

Etude de phase I/II de l'Acadésine chez des patients ayant un Syndrome Myélodysplasique de Haut Risque ou une Leucémie Aigue Myéloïde de 20 à 30% de blastes ou une Leucémie MyéloMonocytaire Chronique de type 2 en échec d'Azacitidine ou de décitabine




Groupe  
Francophone des  
Myélodysplasies

## RESUME

ETUDE DE PHASE I/II DE L'ACADESINE CHEZ DES PATIENTS AYANT UN SYNDROME MYELOUDYSPLASIQUE DE HAUT RISQUE OU UNE LEUCEMIE AIGUE MYELOIDE DE 20 A 30% DE BLASTES OU UNE LEUCEMIE MYELOMONOCYTAIRE CHRONIQUE DE TYPE 2 EN ECHEC D'AZACITIDINE OU DE DECITABINE

Etude de phase I-II, ouverte et multicentrique

Numéro EudraCT : **2012-003120-21**

<p>Promoteur: GFM Groupe Francophone des Myélodysplasies<sup>1</sup> Service d'Hématologie Clinique<sup>2</sup> Hôpital Avicenne/ Université Paris 13 125 rue de Stalingrad 93009 Bobigny France</p> <p><b>Sponsorisé par:</b> Advancell</p> 	<p><b>Investigateurs Coordinateurs</b></p> <p><b>Partie Médicale</b> Thomas Cluzeau, MD, PhD Pierre Fenaux, MD, PhD</p> <p><b>Partie biologique</b> P Auberger, PhD T Cluzeau, MD, PhD G Robert, PhD</p>
<p><b>Biostatistique</b> Sylvie Chevret, MD</p>	

<sup>1</sup> French myelodysplasia group

<sup>2</sup> Department of Clinical Hematology, Avicenne Hospital / University of Paris 13

Etude de phase I/II de l'Acadésine chez des patients ayant un Syndrome Myélodysplasique de Haut Risque ou une Leucémie Aigue Myéloïde de 20 à 30% de blastes ou une Leucémie MyéloMonocytaire Chronique de type 2 en échec d'Azacitidine ou de décitabine

Rôle dans l'essai	Name	Address
<b>Coordinateurs</b>	Dr. Thomas Cluzeau	Service d'Hématologie clinique CHU de Nice, Hôpital Archet 1, 151 route Saint Antoine de Ginestière, 06200 Nice Phone : 00 33 4 92 03 90 87 Fax: 00 33 4 92 03 58 91 Email : <a href="mailto:cluzeau.thomas@gmail.com">cluzeau.thomas@gmail.com</a>
	Pr. Pierre Fenaux	Hématologie Clinique <sup>3</sup> AP-HP, Hôpital Avicenne/Université Paris 13 125 rue de Stalingrad, 93009 Bobigny, France Phone: 33 (0)1 48 95 70 50 / 70 55 Fax: 33 (0)1 48 95 70 58 E-mail: <a href="mailto:pierre.fenaux@avc.aphp.fr">pierre.fenaux@avc.aphp.fr</a>
<b>Etudes biologiques</b>	Dr P Auberger, Dr T Cluzeau Dr G Robert	Centre Méditerranéen de Médecine Moléculaire, Batiment Archimed, 151 route saint Antoine de Ginestière, BP 23194, 06 204 Nice cedex 3 Phone : 00 33 4 89 06 43 11 Fax : 00 33 4 89 06 42 21 Email : <a href="mailto:auberger@unice.fr">auberger@unice.fr</a>
<b>Analyse statistique</b>	Sylvie Chevret	DBIM, Hôpital Saint Louis <sup>4</sup> 1, Av. Claude Vellefaux 75010 Paris, France Phone: 33 (0)1 42 49 97 42 Fax: 33 (0)1 42 49 97 45 E-mail: <a href="mailto:sylvie.chevret@paris7.jussieu.fr">sylvie.chevret@paris7.jussieu.fr</a>
<b>Data manager GFM</b>	Fatiha Chermat	Service d'Hématologie Hopital Avicenne/Université Paris 13 125 route de Stalingrad 93009 Bobigny Phone: (0) 331 48 95 58 90 Fax: (0) 331 48 95 75 62 Email: <a href="mailto:fatiha.chermat@avc.aphp.fr">fatiha.chermat@avc.aphp.fr</a>
<b>Investigational Medical Product (Acadesine) Supply</b>	Mercè de Frias, PhD	ADVANCELL – Advanced in vitro cell technologies SA Via Augusta 59, 3era planta 08006 Barcelona Phone: 0034 930 130 561 Fax: 0034 932 380 766 Email: <a href="mailto:merce.f@advancell.net">merce.f@advancell.net</a>

<sup>3</sup> Clinical Hematology, AP-HP Paris hospitals, Avicenne Hospital/University of Paris 13

<sup>4</sup> Department of Medical Biostatistics, Saint Louis Hospital

Etude de phase I/II de l'Acadésine chez des patients ayant un Syndrome Myélodysplasique de Haut Risque ou une Leucémie Aigue Myéloïde de 20 à 30% de blastes ou une Leucémie MyéloMonocytaire Chronique de type 2 en échec d'Azacitidine ou de déécitabine

## Synopsis

<b>TITRE</b>	Etude de phase I/II de Acadésine chez des patients ayant un Syndrome Myélodysplasique de Haut Risque ou une Leucémie Aigue Myéloïde de 20 à 30% de blastes ou une Leucémie MyéloMonocytaire Chronique de type 2 en échec d'Azacitidine ou de déécitabine
<b>PROMOTEUR</b>	<b>Groupe Francophone des Myelodysplasies (GFM)</b>
<b>Coordinateurs</b>	Thomas Cluzeau, MD Pierre Fenaux, MD
<b>Investigateurs</b>	Thomas Cluzeau, MD Pierre Fenaux, MD, François Dreyfus, MD, PhD Et d'autres investigateurs cliniques du GFM (voir liste des centres)
<b>Contacts</b>	Thomas Cluzeau Phone: 00 33 4 92 03 90 87 E-mail: <a href="mailto:cluzeau.thomas@gmail.com">cluzeau.thomas@gmail.com</a>  Pierre Fenaux Hôpital Avicenne (AP-HP)/ Université Paris 13 - Service d'Hématologie <sup>5</sup> 125 rue de Stalingrad 93009 Bobigny, France Phone: 33 (0)1 48 95 70 50 / 7055 E-mail: <a href="mailto:pierre.fenaux@avc.aphp.fr">pierre.fenaux@avc.aphp.fr</a>
<b>Produit</b>	ACADESINE
<b>ESSAI</b>	Essai de phase I-II multicentrique
<b>Indication</b>	Syndrome Myélodysplasique de Haut Risque ou une Leucémie Aigue Myéloïde de 20 à 30% de blastes ou une Leucémie MyéloMonocytaire Chronique de type 2 en échec d'Azacitidine ou de déécitabine
<b>Schéma thérapeutique</b>	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 2 <sup>ème</sup> , 4 <sup>ème</sup> et du 6 <sup>ème</sup> cycle, un bilan d'évaluation de l'efficacité sera effectué. Après 6 cycles, les patients présentant une réponse (RC, RP, RC médullaire ou HI) pourront poursuivre par des cycles d'acadésine (à la même dose que dans les cycles précédents, en fonction de leur cohorte) jusqu'à progression.

Etude de phase I/II de l'Acadésine chez des patients ayant un Syndrome Myélodysplasique de Haut Risque ou une Leucémie Aigue Myéloïde de 20 à 30% de blastes ou une Leucémie MyéloMonocytaire Chronique de type 2 en échec d'Azacitidine ou de décitabine

<b>Objectifs primaires</b>	<p><b>Phase I:</b> Pour déterminer la dose maximale tolérée (DMT) et toxicités dose-limitantes (DLT) des doses croissantes d'acadésine administrés en IV au J1, J3, J5, J8, J10 et J12 (cycle de 28 à 56 jours )</p> <p><b>Phase II:</b> Pour confirmer la sécurité et la toxicité hématologique chez les 18 patients additionnels</p>
<b>Objectifs secondaires</b>	<p><b>Phase I:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Déterminer les taux de réponse, telles que définies par les critères IWG 2006</li> <li>• Evaluer la durée de réponse, la progression, et la perte de l'indépendance transfusion de globules rouges chez ces patients.</li> <li>• Evaluer la durée de l'hospitalisation taux de réhospitalisation pour les toxicités non hématologiques, des saignements sévères ou neutropénie fébrile.</li> </ul> <p><b>Phase II:</b> Déterminer</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le taux de réponse tel que défini par les critères IWG 2006</li> <li>• Profil de toxicité et de sécurité</li> <li>• La durée de réponse</li> <li>• Le taux de progression en LAM</li> <li>• La survie globale</li> </ul>
<b>Durée de l'étude</b>	2 ans
<b>Nombre de patients</b>	Au départ un minimum de 9 patients sera inclus. 18 autres patients seront inclus une fois la Toxicité Dose Limitante (DLT) a été défini.
<b>Critères d'inclusion</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>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 &lt; 13 G/L mais &gt; 10% blastes médullaires), LAM selon OMS avec 20-30% de blastes médullaires (AREB-T selon la classification FAB)</li> <li>2. Traitement antérieur par l'azacitidine ou Décitabine pendant au moins 6 cycles sans réponse (RC, RPPR, RC médullaire ou Amélioration hématologique selon IWG 2006) ou de rechute après une réponse.</li> <li>3. score IPSS &gt; 1 (IPSS: Int-2 or Haut Risque);</li> <li>4. Age ≥ 18 ans;</li> <li>5. Fonction hépatique normale définie par une bilirubine totale et des transaminases inférieures à 1,5 fois la limite supérieure de la normale,</li> <li>6. Fonction rénale normale définie par une créatinine inférieure à 1,5 fois la limite supérieure de la normale et la clairance de la créatinine ≥ 50 mL/min.</li> <li>7. Patients non éligibles à l'inclusion pour une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques,</li> <li>8. Le patient doit comprendre et signer le formulaire de consentement</li> <li>9. Adhésion au programme de suivi de l'étude.</li> </ol>

Etude de phase I/II de l'Acadésine chez des patients ayant un Syndrome Myélodysplasique de Haut Risque ou une Leucémie Aigue Myéloïde de 20 à 30% de blastes ou une Leucémie MyéloMonocytaire Chronique de type 2 en échec d'Azacitidine ou de décitabine

	<p>10. ECOG entre 0-2 au moment du screening;</p> <p>11. Les femmes en âge de procréer doivent:</p> <p>Accepter une contraception efficace sans interruption tout au long de l'étude (y compris pendant les périodes de réduction de doses ou d'arrêt temporaire) et pendant 1 mois après la fin du traitement;</p> <p>12. 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 1mois après la fin définitive du traitement si leur partenaire est en âge de procréer.</p>
<p><b>Critères d'exclusion</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Infection sévère ou toute autre affection non contrôlée</li> <li>2. Maladie cardiaque significative - classe NYHA III ou IV ou ayant souffert d'un infarctus du myocarde dans les 6 derniers mois</li> <li>3. Intervalle de moins de 30 jours suivant un traitement par facteurs de croissance (EPO, G-CSF)</li> <li>4. l'utilisation de médicament expérimental dans les 30 jours ou un traitement anti-cancéreux dans les 2 semaines avant inclusion dans l'étude, à l'exception de l'hydroxyurée. Le patient doit avoir récupéré toutes les toxicités aiguës de tout traitement antérieur</li> <li>5. 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 carcinome in situ du sein</li> <li>6. Patient déjà inclus dans un autre essai thérapeutique</li> <li>7. Infection par le VIH ou hépatite B ou C active</li> <li>8. Femme enceinte, susceptible de l'être ou en cours d'allaitement</li> <li>9. Toute contre-indication médicale ou psychiatrique qui empêcherait le patient de comprendre et signer le consentement informé</li> <li>10. Patient éligible à une allogreffe</li> <li>11. Allergie connue à l'acadésine ou un de ses excipients</li> <li>12. non affiliation au régime de sécurité sociale</li> </ol>
<p><b>suivi</b></p>	<p>Les répondeurs seront traités avec acadésine jusqu'à perte de la réponse ou toxicité</p>