



Groupe  
Francophone des  
Myélodysplasies

Etude de phase II comparant le Traitement par Azacitidine (Vidaza®) ou Azacitidine (Vidaza®) et Neorecormon® (epoeitin-beta) des Syndromes Myélodysplasiques de risque faible ou int-1 selon l'index IPSS et résistants aux agents stimulant l'érythropoïèse (ESA)

Etude randomisée de phase II, ouverte et multicentrique

Numéro EudraCT 2008-004541-29

## **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> Claude Gardin</p> <p><b>Investigateur Principal:</b> Simone Boehrer</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:</b> Simone Boehrer Pierre Fenaux Claude Gardin</p>	

Rôle dans l'essai	Noms	Adresses
<b>Coordinateur:</b>  <b>Investigateur Principal:</b>	Claude Gardin  Simone Boehrer	Hématologie Clinique AP-HP, Hôpital Avicenne Université Paris 13 125 rue de Stalingrad, 93009 Bobigny, FR Phone (0) 331 48 95 70 51 Fax: (0) 331 48 95 70 58 Email : <a href="mailto:claude.gardin@avc.aphp.fr">claude.gardin@avc.aphp.fr</a> Email : <a href="mailto:simone.boehrer@avc.aphp.fr">simone.boehrer@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>Etudes biologique</b>	Claude Preudhomme	Laboratoire d'Hématologie Centre de Biologie-Pathologie CHRU de Lille, Lille, FR Email : <a href="mailto:cpreudhomme@chru-lille.fr">cpreudhomme@chru-lille.fr</a>
<b>Bio statistique</b>	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 : <a href="mailto:chevret@dbim.jussieu.fr">chevret@dbim.jussieu.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>

## Synopsis

<b>Titre</b>	Etude de phase II comparant le Traitement par Azacitidine (Vidaza®) ou Azacitidine (Vidaza®) et Neorecormon® (epoetin-beta) des Syndromes myélodysplasiques de risque faible ou int-1 selon l'index IPSS et résistants aux agents stimulant l'érythropoïèse (ESA) - GFM-Aza-Epo-2008-01
<b>Type de l'étude</b>	IST, étude randomisée de phase II, ouverte et multicentrique
<b>Promoteur</b>	<b>GROUPE FRANCOPHONE DES MYELODYSPLASIES (GFM)</b>
<b>Coordinateurs</b>	Claude Gardin, MD Simone Boehrer, MD
<b>Investigators</b>	Claude Gardin, MD Simone Boehrer, MD Pierre Fenaux, MD, PhD François Dreyfus, MD, PhD and other clinical investigators of the French MDS Group (see list of centers)
<b>Contacts</b>	Claude Gardin, MD Simone Boehrer, MD Phone (0) 331 48 95 70 51 Fax: (0) 331 48 95 70 58 Email : <a href="mailto:claude.gardin@avc.aphp.fr">claude.gardin@avc.aphp.fr</a> Email : <a href="mailto:simone.boehrer@avc.aphp.fr">simone.boehrer@avc.aphp.fr</a>
<b>Produits</b>	<b>azacitidine (Vidaza®), beta epoetin (NeoRecormon®)</b>
<b>Traitement, dosages et durée</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Bras A:</b> azacitidine 75mg/m<sup>2</sup>/j pendant 5 jours tous les 28 jours pendant 6 cures</li> <li>• <b>Bras B:</b> azacitidine 75mg/m<sup>2</sup>/j pendant 5 jours tous les 28 jours pendant 6 cures combiné des injections hebdomadaires d'époétine-beta (60000U/sem.) pendant 24 semaines</li> <li>• <i>Suivi par un traitement d'entretien comprenant 12 cures d'azacitidine chez les patients ayant répondu dans les deux bras.</i></li> <li>• <i>L'époétine beta (60000U/s) sera poursuivie chez les patients du bras B ayant répondu avec une adaptation du dosage jusqu'à la perte de la réponse érythroïde</i></li> </ul>
<b>Traitements concomitant:</b>	Traitement symptomatiques optimaux, incluant G-CSF en curatif si indiqué
<b>Objectif primaire:</b>	Taux de réponse érythroïde majeure après 6 cures, évalué selon les critères IWG 2000
<b>Objectifs secondaires:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• % d'amélioration hématologique érythroïde majeure et mineure après 4 et 6 cures évalué selon les critères IWG 2000 et 2006</li> <li>• Durée de la réponse érythroïde</li> <li>• Indépendance envers la transfusion de globules rouges à 4 et 6 mois</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Survie et délai de progression selon les critères IPSS</li> <li>• Toxicité (NCI-CTAE) Toxicity (NCI-CTAE)</li> </ul>
<b>Nombre de patients</b>	98 patients ( <b>49 patients par Bras</b> )
<b>Critères d'inclusion</b>	<p>SMD défini par</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cytopénie réfractaire avec dysplasie multi-lignée, anémie réfractaire avec ou sans sidéroblastes en couronne</li> <li>• AREB 1, ou LMMC type I, si GB &lt; 13 G /l selon la classification de l'OMS (voir appendice 1)</li> <li>• Avec un score IPSS "low" ou "int-1"</li> </ul> <p>ET</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Résistance primaire ou secondaire à l'époétine alpha/ beta (<math>\geq 60000</math> U/sem.) ou à la Darbopoétine (<math>\geq 300</math>ug/sem.), administrés pendant au moins 12 semaines</li> <li>• Nécessité de transfusions de globules rouges &gt; 4 U dans les 8 semaines précédentes</li> <li>• Age minimal de 18 ans</li> <li>• Contraception adéquate, si applicable</li> <li>• Test de grossesse négatif, si applicable</li> <li>• Consentement éclairé écrit</li> <li>• Capacité de participer à un essai clinique et d'adhérer au protocole de l'étude</li> <li>• Couverture par le régime d'assurance santé</li> </ul>
<b>Critères d'exclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SMD secondaire à une thérapie (<i>après chimiothérapie ou radiothérapie pour une précédente maladie maligne ou pour un désordre immunitaire</i>)</li> <li>• Patients avec transplantation allogénique prévue</li> <li>• Créatininémie &gt; 1,5 N ou clairance estimée de la créatine inférieure à 30ml/min</li> <li>• ALAT et ASAT &gt;2,5 N</li> <li>• Bilirubine &gt;2N, à l'exception d'une augmentation de la bilirubine non-conjuguée consécutive à la dysérythropoïèse</li> <li>• Défaillance cardiaque NYHA &gt; II</li> <li>• Allergie connue au mannitol</li> <li>• Autre tumeur, instable durant les trois dernières années, à l'exception de carcinomes utérins in situ ou carcinomes basocellulaires de la peau.</li> <li>• ECOG PS &gt; 2</li> <li>• Espérance de vie inférieure à 3 mois</li> </ul>
<b>Taille des échantillons et durée de l'essai:</b>	<p><u>Hypothèses:</u> dans le bras A, le taux attendu d'amélioration hématologique érythroïde majeur selon l'IWG 2000 sera de 40%; dans le bras B, le taux attendu d'amélioration hématologique érythroïde majeur selon l'IWG 2000 sera de 70%.</p> <p>Un total de <b>49 patients par bras</b> doit donc être recruté, avec un risque alpha de .05 et un risque beta de .20</p> <p><u>Durée de la phase d'inclusion:</u> 40 mois</p> <p><u>Durée du suivi:</u> de 6 jusqu'à 24 mois</p>
<b>Analyse statistique:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analyse en intention de traitement</li> <li>• Une analyse intermédiaire, two-sided p values</li> <li>• Comparaison des taux de réponse entre les deux bras selon le test du chi carré (ou Fisher exact).</li> <li>• Incidences cumulatives de rechute comparées par le test de Gray</li> <li>• Survies totales comparée par le test log-rank</li> <li>• Analyse descriptive (toxicité)</li> </ul>

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des maladies clonales des cellules souches hématopoïétiques se caractérisant par une hématopoïèse inefficace menant à une cytopénie sanguine et, en particulier, à une anémie. Ces maladies évoluent souvent vers la leucémie aiguë myéloïde (LAM). Les SMD sont des maladies relativement fréquentes (incidence entre 3 à 5/100 000 personnes/an) qui sont principalement diagnostiquées chez des sujets âgés (âge médian entre 65 et 70 ans). Les SMD de faible risque (avec un score IPSS « low » ou « int-1 ») se caractérisent par une apoptose accrue des progéniteurs médullaire, ce qui explique en grande partie la cytopénie. Les thérapies classiquement utilisées visent donc à réduire la cytopénie et incluent principalement l'époétine et la darbopoétine (agents stimulant l'érythropoïèse, ASE) pour le traitement de l'anémie et, dans une moindre mesure, le G-CSF pour le traitement de la neutropénie et d'autres agents en cours d'étude ayant pour but une inhibition des mécanismes conduisant à l'augmentation de l'apoptose (ceux-ci étant encore largement incompris). Le taux de réponse à l'ASE est d'environ 50 à 60 %.

Les guides de pratique clinique actuelles de l'ASH-ASCO concernant l'usage de l'ASE dans le traitement du cancer (révisées en 2007) recommandent l'utilisation de doses minimales d'époétine de 40 000 U/sem. ou de darbopoétine de 2,25 µg/kg/sem. pendant au moins 6 à 8 semaines avant de mesurer une réponse érythroïde. Des doses d'ASE de 6000 U/sem. pour l'époétine et de 300 µg/sem. pour la darbopoétine, administrées pendant au moins 12 semaines seront donc utilisées pour définir la résistance à l'ASE lors de l'inclusion dans cet essai.

L'hyperméthylation de l'ADN étant un phénomène fréquemment observé dans le décours des SMD, l'utilisation d'agents déméthylants et, en particulier, de la 5-azacitidine (Vidaza®) a été récemment introduite dans le traitement des SMD. Il n'est cependant pas démontré que le mode d'action de ces agents est uniquement déterminé par la déméthylation de l'ADN et il est également possible que leurs effets soient liés, au moins partiellement, à un effet cytotoxique, même à faibles doses. Il est important de noter que le délai avant la progression vers la LAM était significativement prolongé chez les patients traités par la 5-azacitidine en comparaison avec ceux traités par des traitements symptomatiques (18 vs 10 mois) dans l'étude CALGB. Plus récemment, les résultats d'une large étude randomisée de phase III comparant le Vidaza® aux autres thérapies dans les SMD de haut risque ont démontré un important bénéfice de survie dans le bras Vidaza® et ce, dans tous les sous-groupes cytogénétiques associés à un score IPSS « int-2 » ou « high ». L'utilisation du Vidaza® a été approuvée en 2004 par les autorités sanitaires américaines dans le traitement des patients atteints de SMD avec anémie transfusion-dépendante.

Une réponse au Vidaza® et, notamment, une réponse érythroïde, a été observée dans tous les sous-types FAB dans les études originales CALGB suggérant par là une efficacité du traitement dans la prise en charge de l'anémie à des stades moins avancés de la maladie. Dans une étude randomisée plus récente concernant le Vidaza®, un taux de réponse érythroïde majeure de 40% (51/111) a été retrouvé dans les trois bras de l'étude chez des patients atteints des sous-types FAB AREB, ARSI et AR. 70% des patients atteints au début de l'étude d'une maladie nécessitant des transfusions d'érythrocytes ont évolué vers une forme ne nécessitant plus de transfusions systématiques. Ceci confirme que le Vidaza® a un effet significatif chez ces patients, incluant ceux qui sont dépendants des transfusions ou qui ne présentent pas ou ont perdu la réponse à l'ASE en première ligne du traitement de l'anémie.

En raison de l'activité de l'azacitidine chez les patients à faible risque tels que ceux atteints de RA, nous nous attendons à observer un effet synergique de l'azacitidine et de l'époétine chez ces patients, avec une augmentation de la réponse érythroïde lors de l'utilisation des deux agents en comparaison avec l'utilisation de l'azacitidine en monothérapie. Une réponse érythroïde prolongée obtenue après utilisation simultanée de l'azacitidine et de l'époétine (comparée à l'utilisation de l'azacitidine seule), et/ou un maintien de la réponse érythroïde après un traitement de maintenance avec l'azacitidine, et/ou la possibilité de sevrer des patients de l'époétine beta tout en maintenant la réponse érythroïde constitueraient de solides arguments en faveur de l'utilisation combinée de l'azacitidine et l'époétine dans le traitement des patients anémiques qui ne répondent pas l'ASE seul, ou après une perte de la réponse à l'ASE.

Une telle étude apporte par ailleurs l'opportunité d'étudier les mécanismes de résistance à l'ASE ou de la perte de la réponse à l'ASE en raison de l'existence du bras contrôle azacitidine et du recrutement exclusif de patients connus pour être résistants (ou ayant perdu la réponse) à l'ASE. En conséquence, une étude de bio-marqueurs sera également proposée dans cet essai.

**Table 1: Calendrier de prélèvement des échantillons pour l'étude biologique et l'analyse de la réponse au traitement**

Echantillons requis après consentement éclairé	Visite de recrutement	Après cycle 4	Après cycle 6	Fin du traitement d'entretien ou progression
Cytologie médullaire	x		x	x
Cytogénétique médullaire	x		x *	x
Aspiration médullaire (5 ml) pour étude des biomarqueurs	x		x	x
Biopsie médullaire ( <b>facultatif</b> )	x		x **	x **
Analyse des biomarqueurs sur échantillon sanguin (20 ml)	x	x	x	x

\* si anormal lors de l'inclusion \*\* chez les patients répondeurs seulement