



A Phase I/II Study of Vorinostat in Combination with Low Dose Ara-C for patients with Intermediate-2 or High Risk Myelodysplastic Syndromes

RESUME DE L'ESSAI

PROMOTEUR :

Groupe Francophone des myélodysplasies
Service d'hématologie Clinique – Hopital Avicenne
125 rue de Stalingrad
93009 Bobigny

INVESTIGATEURS COORDONATEURS :

Dr. Thomas Prebet
Dr. Norbert Vey
Unité d'Hématologie 3
232, Bd Sainte Marguerite – BP 156
13273 Marseille Cedex 9
France
Tél. : 04 91 22 36 67
Fax : 04 91 22 36 01
Email : prebett@marseille.fnclcc.fr / veyn@marseille.fnclcc.fr

CO-INVESTIGATEURS :

Pr FENAUX Hôpital Avicenne - Bobigny
Pr DREYFUS Hôpital Cochin - Paris
Dr SHANTI-NATAJARAN CHU - Strasbourg
Dr BEYNE-RAUZY Hôpital Purpan - Toulouse
Pr DOMBRET Hôpital Saint Louis - Paris
Dr DELAUNAY Hôpital Hôtel Dieu - Nantes
Pr WATTEL Hôpital Edouard Herriot - LYON
Pr STAMATOULLAS Centre Henri Becquerel - ROUEN

ARC GFM

Isabelle Mathieu
IMARC SARL
71 Chemin des Avergues
GIMEAUX
13200 ARLES
Tél./Fax : 04 90 49 55 64
Mobile : 06 68 48 47 18
Mail : mathieui@wanadoo.fr

Coordinatrice du GFM

Fatiha CHERMAT
Service d'hématologie Clinique
Hôpital Avicenne
125 rue de Stalingrad
93009 BOBIGNY
Tél. : 01 48 95 58 90
Fax : 01 48 95 75 62
Mail : fatiha.chermat@avc.aphp.fr

Titre de l'étude	Etude de phase I/II associant l'Acide Hydroxamique SuberoylAnilide (VORINOSTAT) en association à l'aracytine faible dose chez les patients atteints de syndrome myélodysplasique de risque intermediaire-2 ou élevé.
Numéro de l'étude	MK-0683-065
Médicament testé	Vorinostat (SAHA : Acide Hydroxamique SuberoylAnilide)
Phase clinique	Phase I/II
Rationnel	<p>Les syndromes myélodysplasiques (SMD) représentent un ensemble d'entités clinico-biologiques caractérisées par un age élevé de survenue, l'existence de cytopénies et d'un clone leucémique susceptible d'évoluer vers une leucémie aigue myéloblastique. Le score de pronostic international (IPSS) permet de discriminer les SMD de bas risques (bas et Int-1) des SMD de haut risque (Int-2 et élevé). Les SMD de haut risque sont caractérisés par une survie globale courte (médianes de 1,2 et 0,4 années, respectivement) et un risque élevé de transformation en leucémie aigue (médianes de 1,1 et 0,2 années jusqu'à progression, respectivement). En dehors de cas particuliers, les options thérapeutiques disponibles sont limitées et l'optimum thérapeutique n'a pas été atteint. L'aracytine faible dose en monothérapie, largement utilisée dans le traitement des SMD de haut risque, donne des taux de réponse globale de l'ordre de 30 à 40% selon les études (Zwierzina Leukemia 2005) et des taux de rémission complète de moins de 15% avec d'une toxicité hématologique notable.</p> <p>Les avancées récentes dans la physiopathologie des SMD montrent l'importance de la régulation épigénétique (hyperméthylation de l'ADN, Methylation et acétylation des Histones) dans la genèse et l'évolution leucémique de la pathologie. Les résultats des premières études cliniques utilisant une modulation épigénétique dans les SMD sont particulièrement encourageants mais portent principalement sur les agents déméthylants de l'ADN (azacytidine (Silvermann JCO 2006) et décitabine (Kantarjian cancer 2006)). Les inhibiteurs d'histone déacétylase (HDAC) représentent l'autre grande classe de médicaments induisant une modulation épigénétique mais peu de données sont disponibles en dehors d'études préliminaires. Le SAHA (Vorinostat) est un des chefs de file de cette classe thérapeutique. Le vorinostat en monothérapie a fait l'objet de nombreuses études de phase I et II (750 patients). Ces études ont montré que les principaux effets secondaires sont : fatigue, troubles digestifs et myélosuppression (thrombopénie). La dose recommandée en monothérapie est de 400mg/J en continu. La toxicité est réversible à l'arrêt du traitement et est proportionnelle à la dose et à la durée du traitement. Les données in vitro et in vivo (phase I en monothérapie, Garcia-Manero ASH 2006) montrent une activité clinique réelle mais limitée dans les SMD et les leucémies aigues associée à un profil de toxicité acceptable (toxicité gastro-intestinale et hématologique). Ces éléments incitent donc à étudier les combinaisons de SAHA avec l'aracytine faible dose. Aucune donnée in vivo n'est actuellement disponible pour ce type d'association et il est donc nécessaire de réaliser une étude de phase I/II afin de déterminer le schéma de traitement et les doses optimales en vue de futures études. Cette étude clinique sera associée à une évaluation biologique du spectre d'activité du vorinostat dans les SMD de haut risque (profil d'acétylation et de transcription).</p>

Objectifs	<p>Primaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Déterminer la dose maximale tolérée (DMT) et la dose recommandée du vorinostat en association à l'aracytine faible dose chez les patients porteurs de syndrome myélodysplasique (SMD) de risque Int-2 et élevé. • Déterminer la tolérance et les effets secondaires du vorinostat en association à l'aracytine faible dose. <p>Secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Déterminer l'activité clinique du vorinostat en association à l'aracytine faible dose chez les patients porteurs de SMD de risque Int-2 et élevé. • Déterminer l'activité biologique <i>in vivo</i> du vorinostat en association à l'aracytine par l'évaluation de l'acétylation des histones, du profil d'expression transcriptionnel et protéique des patients.
Design de l'étude	Etude ouverte oligocentrique non randomisée de phase 1.

Population étudiée	<p>Critères d'inclusions :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Le patient doit être porteur d'un SMD classé selon la classification FAB en Anémie Réfractaire avec Excès de Blastes (AREB), AREB en transformation (AREB-T) ou Leucémie Myélo-Monocytaire Chronique (LMMC) non proliférante (moins de 13G/l de leucocytes). 2. Score IPSS $\geq 1,5$ (risque intermédiaire 2 ou élevé). 3. Le patient doit être âgé de 18 ans ou plus. 4. Performance status (ECOG) ≤ 2. 5. Absence de toxicité secondaire à un traitement préalable de grade supérieur à 1. 6. Présence d'anomalies biologiques dépassant les limites fixées ci-dessous : <table border="1" data-bbox="570 1131 1365 1503"> <thead> <tr> <th data-bbox="570 1131 927 1169">Evaluation</th> <th data-bbox="927 1131 1365 1169">Valeurs biologiques</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="570 1169 927 1207">Rénale</td> <td data-bbox="927 1169 1365 1207"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="570 1207 927 1325">Créatininémie ou clairance de la créatininémie</td> <td data-bbox="927 1207 1365 1325">< 2 mg/dl OU ≥ 60 mL/min ou plus de 1.5 x la limite supérieure de la normale (LSN)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="570 1325 927 1362">Hépatique</td> <td data-bbox="927 1325 1365 1362"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="570 1362 927 1438">Bilirubine totale</td> <td data-bbox="927 1362 1365 1438">$\leq 2,5$ x LSN OU bilirubine directe \leq la LSN pour les patients avec bilirubine totale ≥ 2 mg/dL.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="570 1438 927 1476">ASAT (TGO) et ALAT (TGP)</td> <td data-bbox="927 1438 1365 1476">$\leq 2,5$ x la LSN</td> </tr> <tr> <td data-bbox="570 1476 927 1503">Phosphatases alcalines</td> <td data-bbox="927 1476 1365 1503">≤ 5 x la LSN</td> </tr> </tbody> </table> <ol style="list-style-type: none"> 7. Pas d'antécédent connu d'état réfractaire aux plaquettes. 8. Les femmes en âge de procréer doivent avoir un test de grossesse négatif (β-hCG) dans les 72h précédant le début du traitement. La lactation n'est pas autorisée pendant la période d'étude. 9. Une contraception adaptée doit être utilisée jusqu'à un mois après l'arrêt du traitement pour les patients en période d'activité génitale. 10. Le patient doit accepter de se soumettre à un suivi clinique et biologique (sang et moelle osseuse) régulier comme défini dans le protocole. 11. Le patient doit être en mesure de comprendre et de signer le consentement éclairé de participation à l'étude. 12. Le patient doit être capable d'avaler des capsules. 	Evaluation	Valeurs biologiques	Rénale		Créatininémie ou clairance de la créatininémie	< 2 mg/dl OU ≥ 60 mL/min ou plus de 1.5 x la limite supérieure de la normale (LSN)	Hépatique		Bilirubine totale	$\leq 2,5$ x LSN OU bilirubine directe \leq la LSN pour les patients avec bilirubine totale ≥ 2 mg/dL.	ASAT (TGO) et ALAT (TGP)	$\leq 2,5$ x la LSN	Phosphatases alcalines	≤ 5 x la LSN
Evaluation	Valeurs biologiques														
Rénale															
Créatininémie ou clairance de la créatininémie	< 2 mg/dl OU ≥ 60 mL/min ou plus de 1.5 x la limite supérieure de la normale (LSN)														
Hépatique															
Bilirubine totale	$\leq 2,5$ x LSN OU bilirubine directe \leq la LSN pour les patients avec bilirubine totale ≥ 2 mg/dL.														
ASAT (TGO) et ALAT (TGP)	$\leq 2,5$ x la LSN														
Phosphatases alcalines	≤ 5 x la LSN														

	<p>Critères d'exclusion</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Le patient ne doit pas avoir préalablement été traité par un inhibiteur d'HDAC (depsipeptide ou NSC-630176, MS-275, LAQ-824, PXD-101, LBH589, MGCD0103, CRA024781, etc) ou par une molécule à activité équivalente comme l'acide valproïque (DEPAKINE®) pour son activité anti tumorale. En cas d'utilisation pour d'autres indications (épilepsie par exemple), le patient devra être sevré depuis 30 jours avant inclusion. 2. traitement préalable par aracytine sous cutanée (20mg/m²/j ou plus) dans les trois mois précédents l'inclusion. 3. Patient porteur d'une infection active contrôlée ou de toute affection intercurrente non contrôlée (insuffisance cardiaque, respiratoire, pancréatique, psychiatrique...) 4. le patient participe ou a participé à un essai clinique avec une molécule d'investigation dans les 30 jours précédant l'inclusion. 5. Le patient est porteur d'une infection HIV ou d'une hépatite B ou C cliniquement active. 6. Le patient est connu comme présentant une hypersensibilité aux médicaments de l'étude ou à leurs composants. 7. Le patient est porteur d'une « tumeur active » autre qu'un cancer du col in situ ou un cancer cutané non mélanique. Une tumeur n'est pas considérée comme une « tumeur active » si traitement est terminé, si la maladie n'a pas récidivé depuis 5 ans ou si le risque de rechute n'est pas considéré comme supérieur à 30%. 8. Le patient ne doit pas avoir reçu de facteurs de croissance comme l'EPO ou le G-CSF ou d'agents non cytotoxique dans les 30 jours précédents. En cas de traitement cytotoxique (en dehors des chimiothérapies orales à faible dose), le délai est de 3 mois. 9. Une corticothérapie à une dose moyenne supérieure à 10mg/J n'est pas autorisée dans les 30 jours précédents l'inclusion. 10. Le patient présente une atteinte cérébro-méningée de son hémopathie. 11. Le patient présente dans ses antécédents des pathologies ou des interventions chirurgicales pouvant interférer avec la prise ou l'absorption du médicament testé. 12. Les femmes enceintes, allaitantes, ou prévoyant d'être enceinte durant l'étude
Nombre de patients	Au maximum 52 patients seront inclus.
Plan de traitement	<p>Il s'agit d'une étude de phase I/II qui comportera deux bras de traitements: administration séquentielle du vorinostat après l'aracytine vs administration concomitante. La durée de chaque cycle est de 28 jours. L'aracytine sera administrée en sous-cutané sur 14 jours à 10mg/m²/j pour le cycle 1 puis 20mg/m²/j pour les cycles suivants si la tolérance le permet. Le vorinostat sera administré per os à la dose 400mg/j en une prise au milieu des repas. Trois paliers de durée de vorinostat sont prévus (7,10 et 14 jours) dans chaque bras et le changement de palier sera décidé en fonction de la toxicité du palier en cours du même bras de traitement. Le tableau 1 (c.f. infra) résumes les différentes cohortes. Les patients seront inclus successivement dans les cohortes A1, B1, A2, B2, A3 et B3.</p> <p>Initialement, 3 patients seront inclus à chaque palier. Si 1/3 patient développe une toxicité limitante (c.f. infra), 3 nouveaux patients seront traités sur le même palier. Si au moins 2 patients sur 6 développent une toxicité limitante durant le cycle 1, la Dose maximale tolérée (DMT) sera considérée comme atteinte pour ce bras de traitement. Un total de 14 patients seront traités à DMT dans chaque bras de traitement.</p> <p>Trois cycles de traitement seront administrés à chaque patient et en cas de</p>

	<p>non progression de la maladie, 3 cycles additionnels pourront être administrés aux patients remplissant toujours les critères d'inclusion.</p> <p>En cas de réponse clinique au-delà du 6^{ème} cycle, le traitement pourra être continué selon les mêmes modalités et ce jusqu'à progression de la maladie ou toxicité limitante (extension compassionnelle).</p> <p>En cas de toxicité significative du traitement (grade 3-4 extra-hématologique ou grade 4 hématologique selon les critères NCI-CTCAE modifiés), une adaptation de dose/durée du ou des médicaments sera réalisée et ceci incluse le report du cycle suivant jusqu'à J42.</p> <table border="1" data-bbox="526 495 1240 890"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>SEQUENTIEL</th> <th colspan="2">CONCOMITANT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cohorte 1</td> <td>A</td> <td>Cytarabine J1-J14 SAHA J15-J22</td> <td>B</td> <td>Cytarabine J1-J14 SAHA J1-J7</td> </tr> <tr> <td>Cohorte 2</td> <td>A</td> <td>Cytarabine J1-J14 SAHA J15-J24</td> <td>B</td> <td>Cytarabine J1-J14 SAHA J1-J10</td> </tr> <tr> <td>Cohorte 3</td> <td>A</td> <td>Cytarabine J1-J14 SAHA J15-J28</td> <td>B</td> <td>Cytarabine J1-J14 SAHA J1-J14</td> </tr> </tbody> </table> <p>Tableau 1. Plan de traitement. Le Cycle 1 d'aracytine sera administré à 10 mg/m²/j. Les cycles 2 et suivant seront administrés à 20 mg/m²/j. Le vorinostat est administré à la dose de 400mg/j en 1 prise au cours du repas.</p>			SEQUENTIEL	CONCOMITANT		Cohorte 1	A	Cytarabine J1-J14 SAHA J15-J22	B	Cytarabine J1-J14 SAHA J1-J7	Cohorte 2	A	Cytarabine J1-J14 SAHA J15-J24	B	Cytarabine J1-J14 SAHA J1-J10	Cohorte 3	A	Cytarabine J1-J14 SAHA J15-J28	B	Cytarabine J1-J14 SAHA J1-J14
		SEQUENTIEL	CONCOMITANT																		
Cohorte 1	A	Cytarabine J1-J14 SAHA J15-J22	B	Cytarabine J1-J14 SAHA J1-J7																	
Cohorte 2	A	Cytarabine J1-J14 SAHA J15-J24	B	Cytarabine J1-J14 SAHA J1-J10																	
Cohorte 3	A	Cytarabine J1-J14 SAHA J15-J28	B	Cytarabine J1-J14 SAHA J1-J14																	
<p>Évaluation de la tolérance</p>	<p>Pendant la période de traitement, les patients seront suivis cliniquement (constantes, examen clinique) et biologiquement (hématologie, biochimie) de manière hebdomadaire. Après traitement, le suivi sera maintenu jusqu'à progression de la maladie, le décès du malade ou 6 mois après la fin du traitement. L'évaluation sera réalisée selon les critères NCI-CTCAE modifiés. Une Toxicité dose-limitante est définie comme une toxicité extra hématologique de grade 3-4 ou une toxicité hématologique de grade 4 persistant jusqu'à J42.</p>																				
<p>Évaluation de l'efficacité</p>	<p>L'évaluation de l'efficacité sera réalisée par évaluation clinique (ECOG, signes cliniques, rythme transfusionnel) et biologique aux temps précisés par le protocole (évolution des cytopénies à chaque cycle et évaluation de la moelle osseuse (pourcentage de blastes, signes de dysmyélopoïèse des 3 lignées et cytogénétique si indiquée) à la fin des cycles 2,4 et 6). Les critères de réponse IWG modifiés (Cheson Blood 2006) seront utilisés pour définir le type de réponse.</p>																				
<p>Nombre de sites d'étude</p>	<p>9 sites seront ouverts (Paris-Avicennes, Paris-Cochin, Paris-St Louis, Toulouse-Purpan, Strasbourg-HautePierre, Marseille-Paoli Calmettes, Nantes-Hôtel Dieu, Lyon-Edouard Herriot, Rouen-Henri Becquerel)</p>																				
<p>Calendrier de l'étude</p>	<p>Date anticipée d'inclusion du premier patient : Juillet 2007 Durée d'inclusion : 36 mois Durée de suivi : 12 mois</p>																				
<p>Évaluation statistique</p>	<p>Il s'agit d'une étude de phase I/II visant à déterminer une DMT de vorinostat en association à l'aracytine. Il n'y a donc pas d'hypothèse statistique formellement testée. Des statistiques descriptives seront utilisées.</p> <p>L'analyse portera sur les patients effectivement traités (au moins une dose reçue). Le schéma est un design 3+3 classique. Lorsque la DMT a été atteinte, un total de 14 patients sera inclus pour chaque dans le palier concerné. Si 2 patients ou moins présentent une toxicité limitante, un taux de toxicité limitante <33% sera garanti (pour un intervalle de confiance de 80%).</p> <p>Les données seront présentées sous forme de :</p>																				

	<ol style="list-style-type: none">1. pourcentages pour les variables qualitatives,2. moyenne et écart type ou médiane et extrêmes pour les variables quantitatives,3. courbes de survie estimées par la méthode de Kaplan Meier. La date d'origine sera la date d'inclusion dans l'essai. <p>Les résultats seront présentés avec leur intervalle de confiance à 95%.</p> <p>Les variables qualitatives seront comparées par le test du χ^2 ou le test exact de Fisher, les variables quantitatives par le test non paramétrique de Mann & Whitney, et les données de survie par le test du logrank. Tous les tests seront bilatéraux au seuil 5 %. Les données seront analysées avec le logiciel R version 2.1.0 ou supérieure.</p>
--	---

Calendrier des Examens

	Screening ^a	Cycle 1					Cycle 2 et suivants ^b					Fin d'étude ^c
Jour	(-14 to 0)	1	7	15	21	28	1	7	15	21	28	
Visite	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Finale
Consentement Eclairé	X											
Données démographiques et cliniques	X											
Traitements précédents/ concomitants	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Critères d'inclusion/exclusion	X											
Poids/taille/surface corporelle	X	X					X					X
Constantes vitales ^e	X	X	X	X	X	X	X		X			X
Examen clinique ^f	X	X					X					X
ECOG performance status ^g	X	X					X					X
ECG 12 dériviés ^h	X		X		X			X		X		
Numération+ formule leucocytaire ⁱ	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Bilan Biochimique ^j	X	X	X	X	X	X	X		X		X	X
Coagulation (TP/INR)	X	X										
Bandelette urinaire	X											
β-HCG sériques	X											
Evaluation des effets indésirables		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Dispensation Ara-C		X					X					
Dispensation vorinostat		X					X					
Compte des gélules de vorinostat ^l						X					X	X
Pharmacocinétique ^m	X		X		X							
Prélèvements sanguins pour les études biologiques ⁿ	X		X		X							
Evaluation médullaire ^o	X					X					X	X

- a Tous les éléments du bilan d'éligibilité doivent être récupérés dans les 14 jours précédents le début du traitement. Tout examen anormal (sauf le myélogramme) doit être répété dans les 48h précédant le début du traitement afin de déterminer la valeur de départ.
- b Les patients peuvent recevoir des cycles de traitement additionnels à partir du 28^{ème} jour du cycle précédent. Un cycle est défini par l'administration de l'aracytine et du vorinostat selon le schéma du protocole. Durant les cycles additionnels, les visites seront numérotées de manière successive.
- c Cette visite doit être réalisée dans les 30 jours suivant la sortie d'étude.
- e Les constantes vitales comprennent la température, le pouls, la tension artérielle et la fréquence respiratoire.
- f Un examen clinique complet doit être réalisé dans les 48h précédant le début du traitement. Un examen clinique sera également réalisé avant chaque cycle en se focalisant sur l'évaluation de l'activité clinique et des effets secondaires.
- g Voir Appendice 7.1. L'évaluation de l'ECOG doit être réalisée dans les 48H avant le début du traitement et avant chaque cycle.
- h Dans le bras concomitant les ECG devront être réalisés à la visite de début de traitement et à J7 des cycles 1 et 2. Pour le bras séquentiel, les ECG devront être réalisés au début de traitement et à J21 des cycles 1 et 2.
- i Une numération formule sanguine avec plaquettes sera réalisée chaque semaine durant les 2 premiers cycles puis à J1 des cycles suivants. Un prélèvement réalisé à J28 n'a pas à être renouvelé avant de débiter le cycle suivant si moins de 72h séparent ce prélèvement du J1 du cycle suivant.
- j Un bilan biochimique complet devra être réalisé dans les 48h précédant le début du traitement puis une fois par semaine pour les 2 premiers cycles. Ce bilan sera à réaliser tous les 15j pour les cycles suivants. Un prélèvement réalisé à J28 n'a pas à être renouvelé avant de débiter le cycle suivant si moins de 72h séparent ce prélèvement du J1 du cycle suivant. Le bilan complet comprend : sodium, potassium, chlorures, bicarbonates, Bilirubine libre et conjuguée, urée, créatinine, magnésium, calcium, phosphore, glycémie, protéines totales, albumine, TGO, TGP, acide urique, acide lactique, phosphatases alcalines, Gamma Glutamyl Transferase.
- k Les femmes en âge de procréer doivent avoir un test de grossesse sanguin (β-hCG) dans les 72H précédant le début du traitement.
- l Le compte des gélules de vorinostat doit être réalisé à la fin de chaque cycle.
- m Le dosage sérique du vorinostat doit être réalisé avant le début de l'étude et après prise du vorinostat par le patient. Dans le bras concomitant, le dosage sera réalisé au début du traitement et à J7 du cycle 1. Pour le bras séquentiel, le dosage sera réalisé au début du traitement et à J21 du cycle 1. Les dosages réalisés en cours de traitement doivent être réalisés 6 à 8h après la prise de vorinostat du matin.
- n Les échantillons de sang périphérique pour les études biologiques associées doivent être réalisés avant le début de l'étude et après prise du vorinostat par le patient. Dans le bras concomitant, le dosage sera réalisé au début du traitement et à J7 du cycle 1. Pour le bras séquentiel, le dosage sera réalisé au début du traitement et à J21 du cycle 1. Les dosages réalisés en cours de traitement doivent être réalisés 6 à 8h après la prise de vorinostat du matin.
- o Une évaluation médullaire sera réalisée avant le début du traitement. Durant les cycles suivants, un myélogramme sera à réaliser à J28 du cycle 2 puis à J28 de chaque cycle (si indiqué pour l'évaluation de la réponse) ainsi qu'à la fin de l'étude. L'évaluation médullaire réalisée avant le traitement comprendra une étude morphologique, cytogénétique et un prélèvement pour les études biologiques associées.