



Groupe  
Francophone des  
Myélodysplasies

**ETUDE DE PHASE I-II DE L'ASSOCIATION D'IDARUBICINE ET D'AZACITIDINE  
DANS LE TRAITEMENT DES SYNDROMES MYELOYDYSPLASIQUES DE RISQUE  
ELEVÉ ET INTERMEDIAIRE 2**

## **RESUME**

Etude de phase I-II, ouverte et multicentrique

Numéro EudraCT **2009-017178-19**

<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>Investigateurs Coordinateurs</b> Lionel ADES, MD Pierre Fenaux, MD Stéphane De Botton, MD</p> <p>Hématologie Clinique AP-HP, Hôpital Avicenne Université Paris 13 125 rue de Stalingrad 93009 Bobigny, FR</p> <p>Téléphone: +33148957050/70 55 Fax : +33148957058</p> <p>Institut Gustave Roussy 39 rue Camille Desmoulins 94805 Villejuif Téléphone : 01 42 11 40 79 Fax: 01 42 11 52 21</p>
<p><b>Rédaction du protocole :</b> Stéphane DE BOTTON, Lionel ADES, Pierre FENAUX</p>	

Rôle dans l'essai	Noms	Adresses
<b>Investigateurs Coordinateur:s</b>	Lionel Ades  Pierre Fenaux,       Stéphane De Botton	Hématologie Clinique AP-HP, Hôpital Avicenne Université Paris 13 125 rue de Stalingrad, 93009 Bobigny, FR Phone : (0) 331 48 95 70 50 / 70 55 Fax: (0) 331 48 95 70 58 Email : <a href="mailto:Lionel.ades@avc.aphp.fr">Lionel.ades@avc.aphp.fr</a> Email : <a href="mailto:pierre.fenaux@avc.aphp.fr">pierre.fenaux@avc.aphp.fr</a>  Institut Gustave Roussy 39 rue Camille Desmoulins 94805 Villejuif Téléphone : 01 42 11 40 79 Fax: 01 42 11 52 21 <a href="mailto:Stephane.DEBOTTON@igr.fr">Email: Stephane.DEBOTTON@igr.fr</a>
<b>ARC coordonnateur</b>	Anne-marie Nloga	Hématologie Clinique AP-HP, Hôpital Avicenne Université Paris 13 125 rue de Stalingrad, 93009 Bobigny, FR Phone : 01 48 95 55 90 Fax : 01 48 95 75 62 Email : <a href="mailto:anne-marie.nloga@avc.aphp.fr">anne-marie.nloga@avc.aphp.fr</a>
<b>Data Management</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 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: <a href="mailto:fatiha.chermat@avc.aphp.fr">fatiha.chermat@avc.aphp.fr</a>

Étude de phase I-II de l'association d'Idarubicine et d'Azacitidine dans le traitement des syndromes myélodysplasiques de risque élevé et intermédiaire 2 - GFM- Aza-Ida-09

<b>Titre</b>	Étude de phase I-II de l'association d'Idarubicine et d'Azacitidine dans le traitement des syndromes myélodysplasiques de risque élevé et intermédiaire 2 - GFM- Aza-Ida-09
<b>Promoteur</b>	<b>GROUPE FRANCOPHONE DES MYELOYDYSPLASIES (GFM)</b>
<b>Contacts</b>	<p>Lionel Ades  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 : <a href="mailto:Lionel.ades@avc.aphp.fr">Lionel.ades@avc.aphp.fr</a>  Email : <a href="mailto:pierre.fenaux@avc.aphp.fr">pierre.fenaux@avc.aphp.fr</a></p> <p>Stéphane De Botton  Institut Gustave Roussy  39 rue Camille Desmoulins  94805 Villejuif  Téléphone : 01 42 11 40 79  Fax: 01 42 11 52 21  Email: <a href="mailto:Stephane.DEBOTTON@igr.fr">Stephane.DEBOTTON@igr.fr</a></p>
<b>Investigateurs</b>	<p>Pierre Fenaux, MD, PhD  Lionel Ades, MD  Stéphane De Botton, MD  Claude Gardin, MD  François Dreyfus, MD, PhD  Et d'autres investigateurs cliniques du GFM (voir la liste des centres)</p>
<b>Produits</b>	<b>Idarubicine (Zavedos®), azacitidine (Vidaza®)</b>
<b>Essai</b>	Essai de phase I-II multicentrique
<b>Objectif primaire:</b>	<p><b>Pour la partie phase I</b>  Déterminer la tolérance de l'association Idarubicine-azacitidine (2 paliers de dose) dans le traitement des SMD de haut risque.</p> <p><b>Pour la partie phase II :</b>  Évaluer le taux ainsi que la durée de réponse (RC, RP, RC médullaire selon les critères IWG 2000 et 2006)</p>
<b>Objectifs secondaires</b>	<p><b>Objectifs secondaires :</b>  Déterminer :  - la survie globale  - le profil de tolérance  - la progression en LAM  - le taux d'amélioration hématologique</p>

<b>Durée de l'étude</b>	24 mois
<b>Nombre de patients</b>	41 patients
<b>Critères d'inclusion</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Age <math>\geq</math> 18 ans</li> <li>2. Signature du consentement éclairé.</li> <li>3. Adhésion au programme de suivi de l'étude.</li> <li>4. Syndrome Myélodysplasique incluant les catégories suivantes de la classification FAB : anémies réfractaires avec excès de blastes (AREB), AREB en transformation (AREB-t), Leucémie Myélo-Monocytaire Chronique (LMMC) non proliférante (avec leucocytes &lt; 13 G/L)</li> <li>5. score IPSS <math>\geq</math> 1,5 (catégories de risque intermédiaire-2 et haut-risque)</li> <li>6. Indice de performance ECOG <math>\leq</math> 2 (cf annexe 4),</li> <li>7. Fonction hépatique normale définie par une bilirubine totale et des transaminases inférieures à 1,5 fois la limite supérieure de la normale,</li> <li>8. Fonction rénale normale définie par une créatinine inférieure à 1,5 fois la limite supérieure de la normale et des taux d'électrolytes normaux (<i>Natrémie 136-145 mmol/l, Potassium 3,5-4,5 mmol/l, Reserve alcaline 23-29 mmol/l, Calcium 2,15-2,5 mmol/l, Phosphore 0,87-1,45 mmol/l</i>)</li> <li>9. Fonction myocardique ne contre indiquant pas l'utilisation d'idarubicine.</li> </ol> <p><b>10. Les femmes en age de procréer doivent:</b> 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><b>11. Les hommes doivent:</b> 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. Accepter de se renseigner sur les procédures de conservation du sperme.</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. Traitement antérieur par chimiothérapie comportant une anthracycline pour le SMD</li> <li>3. Intervalle de moins de 30 jours suivant un traitement par facteurs de croissance (EPO, G-CSF) ou par agents non ou peu cytotoxiques (incluant les chimiothérapies orales faibles dose). En cas de traitement antérieur par cytotoxiques ou agents déméthylants, un intervalle de 3 mois est requis</li> <li>4. 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>5. Contre indication aux anthracyclines</li> <li>6. éligible à une allogreffe</li> <li>7. Patient déjà inclus dans un autre essai thérapeutique</li> <li>8. Infection par le VIH ou hépatite B ou C active</li> <li>9. Femme enceinte, susceptible de l'être ou en cours d'allaitement</li> <li>10. Toute contre-indication médicale ou psychiatrique qui empêcherait le patient de comprendre et signer le consentement informé.</li> </ol>
<p><b>Critère(s) d'évaluation de la toxicité</b></p>	<p>Toxicité évaluée selon les critères NCI-CTCAE V3.0. Tous les patients ayant reçu au moins une dose seront jugés évaluables pour la toxicité</p>
<p><b>Schéma thérapeutique</b></p>	<p><b><u>Palier 1</u></b> ( 10 patients)          Idarubicine 5mg/m<sup>2</sup> par voie veineuse en perfusion de 10mn <b>à J8.</b>           Azacitidine: - 75 mg/m<sup>2</sup>/jour sous-cutanée de <b>J1 à J7</b></p> <p><b><u>Palier 2</u></b> (10 patients)          Idarubicine 10mg/m<sup>2</sup> par voie veineuse en perfusion de 10mn <b>à J8.</b>           Azacitidine: - 75 mg/m<sup>2</sup>/jour sous-cutanée de <b>J1 à J7</b></p> <p><b>Le passage au palier n°2</b> se fera après analyse de la toxicité (principalement hématologique) des 2 premiers cycles chez les 10 patients inclus au palier n° 1 par le comité indépendant d'analyse de l'essai.</p> <p>Un cycle dure 28 jours. En cas de non récupération hématologique à cette date, le</p>

	<p>début du cycle suivant pourra être reporté jusqu'à J42.</p> <p>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 3<sup>ème</sup> et du 6<sup>ème</sup> cycle, un bilan d'évaluation de l'efficacité sera effectué. Toutefois, le traitement ne sera pas modifié après 3 cycles, sauf progression franche vers une LAM proliférative. Après 6 cycles, les patients présentant une réponse (RC, RP, RC médullaire ou HI) pourront poursuivre par des cycles d'azacitidine en association à l'idarubicine (à la même dose que les cycles précédents, selon leur bras de traitement) pendant 3 cycles, puis l'azacitidine seule (75 mg/m<sup>2</sup> J1 à J7, selon le schéma approuvé par l'EMA) jusqu'à progression.</p> <p>10 patients seront inclus au palier 1, et 10 au palier 2. Les patients suivants seront traités au palier retenu en fonction de la toxicité</p>
<p><b>Durée de traitement</b></p>	<p>La durée du traitement sera de 6 mois, le traitement pouvant être poursuivi au-delà par azacitidine en association à l'idarubicine pendant 3 cycles, puis l'azacitidine seule.</p> <p>La durée des inclusions est prévue sur 1 an. La durée totale de l'étude est d'environ 2 ans</p>
<p><b>ANALYSE STATISTIQUE</b></p>	<p><b>Calcul du nombre de sujets nécessaires :</b>          10 patients seront inclus au palier N°1, et 10 au palier n°2. 17 patients supplémentaires seront traités au palier choisi.          En se basant sur un nombre maximum attendu de sujets non évaluables ou perdus de vue de l'ordre de 10% il est prévu d'inclure 41 patients.</p> <p><b>Critères d'analyse statistique :</b>          Le but essentiel de cette phase I- II est de déterminer si l'association azacitidine - l'idarubicine paraît supérieure à l'azacitidine seule dans le traitement des SMD de haut risque, et pourrait donc être secondairement comparée à l'azacitidine seule dans un large essai de phase III. Si dans l'absolu, compte tenu des résultats de l'essai AZA 001, seul un critère de survie peut permettre de répondre à cette question, il paraît indispensable d'essayer de définir un critère d'évaluation plus précoce, que nous avons choisi être le taux de RC+RP+ RC médullaire. Ce taux était de 30% dans l'essai AZA 001, soit <math>R_1=0.30</math>.</p> <p>Le schéma retenu ici est celui de Simon (1989) qui a fixé les risques d'erreur de type I à 5% et de type II à 20% (soit une puissance de 80%) pour détecter un taux de réponse minimal <math>R_1=0.45</math> contre un taux de réponse de référence <math>R_0=0.30</math> (supposé sans intérêt clinique). Selon le schéma de Simon, il faut inclure 27 patients au palier choisi pour la première étape (<math>n_1=27</math>), correspondant à un total de 37 patients évaluables compte tenu des 10 patients traités au palier qui ne sera pas retenu. Si moins de 9 réponses sont observées sur ces 27 patients, on peut conclure à un taux de réponse statistiquement inférieur à <math>R_0=0,30</math>. Si 13 réponses au moins sont observées (<math>R_1 &gt; 0.45</math>), on peut conclure que l'association paraît très prometteuse et pourrait être comparée à l'azacitidine seule, traitement de référence, dans un essai de phase III.</p>

	<p>En cas de réponse comprise entre 9 et 13, une extension du protocole sera discutée. (dans laquelle on poursuivrait les inclusions jusqu'à un total de n=81 sujets. Si on observait plus de r=30 réponses, on déclarerait alors l'association « efficace »).</p>
--	--