



RESUME

Validation prospective d'un modèle prédictif de réponse au Romiplostim (Nplate®) chez les patients atteints d'un syndrome myélodysplasique de score IPSS de faible risque ou intermédiaire-1 et de thrombocytopénie – Étude EUROPE

Numéro EUDRACT 2013-004328-12, étude de phase II, ouverte et multicentrique

Titre abrégé	EUROPE
Population de l'étude	Syndrome myélodysplasique (SMD) avec score IPSS de bas risque ou intermédiaire-1 et thrombopénie (taux de plaquettes inférieur ou égal à 30 G/L ou inférieur à 50 G/L associé à un évènement hémorragique)
Promoteurs	GMIHO Gesellschaft für Medizinische Innovation – Hämatologie und Onkologie mbH European MDS Studies Coordination Office (EMSCO) Alte Jakobstraße 77 10179 Berlin / Germany Phone: +49 (0) 351 25933 280 Fax: +49 (0) 351 25933 289 E-mail: info@gmiho.de
Investigateurs coordinateurs	Uwe Platzbecker, MD University of Dresden Fetscherstraße 74 01307 Dresden / Germany Phone: +49 (0) 351 458 2583 E-mail: Uwe.Platzbecker@uniklinikum-dresden.de Lionel Ades, MD Service hématologie Séniors Hôpital Saint-Louis 1, avenue Claude Vellefaux 75010 Paris / France Phone: +33 (0)1 71 20 70 21 Fax: + 33 (0)1 71 20 70 20 E-mail: lionel.ades@aphp.fr

Financement de la Recherche	Laboratoire AMGEN
Lieu de l'étude	Union Européenne (Allemagne-France)
Data Management	GWT-TUD GmbH Medical Consulting Blasewitzer Straße 43 01307 Dresden / Germany
Analyse statistique	GWT-TUD GmbH Medical Consulting Blasewitzer Straße 43 01307 Dresden / Germany
Produit / Posologie	Romiplostim (Nplate®), Fourni par AMGEN 750 µg par semaine en une injection sous-cutanée
Déroulement de l'essai, nombre de patients et durée de traitement	46 à 70 patients seront inclus en France sur un total de 90 patients. Les patients éligibles sont inclus et stratifiés en 3 cohortes en fonction de leur taux initial de thrombopoïétine (TPO) et leur historique transfusionnel. Les patients reçoivent au moins 4 mois de traitement par Romiplostim en l'absence de survenue d'une progression. La réponse plaquettaire est évaluée après 4 mois. Les patients répondeurs poursuivent le traitement pendant 8 mois supplémentaires. La réponse plaquettaire sera réévaluée toutes les 4 semaines. En cas de progression ou perte de réponse au-delà de 4 mois, les patients sortent d'étude. Après 12 mois de traitement, tous les patients sortent d'étude.
Durée de l'étude / Suivi	Durée d'étude : 5 ans Durée des inclusions: 3 ans Durée de traitement: 12 mois maximum Période de suivi: 12 mois après la sortie d'étude
Objectif primaire	Étudier de manière prospective l'existence d'un modèle prédictif de réponse au Romiplostim en fonction du dosage initial de TPO et de l'historique transfusionnel chez les patients thrombopéniques SMD de risque faible ou int-1 selon l'IPSS.
Objectifs secondaires	Évaluer: - La toxicité et la tolérance au produit - Les évènements hémorragiques - Le taux de transformation en LAM - L'évolution du pourcentage de blastes circulants pendant la période de traitement - Identifier les paramètres moléculaires associés à une réponse ou à la progression
Critères de jugement principal	Amélioration plaquettaire après 4 mois de traitement

<p>Critères de jugement secondaire</p>	<p>Cumulé durant la période de traitement:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les améliorations plaquettaires, érythroïdes ou neutrophiles - L'incidence de progression en LAM ou SMD de haut risque - L'augmentation de la blastose sanguine - L'association entre la présence de certaine mutation et la progression de la maladie (Analyse rétrospective) - L'incidence des évènements hémorragiques - Le type, l'incidence et la sévérité des évènements indésirables
<p>Critères d'inclusion</p>	<p>Les patients doivent remplir tous les critères suivants pour participer à l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les patients doivent comprendre et signer le consentement éclairé - Les patients doivent être capables de se rendre aux visites médicales nécessaires à cette étude et adhérer au suivi protocolaire - Âge 18 ans et plus - SMD (OMS 2008), risque faible ou int-1 avec blastes médullaires < 5% - 2 bilans plaquettaires disponibles dans les 4 semaines avant la stratification et à distance de 7 jours minimum depuis la dernière transfusion de plaquettes: <i>Un des 2 bilans peut être antérieur à la date de signature du consentement.</i> Avec taux de plaquettes ≤ 30 G/L, sans aucun résultat supérieur à 30 G/L pendant la période de screening associé ou non à un antécédent hémorragique lié au SMD OU Avec un taux de plaquettes < 50 G/L, sans aucun résultat supérieur à 60 G/L pendant la période de screening ET associé à un antécédent hémorragique lié au SMD - Une fonction hépatique adéquate définie par : ALAT & ASAT ≤ 3 x LSN et Bilirubine totale ≤ 2 x LSN - Un myélogramme et un caryotype dans les 8 semaines avant la première administration du Romiplostim (sous réserve de disponibilité du matériel nécessaire à la relecture centralisée) - Les femmes en âge de procréer doivent: Utiliser une contraception efficace sans interruption (4 semaines minimum avant et 2 mois après la période de traitement par Romiplostim) Accepter de réaliser un test de grossesse (sensibilité minimal à 25mUI/ml) dans les 3 jours minimum avant le début de traitement
<p>Critères d'exclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Femmes enceintes ou allaitantes - SMD de score IPSS int-1 avec blastose médullaire ≥ 5%, int-2 ou haut risque - <u>Taux de blastes médullaires au screening ≥ 5% sur la relecture centralisée</u> - Traitement antérieur par un facteur de croissance de la thrombopoïétine (TPO) ou autre agoniste TPO

	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédents de greffe de cellules souches hématopoïétiques, de leucémie, d'anémie aplasique ou de pathologie de la moelle osseuse autre que le SMD - Maladie active ou non contrôlée (incluant infections ou cancer) - Angine de poitrine instable, insuffisance cardiaque congestive (NYHA > II), hypertension non contrôlée - Antécédent de thrombose artérielle dans l'année précédant le screening - Antécédent de thrombose veineuse nécessitant un traitement par anticoagulant - Antécédent de traitement par VIDAZA (IV, SC) - Traitement par REVLIMID, agent stimulant l'érythropoïèse, ou facteurs de croissance (Peg-GSCF, GCSF, GM-CSF, IL-11), sans <u>wash out de 4 semaines avant la 1^{ère} administration de Romiplostim</u> - Hypersensibilité ou allergie à un produit dérivé de la bactérie E. coli (Nplate, Infergen, Neupogen, Somatropin, Actimmune) - Patient sans wash-out de 30 jours au minimum depuis la dernière administration d'un traitement à l'étude - Condition médicale ou psychiatrique empêchant le suivi de l'essai
<p>Étude biologique</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Relecture centralisée des myélogrammes et des numérations sanguines (Morphologie et surveillance des éventuelles progressions en leucémie aigüe) - Bilan centralisé pour l'évaluation du taux de thrombopoïétine - Banque Biologique (Bio-Banque): Conservation des échantillons de moelle osseuse et de sang, Conservation des prélèvements buccaux des patients.