

FILO LAM

Etat des lieux de l'activité

C.Récher / A.Pigneux / A. Mineur

10^e journées du FILO Angers du 25 au 27 Septembre 2024

Liens d'intérêt

- Consulting or advisory role with Abbvie, Amgen, Astellas, BMS, Boehringer, Daiichi-Sankyo, Jazz Pharmaceuticals, Janssen and Servier
- Research funding from Abbvie, Amgen, Astellas, BMS, Daiichi-Sankyo, Iqvia and Jazz Pharmaceuticals
- Attending meetings and/or travel from Abbvie, Novartis and Servier.

Bilan d'activité 2024

- **Essais cliniques ouverts/en suivi en 2024**
 - *OGILAR , LAMSA 2020 VENCOSA , CPX 351 TA – SMP, BIG-1 /Covenidac*
- **Essais cliniques en collaboration ouverts/en suivi en 2024**
 - *H0-150 & H0-156, AGORA-1, ALFA 21-01*
- **Observatoires ouverts / en suivi en 2024**
 - *LAMSA-2013, VEN-AZA, IVOOBS, GIMONO*
- **Valorisation / publications 2024**
- **Etudes et registres à venir en 2024/ q1-2025**
 - *Etudes : TAGVEN, MIVONU, MENTAIN, RESOLVE, PHRC STOP-VEN*
 - *Registres : VEN-REA, LAM Grossesse*
- **Projets en réflexion**

Groupe FILO-LAM

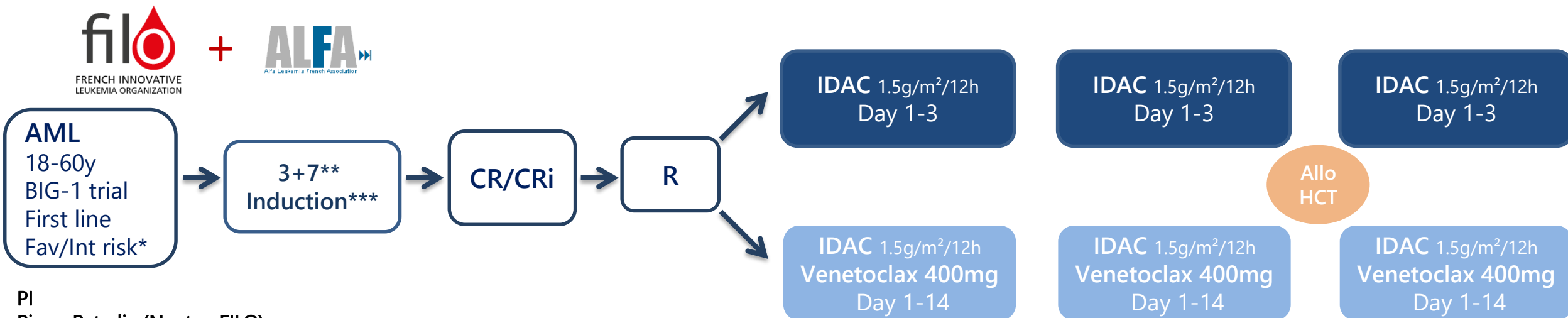
Les Etudes Cliniques **ouverts/en suivi en 2024**

OGILAR, LAMSA 2020 VENCOSA & LAM CPX-351
BIG-1/COVENIDAC

Post remission therapy with Venetoclax in younger patients

COVENIDAC - BIG-1 study

Phase 1/2 study to assess, during **CO**nsolidation of AML patients, the added value of **VEN**etoclax to **I**ntermediate doses of Cytarabine (**IDAC**) versus IDAC alone



PI
Pierre Peterlin (Nantes, FILO)
Emmanuel Raffoux (St Louis, ALFA)

- **Primary endpoint:** Relapse Free Survival
- **Secondary endpoints:** OS, CIR, CID, RFS_{MRD}, EFS_{MRD}, CIR_{MRD}, QOL, alloHCT rate, DLT/safety
- Banking, centralized MRD by flow and qPCR
- **Phase 1 completed**
- **Phase 2 ongoing (158 patients included)**
- **200 patients to include**
- **ASH 2023:** 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

* CBF not included

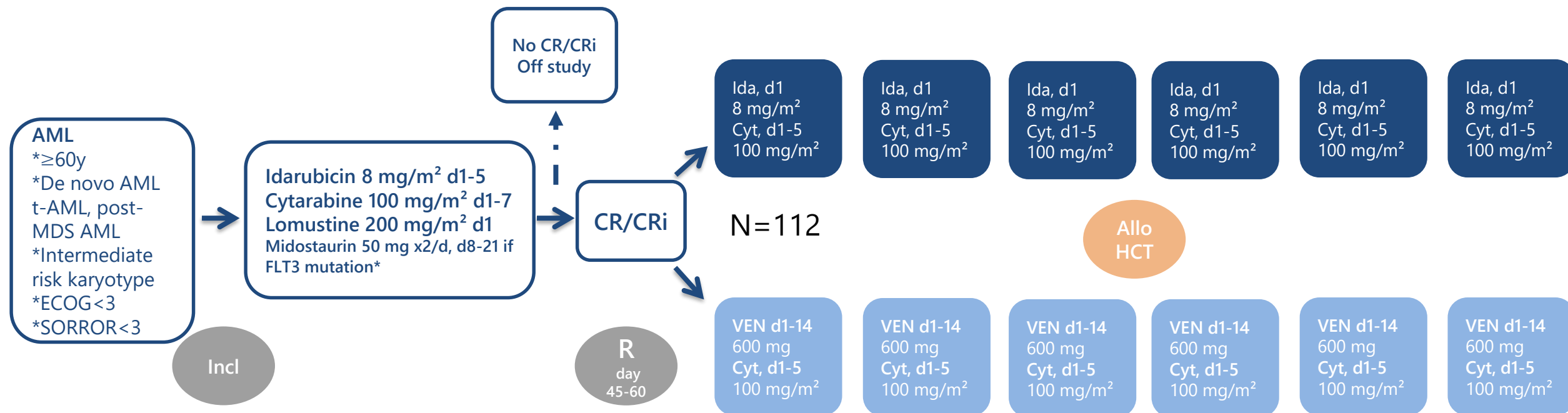
** Ida 9mg/m² d1-5 or Dauno 90 mg/m² d1-3; Cytarabine 200 mg/m² d1-7; Midostaurin (50 mg x2/d, d8-21) if FLT3 mutation

*** IDAC/HDAC as second cycle if needed

Post remission therapy with Venetoclax in older fit patients

LAMSA 2020 - VENCOSA

A phase II randomized study to assess the efficacy 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



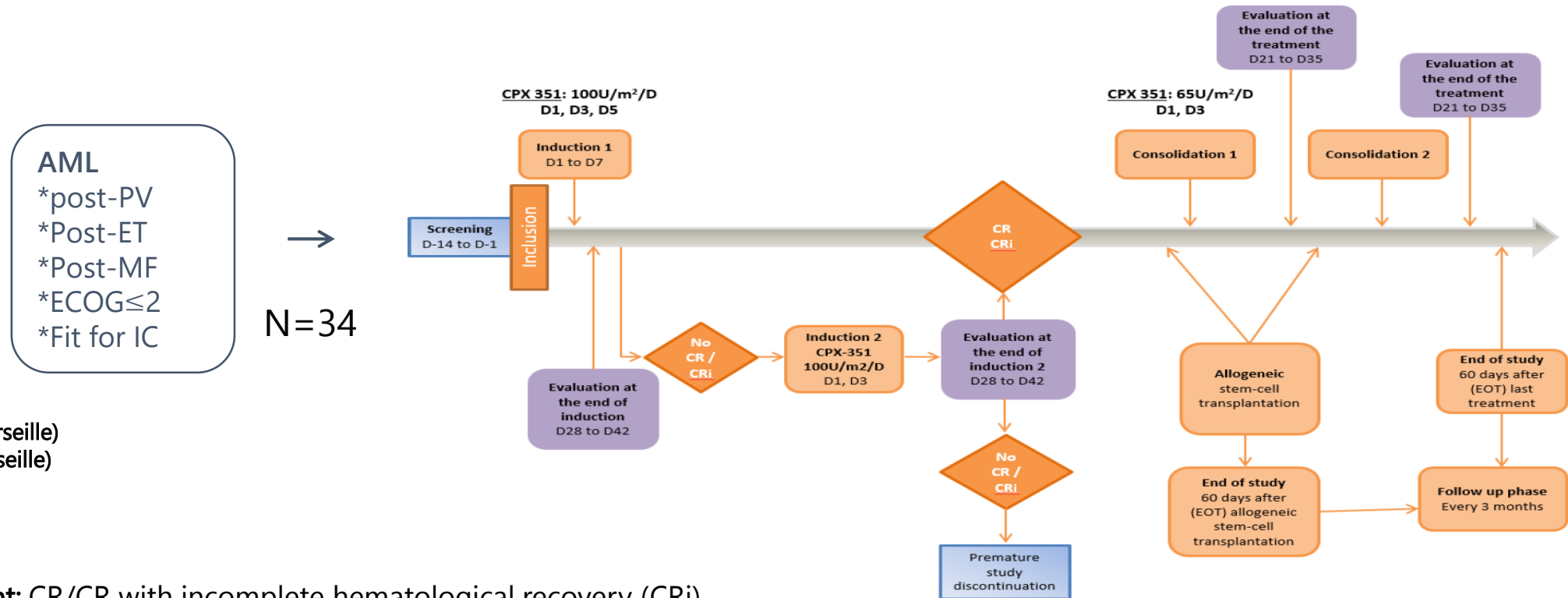
- **Primary endpoint:** Relapse Free Survival
- **Secondary endpoints:** OS, CIR, CID, RFS_{MRD}, EFS_{MRD}, CIR_{MRD}, QOL, alloHCT rate, safety
- Banking, centralized MRD by flow
- **From 31/05/22 to 20/09/2023: 168 patients included; 114 randomized (57 in the Ven arm vs 57 in the Ida arm)**

PI
Yosr Hicheri (Marseille)
Arnaud Pigneux (Bordeaux)

*Midostaurin in maintenance but not consolidation if FLT3mut

CPX 351 TA-SMP

Open label multicenter phase II non-randomized study of CPX-351 monotherapy in Acute Myeloid Leukemia secondary to Myeloproliferative neoplasm



- **Primary endpoint:** CR/CR with incomplete hematological recovery (CRi)
- **Secondary endpoints:** ORR, day-30 and day-60 mortality, rate of allo-SCT, OS, EFS, safety
- **N=42 patients included from 23/03/22 to 25/08/23**
- ASH 2023: CPX-351 in Patients with Newly Diagnosed Post Myeloproliferative Neoplasms Acute Myeloid Leukemia



FILO-AML-RR-01-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 ≥ 18 ans atteints de leucémie aiguë myéloïde FLT3 muté en rechute ou réfractaire

Promotion FILO / Partenariat = BMS et ASTELLAS

Médecins coordonnateurs = PY.Dumas / CDP = A.Mineur/ C.Fenoll

20 centres : 11 centres FILO, 9 centres ALFA

CENTRES FILO	INVESTIGATEURS
Angers	Pr HUNAUULT Mathilde
Bayonne	Dr BANOS Anne
Bordeaux	Pr DUMAS Pierre-Yves
Clermont-Ferrand	Pr GUIEZE Romain
Grenoble	Dr CARRE Martin
Marseille	Dr HOSPITAL Marie-Anne
Nancy	Dr BONMATI Caroline
Nantes	Dr PETERLIN Pierre
Rennes	Dr MARCHAND Tony
Strasbourg	Dr SIMAND Célestine
Toulouse	Pr RECHER Christian

CENTRES ALFA	INVESTIGATEURS
Amiens	Dr LEBON Delphine
Clamart	Dr ARNAUTOU Pierre
Créteil APHP	Pr PAUTAS Cécile
Lille	Dr BERTHON Céline
Limoges	Dr TURLURE Pascal
Lyon Sud	Dr HEIBLIG Maël
Paris Saint Louis	Pr RAFFOUX Emmanuel
Rouen	Dr LEMASLE-HUET Emilie
Versailles	Dr LAMBERT Julie

Objectif principal :

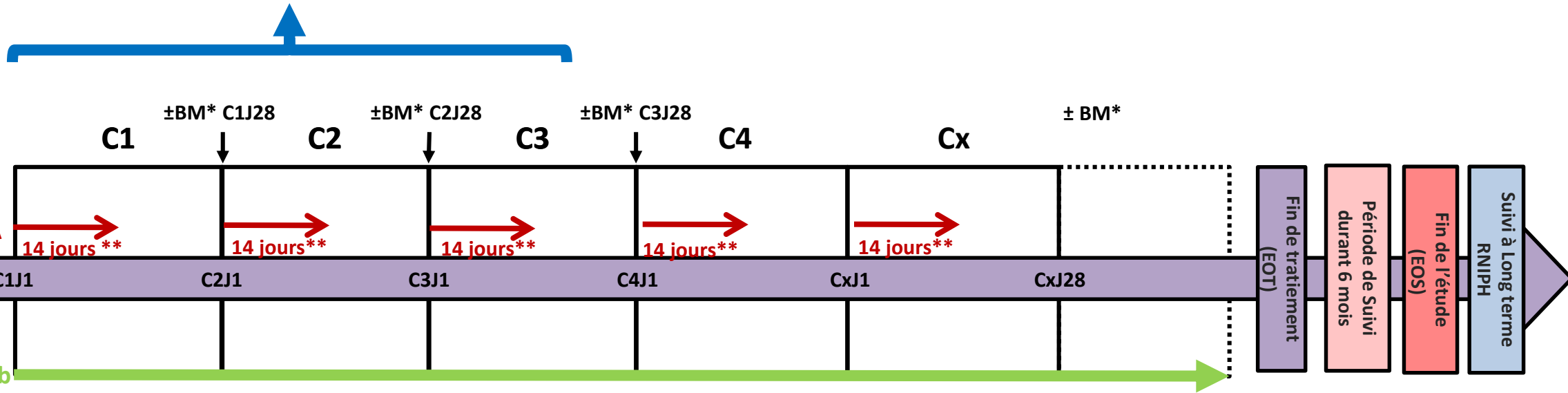
Evaluer l'efficacité de l'ajout de l'Azacitidine orale (CC-486) au traitement de référence par Gilteritinib (XOSPATA) sur la proportion de rémission complète composite (RCc) **au cours des 3 premiers mois de traitement.**

Objectifs secondaires :

- Caractériser la sécurité et la tolérance de l'association de l'Azacitidine orale et du Gilteritinib
- Evaluer les taux de rémission complète (RC), de rémission complète avec récupération hématologique incomplète (CRi), rémission complète avec récupération plaquettaire partielle (RCp), rémission complète avec récupération hématologique partielle (RCh), rémission partielle (RP), clairance médullaire (MLFS), maladie stable (SD), la RC avec maladie résiduelle (MRD) négative, **au cours des 6 premiers mois de traitement**
- Evaluer les taux de greffe et greffe en RCc, le chimérisme complet du donneur (>95%) au jour +100 après la greffe, le taux de patients reprenant le Gilteritinib à J100 post greffe
- Evaluer la survie globale (OS), la survie sans événement (EFS), la survie sans rechute (RFS), l'incidence cumulative des rechutes (CIR) et la mortalité sans rechute (NRM) **après HSCT à 3, 6 et 12 mois**

OGILAR - Schéma général de l'étude

L'évaluation médullaire est obligatoire à **3 mois** si et seulement si le patient n'a pas été préalablement identifié comme en RCc
Il s'agit de l'objectif primaire



Cycle de 28 Jours

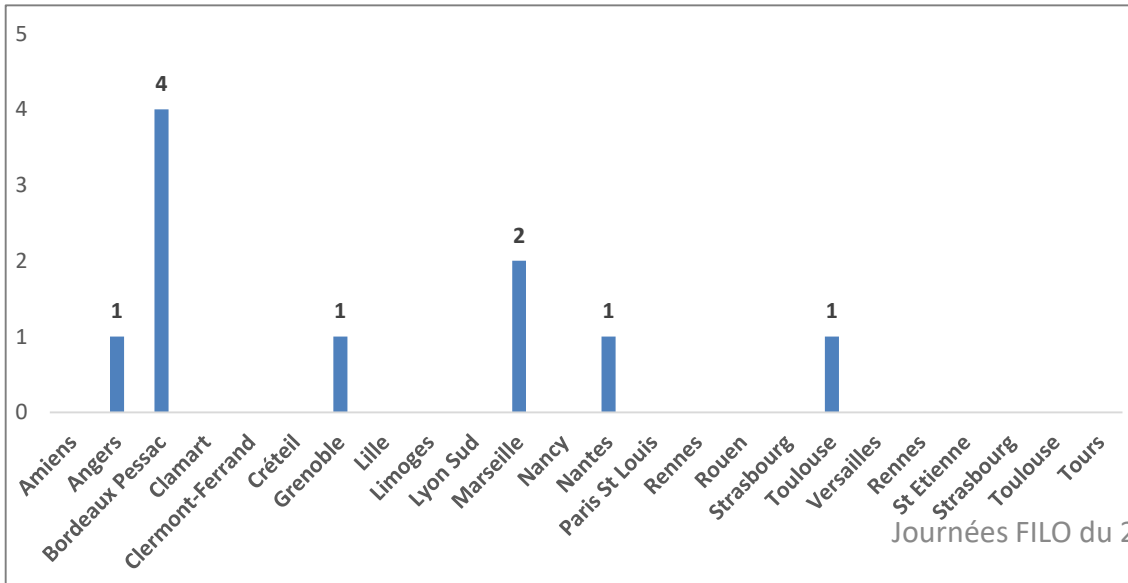
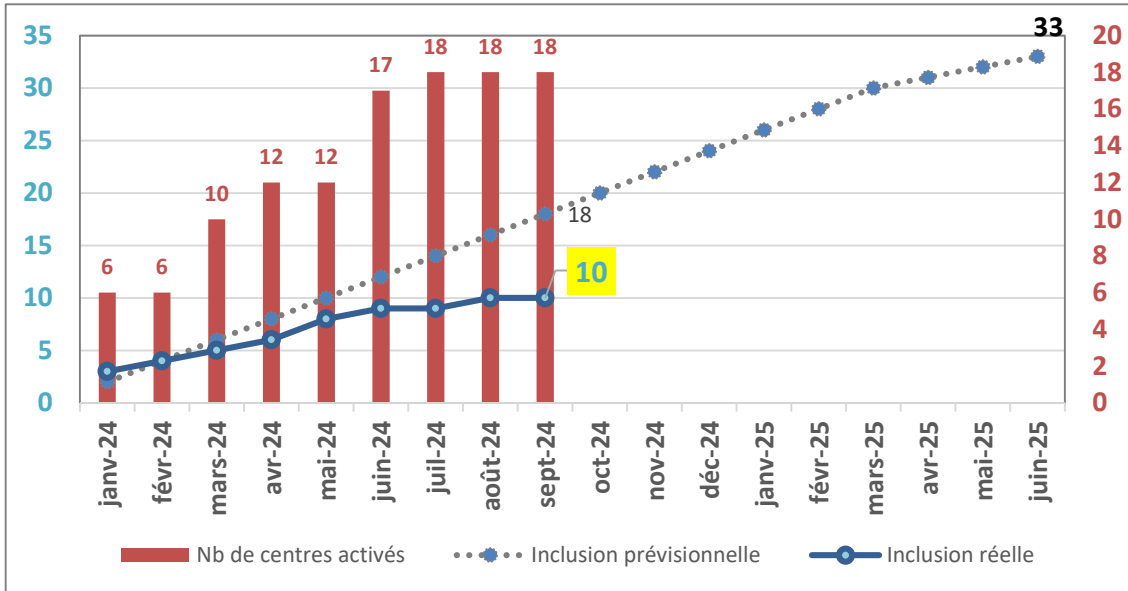
- Gilteritinib 120 mg/J po 28J/28 (en continu) – Médicament non expérimental
- Oral-Aza 300 mg/J po 14 J/28 – Médicament expérimental

CRITERES D'INCLUSION

- LAM selon OMS 2016
- ≥ 18 ans
- Présence de mutation(s) *FLT3* à l'inclusion :
 - ✓ Si *FLT3-ITD*, ratio ITD/wt $> 0,05$
 - ✓ Si *FLT3-TKD*, mutation en position D835 ou I836 avec VAF $> 5\%$ en NGS
- LAM réfractaire ou en 1^{ère} rechute (R/R) après la 1^{ère} ligne de traitement par chimiothérapie intensive, AZA-VEN ou AZA-IVO
- Traitement préalable possible par un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK), à l'exception du Gilteritinib.

CRITERES DE NON-INCLUSION

- LAM secondaire à SMP ou LMMC ou IBMF (*bone marrow failure syndrome*)
- LAM CBF, LAM3, LAPDC, LA biphenol ou biconale
- Rechute extra-médullaire isolée de leucémie
- Traitement préalable par Azacitidine en monothérapie, par Gilteritinib ou par Onureg
- Envahissement du SNC
- Rechute dans les 100 jours post allogreffe
- GVH \geq grade 2, aiguë, chronique ou de chevauchement ; ou escalade du traitement de la GVH dans les 14 jours précédant le screening
- QTcF > 450 ms (formule Fridericia)



Début des inclusions : janvier 2024

Durée des inclusion prévue : 18 mois

Nb de centres : 20 (11 Filo/ 9 Alfa)

Nb de patients à inclure : 33

12 SAE déclarés à ce jour non SUSAR

→ 1^{er} DSMB prévu début octobre = Safety des 10 premiers patients

Groupe FILO-LAM

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

HOVON 150 & HOVON 156

AGORA-1

ALFA 21-01

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

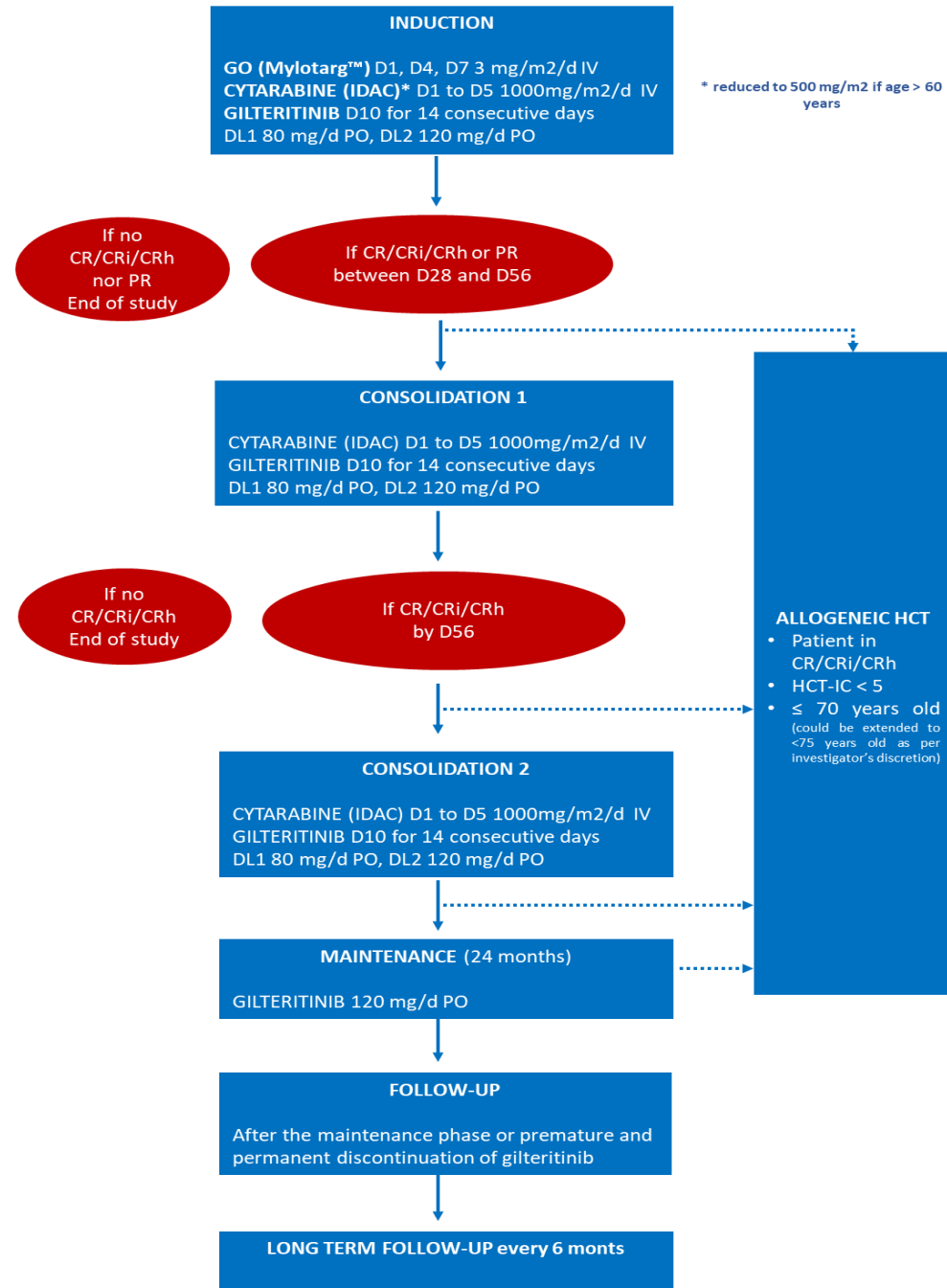
Liste de centres

	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

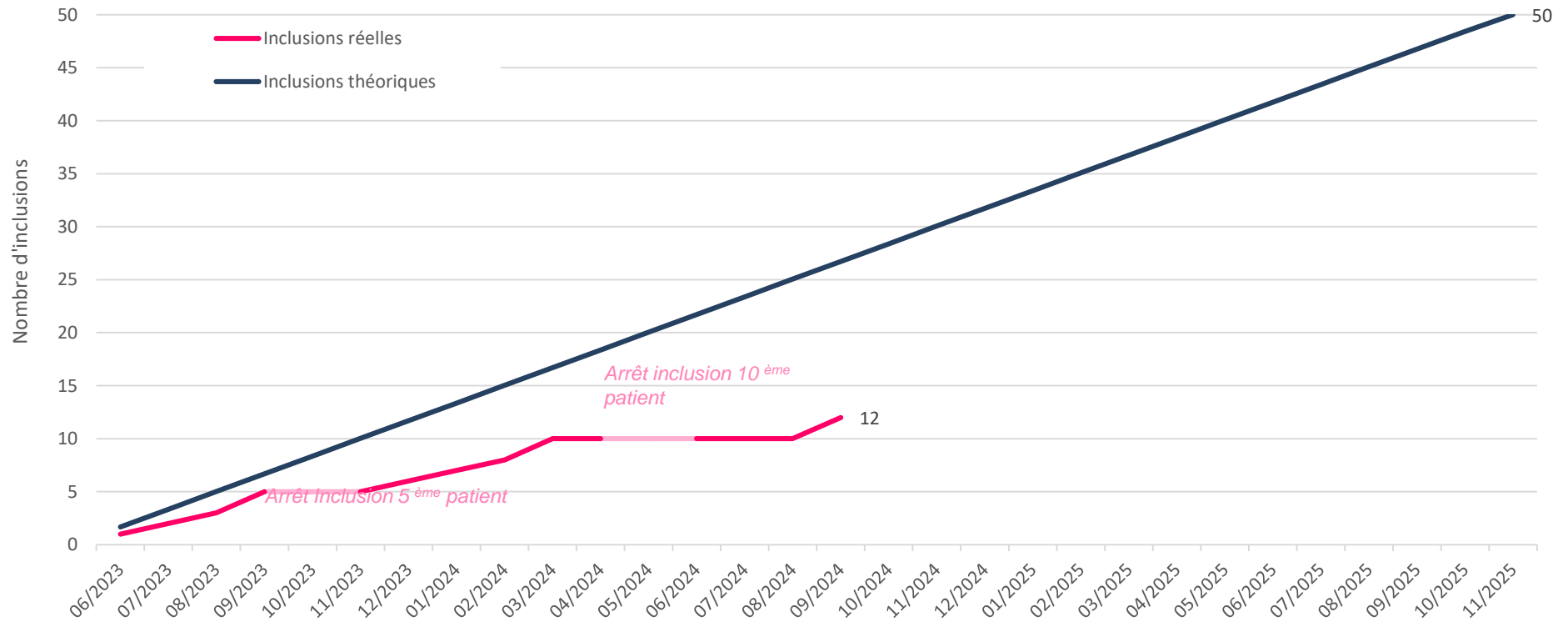
10 centres FILO

AGORA-1 /ALFA 2100 study Study design



AGORA1: Courbe des inclusions (n=12)

Données extraites le 17/09/2024



ALFA 21-01 « 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 sur 36 mois
- 32 centres :
 - 19 centres ALFA
 - 10 centres FILO : Avignon, Besançon, Béziers , Clermont, Metz , Mulhouse, Nimes, Orléans, St Etienne , Tours
 - + Ouverture de Marseille IPC, Bordeaux, Toulouse
- 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	Nb Sites	Nb patients à recruter	Recrutement actuel	Bras CPX 351	Bras SOC
CHU de Nice	32	210	49 -> 8 Screen Failures +41 traités	20	21

ALFA2101 - Population

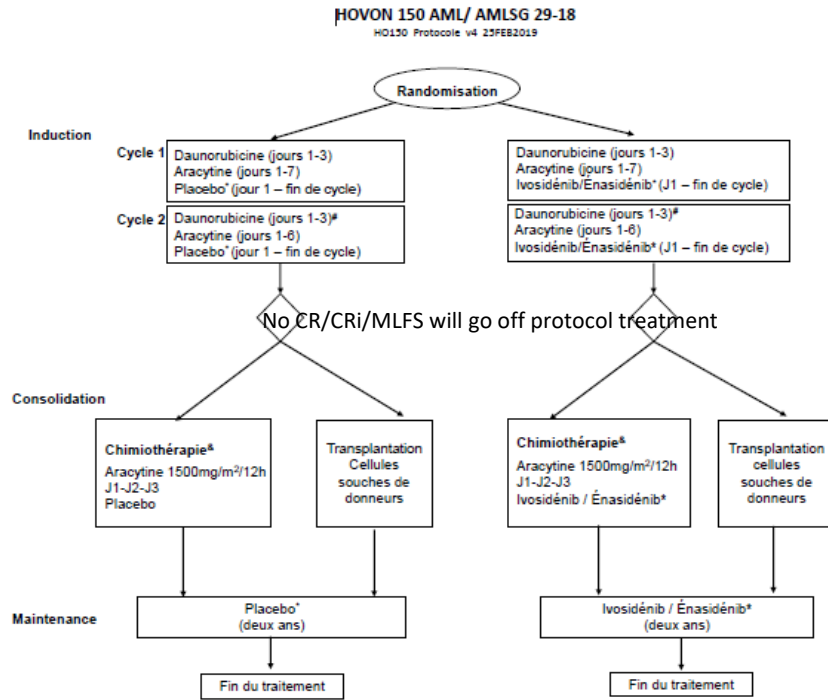
- **Inclusion criteria**

- *Diagnostic de LAM de novo*
- *Aucune lésion cytogénétique définissant la MRC*
- *Pas de t(15;17), t(8;21), inv(16) ou t(16;16)*
- *Pas de mutation du gène NPM1*
- *Pas de LAM mutée sur FLT3 (FLT3 ITD ou TKD)*
- *Pas de traitement antérieur, à l'exception d'un traitement court à l'hydroxyurée chez les patients présentant une numération leucocytaire élevée et/ou des symptômes tumoraux*
- *Âge supérieur ou égal à 50 ans*

- **Non-inclusion criteria**

- Antécédents de MDS, MPN ou MDS/MPN, LAM-t documentés
- Antécédents de radiothérapie ou de chimiothérapie pour une tumeur solide ou un lymphome (exceptions à considérer : radiothérapie locale pour le cancer de la prostate)

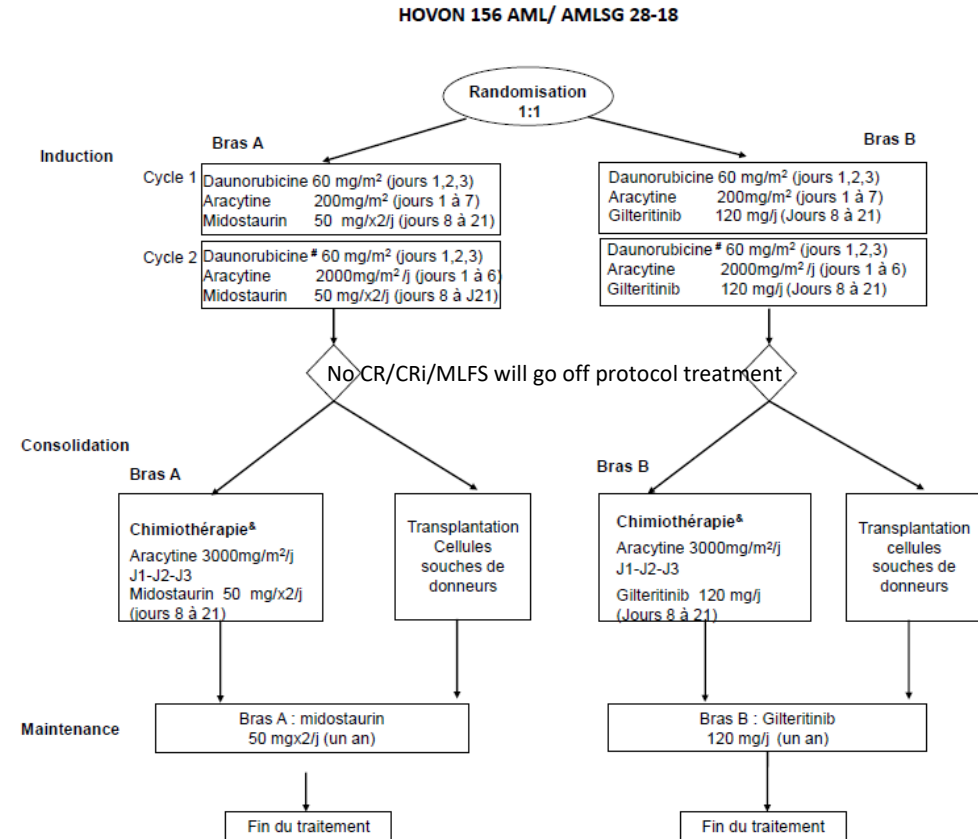
HOVON-150 / AMLSG 29-18 et HOVON-156/AMLSG 28-18



* Les patients présentant une mutation *IDH1* reçoivent un placebo ou de l'ivosidénib ; les patients présentant une mutation *IDH2* reçoivent un placebo ou de l'énasidénib

* Les patients âgés de 61 ans ou plus ne recevront pas de daunorubicine pendant le cycle 2 en raison du risque accru d'effets secondaires

* Pour les patients âgés de 61 ans et plus, la posologie de l'aracytine sera réduite à 1000 mg/m²/12h



* Les patients âgés de 61 ans ou plus ne recevront pas de daunorubicine pendant le cycle 2 en raison du risque accru d'effets secondaires

* Pour les patients âgés de 61 ans et plus, la posologie de l'aracytine sera réduite à 2000 mg/m²/j

Flowchart FRANCE Bras Aroc V1 septembre 2019 basé sur protocole HO156 Version 03 01/07/2019

Groupe FILO-LAM

Les observatoires ouverts/ en suivi en 2024

LAMSA 2013, VENZA, IVOOBS, GIMONO

« 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 :

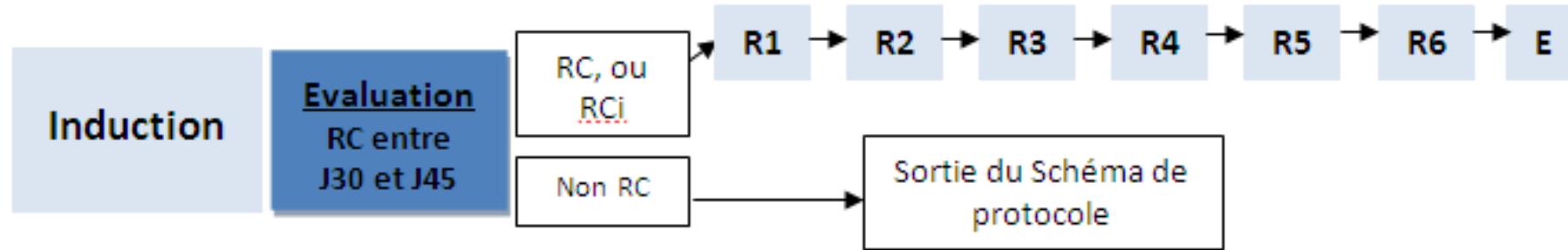
- 60 ans et plus /
- LAM *de novo* ou secondaire non préalablement traitée /
- Aptes à recevoir un traitement intensif standard

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



☐ Induction :

Idarubicine 8 mg/m²/J, IV J1 à J5 / **Cytarabine** 100 mg/m²/J, continue J1 à J7 / **CCNU** 200 mg/m² PO, J1 / **Lénograstim** 150 µg/m²/J, SC, de J8 à PNN > 0.5 G/L pendant 3 jours.

☐ Réinductions (ou mini-consolidations) : R1, R2, R3, R4, R5, R6 tous les 30 jours (si récup héματο)

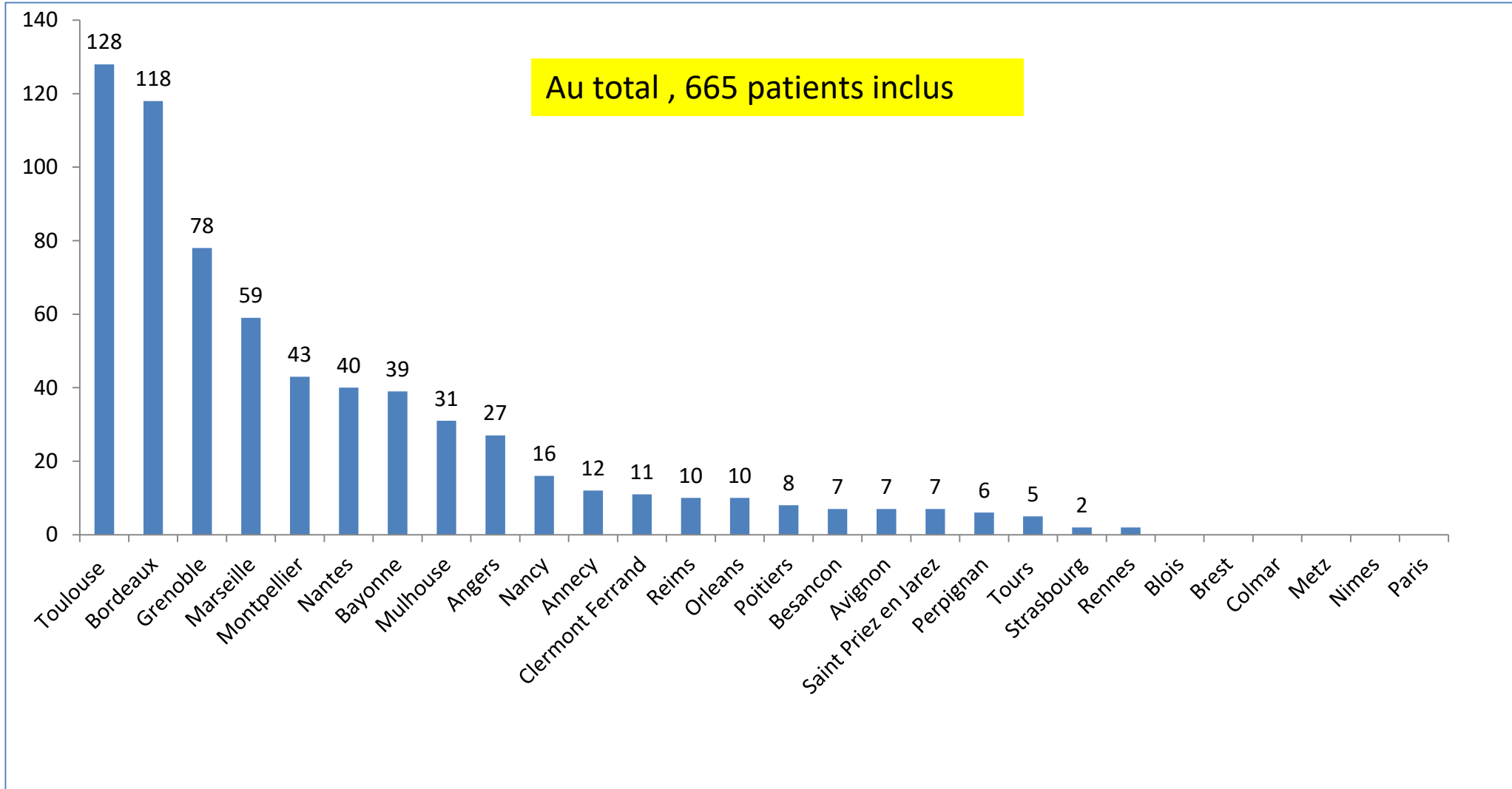
Idarubicine 8 mg/m²/J, IV lente, 15 minute, J1 / **Cytarabine** 50 mg/m²/ x 2/J, SC, J1 à J5

☐ Entretien (E) :

Onureg[®]300 mg de J1 à J14 (sur cycle de 28 jours) + *prémédication antiémétique 30 minutes avant la prise à C1 et C2*
Si rechute, taux de blastes de 5 % à 15 %, envisager une extension du schéma posologique de 14 à 21j / 28 jours

Pour les LAM secondaires → VYXEOS

Pour les LAM mutés IDH/ FLT3 → Etudes HOVON



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”

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

Chef de Projet : Ariane Mineur

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

Calendrier :

- Fin de saisie Septembre/octobre 2024
- Finaliser l'analyse avant décembre 2024
- Valoriser EHA 2025 (voire SFH 2025)

- **Primary objective**

To study the effectiveness of VEN/AZA in a cohort of first line AML patient ineligible-IC treated with VEN/AZA in the context of early access to VEN in France through Temporary Authorization of Use, the so-called ATU program.

- **Secondary objectives**

To assess the safety of VEN/AZA in a real-life setting cohort

To describe management of VEN/AZA in a real -life cohort of patient.

To study the incidence of VEN/AZA dose modification and the impact of dose adapted VEN/AZA on safety and efficacy. To study the impact of the AML composite score [3] on mortality

- **Exploratory objectives**

To investigate clinical and biological predictors of response and survival, including clinical, biological, cytogenetics and molecular factors.

To assess the rate of allograft patients after treatment with VEN-AZA and outcomes of transplanted patients

- **Inclusion criteria**
 - Adult patients
 - treatment with VEN-AZA for newly diagnosed AML and ineligible to intensive chemotherapy
 - Treatment in the named-patients program (ATU)

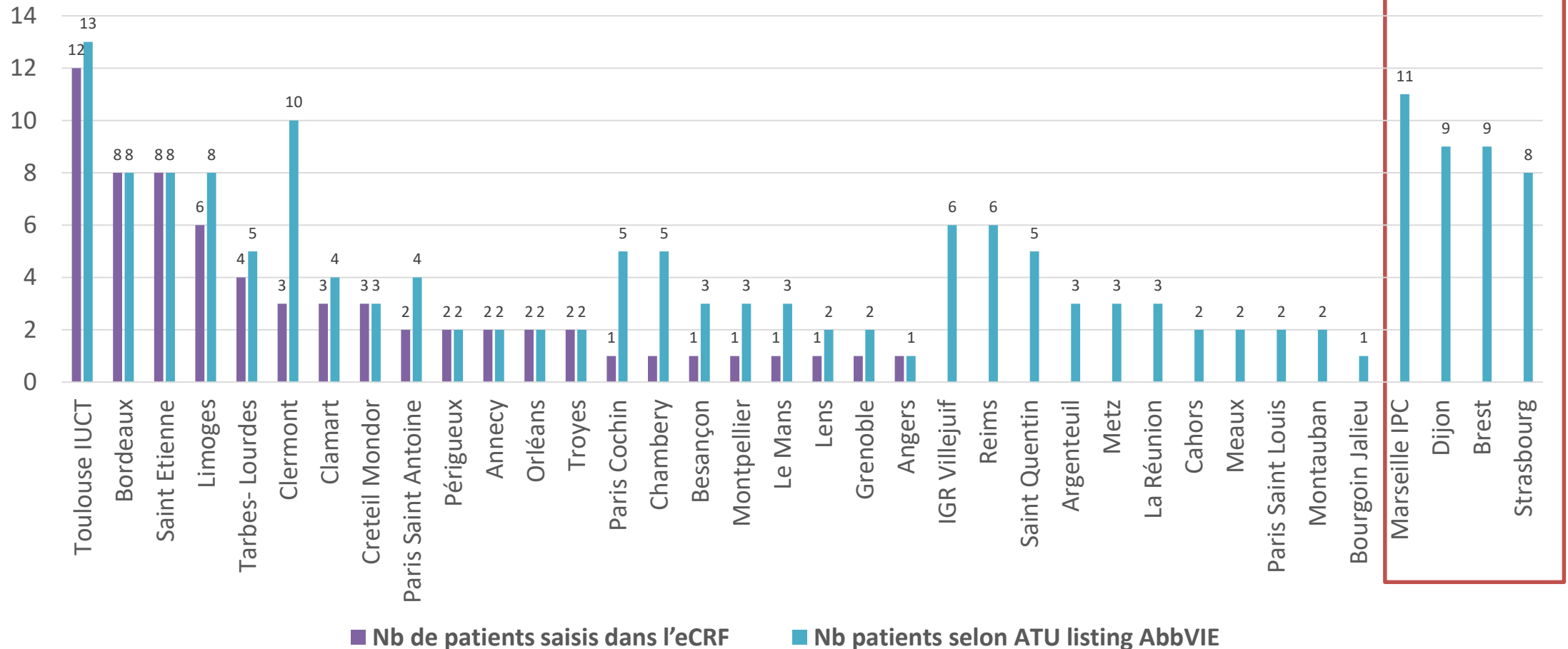
- **Non-inclusion criteria**
 - Treatment with VEN-AZA for previously treated AML
 - Prior treatment for preexisting hematological malignancies other than AML, including AZA is not an exclusion criteria
 - HYDROXYCARBAMIDE given for AML is not an exclusion criteria
 - AZA started before VEN for AML is not an exclusion criteria
 - Opposition to data collection

VENAZA - Etat d'avancement en date du 24/09/24

Sur un potentiel de **167 patients (ATU)**, en date du 24/09/2024 :

- 65 patients sont saisis dans l'eCRF
- + 27 patients sont créés dans l'eCRF mais non encore saisis

Conventions en cours de signature



“ OBServatory of compassionate use of IVOsidenib in France”

Coordonnateur Medical : Pierre Peterlin
Chef de projet : Ariane Mineur

- Etude retrospective, multicentre, France
- Promoteur : FILO ; collaboration avec ALFA (Mael Heiblig)
- Partenaire industriel (budget accepté): Servier
- Population : patient LAM *R/R IDH1 muté*
- Nb de patients attendus : 200
- Nb de centres : 32
- eCRF : <https://filo.webtrial.fr>

Calendrier :

- Fin de saisie fin octobre 2024
- Finaliser l'analyse avant décembre 2024
 - Valoriser EHA 2025

- **Inclusion criteria**

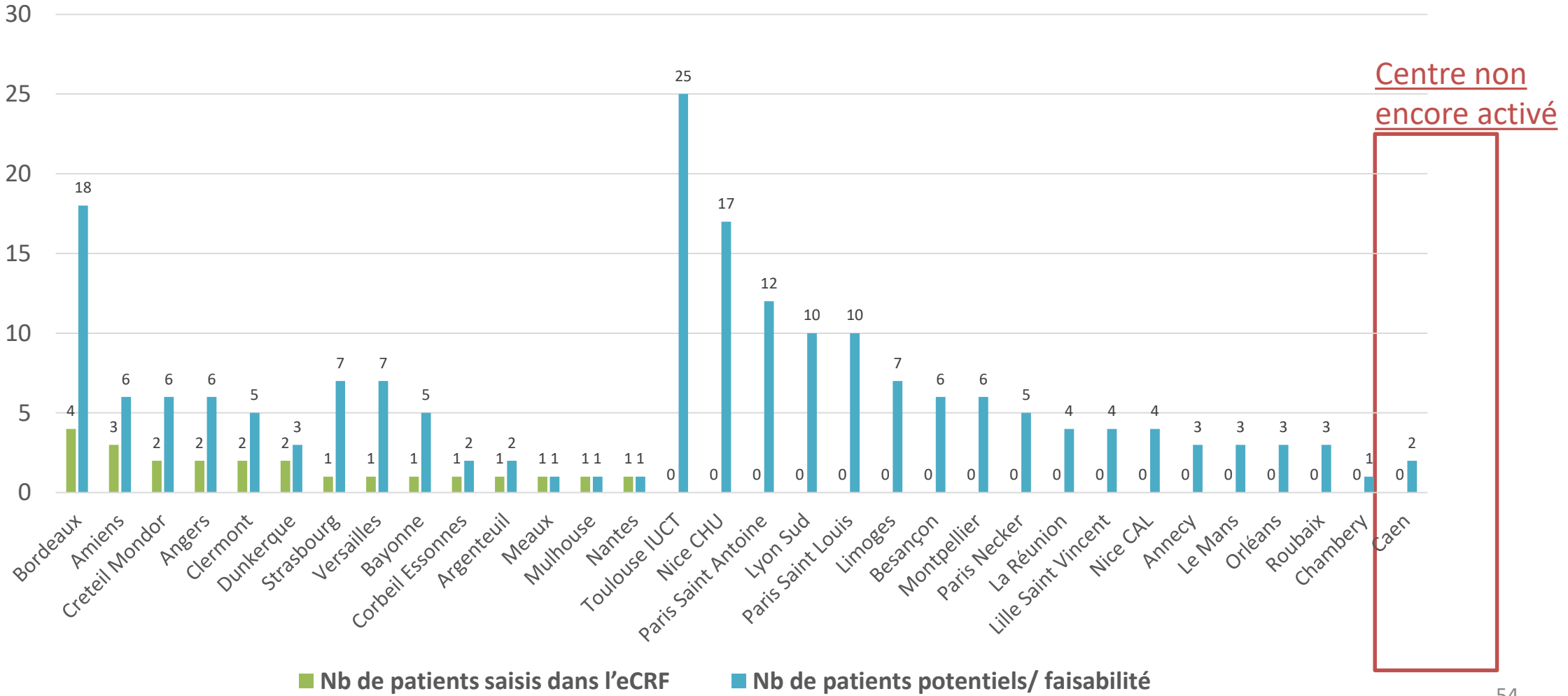
- *Patient with IDH1 R132 mutated with newly diagnosed or Relapsed or Refractory (R/R) acute myeloid leukemia*
- Patient treated within French compassionate access program that have started the treatment between 01/01/2017 to 01/08/2023
- Patient treated by Ivosidenib received either as a monotherapy or in combination with other AML therapy
- Patient not included within IDH inhibitor clinical trial.

- **Non-inclusion criteria**

- Patients who expressed their opposition to entered in the study
- Patients who received IVO through a trial

IVOOBS - Etat d'avancement en date du 24/09/24

Sur un potentiel de **195 patients dans 32 centres** :
 - 23 patients sont saisis dans l'eCRF dans 14 centres





GIMONO

“Etude observationnelle, rétrospective, multicentrique et de vie réelle du gilteritinib en monothérapie dans le traitement de première ligne de la leucémie aigüe myéloïde avec mutation du gène FLT3 ”

Coordonnateur Médical : Ludovic Gabelier

- Etude retrospective, multicentre, France
- Promoteur : FILO ; collaboration avec ALFA
- Population : LAM FLT3 muté (ITD ou TKD), traité en 1ere ligne par Gilteritinib seul
- Nb de patients attendus : 20
- Nb de centres : 8
- Fin de saisie pour octobre 2024

Groupe FILO-LAM

Valorisation/publication

Protocoles BIG-1, DEXAML 02, EPAG 2015, CPX-351 TA-SMP
Registres STOP-VEN,

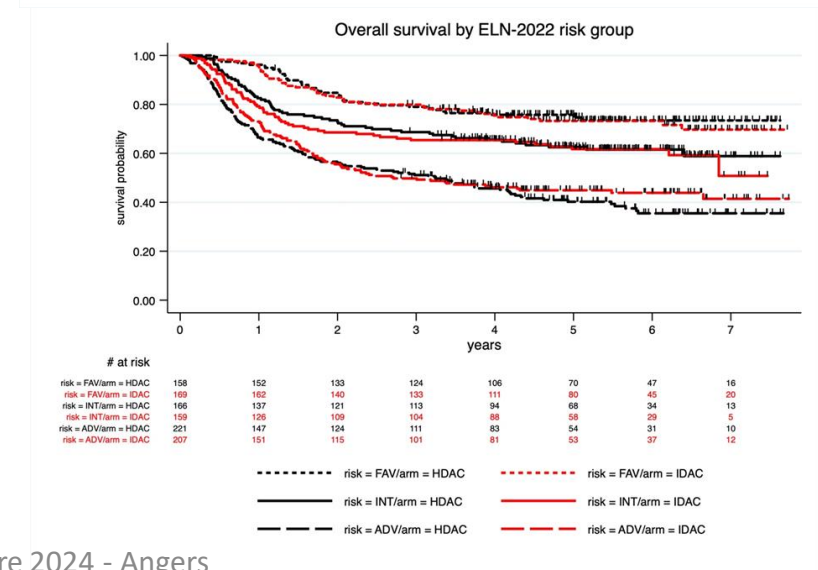
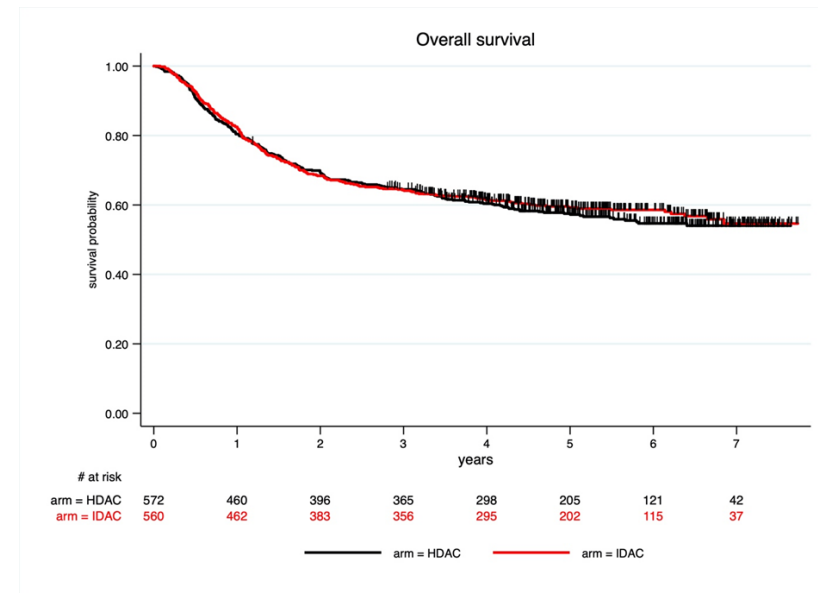
Publications 2024

- **Outcomes of acute myeloid leukemia patients who responded to venetoclax and azacitidine and stopped treatment.**
 - Garciaz S, Dumas PY, Bertoli S, Sallman DA, Decroocq J, Belhabri A, Orvain C, Aspas Requena G, Simand C, Laribi K, Carré M, Santagostino A, Hemberlin C, Peterlin P, Bonnet S, Chan O, Lancet J, Komrokji R, Vergez F, Chapuis N, Raskovalova T, Plesa A, Lhoumeau AC, Mineur A, Hospital MA, Pigneux A, Vey N, Récher C.
 - **Am J Hematol. 2024** Jun 20. doi: 10.1002/ajh.27417.
- **Molecular relapse after first-line intensive therapy in patients with CBF or NPM1-mutated acute myeloid leukemia - a FILO study.**
 - Orvain C, Bertoli S, Peterlin P, Desbrosses Y, Dumas PY, Iat A, Hospital MA, Carre M, Tavernier E, Riou J, Bouvier A, Bidet A, Tondeur S, Renosi F, Mozziconacci MJ, Flandrin-Gresta P, Dadone-Montaudié B, Delabesse E, Pigneux A, Hunault-Berger M, Recher C.
 - **Leukemia. 2024** Sep;38(9):1949-1957. doi: 10.1038/s41375-024-02335-2.

Randomisation BIG1-R2 (HDAC vs IDAC)

Intermediate dose cytarabine as post-induction therapy in younger AML patients

Mathilde Hunault,¹ Cécile Pautas,² Sarah Bertoli,³ Pierre-Yves Dumas,⁴ Emmanuel Raffoux,⁵ Marie-Anne Hospital,⁶ Tony Marchand,⁷ Maël Heiblig,⁸ Sylvain Chantepie,⁹ Martin Carré,¹⁰ Pierre Peterlin,¹¹ Maria-Pilar Gallego-Hernanz,¹² Emilie Lemasle,¹³ Romain Guièze,¹⁴ Célestine Simand,¹⁵ Pascal Turlure,¹⁶ Anne Huynh,³ Thibaut Leguay,⁴ Raynier Devillier,⁶ Stéphanie Nguyen Quoc,¹⁷ Nicolas Duployez,¹⁸ Isabelle Luquet,¹⁹ Dominique Penther,²⁰ Karine Celli-Lebras,²¹ Ariane Mineur,²² Nicole Raus,²³ Claude Gardin,²⁴ Gérard Socié,⁵ Jean-Yves Cahn,¹⁰ Norbert Ifrah,¹ Norbert Vey,⁶ Régis Peffault de Latour,⁵ Eric Delabesse,²⁵ Claude Preudhomme,¹⁸ Jean-François Hamel,²⁶ Arnaud Pigneux,⁴ Christian Récher*,³ and Hervé Dombret*,⁵ on behalf of the Acute Leukemia French Association (ALFA), the French Innovative Leukemia Organization (FILO) and the French Society for Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy (SFGM-TC).



Rédaction publications en cours

- Etude EPAG-2015 - A.Pigneux
- Etude DEX AML-02 - C.Récher (refusé à Lancet Haematol)
- Etude BIG-1 - M. Hunault – C Récher – E Forcade – A Huynh : R1 – alloHSCT (R3, défavorables)
- LAM CPX351 - N.Vey, J.Rey, S.Garciaz
- VEN-AZA et rechutes moléculaires – J Higué – C Orvain

Essais cliniques à venir Q4-2024 / 2025

- **TAG-VEN (Stemline – AbbVie - FILO):** Open label phase II study evaluating the efficacy and safety of the combination of tagraxofusp and venetoclax in treatment-naïve blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm patients» Dr D.GHEZ , Pr E.DECONINCK / CDP : V.ROLLAND-NEYRET
- **MIVONU (Servier - FILO)** “A phase II study investigating the efficacy and safety of the addition of ivosidenib to oral azacitidine (Onureg®) in patients over 55 with Acute Myeloid Leukemia (AML) in complete remission with positive IDH1 mutation after intensive chemotherapy” A.Pigneux/ Y.Desbrosses/ S.de Botton / M.Heiblig Chef de projet : Ariane Mineur
- **MenTain (Syndax - ALFA)** “A randomized phase II clinical trial with safety run-in assessing revumenib in patients 55 years or older with NPM1-mutated acute myeloid leukemia in first complete remission after intensive chemotherapy” Raphaël Itzykson & Martin Carré
- **RESOLVE:** MRD registry and multicenter, two-arm, randomized controlled pragmatic trial of standard intensity versus reduced intensity consolidation treatment in MRD-negative patients with AML or CLL
- **PHRC-STOP VEN (IPC):** De-escalation study evaluating venetoclax-azacitidine discontinuation in AML responding patients. S Garciaz

Registres à venir Q4-2024 / 2025

- **VEN-REA**
- **LAM Grossesse**

PHRC-K2025 / BIG-2 (FILO, ALFA, SFGM-TC)

Study Objectives

- **General**
 - National prospective program with MRD-guided treatment for all younger AML patients (18-60y) in France
 - Full integration of MRD to assess response and to drive treatment options (including allo-HSCT indications and MRD relapses) and to prospectively evaluate new MRD techniques
 - Nested trials during study to define the regimens that will induce the deepest MRD response in patients with *FLT3*-ITD AML (sub-study 1) and in patients who failed first induction (sub-study 2).
 - Large prospective AML patients database and biobank available to all scientists and physicians to allow further studies, including prognostic analyses and new biomarker characterization
- **Nested randomized Phase 2 sub-studies**
 - **Salvage study**
 - Objective: to demonstrate that HDAC-VENETOCLAX is superior to HDAC in patients who failed or achieved CR/CRi but MRD positive by flow-LAIP/dfn after first induction chemotherapy
 - Principal endpoint: CR or CRi with negative MRD (by flow-LAIP/dfn) – Key secondary endpoints: MRD-LSC, EFS, OS, safety
 - ***FLT3*-ITD study**
 - Objective: to demonstrate that quizartinib will induce deeper molecular responses than midostaurin in patients with *FLT3*-ITD AML
 - Principal endpoint: early CR or CRi with negative *FLT3*-ITD MRD1 (by NGS) – Key secondary endpoints: *FLT3*-ITD MRD2, EFS, RFS, OS

Overall treatment program

Newly diagnosed AML 18-60y except post-MPN AML or *BCR::ABL1*⁺ AML

● Banking

Molecular and phenotypic diagnosis ●

Induction chemotherapy

CBF-AML
DNR90 – ARAC
Add GO (1 dose)

FLT3-ITD⁺AML ●
DNR90 – ARAC
+ midostaurin vs quizartinib (FLT3-ITD)

All others*
DNR90 - ARAC

MRC/t-AML*
CPX-351 or
DNR90-ARAC

Stratification according to response assesment (CR MRD-, CR MRD+, failure) and 2022 ELN risk ●

CBF-AML

NPM1 (±FLT3m)

CR MRD- by flow or ND

CR MRD+ by flow or failure

HDAC-1

IDAC-1

ELN-fav (CEBPA^{bZIP})

ELN-int

ELN-adv

●

HDAC-2 ●

IDAC-2 ●

IDAC-1

IDAC-1

IDAC-1

HDAC ●

HDAC+VENETOCLAX ●

MRD2+ MRD2-

MRD2+ MRD2-

IDAC-1

IDAC-1

IDAC-1

CR

Failure ●

● Allo-HSCT

HDAC-3 ●

Allo-HSCT ●

IDAC-3 ●

±Maintenance FLT3i ●

IDAC-2 ●

IDAC-3 ●

IDAC-2 ●

Allo-HSCT ●

Allo-HSCT ●

Allo-HSCT ●

CR

Failure ●

MRD FU/4-6w + early intervention if confirmed molecular relapse

MRD FU and early intervention (tbd)

Confirmed Mol Rel: AZA-VEN x2-3 cycles → Allo-HSCT

* Add midostaurin (FLT3-TKD)

Off study

Merci!

- Tous les membres du CS
- Les ARCs
- Ariane
- Akexandra
- **MONSIEUR LE PRESIDENT**

