

MYECHILD

Etude de phase III 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

Phase : III

Type d'essai : Académique / Institutionnel

Thème spécifique : Pédiatrie

Etat de l'essai : Ouvert

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.

Objectifs secondaires

Comparer la valeur prédictive de la maladie résiduelle minime cytogénétique et moléculaire pour le risque de rechute.

Évaluer le nombre de facteurs pronostiques pour définir un score de risque pour les enfants et les adolescents ayant une leucémie myéloïde aiguë.

Résumé / Schéma de l'étude

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 \geq 12 mois) et 2 (âge \geq 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 \geq 28 jours et \leq 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.

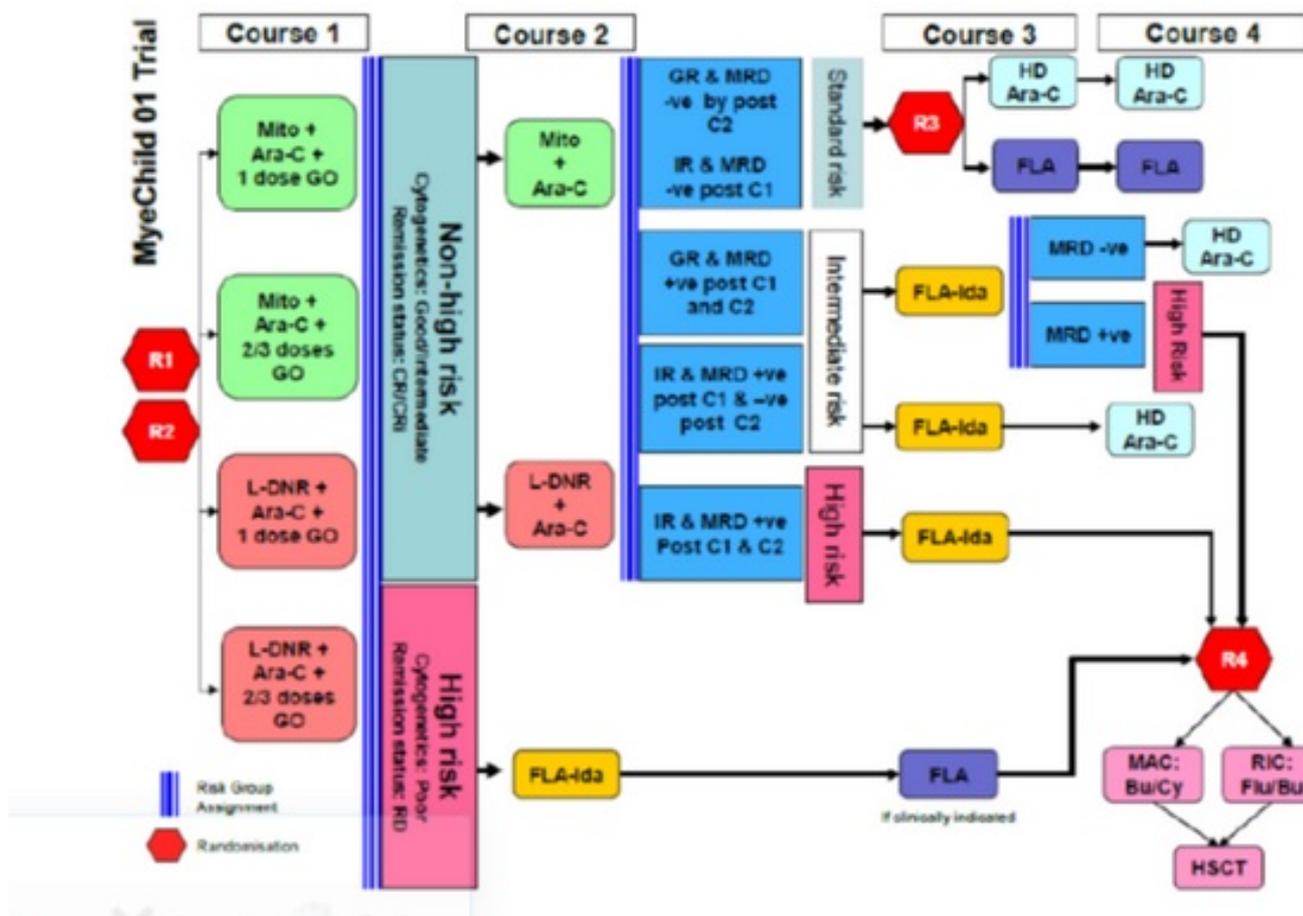
Pour la randomisation 4 tous les patients à haut risque de rechute sont randomisés pour comparer 2 traitements de conditionnement pour une greffe de cellules souches hématopoïétiques à intensité différente :

- 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.



Critères d'inclusion

Pour l'inclusion à l'étude :

- 1 Age < 18 ans.
- 2 Leucémie myéloïde aiguë de nouveau diagnostic, syndrome myélodysplasique à haut risque (> 10% de blastes dans la moelle osseuse) ou sarcome myéloïde isolé (de novo ou secondaire).
- 3 Absence de chimiothérapie ou biothérapie antérieure pour une leucémie myéloïde aiguë autre que celles autorisées dans l'étude.
- 4 Fonction cardiaque adéquate : fraction de raccourcissement cardiaque $\geq 28\%$ ou fraction d'éjection $\geq 55\%$.
- 5 Patient capable de recevoir la chimiothérapie de l'étude.
- 6 Test de grossesse sérique négatif.
- 7 Contraception efficace pour les patients en âge de procréer pendant la durée de l'étude et au moins 12 mois après la fin du traitement de l'étude.
- 8 Consentement éclairé signé par le patient et/ou les deux parents ou le tuteur légal.

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

- 1 Age ≥ 12 mois pour identifier la dose maximale et âge ≥ 12 semaines et < 12 mois pour la dose minimale.
- 2 Fonction hépatique : bilirubine $\leq 2,5 \times$ LSN selon l'âge sauf en cas d'atteinte leucémique, syndrome de Gilbert ou trouble similaire, transaminases $\leq 10 \times$ LSN selon l'âge.
- 3 Fonction rénale : clairance de la créatinine ≥ 90 mL/min.

Pour la participation à la randomisation R2 :

Age ≥ 12 semaines

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

Pour la participation à la randomisation R3 :

- 1 Traitement d'induction selon le protocole Mye Child 01 ou par 2 cures de mitoxantrone et de cytarabine hors de l'étude.
- 2 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 :

- 1 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.
- 2 Patient en rémission complète ou en rémission complète avec une récupération incomplète de la numération sanguine défini par $<$ 5% blastes confirmé par cytométrie/FISH sur la moelle osseuse prélevée dans les 6 semaines de la randomisation.
- 3 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 minime $>$ 0.1% après les étapes 1 et 2. Si aucun marqueur de maladie résiduelle minime avec une sensibilité suffisante n'est pas identifié, un marqueur moléculaire de maladie résiduelle minime avec une sensibilité $>$ 0.1% sera utilisé.
 3. Patient à bas risque cytogénétique avec une maladie résiduelle minime $>$ 0.1% confirmé par une réduction de la maladie résiduelle moléculaire de $<$ 3 logs or rising transcript levels after course 3 despite treatment intensification (FLA-IIda) and after discussion with the Clinical Co-ordinators.
- 4 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

- 1 Leucémie promyélocytaire aiguë, leucémie myéloïde dans le syndrome de Down ou crise de blastes d'une leucémie myéloïde chronique.
- 2 Leucémie myéloïde aiguë récurrent ou réfractaire.
- 3 Syndromes d'insuffisance de la moelle osseuse.
- 4 Exposition antérieure à l'anthracycline qui peut inhiber la livraison des anthracyclines de l'étude.
- 5 Traitement concomitant avec tout autre médicament expérimental ou toute autre biothérapie pour une leucémie myéloïde aiguë.
- 6 Femme enceinte ou en cours d'allaitement.

Calendrier prévisionnel

Lancement de l'étude : Avril 2016
Fin estimée des inclusions : Décembre 2022
Nombre de patients à inclure : 700

Etablissement(s) participant(s)

> CHU de Nice

(06) ALPES-MARITIMES

> AP-HM - Centre Hospitalier Universitaire de la Timone

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Coordonnateur(s)

Pr. Guy LEVERGER

Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP)

Promoteur(s)

Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP)

Dernière mise à jour le 24 octobre 2019

[< PRÉCÉDENT](#)

[^](#)
RETOUR AUX RÉSULTATS

[SUIVANT >](#)