



RESUME

Etude randomisée évaluant l'introduction précoce versus tardive de l'Epoétine Alfa (EPREX®) chez les patients atteints de syndromes myélodysplasiques de bas risque

Etude de phase III, multicentrique, randomisée, ouverte

Numéro EudraCT : **2017-000812-41**

Promoteur: **GFM**

Groupe Francophone de Myélodysplasies

Service Hématologie Séniors
Hôpital Saint Louis
1, avenue Claude Vellefaux
75475 Paris Cedex 10

Coordonnateur de l'Etude

Pr Sophie Park

CHU de Grenoble
Service d'hématologie clinique
38043 Grenoble Cedex 9
Tel : 04 76 76 57 12 / 04 76 76 62 77
Fax : 04 76 76 56 61
Email : spark@chu-grenoble.fr

Data manager GFM

Fatiha CHERMAT

Service Hématologie Séniors
Hôpital Saint Louis
1, avenue Claude Vellefaux
75475 Paris Cedex 10
Tél: 01 71 20 70 59
Fax: 01 71 20 70 38
Mail: fatiha.chermat-ext@aphp.fr

ARC coordinateur

Lynda H. ATTALAH

Hôpital Saint Louis
1, avenue Claude Vellefaux
75475 Paris Cedex 10
Tél: 01 71 20 70 55
Fax: 01 71 20 70 38
Mail: habiba.attalah@aphp.fr

Résumé

TITRE: Etude randomisée évaluant l'introduction précoce versus tardive de l'Epoétine Alfa (EPREX®) chez les patients atteints de syndromes myélodysplasiques de bas risque	
TITRE ABREGÉ:	GFM- EPO-PRETAR
Numéro EudraCT:	2017-000812-41
PRODUIT:	EPOETIN ALFA (Eprex®)
INDICATION:	SMD de faible risqué avec anémie non-dépendante des transfusions et avec le taux d'hémoglobine entre 10.5 et 9 g/dl
PHASE:	III
OBJECTIF DE L'ETUDE: Principal: Comparer, chez les patients atteints de syndromes myélodysplasiques de faible risque non-dépendant des transfusions en culots globulaires, le temps de l'apparition de la dépendance transfusionnelle entre les patients ayant un début précoce de l'Epoétine Alfa (à l'inclusion) et les patients ayant un début tardif l'Epoétine Alfa (au seuil choisi pour les transfusions de GR) Objectifs secondaires : Comparer dans les deux groupes (EPO précoce ou tardif) : <ul style="list-style-type: none">- La réponse érythroïde (selon les critères IWG 2006) après 12 semaines d'EPO ALFA- La durée de la réponse au traitement l'EPO alfa- La progression vers un SMD de risque plus élevé et/ou LAM- L'incidence d'événements cardio-vasculaires- La survie globale- La qualité de vie- La corrélation biologique et effet <i>ex vivo</i> du traitement par EPO alfa sur l'érythropoïèse et plus particulièrement sur l'architecture clonale et l'analyse des mutations somatiques	
SCHEMA DE L'ETUDE: Etude de phase III, ouverte, multicentrique, randomisée. Des patients avec un taux d'hémoglobine entre 9 et 10.5g/dl seront randomisés pour recevoir de l'EPO alfa 60 000UI/semaine pendant au moins 12 semaines : <ul style="list-style-type: none">- au diagnostic <u>OU</u> <ul style="list-style-type: none">-au seuil d'hémoglobine défini pour recevoir les transfusions de culots globulaires (Hb doit être < 9g/dl)	
CRITERES D'EVALUATION: Primaire: <ul style="list-style-type: none">▪ Comparaison du moment de l'apparition de la dépendance transfusionnelle entre les patients ayant commencé le traitement par EPO-Alfa précocement (à l'inclusion) et les patients ayant débuté l'EPO alfa tardivement (au seuil défini pour le début des transfusions en culots globulaires) Secondaires: <ul style="list-style-type: none">▪ Durée de la réponse érythroïde selon les critères IWG 2006▪ Qualité de vie,	

- Survie globale
- Correlations de biologie moléculaire

CRITERES D'INCLUSION:

- Age \geq 18 ans au moment de la signature du formulaire de consentement éclairé
- Doit comprendre et signer volontairement le formulaire de consentement éclairé
- SMD, de score IPSS faible ou intermédiaire 1 selon les critères d'OMS 2016 ; y compris les LMMC avec GB<13G/L
- Sans délétion 5q
- Anémie non-dépendante des transfusions ;
 - Avec un Taux d'hémoglobine entre 9 et 10.5 g/dl au laboratoire du centre) ;
 - Et un taux d'hémoglobine supérieur d'au moins 1 g/dl par rapport au seuil transfusionnel défini pour débiter les transfusions en culots globulaires en prenant en compte l'âge, les comorbidités et la tolérance clinique de l'anémie pressentie (le seuil transfusionnel doit se situer entre 8 et 9 g/dl) ;
- EPO sérique <500U/L en absence d'autres cause de l'anémie (carence en fer, carence en vitamine B12 ou B9, hémolyse, hypothyroïdie, ...)
- ECOG \leq 2
- Affiliation au régime de sécurité sociale

CRITERES D'EXCLUSION

- SMD de haut risque (IPSS intermédiaire 2 ou élevé)
- Délétion 5q
- Hémoglobine >10.5 g/dl ou <9g/dl
- Seuil transfusionnel (en fonction de l'âge, des comorbidités, ...) >9g/dl
- Moins de 1g/dl de différence entre le seuil transfusionnel et le taux d'hémoglobine à l'inclusion
- Dépendance en transfusion des culots globulaires. Les patients peuvent recevoir une seule transfusion pour événement intercurrent ou chirurgie avant l'inclusion ;
- LMMC, si >10% de blastes médullaires ou leucocytes >13000/mm³
- Hypertension artérielle non-contrôlée
- Maladie cardio-vasculaire non-contrôlée, y compris l'angine de poitrine ou insuffisance cardiaque ;
- Insuffisance rénale : clairance de créatinine <40 ml/min (selon MDRD)
- Grossesse (β HCG) ou allaitement
- Erythroblastémie à la suite d'un traitement par une érythropoïétine
- Adultes protégés

COLLECTION BIOLOGIQUE

Sang et moelle osseuse: la collection de matériel biologique sera centralisée à l'hôpital Cochin, Paris (Dr M. Fontenay, Dr O. Kosmider).

Les mutations génétiques seront étudiées à partir des échantillons collectés par NGS (Next-Generation Sequencing) sur un panel de 39 gènes.

SCHEMA THERAPEUTIQUE

Epoetin alfa 60000 UI/semaine pendant au moins 12 semaines

1. Bras début précoce: début précoce d'EPO ALFA 60000 IU/semaine, à l'inclusion du patient
2. Bras début tardif: introduction tardive d'EPO ALFA 60000 IU/semaine, lorsque le patient atteint le seuil défini pour les transfusions de culots globulaires (selon l'âge, comorbidités, tolérance prévisionnelle de l'anémie)

ADAPTATION DE DOSE

Le traitement par l'EPO Alfa doit être interrompu si hémoglobine >13g/dl pour les hommes et 12 g/dl pour les femmes. *Si l'hémoglobine baisse à \leq 11 g/dl le traitement sera réintroduit selon le schéma suivant :*

- à 50 % de la dernière dose administrée ;
- injections plus espacées

TRAITEMENT CONCOMITANT RECOMMANDE

Aucun

DUREE DE TRAITEMENT:

Inclusions (24 mois): 12/2017 - 12/2019

Période de traitement: (dernier patient): 12/2019 - 12/2021

- Après la fin de l'essai, il est recommandé chez les patient avec un taux d'hémoglobine stable sans transfusions ou répondeurs selon les critères IWG 2006 de poursuivre le traitement par EPO ALFA jusqu'à la perte de la réponse, c.-à-d. l'apparition de la dépendance transfusionnelle en culots globulaires (tel que défini ci-dessous).

PLAN TEMPORAIRE:

Première visite du premier patient: 12/2017

Dernière visite du premier patient: 12/2019

Dernière visite du dernier patient: 12/2021

Nettoyage de la base de données - Rapport final: 1^{er} quadrimestre 2022.

Soumission aux congrès: ASH, MDS international congress, EHA, congrès national de la SFH

Tableau récapitulatif des procédures de l'étude

Mois	Screening	POUR TOUS LES PATIENTS												Pour les répondeurs		Suivi après sortie d'étude POUR TOUS LES PATIENTS	
		Première période de traitement (3 mois)												durant la période de l'étude			
		M1				M2				M3				M6	M9 à M24		
Semaine	-4	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11	S12	S24			
Signature du consentement	x																
Critères In- / Exclusion	x																
antécédents médicaux	x																
caractéristiques du SMD	x																
Examen clinique ¹	x				x				x				x	x		x	
ECG (électro cardiogramme)	x												x				
caractéristiques Biologiques	x				x				x				x	x		x	
Test de grossesse (si applicable)	x				x				x				x	x		x	
NFS ²	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Myélogramme ³ (local)	x												x				
Caryotype ⁴ (local)	x												x				
questionnaires de qualité de vie	x												x	x		x	
Injection du médicament à l'étude ⁵		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Recueil des événements indésirables					x				x				x	x		x	
Transfusion de Culots Globulaires ⁶					x				x				x	x		x	
Évaluations traitement EPO					x								x	x		x	
Collections biologiques (20 mL sang et 3-4ml de moelle)	x												x				

¹ Visite médicale : une fois par mois. Lors de cette visite un point complet sur l'état de santé sera réalisé : examen clinique, bilan sanguin, recueil des événements indésirables

² prélèvements sanguins : une fois par semaine tant que les patients recevront l'Epex pendant 3 mois, puis les prises de sang seront espacées toutes les 2 semaines.

³ Myélogramme fait au centre habituel de suivi (non centralisé) : après 3 mois sous Epex, et à l'échec de l'EPREX ou évolution de la maladie

⁴ Caryotype fait au centre habituel de suivi (non centralisé) et ECG si initialement anormaux

⁵ l'EPREX sera administré de façon hebdomadaire à domicile pour un minimum de 12 semaines selon le groupe de traitement : Soit dès le début de l'étude (groupe introduction précoce), soit après un temps d'attente (groupe introduction tardive),

Le traitement sera poursuivi si le bilan réalisé après 12 semaines montre une réponse au traitement, pour une durée de 84 semaines supplémentaires sauf si le traitement perd son efficacité, si la maladie évolue, ou d'évènement indésirable grave survient.

⁶ Recueil des données de transfusion de culots globulaires