



Essai de phase II évaluant l'efficacité et de la tolérance du Lenalidomide combine à l'azacitidine chez les patients présentant un syndrome myélodysplasique de risque intermédiaire 2 ou élevé ou une leucémie aigue myéloblastique, avec une délétion 5q31.

Etude de phase II, ouverte et multicentrique

Numéro EudraCT : 2009-011160-11

RESUME

<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>Coordinateur Lionel Ades</p> <p>Investigateurs Principaux Pierre Fenaux, MD François DREYFUS, MD</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>Methodologie et Biostatistiques Sylvie Chevret, MD, and Vincent Lévy MD, DBIM, Hôpital St Louis, Paris</p>	

Rôle dans l'essai	Noms	Adresses
Coordinateur Investigateurs Principaux	Lionel Ades Pierre Fenoux, François Dreyfus	Hématologie Clinique AP-HP, Hôpital Avicenne Université Paris 13 125 rue de Stalingrad, 93009 Bobigny, FR Phone 01 48 95 70 55 Fax: 01 48 95 70 58 Email : lionel.ades@avc.aphp.fr Email : pierre.fenoux@avc.aphp.fr Email : francois.dreyfus@cch.aphp.fr
ARC coordonnateur	Fatiha Chermat	Service d'Hématologie Hôpital Avicenne/ Paris 13 University 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
Analyses 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 : chevret@dbim.jussieu.fr
Coordinatrice GFM	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: fatiha.chermat@avc.aphp.fr

Titre	Essai de phase II évaluant l'efficacité et de la tolérance du Lenalidomide combiné à l'azacitidine chez les patients présentant un syndrome myélodysplasique de risque intermédiaire 2 ou élevé ou une leucémie aigue myéloblastique, avec une délétion 5q31.
Promoteur	GROUPE FRANCOPHONE DES MYÉLODYSPLASIES (GFM)
Coordinateur	Lionel Adès, Hôpital Avicenne (AP-HP) - Service d'Hématologie 125 rue de Stalingrad 93009 Bobigny
Investigateurs	Lionel Adès, MD Claude Gardin, MD Pierre Fenaux, MD, PhD François Dreyfus, MD, PhD Et d'autres investigateurs cliniques du GFM (voir la liste des centres)
Contacts	Lionel Adès, Hopital Avicenne (AP-HP) / Paris 13 University Service d'Hématologie Clinique 125 rue de Stalingrad 93009 Bobigny Lionel.ades@avc.aphp.fr tel 33 (0)1 48 95 70 55 / 70 51
Produit	Lenalidomide (Revlimid®), azacitidine (Vidaza®)
Essai	Essai de phase II multicentrique
Traitement	Les patients recevront de l'azacytidine combiné à des doses croissantes de lenalidomide (à partir de la dose relativement faible). Pour les patients en réponse hématologique (CR, mCR selon les critères IWG de LAM pour les LAM (> 20 % de blastes médullaires) et selon les critères IWG 2006 pour les SMD (< 20 % de blastes médullaires), après le cycle 2 ou 4, il est impératif de continuer le traitement Azacytidine + Lenalidomide. Des adaptations de dose en cas de cytopénies sont prévues en annexe. Chez les patients toujours en réponse à 52 semaines, le traitement sera poursuivi jusqu'à rechute ou décès du patient.
Objectif primaire	L'objectif primaire est d'identifier la « meilleure dose possible » qui correspond à la dose où la probabilité de succès est maximale et où la toxicité reste dans des limites acceptables.
Objectifs secondaires	Evaluer la durée de la réponse, le taux de progression en LAM pour les MDS, la survie globale et enfin la toxicité de la combinaison Azacytidine + Lenalidomide.

Durée de l'étude	3 ans
Nombre de patients	49 patients
Critères d'inclusion	<ol style="list-style-type: none"> 1. Age \geq à 18 ans et \leq à 75 ans. 2. Signature du consentement éclairé. 3. Adhésion au programme de suivi de l'étude. 4. Diagnostic confirmé de SMD (ou LMMC avec GB < 13 000/mm³) avec un score IPSS intermediaire-2 ou élevé, ou LAM. Caryotype présentant de deletion 5q(31). <p>5. <u>Les femmes en age de procréer doivent:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Comprendre que le risque tératogène est attendu <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>Accepter une surveillance par un test de grossesse (sensibilité de 25 mIU/ml) dans les 3 jours qui précèdent le traitement, après au moins 4 semaines de contraception efficace. Ceci s'applique également aux femmes en age de procréer et qui pratiquent l'abstinence.</p> <p>Accepter surveillance par un test de grossesse (sensibilité de 25 mIU/ml) toutes les 4 semaines Durant l'étude et 4 semaines après l'arrêt de tout traitement, en dehors de la confirmation d'une stérilité tubaire. Ceci s'applique également aux femmes en age de procréer et qui pratiquent l'abstinence.</p> <p>Accepter d'utiliser une contraception efficace (comme décrite dans le protocole)</p> <p>6. 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 age de procréer.</p> <p>Accepter de ne PAS être donneur de sperme durant la période de traitement (y compris pendant les périodes de réduction de doses ou d'arrêt temporaire) et jusqu'à une semaine après la fin définitive du traitement.</p> <p>Accepter de se renseigner sur les procédures de conservation du sperme.</p> <p>7. Tous les sujets doivent</p> <p>Accepter de ne PAS être donneur de sang durant la période de traitement et jusqu'à 3 mois après la fin définitive du traitement</p> <p>Accepter de ne PAS donner leur traitement à l'essai à un tiers et rendre les</p>

	traitements inutilisés à l'investigateur.
Critères de non inclusion	<ol style="list-style-type: none"> 1. Femme enceinte ou allaitante. 2. LMMC Proliférative (GB \geq 13,000/mL). 3. Antécédent de réaction allergique de grade \geq2 (NCI CTCAE v 3.0) au thalidomide. 4. Antécédent de Rash sévère au thalidomide. 5. Antécédent de cancer autre que le SMD (en dehors des carcinomes in situ//basal du sein et de l'ovaire) à moins que le patient ai plus de 3 ans de rémission complète. <p>Pas d'utilisation d'agent cytotoxique ou de produit à l'essai pour le traitement du SMD dans les 28 jours précédents d'inclusion.</p> <p>Moins de 6 mois après une allogreffe de moelle.</p> <ol style="list-style-type: none"> 7. Patients avec transplantation allogénique de cellules souches hématologiques prévue dans les 12 prochaines semaines et plus. 8. Infection active ou toute affection non contrôlée (cardiaque, respiratoire, pancréatique, psychiatrique...) 9. Moins de 3 mois après une autogreffe de moelle/cellules souches périphérique. 10. Utilisation d'EPO recombinante dans les 28 jours précédents l'inclusion. 11. Séropositivité connue pour le HIV. 12. Toute contre-indication médicale ou psychiatrique qui empêcherait le patient de comprendre et signer le consentement informé. 13. Clearance de la Créatinine < 50 ml/min 14. AST/SGOT ou ALT/SGPT > 3.0 x normale 15. Bilirubine > 1.5 mg/dL, sauf hyper bilirubinémie liée au SMD ou à une maladie de Gilbert. 16. Neuropathie \geq grade-2.

Statistique	La réponse sera évaluée après 2 cycles et 4 cycles selon les critères IWG 2006.
Suivi	Chez les patients toujours en réponse à 52 semaines, le traitement sera poursuivi jusqu'à rechute ou décès du patient.