



Essai de phase II évaluant la toxicité et l'efficacité du Lenalidomide combiné à des doses croissantes de chimiothérapie chez les patients présentant un syndrome myélodysplasique de risque intermédiaire 2 ou élevé ou une leucémie aigue myéloblastique, avec une délétion 5q31.

Etude de phase II, ouverte et multicentrique

Numéro EudraCT 2008-006032-36

**RESUME**

<p><b>Promoteur:</b> GFM Groupe Francophone des Myélodysplasies Service d'Hématologie Clinique Hôpital Avicenne/ Université Paris 13 125 rue de Stalingrad 93009 Bobigny France</p>	<p><b>Coordinateur</b> Lionel Adès</p> <p><b>Investigateurs Principaux</b> Pierre Fenaux Lionel Adès</p> <p>Hématologie Clinique AP-HP, Hôpital Avicenne Université Paris 13 125 rue de Stalingrad 93009 Bobigny, FR</p> <p>Telephone: +33148957051 Fax : +33148957058</p>
<p><b>Comité de rédaction: Lionel Adès, Pierre Fenaux.</b></p>	

Rôle dans l'essai	Noms	Adresses
<b>Coordinateur:</b>  <b>Investigateurs Principaux:</b>	Lionel Ades  Pierre Fenaux, Lionel Adès	Hématologie Clinique AP-HP, Hôpital Avicenne Université Paris 13 125 rue de Stalingrad, 93009 Bobigny, FR Phone (0) 331 48 95 70 55 Fax: (0) 331 48 95 70 58 Email : <a href="mailto:lionel.ades@avc.aphp.fr">lionel.ades@avc.aphp.fr</a> Email : <a href="mailto:pierre.fenaux@avc.aphp.fr">pierre.fenaux@avc.aphp.fr</a>
<b>ARC coordonnateur</b>		Hématologie Clinique AP-HP, Hôpital Avicenne Université Paris 13 125 rue de Stalingrad, 93009 Bobigny, FR Phone Fax : Email :
<b>Analyses statistique</b>	Vincent Levy	AP-HP, Hôpital Avicenne Université Paris 13 125 rue de Stalingrad, 93009 Bobigny, FR Phone (0) 331 48 95 70 55 Fax: (0) 331 48 95 70 58 Email : <a href="mailto:Vincent.levy@avc.aphp.fr">Vincent.levy@avc.aphp.fr</a>
<b>Coordinatrice GFM</b>	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: <a href="mailto:fatiha.chermat@avc.aphp.fr">fatiha.chermat@avc.aphp.fr</a>

<b>Titre</b>	Essai de phase II évaluant la toxicité et l'efficacité du Lenalidomide combiné à des doses croissantes de chimiothérapie chez les patients présentant un syndrome myélodysplasique de risque intermédiaire 2 ou élevé ou une leucémie aigue myéloblastique, avec une délétion 5q31.
<b>Promoteur</b>	<b>GRUPE FRANCOPHONE DES MYELOYDYSPLASIES (GFM)</b>
<b>Coordinateur</b>	Lionel Adès, Hôpital Avicenne (AP-HP) - Service d'Hématologie 125 rue de Stalingrad 93009 Bobigny
<b>Investigateurs</b>	Lionel Adès, MD Claude Gardin, MD Pierre Fenaux, MD, PhD François Dreyfus, MD, PhD Et d'autres investigateurs cliniques du GFM (voir la liste des centres)
<b>Contacts</b>	Lionel Adès, Hôpital Avicenne (AP-HP)/ Paris 13 University - Service d'Hématologie 125 rue de Stalingrad 93009 Bobigny <a href="mailto:Lionel.ades@avc.aphp.fr">Lionel.ades@avc.aphp.fr</a> tel 33 (0)1 48 95 70 55 / 7051
<b>Produit</b>	Lenalidomide
<b>Essai</b>	Essai de phase II multicentrique
<b>Traitement</b>	<p>Les patients recevront du Lenalidomide associé à une chimiothérapie de type Daunorubicine et Aracytine (A dose croissante, selon 3 paliers de doses) en induction, suivi de 6 consolidations par Lenalidomide associées à une chimiothérapie par Daunorubicine et Aracytine (AraC) et enfin un traitement d'entretien par Lenalidomide.</p> <p>Les 31 premiers patients recevront une chimiothérapie comportant la Daunorubicine (45 mg/m<sup>2</sup>/jour x 3 jours) et l'aracytine (200 mg/m<sup>2</sup>/jour durant 7 jours).</p> <p>Le passage au palier de dose supérieure (Daunorubine 60 mg/m<sup>2</sup>/j x3j et AraC 200mg/m<sup>2</sup>d x7j) ou au palier de dose inférieure (Daunorubine 30 mg/m<sup>2</sup>/j x3j et AraC 200mg/m<sup>2</sup>d x7j) sera décidé après inclusion des 31 premiers patients, après que la toxicité et l'efficacité aient été revues par un comité d'expert indépendant. En pratique, la durée d'aplasie attendue pour une chimiothérapie d'induction de type Daunorubicine (45 mg/m<sup>2</sup>/jour x 3 jours) + AraC (200</p>

mg/m<sup>2</sup>/jour Durant 7 jours) étant de 27 jours (Gardin et al. Blood 2007), la dose toxique limitante est définie comme étant celle qui entraînerait une aplasie de plus de 40 jours chez au moins 3 patients sur 10 ou entraînerait l'apparition de toxicités extra-hématologiques de grade III-IV inattendues. L'efficacité du traitement est définie comme un taux de rémission complète supérieur ou égal à 50%.

#### **Traitement d' induction**

1. Le Lenalidomide sera donné à la posologie de 10 mg/jour par voie orale durant 3 semaines. Aucune adaptation de dose n'est à réaliser en cas de cytopénies. En revanche, des adaptations de dose sont prévues dans l'essai en cas d'insuffisance rénale (voir annexes).
2. La Daunorubicine sera administrée à la posologie de 30, 45 ou 60 mg/m<sup>2</sup> /j durant 3 jours par voie intraveineuse rapide. L'AraC (200mg/m<sup>2</sup>/d pendant 7 jours) sera administrée par voie veineuse continue sur 24 heures. Le G-CSF (lenograstim, 263 ug/d) est à débiter à partir du J9, jusqu'à correction de la neutropénie (maximum 30 jours).
3. L'évaluation médullaire sera réalisée après la sortie d'aplasie, au plus tard à J40 en cas de cytopénies persistantes.

Les patients en RC, RCi ou RCm recevront le traitement de consolidation.

Une fois que le comité indépendant de surveillance aura revu les 31 premiers CRF, la seconde cohorte de 33 patients sera ouverte au palier de dose décidé par ce même comité.

#### **Traitement de consolidation**

6 cures mensuelles de :

1. Daunorubicine (à la même dose que lors de l'induction) pendant 1 jour et AraC 60 mg/m<sup>2</sup>/12h SC pendant 5 jours.
2. Lenalidomide 10 mg/ j pendant les 2 premières semaines de chaque cure.

Les patients éligibles pour une allogreffe pourront être allogreffés si la RC, RCi ou m RC est obtenue.

#### **Traitement de maintenance**

1. Lenalidomide 10 mg/j , 2 semaines par mois (des adaptations de dose en

	<p>cas de cytopénies sont prévues en annexe.)</p> <p>2. Chez les patients toujours en réponse à 52 semaines, le traitement sera poursuivi jusqu'à rechûte ou décès du patient.</p>
<b>Objectif primaire:</b>	<p>L'objectif primaire est d'évaluer le taux de réponse (CR, mCR selon les critères IWG de LAM pour les LAM (&gt; 20 % de blastes médullaires) et selon les critères IWG 2006 pour les SMD (&lt;20 % de blastes médullaires).</p> <p><b>Selon les critères IWG 2006 pour les syndromes myélodysplasiques :</b></p> <p><u>La Rémission complète est définie comme suit :</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• blastes médullaires ≤5% avec une maturation normale. (La présence de signes de dysplasie doit être signalée si elle persiste).</li><li>• Hémogramme :<ul style="list-style-type: none"><li>○ hémoglobine ≥11g/dl,</li><li>○ plaquettes ≥100 000/mm<sup>3</sup>,</li><li>○ polynucléaires neutrophiles ≥1000/mm<sup>3</sup>,</li><li>○ absence de blaste circulant.</li></ul></li></ul> <p><u>Et la Rémission médullaire est définie comme suit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Blastes médullaires ≤5% et diminution de plus de 50% par rapport au bilan initial., <i>mais avec persistance de cytopénies</i></li><li>• En cas d'amélioration des cytopénies (ne répondant pas aux critères de RC ou RP), celle ci sera notée, en plus.</li></ul> <p>Selon les critères 2003 pour les LAM :</p> <p><u>La Rémission complète est définie comme suit :</u></p> <p>Moins de 5% de blastes médullaires, sans coprs d'Auers.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>○ plaquettes ≥100 000/mm<sup>3</sup>,</li><li>○ polynucléaires neutrophiles ≥1000/mm<sup>3</sup>,</li><li>○ Absence de blaste circulant.</li></ul> <p><u>La Rémission complète avec récupération incomplète (RCi) est définie comme suit :</u></p> <p>Moins de 5% de blastes médullaires, sans coprs d'Auers.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>○ plaquettes &lt;100 000/mm<sup>3</sup>,</li><li>○ polynucléaires neutrophiles &lt;1000/mm<sup>3</sup>,</li><li>○ Absence de blaste circulant.</li></ul>

<b>Objectifs secondaires</b>	Evaluer la durée de la réponse, le taux de progression en LAM pour les MDS, la survie globale et enfin la toxicité de la combinaison chimiothérapie + Lenalidomide.
<b>Durée de l'étude</b>	3 ans
<b>Nombre de patients</b>	64 patients
<b>Critères d'inclusion</b>	<p>1. Age <math>\geq</math> 18 ans</p> <p>2. Signature du consentement éclairé.</p> <p>3. Adhésion au programme de suivi de l'étude.</p> <p>4. Absence de contre-indication aux anthracyclines.</p> <p>5. Diagnostic confirmé de SMD (ou LMMC avec GB <math>&lt;</math> 13,000/mm<sup>3</sup>) avec un score IPSS intermédiaire-2 ou élevé, ou LAM. Caryotype présentant de délétion 5q(31).</p> <p><b>6. <u>Les femmes en âge de procréer doivent:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Comprendre que le risque tératogène est attendu</li> </ul> <p>Accepter une contraception efficace sans interruption 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 âge 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 âge de procréer et qui pratiquent l'abstinence.</p> <p><b>7. Les hommes doivent:</b></p> <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 âge 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)</p>

	<p>et jusqu'à une semaine après la fin définitive du traitement</p> <p><b>8. Tous les sujets doivent</b></p> <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 le traitement inutilisé à l'investigateur.</p>
<p><b>Critères d'exclusion</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. - Femme enceinte ou allaitante.</li> <li>2. Contre indication à une chimiothérapie par Anthracyclines.</li> <li>3. LMMC Proliférative (GB <math>\geq</math> 13,000/mL).</li> <li>4. Antécédent de réaction allergique de grade <math>\geq</math> 2 (NCI CTCAE (v 3.0)) au thalidomide.</li> <li>5. Antécédent de Rash sévère au thalidomide.</li> <li>6. Antécédent de cancer autre que le SMD (en dehors des carcinomes in situ//basal du sein et de l'ovaire) à moins que le patient ait plus de 3 ans de rémission complète.</li> <li>7. Pas d'utilisation d'agent cytotoxique ou de produit à l'essai pour le traitement du SMD dans les 28 jours précédents d'inclusion.</li> <li>8. Moins de 6 mois après une allogreffe de moelle.</li> <li>9. Moins de 3 mois après une autogreffe de moelle/cellules souches périphérique.</li> <li>10. Utilisation d'EPO recombinante dans les 28 jours précédents l'inclusion.</li> <li>11. Séropositivité connue pour le HIV.</li> <li>12. Toute contre-indication médicale ou psychiatrique qui empêcherait le patient de comprendre et signer le consentement informé.</li> <li>13. Clearance de la Créatinine <math>&lt;</math> 50 ml/min</li> <li>14. AST/SGOT ou ALT/SGPT <math>&gt;</math> 3.0 x normale</li> <li>15. bilirubine <math>&gt;</math> 1.5 mg/dL. (sauf hyper bilirubinémie liée au SMD ou à une</li> </ol>

	maladie de Gilbert). 16. neuropathie $\geq$ grade-2
<b>Statistique</b>	La réponse sera évaluée après le traitement d'induction et après 3 et 6 cycles de consolidations selon les critères IWG 2006.
<b>Suivi</b>	Au moins 12 mois après la dernière administration du produit à l'étude.