

GFM-Aza-Vorinostat « Etude de phase II de l'association d'acide hydroxamique suberoylanilide (vorinostat) à l'azacitidine chez les patients présentant un syndrome myélodysplasique de haut risque (IPSS int-2 et élevé) en échec d'azacitidine »



Groupe
Francophone des
Myélodysplasies

RESUME

Etude de phase II de l'association d'acide hydroxamique suberoylanilide (vorinostat) à l'azacitidine chez les patients présentant un syndrome myélodysplasique de haut risque (IPSS int 2 et élevé) en échec d'azacitidine

Étude de phase II, non randomisée, ouverte et multicentrique
Numéro EudraCT : 2012-001401-25

Promoteur:

Groupe Francophone des Myélodysplasies
Service d'Hématologie Clinique
Hôpital Avicenne/ Université Paris 13
125 rue de Stalingrad
93009 Bobigny
France

Comité de rédaction:

Thomas Prebet, MD
Norbert Vey, MD
Pierre Fenaux, MD

Financement de la recherche

MSD France
3, avenue Hoche
75114 Paris, cedex 08

GFM-Aza-Vorinostat « Etude de phase II de l'association d'acide hydroxamique suberoylanilide (vorinostat) à l'azacitidine chez les patients présentant un syndrome myélodysplasique de haut risque (IPSS int-2 et élevé) en échec d'azacitidine »

Rôle dans l'essai	Noms	Adresses
Investigateurs Coordinateurs	Dr. Thomas Prebet Pr. Norbert Vey Pr. Pierre Fenaux	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@ipc.unicancer.fr / veyn@ipc.unicancer.fr Hôpital d'Avicenne Service d'Hématologie 125 rue de Stalingrad 93009 Bobigny Tel : 01 48 95 70 50/ 70 55 Fax : 01 48 95 70 58 E-mail : pierre.fenaux@avc.aphp.fr
Etudes biologiques	Dr Yves Collette	Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille 15 boulevard Lei Roure 13009 Marseille Collettey@ipc.unicancer.fr Tél. : 04 91 22 36 67 Fax : 04 91 22 36 01
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

GFM-Aza-Vorinostat « Etude de phase II de l'association d'acide hydroxamique suberoylanilide (vorinostat) à l'azacitidine chez les patients présentant un syndrome myélodysplasique de haut risque (IPSS int-2 et élevé) en échec d'azacitidine »

Titre	Etude de phase II de l'association d'acide hydroxamique suberoylanilide (vorinostat) à l'azacitidine chez les patients présentant un syndrome myélodysplasique (SMD) de haut risque (IPSS int 2 et élevé) en échec d'azacitidine
Promoteur	Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM)
Contacts	<p>Thomas Prebet 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@ipc.unicancer.fr / veyn@ipc.unicancer.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>Thomas Prebet , MD Norbert VEY, MD Pierre Fenaux, MD François Dreyfus, MD</p> <p>Et d'autres investigateurs cliniques du GFM (voir la liste des centres)</p>
Produits	Acide hydroxamique suberoylanilide (vorinostat) et Azacitidine (Vidaza®)
Essai	Essai de phase II multicentrique
Indication	Syndromes myélodysplasiques (SMD) de risque intermédiaire-2 ou élevé
Objectif principal	Évaluer le taux de réponse (RC, RP, HI selon les critères IWG 2006) de l'association du vorinostat) à l'azacitidine chez les patients présentant un SMD de haut risque en échec d'azacitidine
Objectifs secondaires	<p>Déterminer</p> <ul style="list-style-type: none"> - taux de réponse selon les critères IWG 2000 - Profil de toxicité et de sécurité de la combinaison - Durée de réponse - Survie globale - Corrélation entre le statut mutationnel, le statut d'acétylation des protéines et le profil de méthylation avant et pendant traitement.
Durée de l'étude	La durée des inclusions est prévue sur 2 ans. La durée totale de l'étude est d'environ 3 ans
Nombre de patients	Un maximum de 48 patients

Critère d'évaluation principal	Réponse selon les critères IWG 2006.
Plan de traitement	Les patients éligibles recevront 300mg/12h de vorinostat par voie orale pour 7 jours (J3 à J9) de chaque cycle. L'AZA sera administrée SC à 75 mg/m ² /j pour 7 jours consécutifs (J1 à J7) ou à dose maximum tolérée pour les patients ayant nécessité une réduction de dose. Chaque cycle dure 28 jours. Un total de 6 cycles de traitement seront administrés et les patients avec une réponse clinique significative pourront être traités jusqu'à progression
Durée de traitement	La durée du traitement sera de 6 cycles, le traitement pouvant être poursuivi au delà en cas de réponse.

Critères d'inclusion

Les patients devront répondre à l'intégralité des critères suivants:

1. syndrome myélodysplasique (classes selon WHO et FAB) incluant: RA, RARS, RCMD, RCMD-RS RAEB , RAEB-t et CMML avec GB < 13G/l)
2. IPSS score ≥ 1.5 (IPSS intermediate-2 and high risk) au commencement de l'azacitidine,
3. Absence de réponse (CR, PR, marrow CR ou HI selon IWG 2006) après un minimum de 6 cycles d'azacitidine donné en monothérapie 75 mg/m²/d pour 7 jours par cycle. Les patients avec une réduction de dose d' azacitidine préalable sont éligibles tant que la dose totale par cycle est supérieure ou égale à 350 mg/m²/cycle (i.e. 50 mg/m²/j pour 7 jours ou 75 mg/m²/j pour 5 jours).

Système	Valeur de laboratoire
Rénal	
Serum créatinine ou clairance calculée ^a	< 2 mg/dl OU ≥ 60 mL/min pour les patients avec creatininémie > 1.5 X ULN
Hépatique	
Bilirubine totale	≤ 2.5 X ULN OU bilirubine libre \leq ULN pour les patients avec bilirubine totale ≥ 2 mg/dL.
AST (SGOT) et ALT (SGPT)	≤ 2.5 X ULN
Phosphatase Alcaline	≤ 5 X ULN
^a clairance Créatinine selon les standards institutionnels.	

4. Age ≥ 18 ans,
5. Performance status ≤ 2 selon l'échelle ECOG
6. Résultats biologiques dans les limites décrites infra :
7. Absence d'état réfractaire aux transfusions plaquettaires.
8. Patients non éligibles à l'inclusion pour une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques,
9. Adhésion au programme de suivi de l'étude.

GFM-Aza-Vorinostat « Etude de phase II de l'association d'acide hydroxamique suberoylanilide (vorinostat) à l'azacitidine chez les patients présentant un syndrome myélodysplasique de haut risque (IPSS int-2 et élevé) en échec d'azacitidine »

10. Les femmes en âge de procréer doivent:

Accepter une contraception efficace sans interruption durant toute la durée de l'étude et jusqu'à 3 mois après la fin du traitement.

11. Les hommes doivent:

- 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.
- Accepter de se renseigner sur les procédures de conservation du sperme.

Critères d'exclusion

Les patients présentant au moins un des critères suivants ne sont pas éligibles

1. Patient préalablement traités par un HDAC inhibiteur (e.g., depsipeptide or NSC-630176, MS-275, LAQ-824, PXD-101, LBH589, MGCD0103, CRA024781, etc). Les patients prenant de l'acide valproïque à visée anti tumorale ne seront pas éligibles. Les patients traités pour une autre raison par acide valproïque seront autorisés à participer à l'étude après un sevrage de 30 jours si celui-ci est envisageable.
2. Infection sévère ou toute autre affection sévère non contrôlée,
3. Dernière dose d'Azacitidine donnée à moins de J28 et à plus de 3 mois avant l'entrée dans le protocole
4. Patient inclus dans un autre protocole de traitement testant un agent investigationnel au cours des 30 jours précédents.
5. Patient porteur d'une infection HIV
6. Patient porteur d'une hépatite B ou C active.
7. Hypersensibilité connue au vorinostat ou à l'Azacitidine
8. 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.
9. Patient traité par erythropoïétine (EPO), granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) ou tout autre agent non cytotoxique dans les 30 jours avant inclusion. Traitement par agent cytotoxique dans les 3 mois précédant l'inclusion. Patient sous corticoïde systématique avec une dose supérieure ou égale à 10mg de prednisone par jour dans les 30 jours précédant l'inclusion
10. Antécédent ou signes d'atteinte du SNC par la maladie.
11. Antécédent de maladie ou de chirurgie digestive pouvant interférer avec l'absorption du vorinostat
12. Patient incapable de pouvoir absorber les capsules.
13. Femme enceinte, susceptible de l'être ou en cours d'allaitement,