LAM et du patient, ainsi que par les indications approuvées pour chacune de ces options de traitement. Cette étude commencera donc avec les options standards rappelées ci-dessus. Des modifications de l'étude pourraient être rendus nécessaires en cas de définition d'un nouveau traitement standard. II - Deuxièmement, aucun schéma de rattrapage spécifique n'est apparu comme standard chez les patients atteints de LAM réfractaire primaire ou en rechute (LAM R/R). Les LAM R/R sont donc un domaine important pour le développement de nouveaux médicaments expérimentaux et le développement de la médecine de précision. À ce jour, le seul médicament expérimental approuvé pour traiter la LAM R/R est le gilteritinib pour les patients atteints de LAM avec mutation du gène <i>FLT3</i>. Dans la « vie réelle », en raison de la multiplicité des traitements utilisés chez ces patients, dont certains peuvent être assez efficaces, il est devenu difficile de décrire avec précision le devenir des patients atteints de LAM R/R. III - Troisièmement, la greffe allogénique n'est plus considérée comme le but ultime et final du traitement chez tous les patients, comme c'était le cas dans le passé. Les indications de transplantation ont été précisées et la greffe est maintenant évaluée dans le contexte de l'ensemble du traitement, incluant le traitement pré et post-transplantation, ainsi que les taux de maladie résiduelle minimale (MRD) avant et après la transplantation. Pour toutes ces raisons, il est de la plus haute importance de documenter les différentes caractéristiques, traitements et devenir des patients traités dans la vie réelle, en dehors des essais cliniques, pour 1) l'évaluation des traitements standards ; 2) l'utilisation post-approbation de médicaments récemment approuvés ; 3) la normalisation et l'amélioration de la prise en charge courante des patients ; et 4) une meilleure compréhension de la maladie.
Population	Patients adultes atteints de LAM nouvellement diagnostiquée.
Objectif principal et critère d'évaluation principal	L'objectif principal de cette étude multicentrique non interventionnelle est d'enregistrer et d'évaluer de manière prospective les caractéristiques réelles, les

SYNOPSIS

	traitements et le devenir de patients adultes atteints de LAM nouvellement diagnostiquée, lorsqu'ils sont pris en charge et traités dans les centres ALFA français selon les pratiques standards en dehors d'un essai clinique. Les deux critères d'évaluation primaires sont la survie sans événement (EFS) et la survie globale (OS) à 1, 3, 5 et 10 ans • A partir du début du traitement chez les patients atteints de LAM nouvellement diagnostiquée
Objectifs secondaires et critères de jugement	Les objectifs secondaires sont les suivants : • Mettre en œuvre un registre prospectif de vie réelle des patients atteints de LAM, incluant les décisions de traitement de première ligne et post-R/R • Décrire séparément le devenir en vie réelle des patients traités avec les options actuellement disponibles selon les modules de traitement de première ligne prédéfinis (voir ci-dessous) • Décrire les options de traitement proposées aux patients atteints de LAM R/R dans la vie réelle et leur devenir post-R/R • Documenter certains aspects de tolérance des traitements dans la vraie vie • Réaliser des études biologiques corrélatives • Se concentrer sur certains modules de suivi d'intérêt, y compris l'évolution de la MRD et la GCSH. • Se concentrer sur certaines cohortes trans-modules d'intérêt, y compris les LAM therapy-related, les LAM survenant chez les patients présentant une prédisposition germinale à la leucémie, les sous-ensembles de LAM définis par des lésions génétiques récurrentes (facteurs CBF, mutations somatiques des gènes <i>FLT3</i>, <i>IDH1/2</i>) ou LAM survenant chez des patients présentant une hématopoïèse clonale de potentiel indéterminé (CHIP) • Décrire la qualité de vie (QoL) des patients dans la vie réelle • Décrire le suivi à long terme des patients dans la vie réelle • Développer des scores pronostiques calculés à partir de modèles, ou d'intégration de données cliniques et génomiques appariées, ainsi que de la classification ELN-2022 et l'impact de la MRD Les critères d'évaluation secondaires comprendront : 1. <u>Pour tous les patients</u> - La réponse aux traitements initiaux et de rattrapage

SYNOPSIS

	(voir Appendix 12) - L'évaluation de la maladie résiduelle minimale (MRD) - Les rechutes hématologiques et MRD - La survie sans rechute (RFS) - Les incidences cumulatives de rechute et de mortalité sans rechute - L'incidence, la date et les modalités de la GSCH allogénique - L'estimation des résultats après censure lors de la GSCH en première rémission - L'estimation des résultats après censure lors de l'initiation ultérieure du traitement anti-leucémique - Le devenir des LAM R/R - Les événements indésirables de Grade 3/4 d'intérêt - L'analyse de sous-types de LAM ou de sous-groupes de patients, comme les sous-groupes de risque ELN-2022 actuels ou tout sous-groupe potentiel futur - L'aire sous la courbe de scores pronostiques pour l'OS - L'aire sous la courbe de scores pronostiques pour l'EFS 2. <u>En cas d'état réfractaire ou de rechute de la LAM</u> - Enregistrement prospectif des traitements de rattrapage proposés dans la vie réelle - Enrichissement des connaissances sur les caractéristiques des LAM R/R et sur le devenir de ces patients (réponse au traitement de rattrapage, durée de la seconde rémission, GSCH après rechute ...) 3. <u>Critères spécifiques pour les patients allogreffés, définis en collaboration avec le SFGM-TC.</u> Une attention particulière sera accordée à la gestion post-greffe, y compris sur les sujets émergents tels que la MRD, le traitement d'entretien et le traitement des rechutes post-greffe 4. <u>Qualité de vie</u> En utilisant le questionnaire EORTC QLQ-C30 v.3 5. <u>Événements à long terme</u> - Toxicités tardives - Hypofertilité - Second cancers
Critères d'inclusion	- Patient âgé de 18 ans ou plus - Atteint de LAM <i>de novo</i>, secondaire ou induite nouvellement diagnostiquée et non encore traitée - Patients bénéficiant d'une assurance santé

SYNOPSIS

Critères d'exclusion	- Leucémie aiguë promyélocytaire (LAP) - LAM non prouvée morphologiquement (les patients atteints de sarcome granulocyttaire peuvent être inclus) - Pour les LAM nouvellement diagnostiquées : traitement antérieur de la leucémie en dehors de l'hydroxyurée. Les traitements anti-leucémiques antérieurs sont autorisés s'ils ont été administrés avant le diagnostic de LAM pour traiter un SMD, un MPN, un MPN / MDS ou une LMC - Patient pesant moins de 50 kgs - Opposition du patient à participer à cette étude non interventionnelle. Des critères d'éligibilité plus spécifiques peuvent être demandés pour accéder à certains modules d'études.
Population et modules	L'étude comportera une population principale incluant tous les patients atteints de LAM nouvellement diagnostiquée ; Au début de l'étude, les modules comprendront 5 modules de traitement standard pour les patients nouvellement diagnostiqués, comme suit : • Chimiothérapie intensive standard ± midostaurine (Rydapt®) ou quizartinib (Vanflyta®) chez les patients nouvellement diagnostiqués âgés de 18 à 59 ans • Chimiothérapie intensive standard ± midostaurine, (Rydapt®) ou quizartinib (Vanflyta®) chez les patients nouvellement diagnostiqués âgés de 60 ans ou plus • Chimiothérapie intensive standard associée à du gemtuzumab ozogamicine fractionné (GO, Mylotarg®) chez les patients nouvellement diagnostiqués • Formulation liposomale de daunorubicine + cytarabine (CPX-351, Vyxeos®) chez les patients nouvellement diagnostiqués • Chimiothérapie moins intensive avec azacytidine combinée ou non au venetoclax ou à la cytarabine à faible dose (LDAC) ou, dans le cas d'une LAM présentant une mutation somatique de l'IDH1, avec de l'ivosidenib chez les patients nouvellement diagnostiqués considérés comme non éligibles pour les options plus intensives ci-dessus <i>NB: les patients traités par d'autres thérapies que celles mentionnées ci-dessus or simplement par des soins palliatifs de support bénéficieront d'un suivi minimal.</i> En cas d'état réfractaire ou de rechute de la LAM,

SYNOPSIS

	l'étude comprendra 1 seul module descriptif pour les différentes options de traitement de rattrapage : Les patients recevant de nouveaux médicaments, le cas échéant en association avec ces modules de traitement de vie réelle, dans le cadre des programmes français de compassion ATU / RTU peuvent également être inclus dans ces cohortes de modules. L'étude comportera également plusieurs modules de suivi, tels que : • Le suivi et l'évaluation des niveaux de maladie résiduelle (MRD) • La réalisation d'une greffe de cellules souches hématopoïétique (GCSH) allogénique • L'évaluation de la qualité de vie et le recueil des événements tardifs sur le long terme. Tous les patients entrant dans un essai clinique prospectif après avoir été enregistrés dans l'étude, qu'il s'agisse de patients nouvellement diagnostiqués ou avec une LAM R/R, seront étiquetés (et la liste des essais enregistrée de manière prospective), mais ne bénéficieront que d'un suivi minimal tant qu'ils participent à l'essai clinique. Ils pourront éventuellement réintégrer l'étude ALFA-PPP en quittant définitivement l'essai clinique. Enfin, les LAM induites (therapy-related), les LAM survenant chez des patients présentant une prédisposition germinale à la leucémie, les sous-groupes de LAM génétiquement définis (CBF, mutations du gène <i>FLT3</i>, mutations des gènes <i>IDH1/2</i>...) ou les LAM survenant chez les patients atteints de CHIP seront considérés en tant que cohortes trans-modules d'intérêt.
Nombre de participants inclus	Jusqu'à 5000
Nombre de centres	Jusqu'à 33
Durée de l'étude	Période d'inclusion : 10 ans Période d'observation du patient : 15 ans Durée totale de l'étude : 25 ans
Analyses statistiques	<u>Calcul du nombre de patients</u> En ce qui concerne les deux critères d'évaluation primaires (EFS et OS), la population principale d'analyse sera la cohorte des patients atteints de LAM nouvellement diagnostiquée, en intention de traitement. Deux analyses de sous-groupes prédéfinis seront basées sur le traitement (chimiothérapie intensive vs chimiothérapie non intensive)

SYNOPSIS

	Pour l'OS, l'inclusion de 2500 patients dans chaque cohorte (chimiothérapie intensive vs. non intensive) garantirait une puissance de 80%, de détecter des facteurs de risque binaires avec une prévalence comprise entre 40% et 10% correspondant à des hazard ratio compris entre 1,17 à 1,20, en supposant un taux de survie à 10 ans de 30% dans le groupe de bas risque, un taux de dropout de 20%, et en utilisant un test de log-rank bilatéral avec un risque de type I de 5%. Pour l'EFS, la puissance de détection de facteurs pronostiques sera supérieure, puisqu'un plus grand nombre d'événements sera observé, ce qui signifie que des facteurs de moindre prévalence (<10%) ou de moindre impact pronostique (HR <1, 17) pourront également être détectés avec une puissance identique de 80%. Une population secondaire de patients correspondra à la cohorte parallèle des patients atteints de LAM R/R. Pour cette cohorte secondaire, aucun calcul d'effectif n'est fait <i>a priori</i>, puisque cet effectif sera dépendant de celui de la cohorte primaire des patients nouvellement diagnostiqués. <u>Méthodes statistiques pour les critères d'évaluation primaires</u> L'OS et l'EFS seront estimées par les méthodes de Kaplan-Meier. Les facteurs pronostiques seront identifiés par des modèles ajustés de régression des risques proportionnels de Cox. Leurs effets pronostiques seront estimés par les HR et leurs intervalles de confiance à 95%.
--	---