



Etude multicentrique de phase II évaluant l'efficacité de la
Décitabine chez des patients atteints de leucémie
myélomonocytaire chronique (LMMC).

Etude de phase II, ouverte, simple bras, multicentrique, à bénéfice individuel direct

Numéro EudraCT 2008-000470-21

RESUME

<p>Promoteur : Groupe Francophone des Myélodysplasies Service d'Hématologie Clinique Hôpital Avicenne/ Université Paris 13 125 rue de Stalingrad 93009 Bobigny France</p>	<p>Comité de rédaction: Eric Solary, Lionel Ades, François Dreyfus, Michaëla Fontenay, Sandrine Katsahian Ingrid Lafon, Pierre Fenaux.</p>
<p>Investigateurs Principaux :</p> <p>Eric Solary, MD, PhD Professor of Hematology Clinical Hematology department CHU Le Bocage BP1542, 21034 Dijon France</p> <p>Pierre Fenaux MD, PU-PH Service d'Hématologie Clinique Hôpital Avicenne/ Université Paris 13 125 rue de Stalingrad 93009 Bobigny France</p>	

Role dans l'essai	Nom	Adresses
Principal Investigator	Eric Solary	Unité Inserm 1009 Pavillon n°1 Institut Gustave Roussy 39 rue Camille Desmoulins 94805 Villejuif Portable : 06 82 14 36 89 Email : Eric.SOLARY@igr.fr
Study Manager	Marina MILIC	Service d'Hématologie Hôpital Avicenne/ Paris 13 university 125 route de Stalingrad 93009 Bobigny Tel: 01 48 95 77 08 Fax: 01 48 95 75 62 E-mail: marina.milic@avc.aphp.fr
Biological protocol	Margot Morabito / Raphaël Itzykson	Unité Inserm 1009 Pavillon n°1 Institut Gustave Roussy 39 rue Camille Desmoulins 94805 Villejuif Tel: 01 42 11 42 33; Fax: 01 42 81 52 40 Mail : itzykson@gmail.com
Statistical analysis	Sandrine Katsahian	Département de Biostatistiques Hôpital Saint-Louis 1, Avenue Claude Vellefaux 75475 Paris sandrine.katsahian@paris7.jussieu.fr
data managerGFM	Fatiha Chermat	Service d'Hématologie Hopital Avicenne/ Paris 13 university 125 route de Stalingrad 93009 Bobigny Tel: 01 48 95 58 90 Fax: 01 48 95 75 62 E-mail: fatiha.chermat@avc.aphp.fr

Titre	Etude multicentrique de phase II évaluant l'efficacité de la Décitabine chez des patients atteints de leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC).
Promoteur	Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM)
Coordinateurs	Eric Solary, MD, Inserm UMR866, Faculté de Médecine, 7 boulevard Jeanne d'Arc, 21000, Dijon, France
Investigateurs	Eric Solary, MD Ingrid Lafon, MD Pierre Fenaux, MD, PhD François Dreyfus, MD, PhD Et d'autres investigateurs cliniques du GFM
Contacts	Téléphone : 03 80 39 33 52 (Portable : 06 82 14 36 89) Fax : 03 80 39 34 34 Email : esolary@u-bourgogne.fr
Produit	Décitabine
Type de l'étude	Etude de phase II, ouverte, simple bras, multicentrique, à bénéfice individuel direct.
Traitement	Six cures de Décitabine 20 mg/m ² intraveineuse par jour pendant 5 jours tous les 28 jours par voie intraveineuse. Si le traitement est efficace, des cures supplémentaires seront proposées au patient, sans limitation de nombre, mais avec la recommandation d'administrer au moins 6 cycles après l'obtention de la meilleure réponse.
Traitements associés	Meilleurs soins de support : transfusions, facteurs de croissance, agents anti-infectieux et autres
Objectif principal	Taux de réponse hématologique à 3 et 6 cures selon les critères IWG 2006 adaptés aux formes prolifératives de la LMMC.
Objectifs secondaires	Durée de la réponse Délai de progression vers une leucémie aiguë Survie Toxicité clinique et biologique Déméthylation des séquences répétées de type LINE Caractérisation des 2 populations de monocytes des patients <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> avant et après traitement par Décitabine
Durée de l'étude	2 ans

Nombre de patients à inclure	41 patients sur une période d'une année
Critères d'inclusion	<p>Patients de 18 ans et plus</p> <p>Diagnostic de LMMC selon les critères OMS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Excès stable de monocytes circulants, $> 1 \times 10^9/L$ et représentant $> 10\%$ des globules blancs (GB) - Absence de réarrangement bcr-abl (ou de chromosome Philadelphie) - Blastes médullaires $< 20\%$ - Dysplasie d'au moins une lignée ou marqueur de clonalité ou monocytose sanguine pendant au moins 3 mois sans autre explication. <p>Avec :</p> <p>Si GB $< 12\ 000/mm^3$: IPSS élevé ou intermédiaire 2</p> <p>Si GB $>$ ou $= 12\ 000/mm^3$: au moins deux des critères de gravité suivant</p> <ul style="list-style-type: none"> - Blastes médullaires $> 5\%$ - Anomalie cytogénétique clonale autre que t(5;12) (q33; p13) - Anémie (Hb $< 100\ g/L$) - Thrombocytopénie (plaquettes $< 100 \times 10^9/L$) - Splénomégalie $> 5\ cm$ sous le rebord costal - Localisation extra-médullaire (cutanée, pleural, péricardique ou autre) <p>Non traitée ou traitée antérieurement par</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hydréa ou Etoposide par voie orale - Chimiothérapie non intensive (e.g. Aracytine faibles doses) - Chimiothérapie intensive datant de plus de 3 mois <p>Avec un Performance Status 0-2 sur l'échelle de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).</p> <p>Avec une espérance de vie d'au moins 12 semaines au début du traitement (Ceci est inhérent à ECOG 0-2, et en fait très difficile de prévoir ou de vérifier, par conséquent, nous préférons prendre cette sortie)</p> <p>Avec des fonctions normales</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hépatiques : bilirubine totale < 1.5 fois la limite supérieure des normes (LSN) (sauf hyperbilirubinémie modérée due à une hémolyse intramedullaire), alanine transaminase (ALT) and aspartate transaminase (AST) $< 3\ LSN$ - Rénales : créatininémie $< 1.5\ LSN$, clairance de la créatinine $> 30\ mL/min$

	<p>Avec le consentement éclairé du patient</p> <p>Avec un test de grossesse négatif et une contraception appropriée si relevant.</p>
<p>Critères d'exclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Les autres syndromes myéloprolifératifs / myelodysplastiques - Les transformations leucémiques de LMMC (blastes médullaires > 20%) - Les patients susceptibles d'être traités par allogreffe de cellules souches hématopoïétique avec un donneur bien identifié. - LMMC avec t(5 ;12) ou réarrangement du PDGFβR pouvant être traités par imatinib - Chimiothérapie intensive datant de moins de 3 mois. - Traitement antérieur avec un agent hypométhylant - Age < 18 ans - Grossesse ou allaitement - Performance status > 2 sur l'échelle ECOG. - Espérance de vie < 12 semaines - Affection systémique severe associée, incluant une infection bactérienne, fongique ou virale qui, selon l'investigateur, pourrait compromettre la sécurité du patient ou sa capacité à réaliser l'étude. - Refus ou retrait du consentement éclairé

<p>Etude prévue</p>	<p>3 cycles de décitabine suivis d'une évaluation intermédiaire. 3 cycles de décitabine suivis d'une évaluation finale Suivi d'au moins 6 mois après la dernière cure.</p>
<p>Etudes biologiques</p>	<p>Prélèvements de sang (30 ml sur EDTA) pour les études <i>in vitro</i> avant la première cure, après 3 cures, après 6 cures et 6 mois après la dernière cure.</p> <p>Prélèvement de moelle pour cytologie et cytogénétique avant la première cure, après 3 cures, après 6 cures et 6 mois après la dernière cure.</p> <p>Pour les patients répondeurs au-delà de 6 cures, prélèvements de sang (30 ml sur EDTA) pour les études <i>in vitro</i> tous les 3 mois.</p>
<p>Statistiques</p>	<p>Le taux de réponse sera évalué après 3 et 6 cures selon les critères IWG 2006 adaptés aux LMMC prolifératives. Les études de survie seront réalisées selon la méthode de Kaplan Meier.</p>
<p>Suivi des patients</p>	<p>Au moins 6 mois après la dernière administration de Décitabine.</p>