



Groupe
Francophone des
Myélodysplasies

**Etude de phase II comparant le Traitement par Lenalidomide (Revlimid®)
ou Lenalidomide (Revlimid®) et Epoetin beta (Neorecormon®) dans les
Syndromes Myélodysplasiques de risque faible ou int-1 selon l'index IPSS
non 5q- chez les patients transfusés et résistant aux agents stimulant
l'érythropoïèse (ESA)**

Etude randomisée de phase II, ouverte et multicentrique

Numéro EudraCT 2008-008262-12

RESUME

<p>Promoteur: GFM Groupe Francophone des Myélodysplasies Service d'Hématologie Clinique Hôpital Avicenne/ Université Paris 13 125 rue de Stalingrad 93009 Bobigny France</p>	<p>Coordinateur: Pr. François Dreyfus</p> <p>Investigateur Principal: Dr. Andréa Toma</p>
<p>Comité de rédaction: Andréa Toma François Dreyfus Michaela Fontenay Pierre Fenaux</p>	

Rôle dans l'essai	Noms	Adresses
Coordinateur	François Dreyfus	Hématologie Clinique AP-HP, Hôpital Cochin 27 rue du Fb Saint Jacques ; 75014 Paris Phone : 33(1) 58 41 21 20 Fax : 33(1) 58 41 20 90 Email : francois.dreyfus@cch.aphp.fr
Investigateur Principal	Andréa Toma	Hématologie Clinique AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière 47-83, boulevard de l'Hôpital ; 75013 Paris Phone : 33(1) 42 16 27 88 Fax : 33(1) 42 16 27 87 Email : andrea.toma@psl.aphp.fr
ARC Coordonnateur		
Etude biologique	Michaëla Fontenay	Institut Cochin - Hôpital Cochin 27 rue du Fb Saint Jacques 75014 Paris Phone : 33(1) 58 41 20 05 Fax : 33(1) 58 41 19 95 Email : michaela.fontenay@inserm.fr
Bio statistique	Sophie Grabar	Hôpital Cochin Service Biostatistique 27 rue du Fb Saint Jacques ; 75014 Paris Phone : 01 58 41 20 24 Fax : 01 58 41 19 61 Email : sophie.grabar@cch.aphp.fr
Coordinatrice GFM	Fatiha Chermat	Service d'Hématologie Hopital Avicenne/ Paris 13 University 125 route de Stalingrad ; 93009 Bobigny Phone: 01 48 95 58 90 Fax: 01 48 95 75 62 E-mail: fatiha.chermat@avc.aphp.fr

Synopsis

Titre	Etude de phase II comparant le Traitement par Lenalidomide (Revlimid®) ou Lenalidomide (Revlimid®) et epoetin beta (NeoRecormon®) dans les Syndromes Myélodysplasiques de risque faible ou int-1 selon l'index IPSS <i>non 5q-</i> chez les patients transfusés et résistant aux agents stimulant l'érythropoïèse (ESA)
Type de l'étude	IST, étude randomisée de phase II, ouverte et multicentrique
Promoteur	GROUPE FRANCOPHONE DES MYELODYSPLASIES (GFM)
Coordinateurs	Pr. François Dreyfus Dr. Andréa Toma
Investigators	François Dreyfus Andréa Toma Pierre Fenaux et autres investigateurs du GFM (cf liste des centres)
Contacts	Pr. François Dreyfus Phone : 33(1) 58 41 21 20 Fax : 33(1) 58 41 20 90 Email : francois.dreyfus@cch.aphp.fr Dr. Andréa Toma, MD Phone : 33(1) 42 16 27 88 Fax : 33(1) 42 16 27 87 Email : andrea.toma@psl.aphp.fr
Produits	Lenalidomide (Revlimid®), Epoetin beta (Neorecormon®)
Traitement, dosages et durée	<ul style="list-style-type: none"> • Bras A: Lenalidomide 10 mg/jour pendant 21 jours tous les 28 jours pendant 4 cycles. • Bras B: Lenalidomide 10 mg/jour pendant 21 jours tous les 28 jours associé à des injections hebdomadaires d'Epoetine-beta (60000U/sem) pendant 4 cycles. • L'évaluation de la réponse aura lieu à la fin de la 4^{ème} cure selon les critères IWG 2006 et les critères IWG 2000 • Traitement d'entretien : les patients répondeurs vont recevoir des cures identiques aux quatre premières cures du bras de traitement initial, jusqu'à la rechute
Traitements concomitants:	Traitements symptomatiques optimaux
Objectif primaire:	Réponse érythroïde après le 4ème cure (selon les critères IWG 2006).

Objectifs secondaires:	<ul style="list-style-type: none"> • Tolérance du Lenalidomide et de son association avec l'époetin beta : effets secondaires (type, fréquence, sévérité) et leur relation avec les produits utilisés • % d'amélioration hématologique érythroïde majeure et mineure après après la 4ème cure évalué selon les critères IWG 2000 et 2006 • Critères de réponse mineure selon IWG 2000 • Indépendance transfusionnelle • Durée de réponse érythroïde • Temps de réponse • Temps avant progression selon IPSS • Facteurs pronostiques de la réponse • Survie • Qualité de vie
Nombre de patients à inclure	126 patients (63 patients dans chaque bras).
Critères d'inclusion	SMD avec : <ul style="list-style-type: none"> • score IPPS "low" ou "int-1" • absence documentée d'anomalie du chromosome 5 (del5q ou 5q-) • SMD de novo, excluant des SMD secondaires à d'autres traitements ET <ul style="list-style-type: none"> • Résistance primaire ou secondaire à l'époétine alpha/ beta (≥ 60000 U/sem.) ou à la Darbopoétine (≥ 250ug/sem.), administrés pendant au moins 12 semaines • Nécessité de transfusions de globules rouges > 4 U dans les 8 semaines précédentes • Age minimal de 18 ans • Contraception adéquate, si applicable

	<ul style="list-style-type: none"> • Test de grossesse négatif, si applicable • Consentement éclairé écrit • Capacité de participer à un essai clinique et d'adhérer au protocole de l'étude • Couverture par le régime d'assurance maladie • <u>Les femmes en age de procréer doivent:</u> <p>Comprendre que le risque tératogène est attendu.</p> <p>Accepter une contraception efficace sans interruption, 4 semaines avant le début de l'étude, durant toute la durée de l'étude et jusqu'à 4 semaines après la fin du traitement.</p> <p>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 age de procréer et qui pratiquent l'abstinence.</p> <p>Accepter surveillance par un test de grossesse (sensibilité de 25 mIU/ml) toutes les 4 semaines Durant l'étude et 4 semaines après l'arrêt de tout traitement, en dehors de la confirmation d'une stérilité tubaire. Ceci s'applique également aux femmes en age de procréer et qui pratiquent l'abstinence.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les hommes doivent: <p>Accepter d'utiliser des préservatif 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 définitive du traitement si leur partenaire est en age de procréer.</p> <p>Accepter de ne PAS être donneur de sperme 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 définitive du traitement</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tous les sujets doivent <p>Accepter de ne PAS être donneur de sang durant la période de traitement et jusqu'à une semaine après la fin définitive du traitement</p> <p>Accepter de ne PAS donner leur traitement à l'essai à un tiers et rendre les traitements inutilisés à l'investigateur.</p>
<p>Critères d'exclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> • SMD secondaire à une thérapie (<i>après chimiothérapie ou radiothérapie pour une précédente maladie maligne ou pour un désordre immunitaire</i>) • Antécédents de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire

	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement préalable par Thalidomide • Thrombopénie < 60 G/L • Patients avec transplantation allogénique prévue • Femme enceinte ou allaitant • Créatininémie > 1,5 N ou clairance estimée de la créatine inférieure à 50ml/min • ALAT et ASAT >2,5 N • Bilirubine >2N, à l'exception d'une augmentation de la bilirubine non-conjuguée consecutive à la dysérythropoïèse • HTA non contrôlée • Traitement anti-tumoral dans les 6 semaines précédant le début de l'étude et/ou persistance d'effets secondaires hématologiques dus à ce traitement indépendamment de la date de son administration <ul style="list-style-type: none"> • Infection active par les virus HBV, HCV • Infection connue par le VIH • ECOG PS > 2 • Espérance de vie inférieure à 3 mois
<p>Taille des échantillons et durée de l'essai:</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Inclusion d'un minimum de 126 patients • Durée de la phase d'inclusion : 12 mois • Observation pendant 2 ans