

**ÉTUDE GFM-AZA-SAID** : Etude de phase II de l'efficacité et la tolérance d'un traitement par Azacitidine dans les manifestations systémiques auto-immunes et inflammatoires corticodépendantes ou résistantes associées aux SMD



Etude de phase II de l'efficacité et la tolérance d'un traitement par Azacitidine (AZA) dans les manifestations systémiques auto-immunes et inflammatoires (MAI) corticodépendantes ou résistantes associées aux syndromes myélodysplasiques (SMD) – Étude GFM-AZA-SAID

## RESUME

Etude de phase II, ouverte et multicentrique

Numéro EudraCT : 2016-000918-30

<b>Titre abrégé</b>	<b>GFM-AZA-SAID</b>
<b>Promoteur</b>	<b>Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM)</b> Service d'Hématologies Séniors Hôpital Saint-Louis / Université Paris 7 1, avenue Claude Vellefaux 75475 Paris cedex 10 France
<b>Investigateurs coordinateurs</b>	<b>Pierre FENAUX, MD</b> Service d'Hématologie Séniors Hôpital Saint-Louis 1, avenue Claude Vellefaux 75010 Paris France Tél : +33 (1) 71 20 70 22 Fax : + 33 (1) 71 20 70 20 E-mail : <a href="mailto:pierre.fenaux@aphp.fr">pierre.fenaux@aphp.fr</a>  <b>Olivier FAIN, MD</b> Médecine Interne Hôpital Saint-Antoine (AP-HP) 184 rue du Faubourg Saint-Antoine 75012 Paris Faculté de Médecine Paris 7 - Université Paris 7 Tél : +33 (1) 49 28 21 04 Fax : +33 (1) 49 28 26 52 E-mail : <a href="mailto:olivier.fain@aphp.fr">olivier.fain@aphp.fr</a>

**ÉTUDE GFM-AZA-SAID** : Etude de phase II de l'efficacité et la tolérance d'un traitement par Azacitidine dans les manifestations systémiques auto-immunes et inflammatoires corticodépendantes ou résistantes associées aux SMD

	<p><b>Arsène MEKINIAN, MD</b>  Médecine Interne  Hôpital Saint-Antoine (AP-HP)  184 rue du Faubourg Saint-Antoine  75012 Paris  Faculté de Médecine Paris 7 - Université Paris 7  Tél : +33 (1) 49 28 21 04  Fax : +33 (1) 49 28 26 52  E-mail : <a href="mailto:arsene.mekinian@aphp.fr">arsene.mekinian@aphp.fr</a></p>
<b>Analyse Statistique / Data Management</b>	<p><b>Sylvie CHEVRET, MD</b>  SBIM  Hôpital Saint-Louis,  1 avenue Claude Vellefaux  75010 Paris  Tél : +33(0)1 42 49 97 42  Fax : +33(0)1 42 49 97 45  E-mail : <a href="mailto:chevret@dbim.jussieu.fr">chevret@dbim.jussieu.fr</a></p>
<b>Etudes biologiques</b>	<p><b>Antoine TOUBERT et Nicolas DULPHY,</b>  Hôpital Saint-Louis/ Université Paris 7  1 avenue Claude Vellefaux  75475 Paris cedex 10  Tél: +33 (0)1 42 49 46 40  Fax: +33 (0)1 42 49 46 41  E-mail: <a href="mailto:antoine.toubert@univ-paris-diderot.fr">antoine.toubert@univ-paris-diderot.fr</a></p> <p><b>Arsène MEKINIAN and Julien ROSSIGNOL</b>  Hôpital Saint Antoine/ Université Paris 6  184 Faubourg Saint-Antoine  75012 Paris  Tél : +33 (1) 49 28 21 04  Fax : +33 (1) 49 28 26 52  Mail : <a href="mailto:arsene.mekinian@aphp.fr">arsene.mekinian@aphp.fr</a></p>
<b>Study Manager</b>	<p><b>Fatiha CHERMAT</b>  Service d'Hématologie Séniors  Hôpital Saint-Louis/ Université Paris 7  1 avenue Claude Vellefaux  75475 Paris cedex 10  Tél : +33 (1) 71 20 70 59  Fax: +33 (1) 71 20 70 38  E-mail : <a href="mailto:fatiha.chermat@aphp.fr">fatiha.chermat@aphp.fr</a></p>
<b>ARC Coordinateur</b>	<p><b>Karine LEMARIÉ</b>  Service d'Hématologie Séniors  Hôpital Saint-Louis/ Université Paris 7  1 avenue Claude Vellefaux  75475 Paris cedex 10</p>

**ÉTUDE GFM-AZA-SAID** : Etude de phase II de l'efficacité et la tolérance d'un traitement par Azacitidine dans les manifestations systémiques auto-immunes et inflammatoires corticodépendantes ou résistantes associées aux SMD

	<p>Tél : +33 (1) 71 20 70 54          Fax: +33 (1) 71 20 70 38          E-mail: <a href="mailto:karine.lemarie-ext@aphp.fr">karine.lemarie-ext@aphp.fr</a></p>
<b>Financement de la Recherche</b>	Laboratoire Celgène
<b>Produit</b>	Azacitidine (vidaza)
<b>Indication</b>	Syndromes myélodysplasiques et manifestations systémiques auto-immunes (MAI) corticodépendantes ou résistantes
<b>Schéma de l'essai</b>	Etude de phase II, ouverte, non randomisée et multicentrique
<b>Introduction</b>	<p><b><i>Manifestations auto-immunes et dysimmunitaires associées aux SMD :</i></b></p> <p>Les manifestations systémiques auto-immunes et inflammatoires associées aux SMD (MAI-SMD) sont sous-estimées et pourraient se voir dans 10-20% des SMD [1]. La prise en charge de ces manifestations n'est pas codifiée, et habituellement le traitement comprend la corticothérapie, les traitements d'épargne cortisonique étant rarement utilisés. Nous avons récemment montré que dans 30% des cas la MAI-SMD reste mal contrôlée, avec un certain nombre de patients corticodépendants, mais les traitements immunomodulateurs sont rarement prescrits, du fait des cytopénies du SMD sous-jacent et du risque infectieux.</p> <p><b><i>Physiopathologie MAI-SMD :</i></b></p> <p>L'association de MAI et de SMD pose la question de la dérégulation immunitaire éventuelle chez ces patients. Le SMD est caractérisé par des anomalies immunitaires des lymphocytes B et T [3, 4]. Peu d'études ont analysés la dérégulation immunitaires au cours des MAI-SMD et la physiopathologie de ces manifestations reste incomprise [5]. Au cours de leucémie aigüe myéloïde (LAM) et de SMD des anomalies du phénotype et de la fonction des cellules NK ont été décrits, suggérant que les cellules néoplasiques seraient capables d'inhiber les cellules NK pour échapper à leur activité antinéoplasique. Jusqu'à récemment, les cellules NK étaient les seules cellules CD3(-) connues appartenant à l'immunité innée. D'autres cellules lymphoïdes innées (ILCs) seraient capables de sécréter des cytokines IFN-<math>\gamma</math> (ILC1), IL-5 et IL-9 (ILC2), IL-17A et IL-22 (ILC3). Les sous-populations ILCs sont principalement observées dans les tissus, mais peuvent être également présentes à des taux faibles dans le sang périphérique. La différenciation des ILCs à partir des cellules souches hématopoïétiques chez la souris et l'homme est encore controversée et l'infiltration des ILCs dans la moelle est encore peu décrite. Le rôle des ILCs tissulaires est également encore débattu selon qu'il s'agit du modèle murin ou de l'homme. Ces cellules pourraient jouer un rôle dans les maladies auto-immunes, en revanche peu de données sont disponibles dans les maladies hématologiques. Les données préliminaires de notre équipe montrent que les cellules de sujets avec une LAM pourraient interférer avec la différenciation des cellules NK dans la moelle et diminuer leur activité cytotoxique. L'analyse des sous-populations ILCs chez les patients avec LAM montre une expression anormale des récepteurs spécifiques du homing tissulaire.</p>

	<p>Ces données préliminaires justifient l'intérêt d'analyser les populations lymphoïdes innées (NK et ILCs) chez les patients avec SMD et MAI-SMD.</p> <p><b>Azacitidine dans le SMD et les MAI associées aux SMD</b></p> <p>Azacitidine (AZA) est le "standard of care" pour les SMD int 2-high risk selon IPSS [6], et est aussi approuvée pour le traitement des SMD de faible risque dans certains pays. En plus de son effet hypométylant et de l'activité pro-apoptotique sur les cellules néoplasiques, AZA a un effet immunomodulateur qui pourrait expliquer son intérêt potentiel pour le traitement des manifestations dysimmunitaires associées aux SMD. Plusieurs cas ont décrits dans la littérature l'efficacité d'AZA sur les manifestations dysimmunitaires associées. Nous avons récemment rapportés une étude de 22 patients avec MAI-SMD traités par AZA, avec une réponse complète de MAI chez 16 patients (73%), une réponse partielle chez 3 patients (14%) et l'absence d'effet et pas d'aggravation dans les 3 cas restants, avec un effet d'épargne cortisonique chez la majorité des cas patients (<i>Mekinian et al, Leuk Res, in press</i>). Des études prospectives sont nécessaires pour confirmer ces données préliminaires de l'efficacité d'AZA chez les patients avec une MAI-SMD corticodépendante ou résistante. Cette essai est une étude prospective française multicentrique dont l'objectif est de déterminer l'effet d'AZA chez les patients avec une MAI corticodépendante ou résistante associée à un SMD et de corrélér les réponses cliniques aux modifications de populations immunitaires.</p>
<b>Objectif primaire</b>	Evaluer, chez les patients avec une MAI-SMD corticodépendante ou résistante, la réponse de la MAI à un traitement par azacitidine (notamment sur la diminution ou l'arrêt des corticoïdes)
<b>Objectifs secondaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Réponse partielle/complète de la MAI à l'azacitidine</li> <li>▪ Dose cumulée de corticoïdes et effets secondaires</li> <li>▪ Réponse du SMD à l'azacitidine</li> <li>▪ Qualité de vie</li> <li>▪ Tolérance</li> <li>▪ Durée de rechute de la MAI</li> <li>▪ Décès</li> <li>▪ Modifications des cellules immunitaires</li> </ul>
<b>Critère d'évaluation principal</b>	Taux de réponse (partielle et complète) de la MAI associée au SMD après 6 cycles d'AZA
<b>Critères d'évaluations secondaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Réponse de la MAI après 3 cycles d'AZA</li> <li>▪ Réponse du SMD selon les critères IWG2006</li> <li>▪ Délai de progression du SMD et transformation en LAM</li> <li>▪ Survie globale</li> <li>▪ Causes de décès (en séparant celles reliées au SMD de celles reliées à MAI, dans la mesure du possible)</li> <li>▪ Qualité de vie (évaluée avec le questionnaire SF-36 à l'inclusion, après 3 et 6 cycles d'AZA)</li> <li>▪ Nombre de complications</li> <li>▪ Tolérance</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modification des populations immunitaires sous AZA</li> </ul>
<p><b>Critères d'inclusion</b></p>	<p>Les patients doivent remplir tous les critères suivants pour participer à l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Les patients doivent comprendre et signer le consentement éclairé</li> <li>▪ Age <math>\geq</math> 18 ans</li> <li>▪ Adhérer au suivi protocolaire</li> <li>▪ SMD ou LMMC ou LAM avec 20 à 30% de blastes médullaires selon la classification OMS 2008, avec l'une des caractéristiques suivantes :             <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Score IPPS intermédiaire 2 ou élevé incluant les LAM avec 20 à 30% de blastes médullaires et les LMMC avec GB &lt; 13G/L et des blastes médullaires &gt; 10%</li> <li>2) IPPS faible ou intermédiaire 1 nécessitant un traitement (anémie dépendante de transfusions réfractaire à l'EPO et/ou plaquettes &lt; 30 G/L ou &lt; 50 G/L avec syndrome hémorragique et nécessitant des transfusions, et/ou taux de PNN &lt; 0,5G/L avec des complications infectieuses)</li> <li>3) SMD/LMMC documenté (par analyse cytogénétique ou moléculaire) ne répondant pas aux critères ci-dessus, mais avec au moins une cytopénie significative (Hb &lt;10 g/dl, plaquettes &lt;50G/l, PNN &lt;1 G/l). Dans ce cas, la MAI associée devra être sévère et avoir résisté à une seconde ligne de traitement (après un traitement par stéroïdes). Ces cas devront être discutés préalablement avec le sponsor</li> </ol> </li> <li>▪ MAI associée aux SMD, selon les critères diagnostiques usuels (eg critères ACR pour le LED, classification de Chapel Hill pour les vascularites systémiques, etc...)</li> <li>▪ MAI corticodépendante (impossibilité de diminuer la dose de corticoïdes en dessous de 15mg/j durant au moins 2 mois) et/ou résistante (définie comme l'absence de réponse de MAI à une dose de prednisone ou équivalent d'au moins 1 mg/kg/j pendant 1 mois)</li> <li>▪ Inéligibilité pour une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques au cours des 12 mois suivant l'inclusion</li> <li>▪ Aucun traitement préalable par Lénalidomide</li> <li>▪ Aucun traitement préalable par hypométhylant</li> <li>▪ Espérance de vie prévisible <math>\geq</math> 6 mois</li> <li>▪ Absence d'altération de la fonction hépatique (transaminases <math>\leq</math> 3xLSN)</li> <li>▪ Absence d'altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine &gt; 30ml/min selon MDRD)</li> <li>▪ <b>Les femmes en âge de procréer doivent:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Accepter une contraception efficace sans interruption durant toute la durée de l'étude et jusqu'à 3 mois après la fin du traitement.</li> <li>- Accepter une contraception efficace sans interruption, 4</li> </ul> </li> </ul>

	<p>semaines avant le début de l'étude, durant toute la durée de l'étude (y compris pendant les périodes de réduction de doses) et jusqu'à 3 mois après la fin du traitement.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Accepter une surveillance par un test de grossesse (sensibilité de 25 mIU/ml) dans les 3 jours qui précèdent le traitement, après au moins 4 semaines de contraception efficace. Ceci s'applique également aux femmes en âge de procréer et qui pratiquent l'abstinence.</li> </ul> <p>▪ <b>Les hommes doivent:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Accepter d'utiliser des préservatifs durant la période de traitement (y compris pendant les périodes de réduction de doses ou d'arrêt temporaire) et jusqu'à une semaine après la fin du traitement si leur partenaire est en âge de procréer.</li> <li>- Accepter de se renseigner sur les procédures de conservation du sperme avant de commencer le traitement</li> </ul>
<b>Critères d'exclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ IPPS faible ou intermédiaire 1 ne répondant pas aux critères décrits ci-dessus</li> <li>▪ Clairance de la créatinine selon MDRD &lt; 30ml/min</li> <li>▪ Taux de sérique de bilirubine ou transaminases &gt; 3xLSN (à l'exception de la maladie de Gilbert)</li> <li>▪ Hypersensibilité connue à la substance active ou à un des excipients de l'AZA</li> <li>▪ ATCD de maladie cardiaque ou pulmonaire sévère</li> <li>▪ Traitement antérieur par lenalidomide</li> <li>▪ Traitement antérieur par hypométhylant</li> <li>▪ Espérance de vie prévisible de moins de 6 mois du fait d'une autre pathologie</li> <li>▪ Infection fongique ou bactérienne active ou non contrôlée par antibiothérapie orale ou IV</li> <li>▪ Infection chronique connue par le VIH, VHB, VHC</li> <li>▪ Toute affection médicale ou psychiatrique ne permettant pas le consentement éclairé du sujet ou faisant courir au patient un risque inacceptable dans le cas de sa participation à l'étude</li> <li>▪ cancer actif ou antécédents de pathologie maligne autre que MDS (exception du carcinome basocellulaire ou un carcinome épidermoïde ou d'un carcinome in situ du col de l'utérus ou du sein) sauf si le patient est resté indemne de la pathologie pendant ≥ 3 années</li> <li>▪ Femmes enceintes ou allaitantes</li> <li>▪ Absence d'assurance maladie</li> </ul>
<b>collections biologiques centralisées</b>	<p><b>Sang, ADN, PBMCs</b> : la collection biologique sera centralisée à Hôpital St Antoine, Paris</p> <p><b>Etude complémentaire</b> : la collection biologique sera centralisée à Hôpital St Louis, Paris</p>
<b>Schéma de traitement</b>	<p>Azacitidine 75 mg/m<sup>2</sup> par voie SC tous les jours pendant 7 jours, toutes les 4 semaines avec un minimum de 6 cycles (à l'exception d'une progression, en particulier vers LAM, si elle survenait avant la</p>

	<p>fin des 6 cycles)</p> <p>Au début de l'AZA, la prednisone sera administrée à 1 mg/kg pendant 1 mois puis diminuée progressivement sur une période de 6 mois,. Après 6 cycles d'AZA, la prednisone sera interrompue en cas de rémission complète ou partielle de MAI.</p> <p>Les immunosuppresseurs conventionnels (méthotrexate, azathioprine, mycophénolate mofétil, cyclosporine et cyclophosphamide) et les biothérapies ciblées (antagonistes de TNF<math>\alpha</math>, Tocilizumab, Anakinra et Rituximab) ne seront pas autorisés sauf en cas de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- situation en rapport avec la MAI jugée sévère par le médecin responsable du patient</li> <li>- aggravation de la MAI jugée sévère par le médecin responsable du patient (eg atteinte rénale, cardiaque, pulmonaire ou du système central nerveux) survenant malgré le traitement par prednisone et AZA</li> </ul> <p>AZA sera poursuivi après 6 cycles :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chez les patients en réponse hématologique selon les critères IWG 2006, c'est à dire RC, RP, RCm, maladie stable avec amélioration hématologique, de continuer pour encore 6 cycles. Après 12 cycles, soit après la fin de l'étude, il est conseillé pour les SMD de hauts risques de poursuivre le vidaza jusqu'à progression,</li> <li>- Chez les patients avec une réponse partielle ou complète de la MAI après 6 cycles d'AZA, même si le SMD est stable selon les critères IWG 2006</li> </ul>
<b>Posologie et administration d'AZA</b>	<p>La posologie et le schéma d'administration d'AZA seront ceux habituellement utilisés chez les patients avec IPSS élevé et int-2.</p> <p>Un nombre minimal de 6 cycles d'Azacitidine à la dose de 75 mg/m<sup>2</sup> SC par jour pendant 7 jours sera administré toutes les 4 semaines (sauf en cas de progression en particulier vers LAM avant la fin des 6 cycles). Le premier cycle sera débuté quel que soit le résultat de la numération sanguine. Les cycles suivants seront poursuivis tous les 4 semaines ou espacés selon le résultat de la numération sanguine. les cycles suivants seront programmés toutes les 4 semaines (ou retardés jusqu'à normalisation de la NFS, selon RCP AZA).</p>
<b>Traitements concomitants</b>	<p>Les patients pourront recevoir des transfusions de culots globulaires et de plaquettes, une antibiothérapie et des antiémétiques si nécessaire. Un traitement spécifique de SMD et de l'EPO et ces dérivés ne pourront pas être associés, excepté les chélateurs de fer.</p>
<b>Durée de l'étude</b>	<p><b>Durée d'étude</b> : 48 mois  <b>Durée des inclusions</b>: 24 mois  <b>Période de suivi</b>: 12 mois après la sortie d'étude</p>
<b>Nombre de patients</b>	<b>30</b>