

FILO LAM

Etat des lieux de l'activité

C.Récher / A.Pigneux

9^e journées du FILO LA Baule du 18 au 20 Octobre 2023

Bilan d'activité 2023

- **Essais cliniques ouverts/en suivi en 2023**
 - *LAMSA 2020 VENCOSA*
 - *CPX 351 TA - SMP*
 - *BIG-1 /Covenidac,*
- **Essais en collaboration ouverts/en suivi en 2023**
 - *H0-150 & H0-156*
 - *AGORA-1*
 - *ALFA 21-01*
- **Observatoire ouvert/ en suivi en 2023**
 - *LAMSA-2013*
- **Valorisation/publication 2023**
 - *ASH 2023 : BIG-1, COVENIDAC, CPX-351 TA-SMP, Registres STOP-VEN, MIDOLA, MOSAIC, MOLAM, FLAMVAL..*
- **Etudes et registres à venir en 2023 / q1-2024**
- **Projets en réflexion**

Groupe FILO-LAM

Les Etudes Cliniques **ouverts/en suivi en 2023**

LAMSA 2020 VEN & LAM CPX-351
BIG-1/COVENIDAC

LAMSA 2020 VENCOSA

“A phase II randomized study to assess the efficacy on outcome of Venetoclax combined with Cytarabine versus Idarubicin combined with Cytarabine administered as post-remission therapy to elderly patients with acute myeloid leukemia in first remission”

Promotion FILO / Partenariat = ABBVIE

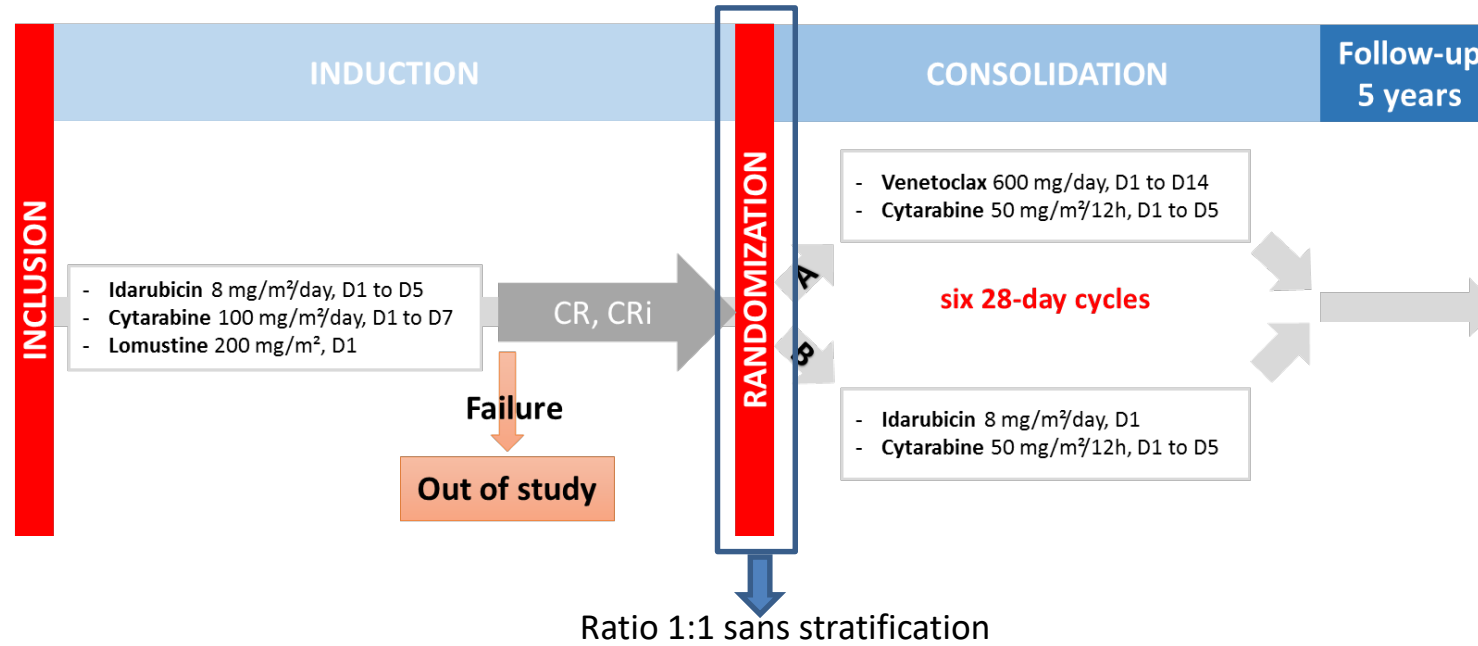
Médecins coordonnateurs = A.Pigneux, Y.Hicheri / CDP = C.Fenoll; A.Mineur

Objectif principal : Comparer le taux de survie sans rechute à 2 ans de suivi entre les deux bras, Venetoclax + Cytarabine versus Idarubicine + Cytarabine

Objectifs secondaires :

- Survie globale à 2 ans
- Survie sans évènement à 2 ans
- Incidence cumulée des rechutes et décès en première rémission
- Impact du traitement sur la maladie résiduelle (MRD)
- Toxicité de l’association Venetoclax-Cytarabine selon le NCI-CTCAE V5.0
- Taux de décès durant la consolidation
- Evaluation de la qualité de vie à l’aide du questionnaire FACT-Leu
- Evènements indésirables reportés selon le NCI-CTCAE Version 5.0

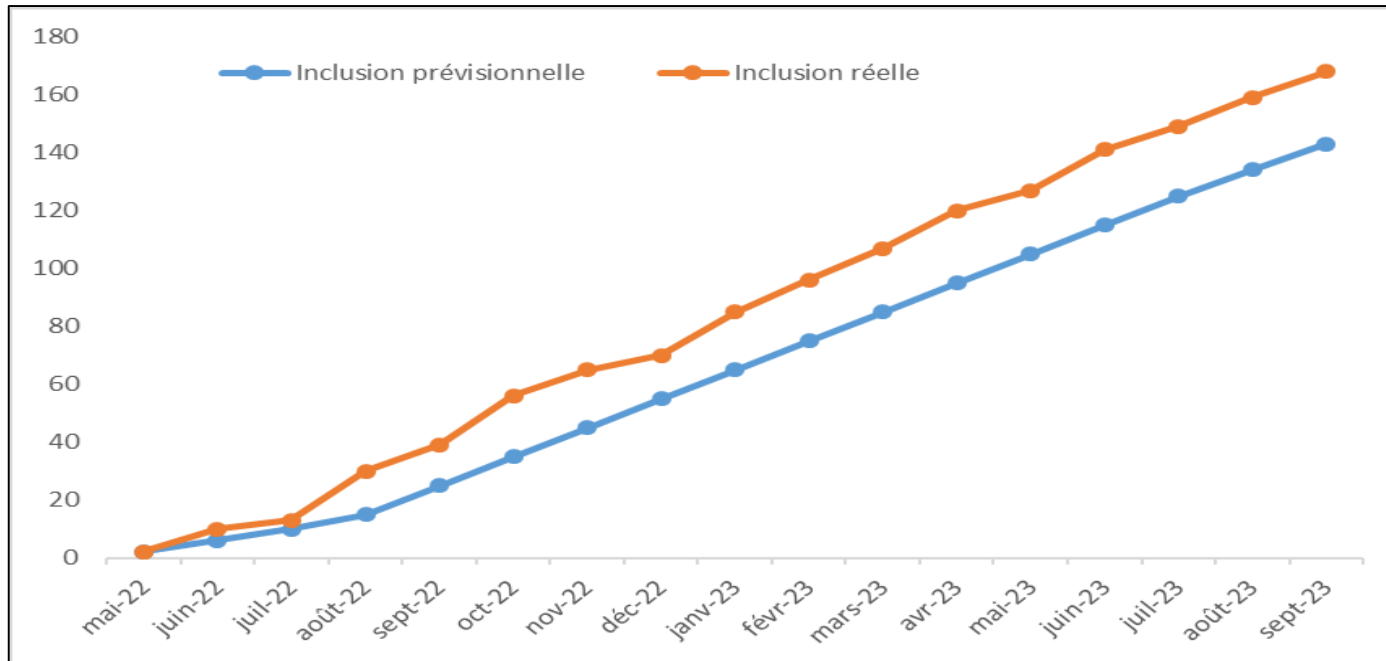
Phase de randomisation à la RC



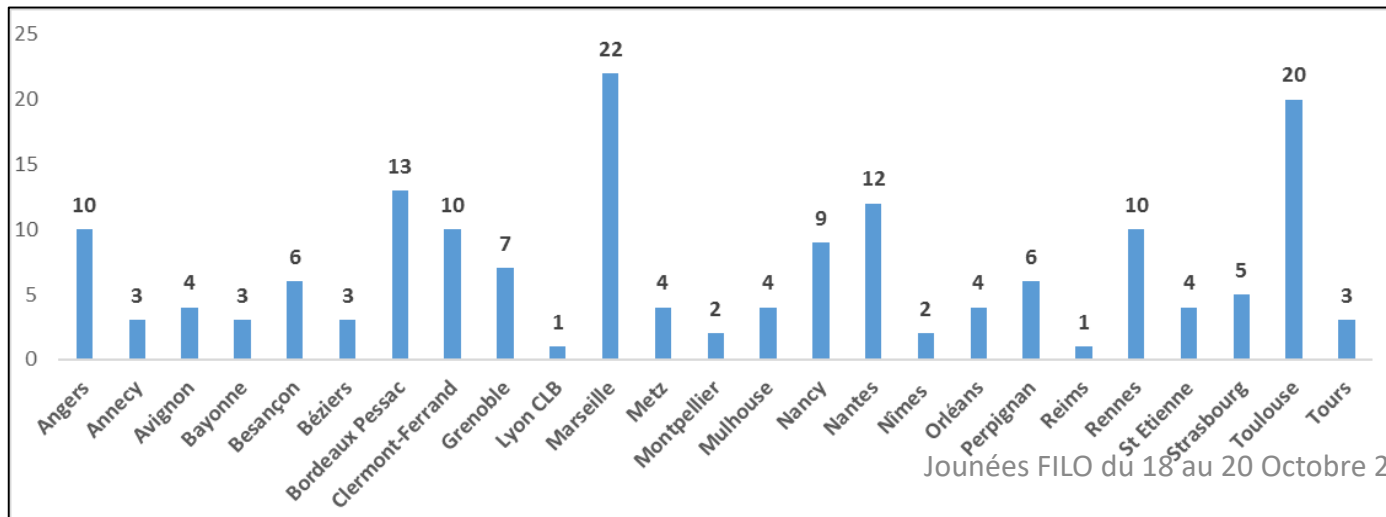
Principaux critères de randomisation

- **Patient en RC/RCi post-induction** selon les critères ELN 2017 (les patients en échec post induction sont sortis d'étude)
- **La randomisation doit être réalisée dans les 60 jours après induction**
(contacter les coordonnateurs si absence de randomisation après J60)
- *Ne peuvent pas être randomisés les sujets nécessitant un traitement par inducteur fort ou modéré du CYP3A (amendement en cours)*

Etat des lieux de l'étude (au 06/10/2023)



- Début des inclusions 31/05/2022 / fin des inclusions 26/09/2023
- 25 centres ouverts
- 223 patients screenés pour 168 patients inclus
- A ce jour, 107 patients randomisés :
 - 54 bras A Venetoclax
 - 53 bras B standard



Objectif de 112 patients randomisés

LAMSA –CPX-351 :

Les objectifs

- Objectif principal:

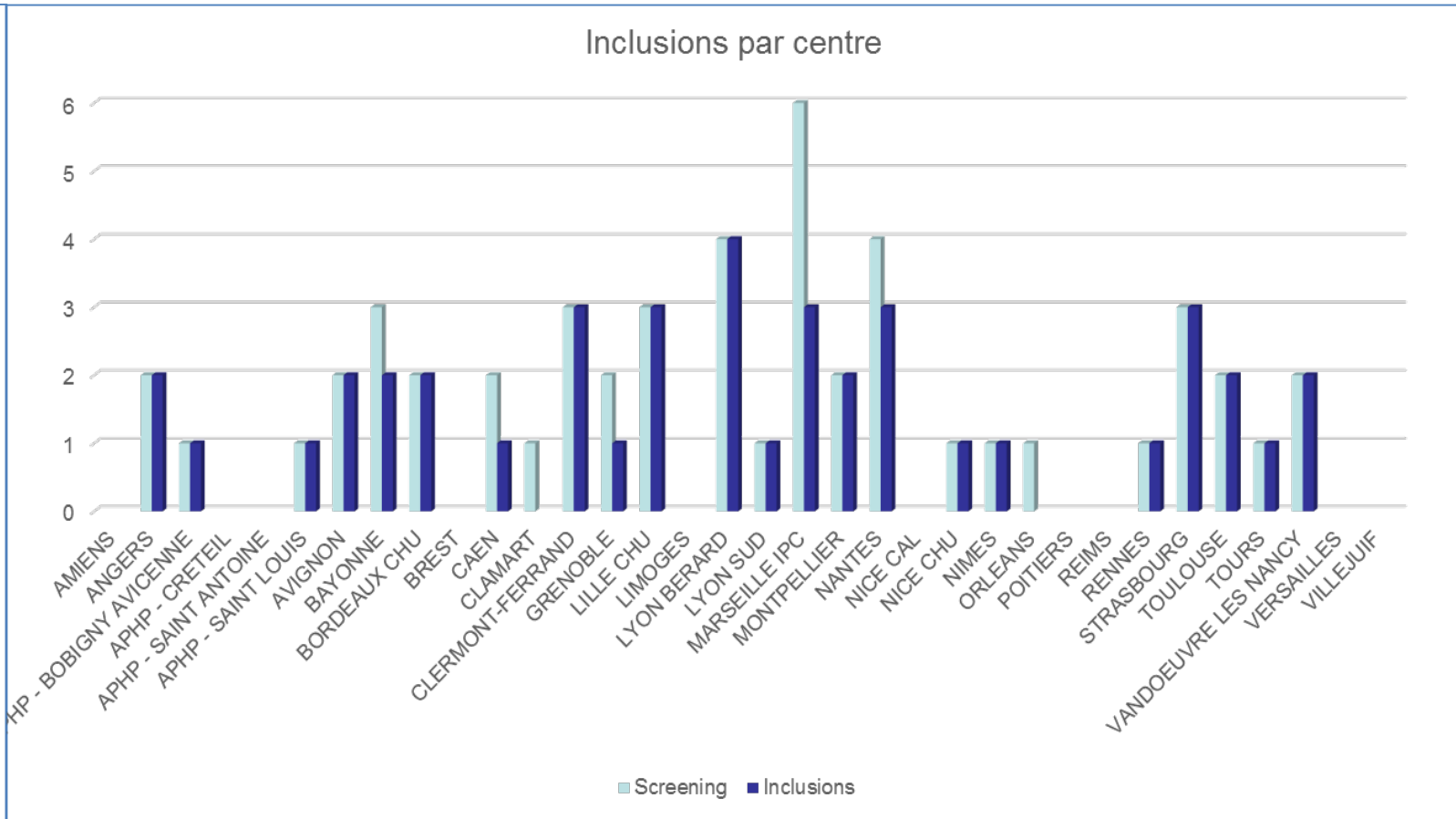
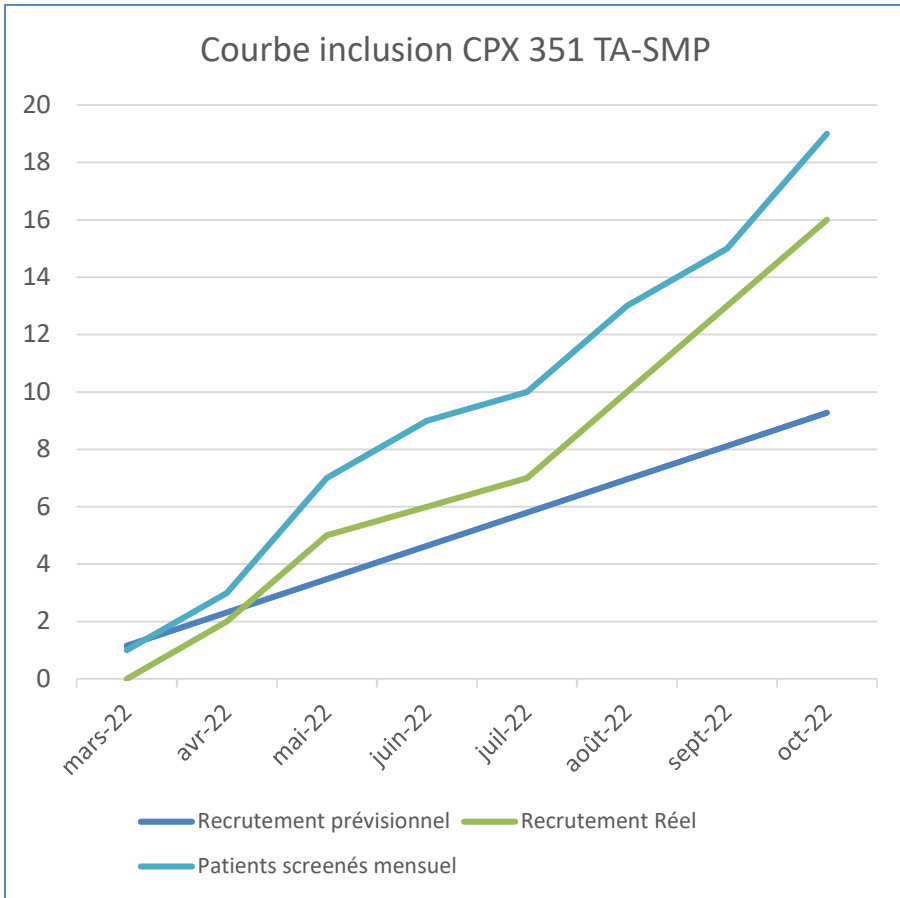
- * Evaluer le taux de rémission complète (RC/RCi) après un traitement par CPX-351 dans les LAM secondaires à une NMP (selon ELN 2017)

- Objectifs secondaires:

- * Taux de réponse globale (RC, RCi, RP), temps pour obtenir la RC, durée de réponse, survie sans évènement et survie globale
- * Mortalité précoce (mortalité à J30 et à J60)
- * MRD post-induction
- * Taux de greffe allogénique
- * Sécurité et profil de toxicité du CPX-351 dans cette population
- * Durée des cytopénies
- * Impact des mutations génétiques avant traitement sur la survie sans évènement

Bilan des inclusions

Fin des inclusions le 25/08/2023



Protocole BIG-1

Essai de phase 3 visant à améliorer la survie globale des LAM de l'adulte de 18 à 60 ans en comparant l'idarubicine à forte dose à la daunorubicine à l'induction,
la cytarabine à haute-dose et à dose intermédiaire en consolidation
et l'acide mycophénolique à la prophylaxie standard dans la prévention de la maladie du greffon contre l'hôte chez les patients allogreffés
en première rémission complète :

essai Backbone Inter-Group-1

Promoteur : CHU Angers

Investigateurs coordonnateurs :

Pr **M. Hunault** (CHU Angers) et Pr **H. Dombret** (Hôpital St Louis, Paris)

Induction : Pr C. Récher / Dr C. Pautas

Consolidation : Pr N. Vey / Pr C. Gardin

Allogreffe : Dr A. Huynh / Pr R. Peffault de la Tour

Covenidac : Dr P. Peterlin / Dr L. Gastaud



BIG-1

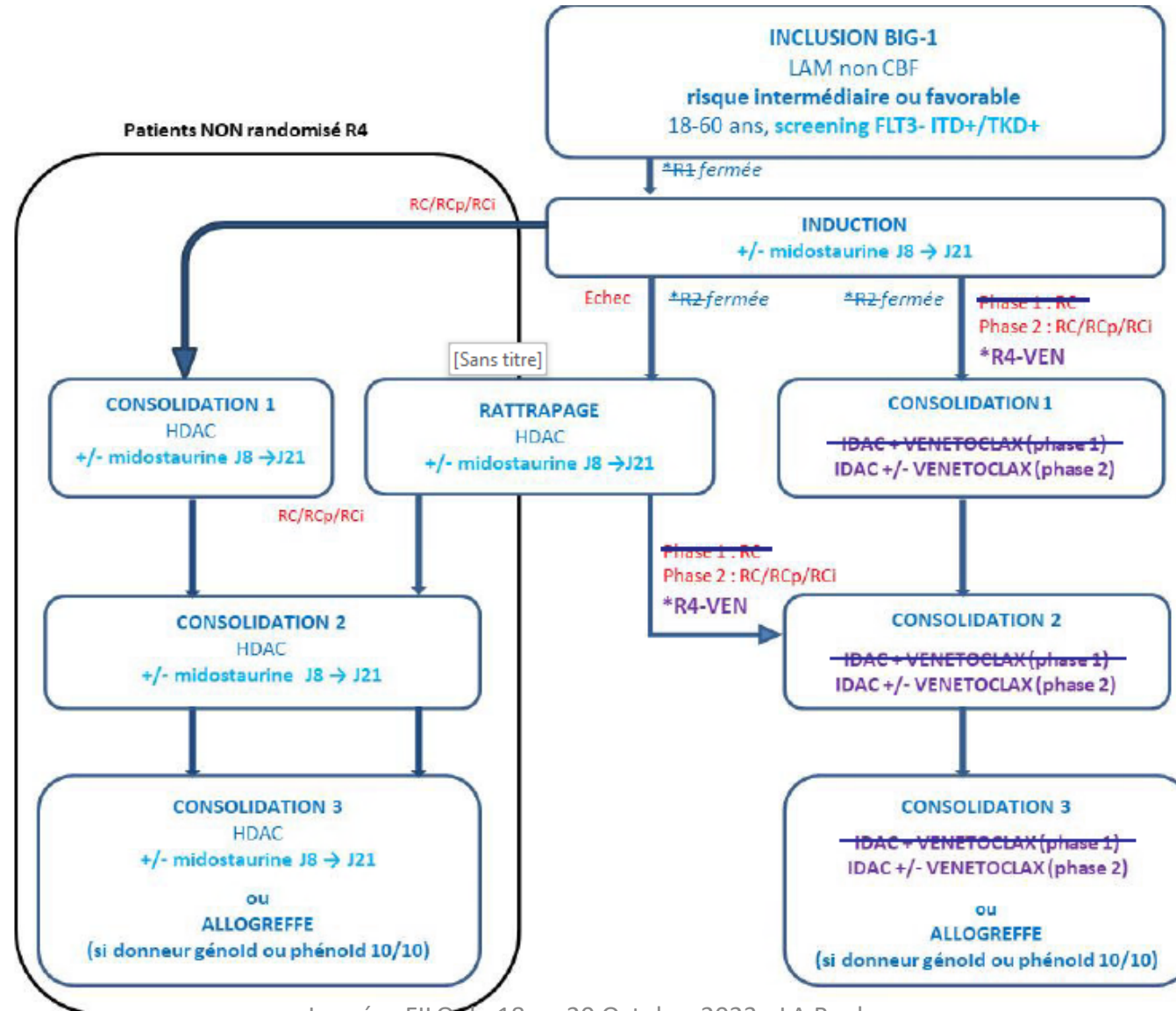
Phase 1/2 study to assess, during consolidation of AML patients, the added value of venetoclax to Intermediate doses of Cytarabine (IDAC) versus IDAC alone : COVENIDAC study

Dr Pierre PETERLIN (FILO) – Dr Lauris GASTAUD (ALFA)

Bilan au 10/10/2023 (N= 25 centres FILO)

- 20 centres FILO activés : Angers, Grenoble, Nantes, Nancy, Rennes, Toulouse, St Etienne, Marseille IPC, Perpignan, Orléans, Béziers, Clermont, Besançon, Montpellier, Mulhouse, Bayonne, Bordeaux, Lyon CLB, Tours, Avignon, Reims
- 4 Centres FILO non encore activés : Brest, Nîmes, Paris Cochin et Poitiers

Le Schéma global

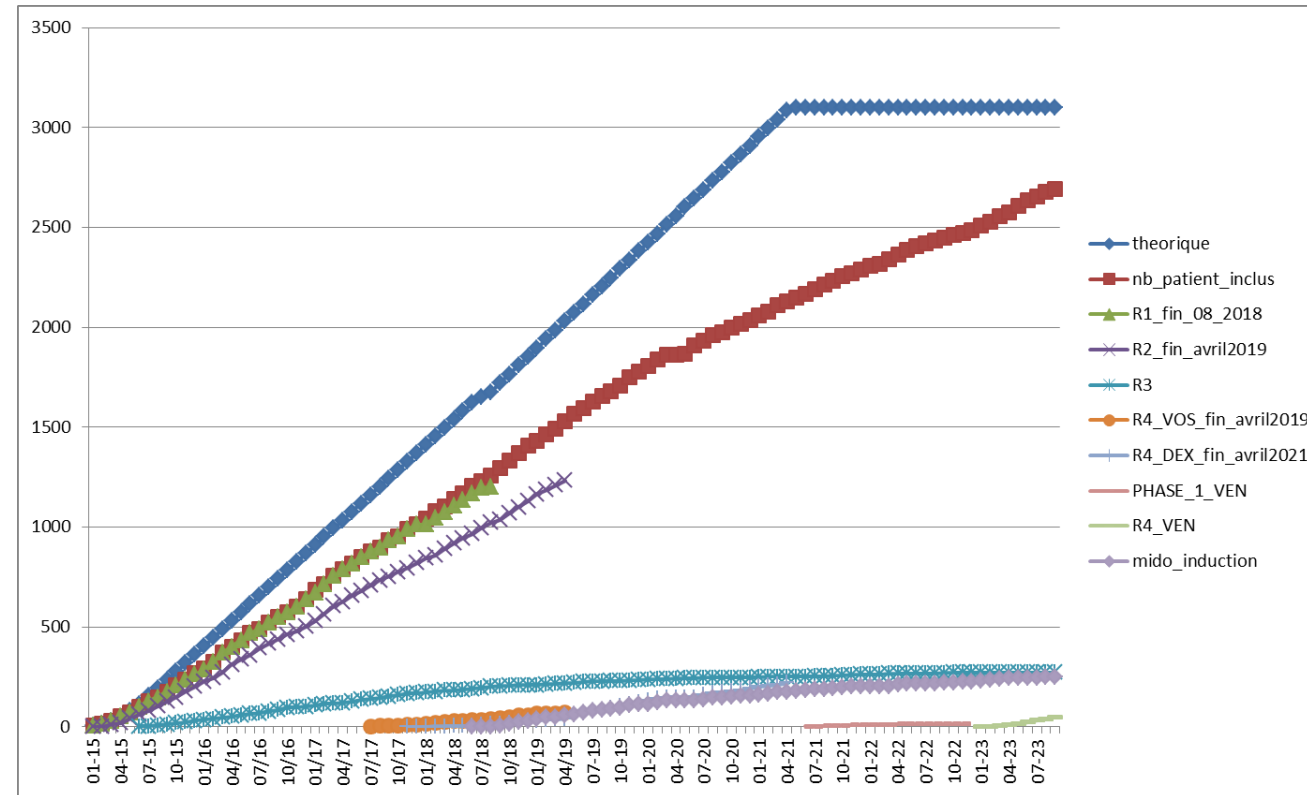


BIG-1 : Courbe des inclusions au 06/10/2023

Randomisations Fermées:
R1, R2, R3, R4-VOS, R4-DEX

Randomisations Ouvertes:
R4-VEN

Amendement en cours
officialiser la fermeture de
la R3-RIC et de la partie
« défavorable »



Au 01/11/2022	Patients inclus	R2 (stop le 02/05/19)	R3 (stop le 09/10/2023)	R4.VOS (stop 04/04/19)	R4.DEX (stop avril 2021)	COVENIDAC Ph II
FILO	1498 (61%)	734 (60%)	180 (66%)	51 (73%)	158 (72%)	37 (74%)
GLOBAL	2463(dont 1202 R1)	1232	272	70	220	50

Groupe FILO-LAM

Les Etudes Cliniques en collaboration **ouverts/en** **suivi en 2023**

HOVON 150 & HOVON 156

AGORA-1

ALFA 21-01

HOVON 150 / AMLSG 29-18

« Etude de phase 3 multicentrique, en double aveugle, randomisée et contrôlée par placebo de l'Ivosidenib ou de l'Enasidenib en association avec un traitement d'induction et un traitement de consolidation, suivie d'un traitement d'entretien chez des patients atteints de leucémie aiguë myéloïde ou de syndrome myélodysplasique avec excès de blastes, nouvellement diagnostiqué, avec une **mutation IDH1 ou IDH2**, et éligible pour une chimiothérapie intensive »

Etat d'avancement

Participation pour **18 centres ALFA et 20 centres FILO (en France 38 centres)**

- Total Patients prévus en Europe : 968 patients, **en France 300 patients**
- Date of first EC&CA submission Europe : 20-Sep-2018, **en France Octobre 2019**
- Date activation Europe : 01-Mar-2019

➤ **Au 15/09/2023 : 865/968 patients inclus**

- **IDH1 : 372/484**

- *IDH2 : 484/484 = FIN INCLUSIONS COHORTE IDH2 le 11/04/2023*

➤ **Fin des inclusions pour la cohorte IDH1 : estimée mai 2024**

➤ **Analyse cohorte IDH1 : prévue pour le quatrième trimestre 2023**

➤ **Analyse cohorte IDH2 : prévue pour le premier trimestre 2024**

point d'avancement

- **Au total international (actualisation 12/09/2023)**

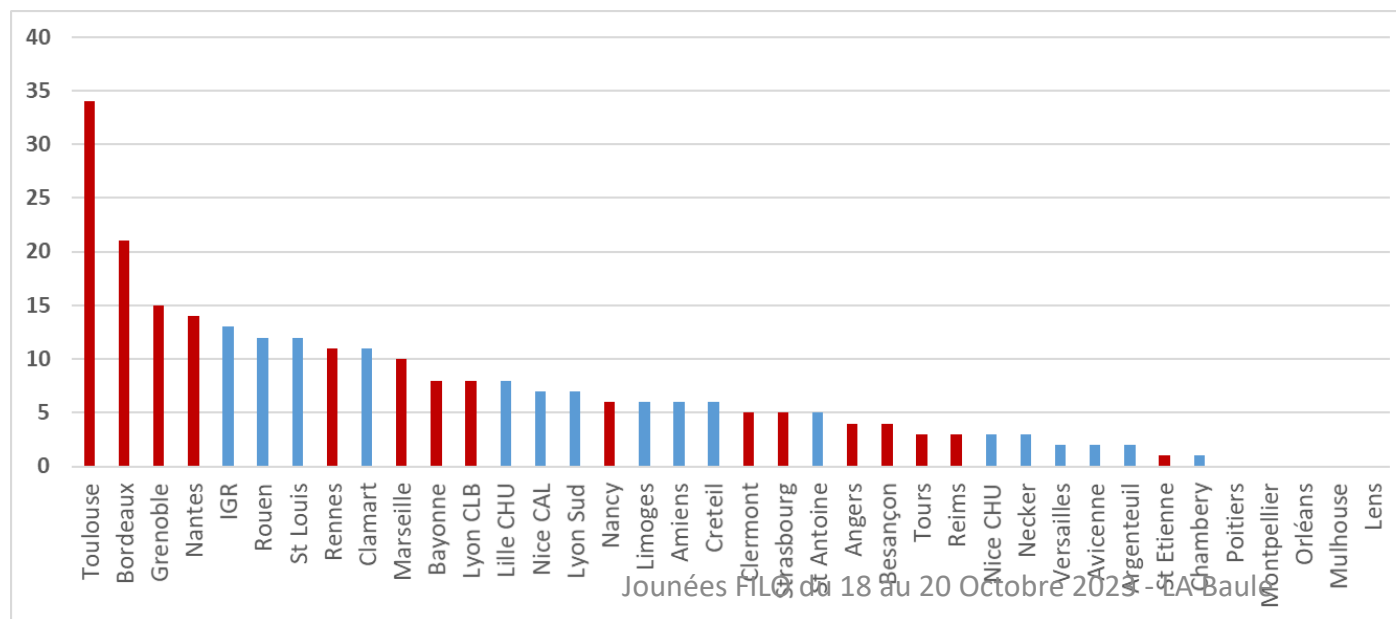
- 191 centres activés
- 855/968 patients inclus

- **Au total France (actualisation 12/09/2023)**

- 38 Centres activés en France dont **20 centres FILO**

Angers, Bordeaux, Grenoble, Marseille, Nancy, Nantes, Poitiers, Rennes, Strasbourg, Toulouse, Bayonne, Orléans, Tours, Mulhouse, Besançon, Clermont, Lyon CLB, Reims, Montpellier, St Etienne,

- 258 patients inclus dont **152 dans les centres FILO (60%)**



En rouge : centres Filo
En bleu : centres Alfa

HOVON 156 AML / AMLSG 28-18

Etude de phase 3, multicentrique, ouverte, randomisée comparant le Gilteritinib ou la Midostaurine en association avec une chimiothérapie d'induction et de consolidation suivie d'un traitement d'entretien d'un an chez des patients présentant une leucémie myéloïde aiguë (LAM) nouvellement diagnostiquée ou des syndromes myélodysplasiques avec excès de blastes-2 (MDS-EB2) avec des mutations FLT3 éligibles pour une chimiothérapie intensive

RAPPEL

Participation pour **14 centres ALFA et 18 centres FILO (France 32 centres)**

- Total Patients prévus en Europe : 768 patients (384/bras), **300 patients pour la France**
- Date of first EC&CA submission Europe : 02/08/2019, en France Février 2020
- Date activation Europe : 20/12/2019

FIN DES INCLUSIONS le 13/06/2023

En France 237 patients inclus

– Au total international (actualisation 16/06/2023)

- 190 /190 centres activés
- **777 /768 patients inclus**

• Au total France (actualisation 16/06/2023)

- 32 Centres activés en France dont **18 centres FILO:**

Angers, Bordeaux, Grenoble, Nancy, Nantes, Rennes, Strasbourg, Toulouse, Marseille, Poitiers, Bayonne, Besançon, Tours, Clermont, Lyon CLB, Reims, St Etienne, Montpellier

- 237 patients inclus dont **156 dans un centre FILO (70%)**

TRIALNR	Country	Site	Activation	Status	Site Activation	Total patient screened	Total patient Inclusion
HO156	France	32	32			1392	237
HO156	ALFA	France	FR-Pars cedex 10-SAINTLOUIS	Active	14/07/2020	83	15
HO156	ALFA	France	FR-Nice-LARCHET	Active	08/09/2020	41	14
HO156	ALFA	France	FR-Villejuif-GUSTAUVEROUSSY	Active	08/01/2021	35	10
HO156	ALFA	France	FR-Le Chesnay cedex-CHVERSAILLES	Active	13/01/2021	19	7
HO156	ALFA	France	FR-Clarna L-HIAPERCY	Active	31/12/2020	52	6
HO156	ALFA	France	FR-Botigny-AVICENNE	Active	09/09/2020	15	5
HO156	ALFA	France	FR-Lyon Pierre Benite cedex-LYONSUD	Active	15/10/2020	61	5
HO156	ALFA	France	FR-Nice-CAL	Active	10/09/2020	64	5
HO156	ALFA	France	FR-Lille-CHULILLE	Active	03/12/2020	11	4
HO156	ALFA	France	FR-Pars cedex 15-NECKER	Active	04/09/2020	13	3
HO156	ALFA	France	FR-Rouen cedex-DECOUERCLE	Active	05/10/2020	12	3
HO156	ALFA	France	FR-Limoges-CHULMOGES	Active	12/10/2020	6	2
HO156	ALFA	France	FR-Amiens-CHUAMIENS	Active	24/09/2020	39	1
HO156	ALFA	France	FR-Argenteuil-CHARGENTEUIL	Active	06/01/2021	11	1
HO156	FILO	France	FR-Toulouse-CHUTOULOUSE	Active	09/09/2020	183	30
HO156	FILO	France	FR-Marseille-IPC	Active	20/11/2020	141	26
HO156	FILO	France	FR-Pessac Cedex-CHUBORDEAUX	Active	21/07/2020	110	21
HO156	FILO	France	FR-Grenoble cedex 9-CHUGRENOBLE	Active	29/07/2020	86	12
HO156	FILO	France	FR-Nantes-CHUNANTES	Active	20/07/2020	55	12
HO156	FILO	France	FR Rennes cedex 9 CHURENNES	Active	17/07/2020	61	10
HO156	FILO	France	FR-Clermont Ferrand-ESTAING	Active	03/08/2021	37	7
HO156	FILO	France	FR-Angers-CHUANGERS	Active	31/07/2020	41	6
HO156	FILO	France	FR Besançon Cedex JEANMINJOZ	Active	11/06/2021	22	6
HO156	FILO	France	FR-Bayonne-CHCOTEBASQUE	Active	25/06/2021	37	5
HO156	FILO	France	FR-Lyon-LEONBERARD	Active	08/09/2021	25	5
HO156	FILO	France	FR-Strasbourg cedex-HAUTEPIERRE	Active	02/09/2020	46	5
HO156	FILO	France	FR-Vandoeuvre Les Nancy-CHRUNANCY	Active	07/08/2020	15	4
HO156	FILO	France	FR-Montpellier-STELOI	Active	05/10/2021	13	3
HO156	FILO	France	FR-Tours cedex-BRFTONNFALL	Active	19/08/2021	19	3
HO156	FILO	France	FR-Saint-Priest-en-Jarez-ICLOIRE	Active	27/09/2021	17	1
HO156	FILO	France	FR-Poitiers-CHUPOITIERS	Active	23/01/2021	7	
HO156	FILO	France	FR-Reims-CHREIMS	Active	28/10/2021	3	

A Phase 2 Study of Gemtuzumab Ozogamicin (GO)-Gilteritinib Combination in Adults with FLT3-mutation relapse/refractory (R/R) AML

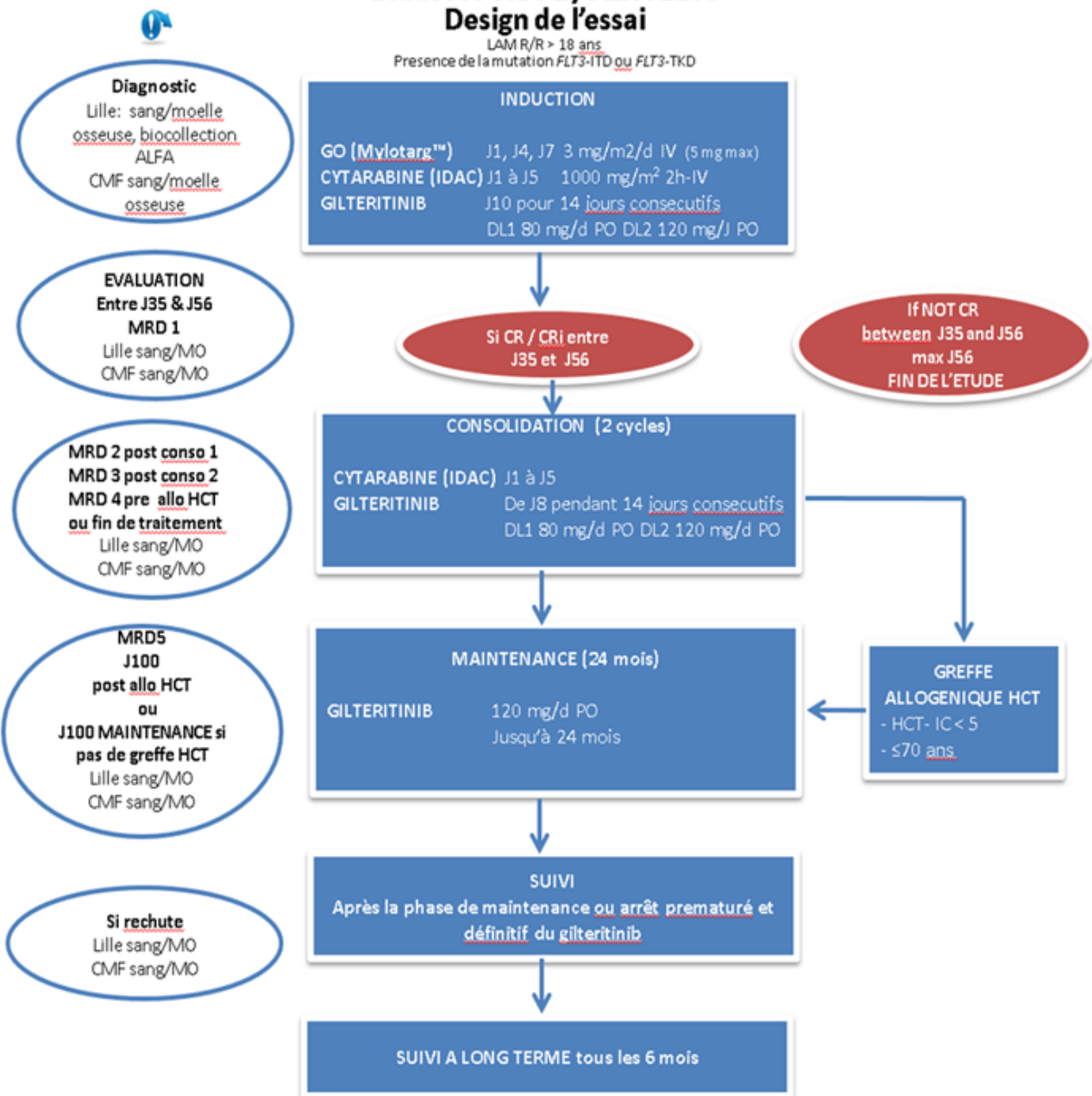
- Essai de phase 2, Multicentrique, Non randomisé
- Combinant la plateforme AGORA = GO/IDAC au gilteritinib chez les patients avec une LAM R/R et *FLT3-ITD* et *FLT3-TKD*
- Gilteritinib administré pendant l'induction, les consolidations, l'entretien (2 ans)
- Greffe allogénique de cellules souches autorisée

AGORA – 1 : Tester la faisabilité et l'efficacité de l'association GO/IDAC + gilteritinib chez les patients avec une LAM R/R avec mutations *FLT3-ITD* et *TKD*

- Max 50 patients seront inclus / 30 centres dont 10 FILO
- Etude ALFA, avec collaboration FILO
- Monitoring assuré par ALFA/ Nice CAL

Etude AGORA-1 / ALFA 2100 Design de l'essai

LAM R/R > 18 ans
Presence de la mutation FLT3-ITD ou FLT3-TKD



Liste de centres

	Centre	Investigateur principal	Groupe
1	CHU AMIENS	LEBON Delphine	ALFA
2	CH ARGENTEUIL	AL JIJAKLI Ahmad	ALFA
3	CHU BOBIGNY	BRAUN Thorsten	ALFA
4	CHU CAEN	CHANTEPIE Sylvain	ALFA
5	CH CHAMBERY	PICA Gian Matteo	ALFA
6	CH CLAMART	ARNAUTOU Pierre	ALFA
7	CHU CRETEIL	PAUTAS Cécile	ALFA
8	CHU DIJON	LAFON Ingrid	ALFA
9	CH MARSEILLE CONCEPTION	COSTELLO Régis	ALFA
10	CHU LIMOGES	JACCARD Arnaud	ALFA
11	CHU LYON	HEIBLIG Mael	ALFA
12	CH MEAUX	FRAYFER Jamilé	ALFA
13	CLC NICE	GASTAUD Lauris	ALFA
14	CHU PARIS NECKER	MARCAIS Ambroise	ALFA
15	CHU PARIS ST LOUIS	RAFFOUX Emmanuel	ALFA
16	CHU PARIS PITIE SALPETRIERE	UZUNOV Madalina	ALFA
17	CHU PONTOISE	VAIDA Iona	ALFA
18	CLC ROUEN	LEMASLE Emilie	ALFA
19	CH VERSAILLES	LAMBERT Juliette	ALFA
20	CLC VILLEJUIF	MICOL Jean Baptiste	ALFA
21	CHU ANGERS	HUNAUULT Mathilde	FILO
22	CHU RENNES	BERNARD Marc	FILO
23	CHU NANTES	PETERLIN Pierre	FILO
24	CLC LYON	BELHABRI Amine	FILO
25	CHU NANCY	BONMATI Caroline	FILO
26	CH ORLEANS	ALEXIS Magda	FILO
27	CHU REIMS	HIMBERLIN Chantal	FILO
28	CH TOURS	VILLATE Alban	FILO
29	CHU POITIERS	PILAR GALLEGO HERNANZ Maria	FILO
30	CHU BORDEAUX	DUMAS Pierre-Yves	FILO

20 centres ALFA

10 centres FILO

ALFA 2101 « Etude de phase II multicentrique et randomisée : CPX-351 versus chimiothérapie intensive chez les patients ayant une LAM de novo de risque intermédiaire ou adverse stratifiée selon la génomique »

Promoteur : CHU de Nice /Investigateur coordonnateur : T.CLUZEAU

- Etude ALFA avec collaboration du FILO
- 210 patients à inclure
- 30 centres :
 - 20 centres ALFA
 - 10 centres FILO : Avignon, Besançon, Béziers , Clermont, Metz , Mulhouse, Nimes, Orléans, St Etienne , Tours
 - + Ouverture à venir de quelques centres sup suite fermeture VENCOSA
- Monitoring assuré par ALFA/ CHU Nice
- 1^{er} patient inclus en mai 2023
- Traitement: Vyxeos ou chimio 7+3, randomisation 1:1 en ouvert

Sponsor	Country	Target Sites	Actual Sites	Target Enrolment	Actual Enrolment	CPX 351 Arm Enrollment	SOC Enrollment
Chu de Nice	France	30	25	210	7 (3 Screen Failures, 4 treated)	2 (Nice, Amiens)	2 (Lyon, Metz)

Groupe FILO-LAM

Les observatoires ouverts/ en suivi en 2023

LAMSA 2013
(STOP VEN, MIDOLA : cf chapitre valorisation)

« Etude épidémiologique d'une cohorte prospective de patients âgés pris en charge pour LAM »

Responsable de la base de données = FILO

Coordonnateur médical = A.Pigneux / Chef de projet = A.Mineur

Population à l'étude :

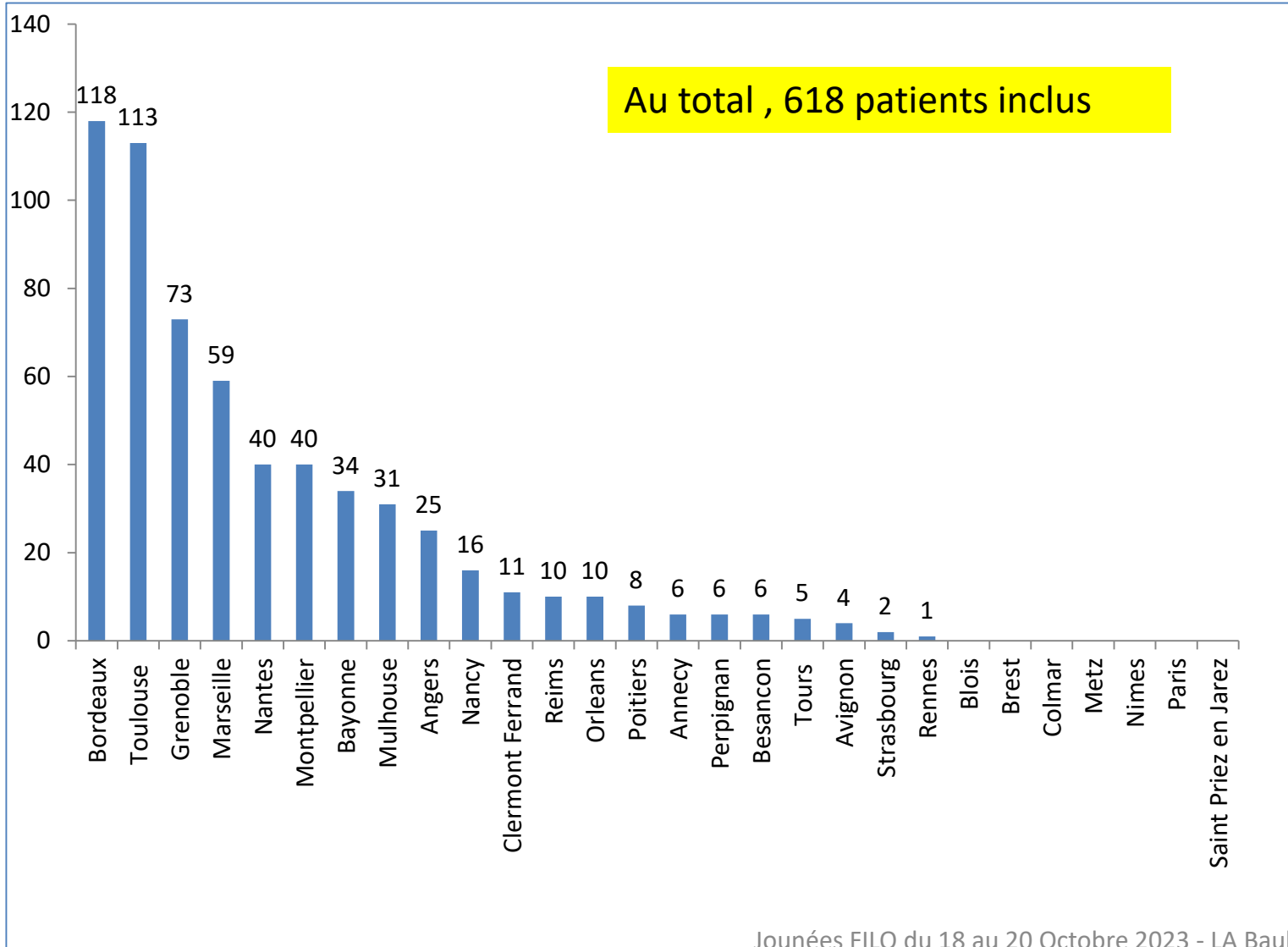
- 60 ans et plus /
- LAM *de novo* ou secondaire non préalablement traitée /
- Aptes à recevoir un traitement intensif standard

Observatoire déclaré pour 1 000 patients à enregistrer

Des recommandations de traitement en annexe du protocole

Rappel procédures :

- Signature Note d'info/consentement (version 2 du 05-04-2019)
- Enregistrement des inclusions par le secrétariat FILO
- Saisie des données patients sur eCRF www.iglam.webtrial.fr
- **Objectif** est d'enregistrer tous les patients qui ne sont pas inclus dans les essais cliniques FILO



Deadline = q4-2023/q1-2024 :

- Mise à jour des 500 premiers patients inclus
- NGS en cours d'analyse au niveau de bordeaux
- Un travail d'analyse va être réalisé sur ces 500 premiers patients

Groupe FILO-LAM

Valorisation/publication

Protocoles BIG-1, COVENIDAC, CPX-351 TA-SMP
Registres MIDOLA, STOP-VEN, FLAMVAL, MOLAM, MOSAIC..

ASH 2023

- Current Results of Intensive Therapy in Younger Adults with Acute Myeloid Leukemia (AML): The Large Randomized French Backbone Intergroup (BIG)-1 Study on Behalf of the Filo, ALFA, and SFGM-TC Study Groups – M Hunault
- Venetoclax in Combination with Intermediate Doses of Cytarabine in Consolidation Phase for Acute Myeloid Leukemia Patients in First Complete Remission; Results of the Part 1 of the Phase 1/2 Multicentric Covenidac Study – L Gastaud / P Peterlin
- Fms-like Tyrosine Kinase 3 Ligand Kinetic Profile Is the Strongest Factor Predicting Refractoriness after Induction and Event-Free Survival in Adults with AML: A Filo Prospective Multicentric Study – P Peterlin
- CPX-351 in Patients with Newly Diagnosed Post Myeloproliferative Neoplasms Acute Myeloid Leukemia – S Garciaz
- Association between Molecular Profile and Outcome after Intensive Chemotherapy in Patients > 60 Years with Adverse Cytogenetic Risk and/or Secondary Acute Myeloid Leukemia – a Filo Study – C Orvain
- Molecular Relapse after First-Line Intensive Therapy in Patients with Core-Binding Factor and NPM1-Mutated Acute Myeloid Leukemia – a Filo Study – C Orvain
- Acute Myeloid Leukemia Patients Who Stopped Venetoclax or/and Azacytidine for Other Reasons Than Progression Have a Prolonged Treatment Free Remission and Overall Survival. a Filo Study – S Garciaz
- Clonal Dynamics of *FLT3*-ITD Positive Acute Myeloid Leukemia Patients with Relapsed/Refractory Disease Following Intensive Chemotherapy +/- Midostaurin – PY Dumas
- Real-world outcomes using front-line midostaurin in combination with intensive chemotherapy for patients aged ≥ 60 years old with *FLT3* mutated acute myeloid leukemia - Aspas Requena Gaspar



Current Results of Intensive Therapy in Younger Adults with Acute Myeloid Leukemia (AML): The Large Randomized French Backbone Intergroup (BIG)-1 Study on Behalf of the Filo, ALFA, and SFGM-TC Study Groups

Mathilde Hunault, MD, PhD^{1*}, Cécile Pautas, MD^{2*}, Sarah Bertoli^{3*}, Pierre-Yves Dumas, MD, PhD^{4*}, Emmanuel Raffoux, MD^{5*}, Tony Marchand, MD^{6*}, Marie-Anne Hospital, MD^{7*}, Mael Heiblig, MD^{8*}, Sylvain Chantepie, MD^{9*}, Martin Carré, MD^{10*}, Pierre Peterlin, MD^{11*}, Emilie Lemasle, MD^{12*}, Célestine Simand, MD, PhD^{13*}, Maria Pilar Gallego Hernanz, MD^{14*}, Anne Huynh, MD^{15*}, Edouard Forcade, MD, PhD^{4*}, Raynier Devillier, MD^{16*}, Stéphanie Nguyen Quoc, MD, PhD^{17*}, Nicolas Duployez^{18*}, Isabelle Luquet, MD^{19*}, Dominique Penther, MD^{20*}, Karine Celli-Lebras, RN^{21*}, Ariane Mineur^{22*}, Claude Gardin, MD, PhD^{23*}, Gerard Socié, MD, PhD⁵, Jean-Yves Cahn, MD^{10*}, Norbert Ifrah, MD¹, Norbert Vey, MD, PhD⁷, Regis Peffault De Latour^{5*}, Eric Delabesse, MD, PhD^{24*}, Claude Preudhomme, MD, PhD^{25*}, Jean-François Hamel, PhD^{26*}, Arnaud Pigneux, MD, PhD^{4*}, Christian Recher, MD, PhD, co-last author^{15*} and Hervé Dombret, MD, co-last author⁵



Acute Myeloid Leukemia Patients Who Stopped Venetoclax or/and Azacytidine for Other Reasons Than Progression Have a Prolonged Treatment Free Remission and Overall Survival. a Filo Study

Sylvain Garciaz, MD, PhD^{1*}, Sarah Bertoli^{2*}, David Sallman, MD³, Justine Decroocq, MD^{4*}, Pierre-Yves Dumas, MD, PhD^{5*}, Amine Belhabri, MD^{6*}, Corentin Orvain, MD^{7*}, Gaspar Aspas Requena^{8*}, Celestine Simand^{9*}, Kamel Laribi^{10*}, Martin Carré, MD^{11*}, Alberto Santagostino^{12*}, Ludovic Gabellier, MD^{13*}, Marie Anne Hospital^{14*}, Arnaud Pigneux, MD, PhD^{15*}, Norbert Vey¹⁶ and Christian Récher, MD^{17*}



Fms-like Tyrosine Kinase 3 Ligand Kinetic Profile Is the Strongest Factor Predicting Refractoriness after Induction and Event-Free Survival in Adults with AML: A Filo Prospective Multicentric Study

Pierre Peterlin, MD^{1*}, Joëlle Gaschet, PhD^{2*}, Sarah Bertoli, MD^{3*}, Marc Bernard, MD^{4*}, Martin Carre, MD^{5*}, Pierre-Yves Dumas, MD, PhD^{6*}, Mathilde Hunault, MD, PhD^{7*}, Amine Belhabri, MD^{8*}, Anne Banos, MD^{9*}, Caroline Bonmati, MD^{10*}, Emmanuelle Tavernier, MD^{11*}, Gaelle Guillerm, MD^{12*}, Sarah Bonnet, MD^{13*}, Justine Decroocq, MD^{14*}, Alain Saad, MD^{15*}, Mario Ojeda-Uribe, MD^{16*}, Romain Guieze, MD, PhD^{17*}, Tony Marchand, MD, PhD^{18*}, Christian Recher, MD, PhD^{3*}, Alice Garnier, MD^{1*}, Marie-Anne Vibet, PhD^{19*} and Patrice Chevallier, MD, PhD¹



Molecular Relapse after First-Line Intensive Therapy in Patients with Core-Binding Factor and *NPM1*-Mutated Acute Myeloid Leukemia – a Filo Study

Corentin Orvain^{1*}, Sarah Bertoli^{2*}, Pierre Peterlin^{3*}, Yohan Desbrosses^{4*}, Pierre-Yves Dumas, MD, PhD^{5*}, Alexandre Iat, MD^{6*}, Marie Anne Hospital^{7*}, Martin Carre, MD^{8*}, Emmanuelle Tavernier, MD^{9*}, Anne Bouvier^{10*}, Audrey Bidet, MD^{11*}, Sylvie Tondeur^{12*}, Florian Renosi^{13*}, Eric Delabesse, MD, PhD^{14*}, Arnaud Pigneux, MD, PhD^{5*}, Hunault-Berger Mathilde^{15*} and Christian Recher, MD^{16*}



Clonal Dynamics of *FLT3*-ITD Positive Acute Myeloid Leukemia Patients with Relapsed/Refractory Disease Following Intensive Chemotherapy +/- Midostaurin

Joudinaud R*, Boudry A*, Fenwarth L, Geffroy S, Salson M, Dombret H, Berthon C, Pigneux A, Lebon D, Haddaoui L, Itzykson R, Récher C, Bidet A, Delabesse E, Hunault M, Preudhomme C, Duployez N*, Dumas PY*

Venetoclax in Combination with Intermediate Doses of Cytarabine in Consolidation Phase for Acute Myeloid Leukemia Patients in First Complete Remission; Results of the Part 1 of the Phase 1/2 Multicentric Covenidac Study

Lauris Gastaud^{1*}, **Pierre Peterlin, MD^{2*}**, Mathilde Hunault, MD, PhD^{3*}, Emmanuel Raffoux, M.D.^{4*}, Sarah Bertoli, MD^{5*}, Martin Carré, MD^{6*}, Cecile Pautas^{7*}, Sylvain Chantepie, MD^{8*}, Juliette Lambert^{9*}, Nicolas Duployez, PharmD, PhD^{10*}, Karine Celli-Lebras, RN^{11*}, Ariane Mineur^{12*}, Claude Gardin, MD, PhD^{13*}, Norbert Vey, MD¹⁴, Arnaud Pigneux, MD, PhD^{15*}, Eric Delabesse, MD, PhD^{16*}, Claude Preudhomme, PharmD, PhD^{17*}, Adriana Plesa, MD^{18*}, Francois Vergez, DVM, Ph.D.^{19*}, Jean-François Hamel, PhD^{20*}, Herve Dombret, MD²¹ and Christian Recher, MD, PhD^{22*}



Poster ASH 2023

CPX-351 in Patients with Newly Diagnosed Post Myeloproliferative Neoplasms Acute Myeloid Leukemia

Sylvain Garciaz^{1*}, Amine Belhabri, MD^{2*}, Romain Guieze, MD, PhD^{3*}, Laure Coursaud, PhD^{4*}, Pierre Peterlin^{5*}, Marie-Pierre Ledoux^{6*}, Hunault-Berger Mathilde^{7*}, Safia Chebrek^{8*}, Jean-Baptiste Robin^{9*}, Arnaud Pigneux, MD, PhD^{10*}, Sarah Bonnet, MD^{11*}, Caroline Bonmati, MD^{12*}, Sarah Bertoli, MD, PhD^{13*}, Thorsten Braun, MD, PhD¹⁴, Sylvain Chantepie^{15*}, Mathieu Meunier, MD, PhD^{16*}, Mael Heiblig^{17*}, Thomas Cluzeau, MD, PhD¹⁸, Eric Jourdan, MD, PhD^{19*}, Alban Villate^{20*}, Christian Recher^{21*}, Norbert Vey²² and Jerome Rey, MD^{23*}



Poster ASH 2023

Real-World Outcomes Using Front-Line Midostaurine in Combination with Intensive Chemotherapy for Patients Aged ≥ 60 Years Old with FLT3 Mutated Acute Myeloid Leukemia

Gaspar Aspas Requena, MD^{1*}, Pierre Yves Dumas, MD, PhD^{2*}, Rebeca Rodriguez Veiga, MD^{3*}, Sarah Bertoli, MD^{4*}, Cristina Gil, MD^{5*}, Celestine Simand, MD^{6*}, Fernando Jesús Ramos-Ortega, MD^{7*}, Pierre Peterlin, MD^{8*}, Josefina Serrano, MD^{9*}, Rudy Birsén, MD^{10*}, Teresa Bernal Del Castillo, MD, PhD^{11*}, Emmanuelle Tavernier, MD^{12*}, Mar Tormo, MD¹³, Martin Carre, MD^{14*}, Maria Jose Garcia, MD^{15*}, Adrien Contejean, MD^{16*}, Rosalia Rianza Grau, MD^{17*}, Corentin Orvain, MD^{18*}, Jose Antonio Pérez-Simón¹⁹, Esther Perez Santaolla, MD^{20*}, Lauren Veronese, MD^{21*}, Beatriz De Rueda Ciller, MD^{22*}, Eric Delabesse, MD, PhD^{23*}, Antonio Gutiérrez, MD, PhD^{24*}, Ariane Mineur^{25*}, Adolfo De La Fuente Burguera, MD^{26*}, Romain Guieze, MD, PhD^{27*}, Arnaud Pigneux, MD, PhD^{28*}, Pau Montesinos, PhD, MD^{29*}, Christian Recher, MD, PhD^{30*} and David Matínez-Cuadrón, PhD^{31*}



POSTER ASH 2023

Journées FILO du 18 au 20 Octobre 2023 - LA Baule

Association between Molecular Profile and Outcome after Intensive Chemotherapy in Patients > 60 Years with Adverse Cytogenetic Risk and/or Secondary Acute Myeloid Leukemia – a Filo Study

Corentin Orvain^{1*}, Anne Bouvier^{2*}, Audrey Bidet, MD^{3*}, Pierre-Yves Dumas, MD, PhD^{4*}, Sarah Bertoli^{5*}, Odile Blanchet^{6*}, Sylvain Thepot, MD^{7*}, Aline Schmidt, MD^{8*}, Arnaud Pigneux, MD, PhD^{4*}, Eric Delabesse, MD, PhD^{9*}, Christian Recher, MD, PhD^{10*} and Hunault-Berger Mathilde^{11*}



POSTER ASH 2023

Journées FILO du 18 au 20 Octobre 2023 - LA Baule

Groupe FILO-LAM

Etudes à venir Q4-2023 / 2024

- Protocoles OGILAR et TAG VEN
- Registres ATU AZA VEN et IVOOBS

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 supérieur ou égale à 18 ans atteints de leucémie myéloïde aiguë mutée FLT3 récidivante/réfractaire »

Médecin coordonnateur : Pr PY. DUMAS / CDP : A.MINEUR

Contexte

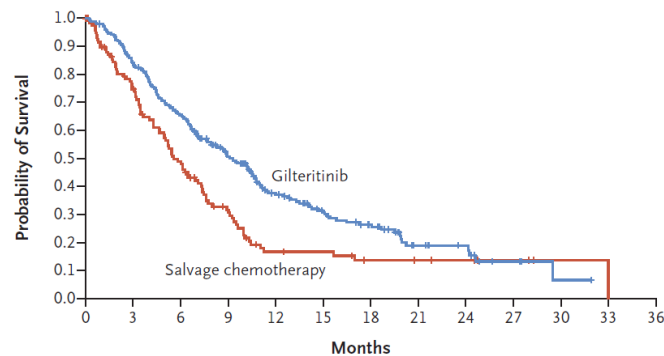
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory *FLT3*-Mutated AML

A.E. Perl, G. Martinelli, J.E. Cortes, A. Neubauer, E. Berman, S. Paolini, P. Montesinos, M.R. Baer, R.A. Larson, C. Ustun, F. Fabbiano, H.P. Erba,

A Overall Survival



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Gilteritinib	247	206	157	106	64	44	31	14	11	4	1	0	0
Salvage chemotherapy	124	84	52	29	13	12	8	7	5	3	1	0	0

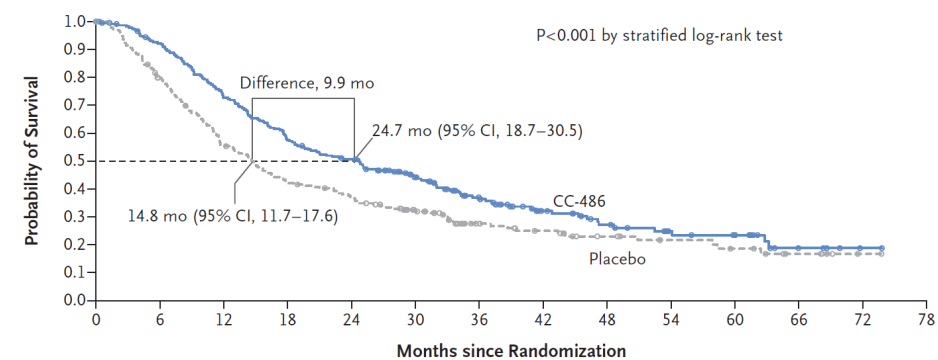
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Oral Azacitidine Maintenance Therapy for Acute Myeloid Leukemia in First Remission

A.H. Wei, H. Döhner, C. Pocock, P. Montesinos, B. Afanasyev,* H. Dombret, F. Ravandi, H. Sayar, J.-H. Jang, K. Porkka, D. Selleslag, I. Sandhu, M. Turgut,

A Overall Survival



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78
CC-486	238	213	168	133	115	87	59	37	26	18	15	5	1	0
Placebo	234	183	127	96	82	58	34	27	19	14	11	6	1	0

OGILAR : points clés

- **Essai de phase II, non-randomisé, multicentrique**
- **NB de centres : 20** (cf diapo suivante)
- **NB de patients prévus : 33 patients**
- **Période d'inclusion estimée : 18 mois**
- **Période de traitement : période de traitement médiane estimée = 6 mois**
- **Durée totale estimée de l'étude : 30 mois** incluant une phase d'observation optionnelle
- **DSMB : au bout de 10 patients C1D28 (sécurité) et 18 patients avec meilleure réponse obtenue au cours des 3 premiers mois (efficacité/futilité) → Saisie en temps réelle**
- **IP fourni par l'étude : Onureg**
- **Traitement auxiliaire non fourni : Gilteritinib**
- **Labo centralisés : Filothèque, CHU Bordeaux (MRD CMF), CHRU Lille (MRD NGS)**

Objectif principal

- Caractériser l'activité clinique de l'azacitidine orale associée au gilteritinib par le taux de rémission complète composite (RCc) [*définie 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**

Objectifs secondaires

- Définir l'innocuité et la tolérance de l'association d'azacitidine orale et de gilteritinib
- Caractériser les 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 (PR), taux d'absence de leucémie morphologique (MLFS), taux de maladie stable (SD), taux de CR/CRi/CRp/CRh/MLFS MRD-négatifs (CR/CRi/CRp/CRh/MLFSMRD-) **pendant les 6 premiers mois de traitement**
- Définir les taux de transplantations allogénique (HSCT) selon le protocole, taux de HSCT en CRc, taux de chimérisme complet du donneur (>95%) au jour +100 après HSCT, taux de patients recevant du gilteritinib au jour +100 après HSCT
- Caractériser la survie globale (OS), survie sans événement (EFS), survie sans rechute (RFS), incidence cumulative des rechutes (CIR) et mortalité sans rechute (NRM) après HSCT à 3, 6 et 12 mois.

Critères d'Inclusion

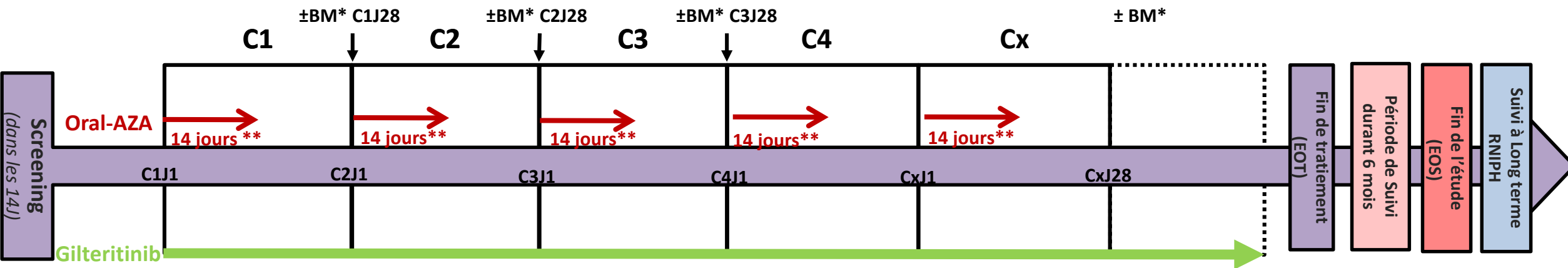
- Presence of *FLT3*-mutation(s) at inclusion: in case of *FLT3*-ITD, the **ITD/wt ratio must be > 0.05** ; in case of *FLT3*-TKD, the mutation must be at **D835 or I836 position with a VAF > 5% by NGS**
- R/R to 1st line intensive chemotherapy (ICT) for AML (Chimiothérapie intensive ou AZA VEN)

Critères d'Exclusion

- AML secondary to prior MPN, APL, CBF
- **Less than 6 months without exposure to gilteritinib**
- **Less than 6 months without exposure to oral azacitidine**

OGILAR : Design de l'étude

L'évaluation médullaire est obligatoire à 12 semaines ssi le patient n'a pas été préalablement identifié comme en RCc
Il s'agit de l'objectif primaire



* Voir diapositive suivante pour l'évaluation et le management de la myélosuppression, quand RCc est obtenue, BM doit être faite tous les 2 cycles pour la MRD

** Si le patient arrête et reprend l'Aza oral au cours d'un cycle, le dernier jour du cycle reste à J14 quelle que soit la durée de l'interruption.

OGILAR : état d'avancement

- ANSM ✓
- CPP ✓
- Signature contrat BMS ✓
- Signature Astellas ✓
- Convention partenariat Lille (biologie), Bordeaux (biologie), ALFA (monitoring), Toulouse (statistique),
en cours
- Convention centres **en cours**
- Slides Mise en place ✓
- Réception IP ✓
- eCRF

Loading...90%



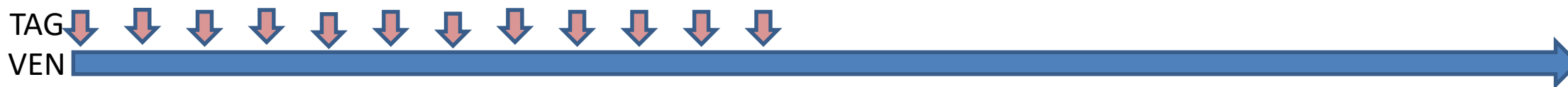
- **Programmation d'une MEP visio avec le Pr Dumas/ training ARC moniteurs**
- **Activation prévue** en novembre-décembre 2023 (conventions envoyées aux centres)

“ Open label phase II study evaluating the efficacy and safety of the combination of tagraxofusp and venetoclax in treatment-naive blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm patients »

Médecin coordonnateur : Dr D.GHEZ , Pr E.DECONINCK / CDP : V.ROLLAND-NEYRET

- **Essai de phase II, non-randomisé, multicentrique**
- **Promotion** : FILO (collaboration avec centres ALFA)
- **Partenaires**: STEMLINE et ABBVIE (validé)
- **NB de centres** : 30 / **NB de patients prévus** : 33
- **Période d'inclusion estimée** : 36 mois
- **Durée de traitement** : 24 mois maximum + 12 mois de suivi
- **Durée de l'étude** : 30 mois incluant + période de LTFU optionnelle
- **IP fourni par l'étude** : Tagraxofusp et Venetoclax
- **Une analyse intermédiaire (safety) prévue au bout des 11 premiers patients inclus**
- **Labo centralisés** : CHRU Besançon

- TAG mensuel x 12 et VEN 400mg/j pendant 24 mois



- Objectif primaire: taux de cCR après 3 cycles (hypothèse 67%)
- Objectifs secondaires:
 - ORR
 - Safety
 - RFS
 - PFS et OS
 - % bridge vers allogreffe

Critères d'Inclusion

1. Patients with a confirmed BPDCN diagnosis according to WHO 2022 revised criteria and have not received previous treatment (fit and unfit)
2. Age >18 years

Critères d'Exclusion

1. Previous treatment with venetoclax or tagraxofusp
2. Concomitant immunosuppressive therapy –with the exception of low-dose prednisone (≤ 10 mg/day)
3. Concomitant treatment with medications prohibited in association with Venetoclax

ATU AZA VEN « Results from a Nationwide Cohort Temporary Utilization Authorization (ATU) of first-line AML patients ineligible-IC treated in France with Venetoclax Azacitidine”

Sylvain Garciaz (FILO), Celine Berthon (ALFA), Amine Belhabri (FILO), Delphine Lebon (ALFA)

Retrospective multicentric observational study including approximately 230 patients included in the ATU program treated in 80 French centers between 02/15/2021 and 06/30/2021

ATU AZA VEN : Calendrier

Milestone	Est. Date (Month/Year)
First Subject In (FSI)	December 2023
Last Subject First Visit (LSFV)	Q2/Q3-2024
Final Report (e.g., manuscript/ publication)	Q4-2024

IVO OBS

“ OBServatory of compassionate use of IVOSidenib in France”

PI: Pierre Peterlin

- Methodology: retrospective study
- Population : *R/R AML IDH1 mutated patients*
- Planned patients (N=220)
- multicentre – France
- Promoteur : FILO ; collaboration avec ALFA (Mael Heiblig)
- Partenaire industriel (budget accepté): Servier
- Treatment period : OS
- Debut du recueil : q1-2024

Groupe FILO-LAM

Projets en réflexion

Acronyme	titre	Phase	Promoteur	Médecin coordo	Avancement
ALTERNATIVE	Alternative doublet therapy with azacitidine plus venetoclax and azacitidine plus crenolanib in FLT3-ITD AML patients ineligible for intensive chemotherapy	2	FILO	PY Dumas	en cours de revue budget
MEN-TAIN	A Phase I and Randomized Phase II Clinical Trial Assessing the Combination of SNDX-5613 with oral azacitidine (Onureg®) in Patients 55 years or older with with NPM1 mutated AML in first complete remission (CR) after intensive chemotherapy.	1-2	ALFA	R.Itzykson M.Carré	Ecriture projet
TAMBOURINE	A Phase II/III Placebo Controlled Double Blinded Randomized Clinical Trial Assessing the Combination of Sy-1425 (tamibarotene) with oral azacitidine (Onureg®) in Patients with AML in first complete remission (CR) after intensive chemotherapy	2-3	ALFA	S. De Botton A.Pigneux	?
FEATuRE	Open-label, phase 2 study investigating the efficacy and safety of the addition of magrolimab-azacitidine to salvage treatment by gilteritinib in subjects ≥18 years of age with Relapsed/refractory FLT3-mutated acute myeloid leukemia	2	FILO	PY Dumas	Stand by / Magrolimab
MAGRORAZA	A Phase Ib/II study investigating the efficacy and safety of the addition of magrolimab to oral azacitidine (Onureg®) in patients over 55 with Acute Myeloid Leukemia (AML) in complete remission with positive minimal residual disease (MRD+) after intensive chemotherapy. A study of the French AML Intergroup	1-2	FILO	A.Pigneux S. De Botton	Stand by/ Magrolimab

Acronyme	titre	Phase	Promoteur	Médecin coordo	Nb centres/ Nb patients	Avancement
RESOLVE	Residual disease assessment in hematologic malignancies to improve patient-relevant outcomes across Europe		HORIZON-2023	C.Récher		Préparation Dépôt administratif / Europe Choix centres
STOP VEN	De-escalation study evaluating venetoclax-azacitidine discontinuation in AML responding patients	II	IPC Marseille	S Garciaz		PHRC-K 2022
STOPIRA	Chimiothérapie de faible intensité plus venetoclax versus chimiothérapie intensive chez les sujets âgés traités pour une leucémie aiguë myéloïde nouvellement diagnostiquée. Une étude randomisée du groupe FILO (French Innovative Leukemia Organization).	III	CHU Toulouse	C.Récher	20 centres Filo 374 patients	Dépôt AAP PHRC-K oct-2023
SEVENAZA	Etude de phase III évaluant une durée d'exposition du Venetoclax réduite à sept jours contre une prise continue standard, en association avec l'Azacitidine chez les patients atteints de leucémie aiguë myéloïde naïfs de traitement et inéligibles à une chimiothérapie intensive.	III	IGR	C. willekens	20 centres Alfa/Filo 208 patients	Dépôt AAP PHRC-K oct-2023
TOCILAM-2	Essai prospectif multicentrique de Phase 3 randomisé en double aveugle comparant l'ajout du Tocilizumab ou non à une chimiothérapie d'induction standard chez des patients de 18 à 60 ans atteints de leucémie aiguë myéloblastique de mauvais pronostic	III	CHU Nantes	P.Peterlin	17 centres Filo 196 patients	Dépôt AAP PHRC-K oct-2023

Registres/observatoires en discussion

Acronyme	Titre	Phase	Responsable des données	Médecin coordo	avancement
ELEGANCE-2	A non-interventional <u>prospective</u> real-world cohort of refractory and relapsed FLT3 mutated Acute Myeloid Leukemia patients treated with Gilteritinib in France	registre	FILO	PY. Dumas (Bordeaux)	à évaluer
VEN-REA	VEN-AZA et réanimation	registre	FILO	S.Garciaz (IPC)	Pas de budget Récupération des données en cours
LAM-grossesse		Registre	FILO	R. BIRSEN (Cochin)	Pas de budget Sondage clos/ organisation récupération données

Remerciements

- Au président
- Aux membres du CS
- Aux ARC de site
- Aux ARC de monitoring
- Aux chefs de projets
- A Alexandra
- A Ariane
- A ceux que j'oublie....