



Groupe  
Francophone des  
Myélodysplasies

## RESUME

# Etude de phase III randomisée de Décitabine avec ou sans Hydréa, versus Hydréa seul chez les patients avec une leucémie myéломonozytaire chronique avancée

Etude de phase III randomisée multicentrique du Groupe Francophone des Myélodysplasies

Numéro EudraCT: 2014-000200-10

<p><b>Promoteur principal (France)</b> Groupe Francophone des Myélodysplasies <b>Service d'Hématologie séniors</b> <b>Hôpital Saint-Louis</b> 1 avenue Claude Vellefaux 75475 Paris France</p> <p>Promoteurs associés <b>Allemagne</b> : Groupe Allemand des Myélodysplasies (GHIMO)</p> <p><b>Italie</b> : <i>Fondazione Italiana per le Sindromi Mielodisplastiche</i> (FISM)</p>	<p><b>Investigateurs Principaux (France):</b> <b>Raphael Itzykson</b> <b>Pierre Fenaux</b> <b>Service d'Hématologie</b> <b>Hôpital Saint-Louis, AP-HP</b> <b>Université Paris Diderot</b></p> <p><b>Investigateur Principal (Allemagne)</b> <b>Uwe Platzbecker</b> <b>Université de Dresde</b></p> <p><b>Investigateur Principal (Italie)</b> <b>Valeria Santini</b> <b>Université de Florence</b></p>
---	--

<b>Titre</b>	Etude de phase III randomisée de Décitabine avec ou sans Hydréa, versus Hydréa seul chez les patients avec une leucémie myélomonocytaire chronique avancée
<b>Promoteur principal</b>	Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM)
<b>Coordinateurs</b>	P. Fenaux et R. Itzykson (France), U. Platzbecker (Allemagne), V. Santini (Italie)
<b>Investigateurs</b>	Clinical investigators of the French, German and Italian MDS groups
<b>Contacts</b>	Raphael Itzykson Pierre Fenaux Hôpital Saint-Louis Assistance Publique - Hôpitaux de Paris Université Paris Diderot France
<b>Produits</b>	Décitabine (DAC) et Hydroxyurée (HY)
<b>Méthodologie</b>	Etude de phase III randomisée multicentrique
<b>Traitements concomitants</b>	Meilleurs soins de support: transfusion, d'autres soins de support si nécessaire (à l'exclusion des facteurs de croissance). L'hydroxyurée sera autorisée dans le bras décitabine pendant les 3 premiers cycles. si leucocytes > 30 G/L, et obligatoire si leucocytes > 50 G / L.

<p><b>Objectif principal</b></p>	<p><b>Comparer la Survie sans Evénement entre les deux bras</b>  Les événements sont définies comme :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Le <b>décès</b> quelle qu'en soit la cause</li> <li>- La <b>progression de la maladie</b>, définit comme : <p><b>La transformation en LAM <u>survenant à tout moment de l'étude</u>, selon les critères de l'OMS (blastes circulants &gt; 20% ou blastes médullaires &gt; 20% (et, pour les blastes médullaires, augmentation &gt; 50%).</b></p> <p><b><u>Après au moins 6 cycles de traitement</u> : Doublement du pourcentage de blastes médullaires et aggravation des cytopénies persistante depuis au moins 4 semaines (selon au moins un des cas suivant) :</b></p> <p>Diminution d'au moins 50% des valeurs de base ou de la meilleure réponse obtenue pour les taux de Granulocytes et de plaquettes.</p> <p>En cas d'indépendance transfusionnelle avant la randomisation: Réduction du taux d'hémoglobine de 2g/dl ou apparition d'une dépendance transfusionnelle <math>\geq 4</math> CG toutes les 8 semaines</p> <p>En cas de dépendance transfusionnelle avant la randomisation: Augmentation de la dépendance transfusionnelle <math>\geq 4</math> CG toutes les 8 semaines comparé aux données de base.</p> </li> </ul> <p>- La <b>Progression de la myéloprolifération <u>après au moins 3 cycles de traitement</u></b> définie comme</p> <p>(i) augmentation du volume de la rate <math>\geq 50\%</math> par imagerie ou doublement de la leucocytose (malgré une dose optimale de DAC ou d'HY, en l'absence d'infection concomitante)</p> <p>(ii) Apparition d'une localisation extra-médullaire de la maladie</p> <p><b>Tous les événements, notamment la transformation en LAM, la progression et la progression de la myéloprolifération, devront être validés par un <u>Comité de Révision des Données</u> avant d'autoriser la sortie d'essai.</b></p>
<p><b>Objectifs secondaires</b></p>	<p>Comparer entre les deux bras de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La Survie Globale</li> <li>• L'incidence cumulée de transformation en LAM</li> <li>• Le taux de réponse global et le taux de réponse complète à 3 et 6 cycles.</li> <li>• La durée de réponse</li> <li>• La toxicité (hématologique et non-hématologique)</li> <li>• le Coût des soins</li> <li>• Les facteurs pronostiques de réponse et de survie au DAC et HY, en étudiant notamment : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les scores pronostiques italo-espagnol, allemand, et français</li> <li>- Les mutations somatiques</li> </ul> </li> </ul>

<b>Critères d'inclusion</b>	<p>1- âge <math>\geq</math> 18 ans</p> <p><b>2- Leucémie myéломocyttaire chronique évolutive définie selon :</b></p> <p><b>- Les critères diagnostiques de LMMC de l'OMS</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Monocytose stable <math>&gt;</math> 1 Giga/L</li><li>- Absence de réarrangement bcr-abl (ou de chromosome Philadelphie)</li><li>- Blastes médullaires <math>&lt;</math> 20%</li><li>- Dysplasie sur au moins une lignée ou marqueur de clonalité ou monocytose sanguine persistant plus de 3 mois sans autre cause retrouvée.</li></ul> <p><b>ET</b></p> <p><b>- Leucocytes <math>\geq</math> 13 G/L</b></p> <p><b>ET</b></p> <p><b>- Au moins deux critères de gravité parmi :</b> (adapté de Wattel et al. <i>Blood</i> 1996)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Blastes médullaires <math>\geq</math> 5 %</li><li>- Anomalie cytogénétique clonale autre que t(5;12) (q33; p13) et perte du Y</li><li>- Neutrophiles <math>&gt;</math> 16 G/l en l'absence d'infection activ</li><li>- Anémie (Hb <math>&lt;</math> 10 g/dL)</li><li>- Thrombopénie (plaquettes <math>&lt;</math> 100 G/L)</li><li>- Splénomégalie <math>&gt;</math> 5 cm sous l'auvent costale (la taille de la rate devra être déterminée par une imagerie abdominale)</li></ul> <p><b>OU : Localisation extra-médullaire</b> (localisation cutanée documentée, épanchement pleural ou péricardique)</p> <p><b>3- Aucun traitement antérieur</b> (à l'exception des soins de support, des ASE, ou d'un traitement par HY de moins de 6 semaines chez les patients très hyperleucocytaires)</p> <p><b>4- Performance status</b> entre 0 et 2 selon l'échelle ECOG (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>).</p> <p><b>5- Fonctions hépatiques et rénales préservées</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Foie : bilirubine totale <math>&lt;</math> 1,5 fois la limite supérieure de la normale (sauf hyperbilirubinémie libre modérée par avortement intra-médullaire), alanine transaminase (ALAT) et aspartate transaminase (ASAT) <math>&lt;</math> 3 fois la limite supérieure de la normale</li><li>- Rein : créatinine sérique <math>&lt;</math> 2 times fois la limite supérieure de la normale</li></ul> <p><b>6- Consentement informé recueilli</b></p> <p><b>7- Test de grossesse négatif</b> et méthode de contraception adéquate (y compris chez les hommes) si pertinent.</p>
-----------------------------	---

<b>Critères d'exclusion</b>	<p>A/ Syndrome Myéloprolifératif/Myélodysplasique autre que LMMC          B/ Patients éligibles à une allogreffe de moelle osseuse avec donneur identifié          C/ LMMC avec t(5 ;12) ou remaniement PDGFβR          D/ Femmes enceintes ou allaitantes          E/ <i>Performance status</i> &gt; 2 selon l'échelle ECOG.          F/ Pathologie systémique autre grave, y compris infection bactérienne, fongique ou virale active susceptible, d'après l'investigateur, de compromettre la sécurité du patient ou sa capacité à continuer l'étude à son terme          G/ Antécédent de pathologie tumorale (sauf carcinome du col utérin in situ, carcinome basocellulaire limité, ou toute autre tumeur inactive depuis au moins 3 ans.</p>
<b>Durée de l'étude</b>	<p>La durée des inclusions est prévue sur 2 ans. La durée totale de l'étude est d'environ 4 ans.</p>
<b>Nombre de patients</b>	<p>60 patients seront inclus en France sur un total de 168 patients (84 par bras)</p> <p>Cet effectif est calculé pour détecter une amélioration de 35% dans l'un des bras, avec un risque alpha de 0,05 et une puissance de 80% (test bilatéral), un taux de perdu de vue de 5%, et en estimant la survie sans événement à 12 mois à 50%, pour une durée d'inclusion de 24 mois, avec un suivi minimum de 12 mois.</p>
<b>Méthodologie</b>	<p>Randomisation 1 pour 1 (avec stratification) entre :</p> <p><b>Bras DAC</b> : Décitabine 20 mg/m<sup>2</sup>/jour intraveineux daily pendant 5 jours tous les 28 jours. Le traitement sera poursuivi jusqu'au décès, la transformation en LAM, ou la progression de la myéloprolifération (après un minimum de 3 cycles pour ce dernier critère seulement). L'hydroxyurée sera autorisée pendant les 3 premiers cycles, si leucocytes &gt; 30 G/L, et obligatoire si leucocytes &gt; 50 G / L.</p> <p><b>Bras HY</b> : Hydroxyurée 1gr/jour, avec ajustements de dose (jusqu'à 4 gr/Jour) pour maintenir une leucocytose entre 5 et 10 G/L. Le traitement sera poursuivi jusqu'au décès, la transformation en LAM, ou la progression de la myéloprolifération (après un minimum de 3 cycles pour ce dernier critère seulement).</p> <p>La randomisation sera stratifiée sur les critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Blastose médullaire (LMMC-1 versus LMMC-2)</li> <li>- Taux d'hémoglobine (<math>\geq 8\text{g/dL}</math> versus <math>&lt; 8\text{g/dL}</math> ou dépendance transfusionnelle)</li> <li>- par pays</li> </ul> <p><b>Le traitement sera poursuivi jusqu'à survenue d'un événement.</b> La survenue d'un événement, et donc la sortie d'étude ne seront validés qu'après <b>accord entre l'investigateur et le Comité de Revue des Données</b>. Ceci a pour objectif de limiter les sorties d'essai prématurées, notamment dans le bras HY.</p>

<b>Etude biologique</b>	<p><b>Recueil d'échantillons sanguins</b> (30 mL sur EDTA) pour analyses <i>in vitro</i> avant le premier cycle, après 3 et 6 cycles, et à la sortie d'essai.</p> <p><b>Recueil d'échantillons médullaires</b> pour cytologie, cytogénétique, et analyses <i>in vitro</i> (1 à 3 mL sur EDTA) avant le premier cycle, après 3 et 6 cycles, et à la sortie d'essai.</p> <p>Une revue morphologique des frottis médullaires sera effectuée au niveau de chaque pays (coordonnée par G Zini, Rome).</p> <p>Les études biologiques (coordonnées par E. Solary, Villejuif) comporteront :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>-Obligatoirement : la recherche de mutations somatiques d'oncogènes récurrents de LMMC</li><li>-Facultativement, mais de façon recommandée : analyses de méthylation et d'expression génique.</li></ul>
<b>Plan d'analyse statistique</b>	<p>Toutes les analyses seront effectuées en intention de traiter. L'analyse des données censurées (survie sans événement et globale) sera faite avec l'estimateur de Kaplan-Meier et le test du log-rank. Les incidences cumulées de transformation en LAM seront comparées par le test de Gray. Le taux de réponse sera évalué après 3 et 6 cycles, selon les critères IWG 2006 (adaptés pour incorporer la myéloprolifération, selon Wattel et al, <i>Blood</i>, 1996 et Braun, <i>Blood</i>, 2011) et comparés avec le test exact de Fisher.</p>
<b>Suivi des patients</b>	<p>Les patients seront suivis pendant au moins 6 mois (permettant l'évaluation de la réponse), et un mois après la sortie d'étude.</p>