



Groupe
Francophone des
Myélodysplasies

RESUME

ÉTUDE DE PHASE I-II DE L'ASSOCIATION DEFERASIROX VITAMINE D ET D'AZACITIDINE DANS LE TRAITEMENT DES SYNDROMES MYELODYSPLASIQUES DE HAUT RISQUE (IPSS INT-2 et ÉLEVÉ)

Etude de phase I-II, ouverte et multicentrique

Numéro EudraCT : 2011-005623-41

<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>Investigateurs Coordinateurs</p> <p>Partie Médicale</p> <p>Olivier HERMINE, MD Pierre Fenaux, MD Felipe SUAREZ, MD</p> <p>Partie biologique</p> <p>Céline CALLENS, MD Séverine COULON, MD Etienne PAUBELLE, MD Ivan MOURA, MD</p>
--	--

Rôle dans l'essai	Noms	Adresses
Coordinateurs	Olivier HERMINE	Service d'Hématologie Adulte Hôpital Necker 149, rue de Sèvres 75743 PARIS Cedex 15 Phone : (0) 331 44 49 52 83 Email : hermine@nck.aphp.fr
	Pierre FENAUX	Hématologie Clinique AP-HP, Hôpital Avicenne Université Paris 13 125 rue de Stalingrad, 93009 Bobigny, FR Phone : (0) 331 48 95 70 50 / 70 55 Fax: (0) 331 48 95 70 58 Email : pierre.fenaux@avc.aphp.fr
Etudes biologiques	Olivier HERMINE	Service d'Hématologie Adulte Hôpital Necker 149, rue de Sèvres 75743 PARIS Cedex 15 Phone : (0) 331 44 49 52 83 Email : hermine@nck.aphp.fr
Analyse statistique	Sylvie Chevret	DBIM, Hôpital Saint Louis, 1 Av. Claude Vellefaux 75010 Paris Phone : 01 42 49 97 42 Fax : 01 42 49 97 45 Email : sylvie.chevret@paris7.jussieu.fr
Data manager GFM	Fatiha Chermat	Service d'Hématologie Hôpital Avicenne/ Université Paris 13 125 route de Stalingrad 93009 Bobigny Phone: 01 48 95 58 90 Fax: 01 48 95 75 62 E-mail: fatiha.chermat@avc.aphp.fr

TITRE	Étude de phase I-II de l'association Deferasirox Vitamine D et d'Azacitidine dans le traitement des syndromes myélodysplasiques de haut risque (IPSS int-2 et élevé)
PROMOTEUR	GROUPE FRANCOPHONE DES MYELOYDYSPLASIES (GFM)
CONTACTS	<p>Olivier HERMINE Felipe Suarez Service d'Hématologie Adulte Hôpital Necker 149, rue de Sèvres 75743 PARIS Cedex 15 Phone : (0) 331 44 49 52 83 Email : hermine@nck.aphp.fr Email felipe.suarez@nck.aphp.fr</p> <p>Pierre Fenaux Hôpital Avicenne (AP-HP)/ Université Paris 13 - Service d'Hématologie 125 rue de Stalingrad 93009 Bobigny tel 33 (0)1 48 95 70 50 / 7055 Email : pierre.fenaux@avc.aphp.fr</p>
INVESTIGATEURS	<p>Olivier HERMINE, MD Felipe Suarez, MD Pierre Fenaux, MD François Dreyfus, MD Norbert VEY, MD</p> <p>Et d'autres investigateurs cliniques du GFM à déclarer pour la phase II</p>
PRODUITS	Deferasirox (Exjade®), Cholecalciferol (Uvedose®) et Azacitidine (Vidaza®)
ESSAI	Essai de phase I-II multicentrique
INDICATION	Syndromes myélodysplasiques (SMD) de risque intermédiaire-2 ou élevé
OBJECTIF PRINCIPAL	<p>Pour la phase I Déterminer la tolérance de l'association Deferasirox –Vitamine D – Azacitidine dans le traitement des SMD de haut risque.</p> <p>Pour la phase II : Évaluer le taux de réponse (RC, RP, RC médullaire selon les critères IWG 2006)</p>

<p>OBJECTIFS SECONDAIRES</p>	<p>Concernant la partie clinique ; déterminer:</p> <ul style="list-style-type: none"> - la durée de réponse - la survie globale - le profil de tolérance <p>Concernant les études biologiques:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bilan pré-thérapeutique incidence de la carence en vitamine D et de la surcharge en dans les SMD - Surveillance de la tolérance de l'association : bilan martial, dosage de la vitamine D, évaluation de la fonction rénale, bilan phospho-calcique. - Correction des cytopénies, modifications de la formule sanguine (augmentation des monocytes circulants, blastose) - Etablissement de tests pré-thérapeutiques ayant pour but de prédire la réponse clinique. - Compréhension des mécanismes mis en jeu (efficacité / éventuelles résistances / mécanismes d'échappement thérapeutique).
<p>DURÉE DE L'ÉTUDE</p>	<p>La durée des inclusions est prévue sur 2 ans. La durée totale de l'étude est d'environ 3 ans</p>
<p>NOMBRE DE PATIENTS</p>	<p>50 patients</p>
<p>CRITÈRES D'INCLUSION</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Syndrome Myélodysplasique incluant les catégories suivantes de la classification OMS : anémies réfractaires avec excès de blastes (AREB), Leucémie Myélo-Monocytaire Chronique (LMMC) non proliférante (avec leucocytes < 13 G/L mais > 10% blastes médullaires), AREB-T de l'ancienne classification du FAB (< 30% de blastes). 2. score IPSS $\geq 1,5$ (catégories de risque intermédiaire-2 et haut-risque), 3. Age ≥ 18 ans 4. Performance status ≤ 2 selon l'échelle ECOG (cf annexe 4), 5. Fonction hépatique normale définie par une bilirubine totale et des transaminases inférieures à 1,5 fois la limite supérieure de la normale, 6. Fonction rénale normale définie par une créatinine inférieure à 1,2 fois la limite supérieure de la normale, une clairance de la créatinine < 60ml/mn et des taux d'électrolytes normaux (potassium > 4,0 mEq/L et magnésium > 75 mEq/L), 7. Patients non éligibles pour une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques, 8. Adhésion au programme de suivi de l'étude. 9. Les femmes en age de procréer doivent: <p>Accepter une contraception efficace sans interruption durant toute la durée de l'étude et jusqu'à 3 mois après la fin du traitement.</p>

	<p>10 Les hommes doivent:</p> <p>Accepter de ne pas concevoir pendant le traitement et d'utiliser une contraception efficace durant la période de traitement (y compris pendant les périodes de réduction de doses ou d'arrêt temporaire) et jusqu'à 3 mois après la fin définitive du traitement si leur partenaire est en âge de procréer.</p> <p>Accepter de se renseigner sur les procédures de conservation du sperme.</p>
<p>CRITÈRES D'EXCLUSION</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Infection sévère ou toute autre affection sévère non contrôlée, 2. Intervalle de moins de 30 jours suivant un traitement par facteurs de croissance (EPO, G-CSF) ou par agents non cytotoxiques (incluant les chimiothérapies orales faibles dose). En cas de traitement antérieur par cytotoxiques ou agents déméthylants, un intervalle de 3 mois est requis, 3. Cancer actif ou antécédents de cancer dans l'année précédant l'entrée dans l'essai autre qu'un carcinome baso-cellulaire cutané ou un épithélioma in situ du col utérin, ou du sein. 4. Antécédents de lithiase urinaire calcique, 5. Hyperparathyroïdie primitive non contrôlée, 6. Hypercalcémie et/ou hypophosphorémie, hypervitaminose D 7. Patient déjà inclus dans un autre essai thérapeutique avec une molécule expérimentale, 8. Infection par le VIH ou hépatite B ou C active 9. Femme enceinte, susceptible de l'être ou en cours d'allaitement, 10. Toute contre-indication médicale ou psychiatrique qui empêcherait le patient de comprendre et signer le consentement informé. 11. Patients avec une ferritine <500ng/ml 12. Patient éligible à une allogreffe
<p>CRITERE(S) D'EVALUATION PRINCIPAL</p>	<p>Pour la phase I : Toxicité évaluée selon les critères NCI-CTCAE V3.0. Tous les patients ayant reçu au moins un cycle seront jugés évaluable pour la réponse.</p> <p>Pour la phase II : réponse selon les critères IWG 2006.</p>
<p>SCHEMA THERAPEUTIQUE</p>	<p>Deferasirox Exjade:</p> <p>La posologie du Deferasirox dépendra de la ferritinémie du patient. Une escalade de dose du Deferasirox est prévue pendant la phase I, avec 5 patients par palier de dose. Par la suite, la phase II sera poursuivie à la dose maximale tolérée de Deferasirox,</p> <p>La posologie initiale sera adaptée à la ferritinémie (5 mg/kg/j si ferritine >500ng/ml et < 1000ng/ml), 10 mg/kg/j si ferritine ≥1000ng/ml).</p>

Pour les patients présentant une ferritine entre 500 et 1000ng/ml (le 1^{er} palier de dose comportera 5 mg/kg/j de Deferasirox. Le 2^{ème} palier de dose comportera 10 mg/kg/j. Le 3^{ème} palier de dose comportera 15 mg/kg/j.

Pour les patients présentant une ferritine \geq 1000ng/ml le 1^{er} palier de dose comportera 10 mg/kg/j. Le 2^{ème} palier de dose comportera 15 mg/kg/j. Le 3^{ème} palier de dose comportera 20 mg/kg/j.

Groupe 1 : Ferritine 500 à1000ng /ml:

- palier 1 : 5 mg/kg/j
- palier 2 : 10mg/kg/j
- palier 3 : 15 mg/kg/j

Groupe 2 : Ferritine > 1000ng /ml:

- palier 1 : 10 mg/kg/j
- palier 2 : 15mg/kg/j
- palier 3 : 20 mg/kg/j

5 patients par palier de dose. En l'absence de toxicité (grade $\frac{3}{4}$ extrahématologique) notée chez les 5 premiers patients, 5 patients supplémentaires seront inclus dans le palier n°2 (Exjade 10 mg/kg/j si ferritine >500ng/ml et < 1000ng/ml) et 15 mg/kg/j si ferritine \geq 1000 ng/ml) puis 5 dans le palier n°3 (Exjade 15 mg/kg/j si ferritine >500ng/ml et < 1000ng/ml)et 20 mg/kg/j si ferritine \geq 1000 ng/ml).

Le Deferasirox sera administré en une prise orale le matin à jeun, 30 minutes avant le repas, tous les jours pendant toute la durée de l'étude

Arrêt du traitement par Deferasirox si la ferritinémie < 100 ng/ml, repris si la ferritinémie augmente à 200 ng/ml

Uvedose :

1 ampoule de 100.000 UI per os, toutes les semaines pendant toute la durée de l'étude. La posologie sera adaptée aux paramètres du bilan phosphocalcique, et du dosage de la vitamine D3 plasmatique.

Azacitidine:

- 75 mg/m²/jour sous-cutané de J1 à J7 de chaque cycle (cycles de 28 jours)

Pour la phase I et la phase II, le deferasirox sera toujours associé à la vitamine D (Uvedose) et à l' Azacitidine.

Les patients recevront 6 cycles de traitement sauf si une progression ou une transformation de la maladie survenait, en cas de toxicité non acceptable ou de refus du patient de poursuivre l'étude.

A l'issue du 3^{ème} et du 6^{ème} cycle, un bilan d'évaluation de l'efficacité sera effectué. Toutefois, le traitement ne sera pas modifié après 3 cycles, sauf progression franche

	<p>vers une LAM proliférative. Après 6 cycles, les patients présentant une réponse (RC, RP, RC médullaire ou HI) pourront poursuivre par des cycles d'azacitidine en association au deferasirox vitamine D (à la même dose que les cycles précédents, selon leur bras de traitement) jusqu'à progression.</p>
<p>ANALYSE STATISTIQUE</p>	<p>Nombre de sujets nécessaires</p> <p>En se basant sur un nombre maximum attendu de sujets non évaluables ou perdus de vue de l'ordre de 10%, il est prévu d'inclure un minimum de 50 patients</p> <p>Analyses statistiques</p> <p>Le but essentiel de cette phase I-II est de déterminer si l'association deferasirox vitamine D et d'azacitidine est tolérable et si elle paraît supérieure à l'Azacitidine seule dans le traitement des SMD de haut risque, et pourrait donc être secondairement comparée à l'Azacitidine seule dans un large essai de phase III.</p> <p>Pour la tolérance 5 patients seront inclus à chaque palier de doses. En cas de toxicité extra hématologique de grade $\frac{3}{4}$, ou hématologique de grade 4, 5 patients supplémentaires seront traités à cette dose. En absence de toxicité, les 5 patients suivants seront traités à la dose supérieure. A la dose maximale tolérée ou définie dans le protocole (15mg/kg ou 20mg/kg selon le taux de ferritine $>500\text{ng/ml}$ et $<1000\text{ng/ml}$ ou $> 1000\text{ng/ml}$, 10 patients supplémentaires seront traités à cette dose dans les deux groupes, soit $15 \times 2 = 30$ patients analysables pour l'efficacité.</p> <p>Pour la réponse : si dans l'absolu, compte tenu des résultats de l'essai AZA 001, seul un critère de survie peut permettre de répondre à cette question, il paraît indispensable d'essayer de définir un critère d'évaluation plus précoce, que nous avons choisi comme étant le taux de RC+RP. Ce taux était de 30% dans l'essai AZA 001, soit $R1=0,30$.</p> <p>Le schéma retenu ici est celui de Simon (1989) qui a fixé les risques d'erreur de type I à 5% et de type II à 20% (soit une puissance de 80%) pour détecter un taux de réponse minimal $R1=0,45$ contre un taux de réponse de référence $R0=0,30$ (supposé sans intérêt clinique). Selon le schéma de Simon, il faut inclure 30 patients pour la première étape ($n1=30$) correspondant à un total de 50 patients évaluables compte tenu des 20 patients traités aux paliers qui ne seront pas retenus. Si moins de 9 réponses sont observées sur ces 30 patients, on peut conclure à un taux de réponse statistiquement inférieur à $R0=0,30$. Si 14 réponses au moins sont observées ($R1 > 0,45$), on peut conclure que l'association paraît très prometteuse et pourrait être comparée à l'Azacitidine seule, traitement de référence, dans un essai de phase III si l'analyse de tolérance est positive (absence de grade $\frac{3}{4}$ non hématologique ou grade 4 hématologique). En cas de réponse comprise entre 9 et 14, si l'analyse de tolérance le permet, une extension du protocole sera discutée (dans laquelle on poursuivrait les inclusions jusqu'à un total de $n=81$ sujets. Si on observe plus de $r=30$ réponses, on déclare alors l'association « efficace »).</p>
<p>DURÉE DE TRAITEMENT</p>	<p>La durée du traitement sera de 6 cycles, le traitement pouvant être poursuivi au-delà en cas de réponse.</p>

DESCRIPTION DES MEDICAMENTS EXPERIMENTAUX

Nom du médicament (DCI)	Nom de la Spécialité ⁽¹⁾	Voie d'administration	Posologie par administration
Deferasirox	Exjade®	Per os	Ferritine 500 à1000ng /ml: - palier 1 : 5 mg/kg/j - palier 2 : 10mg/kg/j - palier 3 : 15 mg/kg/j Ferritine > 1000ng /ml: - palier 1 : 10 mg/kg/j - palier 2 : 15mg/kg/j - palier 3 : 20 mg/kg/j
Nom du médicament (DCI)	Nom de la Spécialité ⁽¹⁾	Voie d'administration	Posologie par administration
Cholecalciferol	Uvedose®	Per os	100 .000 UI/sem
Nom du médicament (DCI)	Nom de la Spécialité ⁽¹⁾	Voie d'administration	Posologie par administration
Azacitidine	Vidaza®	Sous-cutanée	75 mg/m ²