

RESUME DE L'ETUDE

GFM CLO-08 : Etude multicentrique de phase I/II de Clofarabine IV chez des patients ayant un Syndrome Myélodysplasique de Haut Risque en échec d'Azacitidine

Une étude prospective multicentrique du GFM



EUDRACT number: 2009-013404-32

Clinical.trials.gov number

Investigateurs principaux

Claude Gardin (Coordinateur)*	claude.gardin@avc.aphp.fr
Thorsten Braun (Investigateur)*	thorsten.braun@avc.aphp.fr
Emmanuel Raffoux (Investigateur)**	emmanuel.raffoux@sls.aphp.fr
Norbert Vey (Investigateur)***	veyn@marseille.fnclcc.fr

**Service d'Hématologie Clinique, Hôpital Avicenne, APHP/Univ. Paris 13*

125, rue de Stalingrad, 93009 Bobigny, France, Tel: +33 1 48 95 70 51, Fax: +33 1 48 95 70 58

***Service des Maladies du Sang, Hôpital Saint-Louis APHP/Univ. Paris 7*

1, Av Claude Vellefaux, 75010 Paris, France, Tel: +33 1 42 49 96 37 Fax:+33 1 42 49 40 10

**** Unité d'Hématologie III, Département d'Hématologie, Institut Paoli-Calmettes*

232, Bd Sainte Marguerite, 13009 Marseille, France, Tel: +33 4 91 22 36 95 Fax:+33 4 91 22 35 79

Ecrit par:	Thorsten Braun, Hervé Dombret, Pierre Fenaux, Claude Gardin et Emmanuel Raffoux
Promoteur:	Groupe Francophone des Myélodysplasies Hôpital Avicenne, APHP 125, rue de Stalingrad, 93009 Bobigny, France
Directeur:	Mme Fatiha Chermat, Hôpital Avicenne Tel: +33 1 48 95 58 90 /6535 / Fax: +33 1 48 95 75 62
Data manager:	NA
Avec le soutien de:	Genzyme, Inc.
Version du protocole:	Version -4 / 05 Janvier 2010

Objectifs de l'étude (première partie - phase I)

Objectif primaire:

Déterminer les doses maximales tolérées de clofarabine, et les toxicités dose-limitantes (DLT) d'une administration intraveineuse de clofarabine, de J1 à J 5 ou de J1 à J10, un jour sur deux, tous les 28 à 56 jours.

Objectifs secondaires:

Déterminer les taux de réponse, selon les critères IWG 2006 pour les SMD, observés avec deux schémas d'administration et une augmentation des doses de clofarabine dans une population de patients ayant un SMD de risque IPSS intermédiaire-2 ou élevé, en incluant les patients ayant une AREB-T selon la classification FAB, tous préalablement traités par au moins six cycles consécutifs d'azacitidine (Vidaza®), et n'ayant pas obtenu (ou ayant perdu), au minimum une réponse érythroïde selon les critères IWG 2006.

Durée de la réponse, délai avant progression IPSS, et perte de l'indépendance transfusionnelle en globules rouges chez les répondeurs.

Durée d'hospitalisation, fréquence des réhospitalisations en raison de toxicités extra-hématologiques, neutropénie fébrile ou saignement sévère.

Objectifs de l'étude (deuxième partie - phase II)

Objectif primaire:

Confirmation de la tolérance et de la toxicité hématologique chez 14 patients supplémentaires.

Objectifs secondaires:

Durée de la réponse, délai avant progression IPSS, et perte de l'indépendance transfusionnelle en globules rouges chez les répondeurs

Durée d'hospitalisation, fréquence des réhospitalisations en raison de toxicités extra-hématologiques, neutropénie fébrile ou saignement sévère.

Déterminer les taux de réponse, selon les critères IWG 2006 pour les SMD.

Population de l'Etude /éligibilité

Critères d'inclusion (tous doivent être présents)

- Patients âgés de 18 ans ou plus, et avec un diagnostic de SMD de risque IPSS intermédiaire-2 ou élevé, ou LMMC (avec des GB $< 13 \times 10^9/L$ et des blastes médullaires $> 10 \%$) selon la classification OMS, ou LAM selon la classification OMS, mais comportant moins de 30 % de blastes médullaires (AREB-T selon la classification FAB) ou LAM selon la classification OMS avec plus de 30 % de blastes médullaires seulement si précédée d'une phase de SMD documentée.

- Tous préalablement traités par azacitidine (Vidaza®), en progression prouvée ou stable après 6 cures consécutives, avec une dépendance transfusionnelle érythroïde (≥ 4 CGR dans les 8 semaines précédant l'inclusion (*une réponse érythroïde selon les critères IWG inclue une réduction d'au moins 4 CGR sur une période de 8 semaines*).

- Traitements « biologiques ou ciblés » préalables, autorisés si interrompus depuis au moins 1 mois avant l'inclusion.

- ECOG PS ≤ 2 .

- Fonctions rénales et hépatiques adéquates :

- Créatininémie $\leq 110 \mu\text{M/L}$ (hommes) ou $90 \mu\text{M/L}$ (femmes). Si la créatininémie est $> 90 - 110 \mu\text{M}$, alors le DFG estimé doit être $> 50 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ selon l'équation (MDRD).
- Bilirubinémie $< 1.5 \times \text{ULN}$, (sauf prédominance de bilirubine non-conjugée due à la dysérythropoïèse).
- Aspartate transaminase (AST)/alanine transaminase (ALT) $\leq 2.5 \times \text{LSN}$ et Phosphatases Alcalines $\leq 2.5 \times \text{LSN}$.

- Absence de grossesse ou allaitement (si applicable, un test de grossesse doit être pratiqué dans les 2 semaines précédant l'inclusion).

- Les patients, homme ou femme, doivent utiliser une méthode contraceptive efficace durant l'étude et les 6 mois qui suivent l'administration du médicament de l'étude.

- Ayant signé le consentement écrit de l'étude.

- Capable de comprendre la caractère expérimental du traitement, ses risques potentiels et ses bénéfices, de fournir un consentement éclairé en toute connaissance de cause.

Critères d'exclusion

- Hypersensibilité connue à la clofarabine ou à ses excipients.

- Tumeur maligne concomitant.

- Infection active non contrôlée (définie par la persistance de signes ou symptômes en relation avec une infection malgré l'instauration d'une antibiothérapie appropriée ou d'autres mesures thérapeutiques adaptées).

- Cardiopathie sévère avec insuffisance cardiaque congestive (NYHA grade > 3).

- Toute autre comorbidité, y compris des affections psychiatriques, pouvant interférer avec la sécurité ou l'observance du patient ou l'interprétation des résultats de l'étude

- Absence de prise en charge par le régime de sécurité sociale.

- Radiothérapie, immunothérapie ou autre chimiothérapie que celle prévue dans le protocole de l'étude.

- Utilisation d'autres traitements dans le cadre d'une étude dans les 30 jours précédant l'inclusion ou d'autres traitements antitumoraux dans les 15 jours précédant l'inclusion excepté l'utilisation de l'hydroxyurée. Le patient doit avoir récupéré de toutes les toxicités aiguës de ces traitements.

Les inclusions dans la phase I de l'étude seront réalisées sur une période de 12 mois.

Quatorze patients par cohorte (expansion d'une ou des deux cohortes, selon les résultats de la phase I) seront inclus dans la phase II de l'étude avec l'utilisation de la dose recommandée, après réalisation de la phase I pour chaque cohorte.

Chaque patient peut recevoir jusqu'à 8 cures de Clofarabine toutes les 4 à 8 semaines. Chaque patient est suivi jusqu'à 24 mois après inclusion dans l'étude.

Nombre de Patients

Le nombre des patients inclus dans l'étude sera dépendant de la tolérance et de la toxicité du traitement. Au maximum, 76 patients peut être inclus dans l'étude, dont dans la phase I - N=6-24, et 48 pour les deux cohortes)-, dont pour la phase II n= 14 ou 28-(si les cohorte A et B sont retenues pour la phase II de l'étude).

Première partie de l'étude-Phase I

Il s'agit d'un « design » parallèle avec évaluation de la dose maximale tolérée (MTD) de clofarabine dans deux cohortes de patients ayant un SMD selon la classification FAB ou OMS, de haut-risque IPSS, et en situation d'échec d'azacitidine (Vidaza®): avec une cohorte A (administration à J1-5) et une cohorte B (administration un jour sur deux).

Le but de l'étude est de déterminer la MTD de la clofarabine, et les toxicités dose-limitantes (DLT) administrée par voie intraveineuse de J1 à J 5 ou de J1 à J10, un jour sur deux, tous les 28 à 56 jours. La dose de départ sera de 5 mg/m²/jour.

La dose de clofarabine sera augmentée progressivement par palier type « 3+3 », pour chaque dose.

DL1 - 5 mg/m²/J

DL2 - 7.5 mg/m²/J

DL3 - 10 mg/m²/J

DL4 - 12.5 mg/m²/J (ce palier de dose ne sera peut être pas atteint et est donc un palier optionnel, si la MTD n'est pas atteinte au palier 10mg/m² /J, et sera également fonction des résultats de l'étude menée aux Etats Unies en cours de clofarabine par voie orale (Phase IIa) chez des patients similaires.

Les paliers « intermédiaires » DLXa seront les suivants:

DL1a - 2.5mg/m²/J

DL2a - 6.5mg/m²/J

DL3a - 8.5mg/m²/J

DL4a - 11.5mg/m²/J (selon l'ouverture du palier DL4)

Les paliers « intermédiaires » DL1a, 2a et 3a seront utilisés pour la désescalade de dose.

Les Paliers de doses seront conduits avec les schémas d'administration suivants: J1-5 et J1-10, un jour sur deux :

J1, 3, 5, 8 and 10 dans la cohorte B

Détermination de la MTD avec l'administration J1-5 (Cohorte A) et l'administration un jour sur 2 (Cohorte B)

Cohorte A:

palier A1: IV clofarabine sur 1 heure: 5 mg/m²/J de J1 à J5

palier A1a: IV clofarabine sur 1 heure: 2,5 mg/m²/J de J1 à J5

palier A2: IV clofarabine sur 1 heure: 7,5 mg/m²/J de J1 à J5

palier A2a: IV clofarabine sur 1 heure: 6,5 mg/m²/J de J1 à J5

palier A3: IV clofarabine sur 1 heure: 10 mg/m²/J de J1 à J5

palier A3a: IV clofarabine sur 1 heure: 8,5 mg/m²/J de J1 à J5

Cohorte B:

palier B1: IV clofarabine sur 1 heure: 5 mg/m²/J, à J1, 3, 5, 8, 10

palier B1a: clofarabine sur 1 heure: 2,5 mg/m²/J, à J1, 3, 5, 8, 10

palier B2: clofarabine sur 1 heure: 7,5 mg/m²/J, à J1, 3, 5, 8, 10

palier B2a: clofarabine sur 1 heure: 6,5 mg/m²/J, à J1, 3, 5, 8, 10

palier B3: clofarabine sur 1 heure: 10 mg/m²/J, à J1, 3, 5, 8, 10

palier B3a: clofarabine sur 1 heure: 8,5 mg/m²/J, à J1, 3, 5, 8, 10

(Les paliers dose 1a, 2a et 3a seront utilisés pour la désescalade de dose)

Une deuxième cure pourra être réalisée, si les polynucléaires neutrophiles sont supérieurs à 0,75 G/l et le taux de plaquettes supérieur à 50 x G/l, avant le J56.

L'évaluation de la réponse, selon les critères IWG 2006 sera effectuée à l'issue de la cure 1 et de la cure 2, si celle-ci a été réalisée (voir Flow Chart II);

Les patients répondeurs, avec une correction des cytopénies (RC, RP) après une seule cure pourront recevoir un maximum de 7 cures supplémentaires, à dose réduite (J1 à 3 dans le bras A, ou J1, 3 et 5 dans le bras B), toutes les 4 à 8 semaines, en fonction de la toxicité hématologique observée (nombre maximal de cures = 8).

Les patients répondeurs, mais avec des cytopénies persistantes (RC médullaire ou stable) après une seule cure, pourront recevoir une deuxième cure identique à la première, en absence de DLT observée après la cure 1.

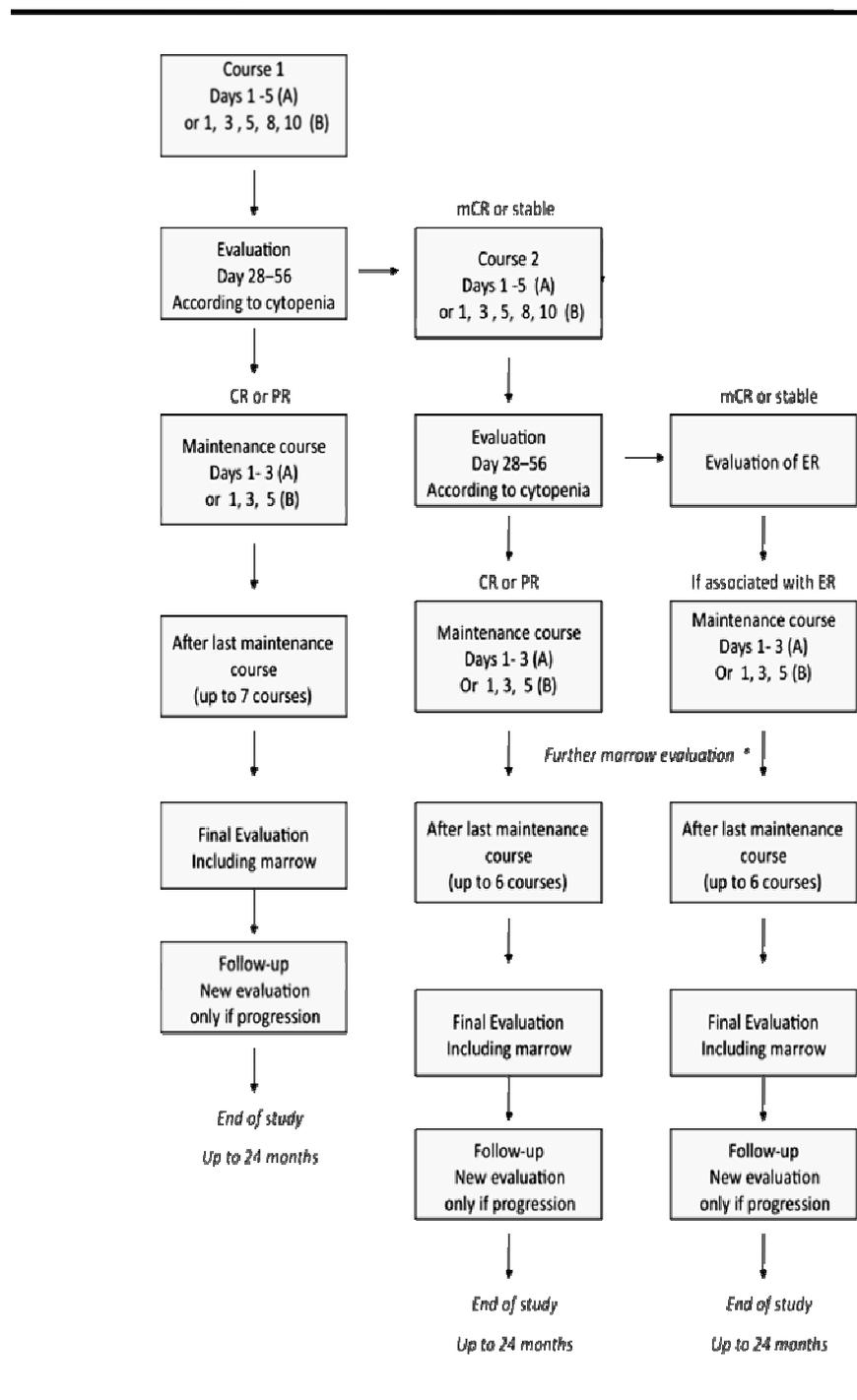
Les patients répondeurs, avec une correction des cytopénies (RC, RP) après deux cures pourront recevoir un maximum de 6 cures supplémentaires, à dose réduite (J1 à 3 dans le bras A, ou J1, 3 et 5 dans le bras B), toutes les 4 à 8 semaines, en fonction de la toxicité hématologique observée (nombre maximal de cures = 8).

Les patients répondeurs, mais avec des cytopénies persistantes (RC médullaire ou stable) après deux cures, pourront recevoir un maximum de 6 cures supplémentaires, à dose réduite (J1 à 3 dans le bras A, ou J1, 3 et 5 dans le bras B), toutes les 4 à 8 semaines, en fonction de la toxicité hématologique

observée (nombre maximal de cures = 8), uniquement si une réponse érythroïde est observée dans les 8 semaines qui suivent l'évaluation de la réponse.

L'évaluation finale de la « meilleure réponse obtenue » selon les critères d'IWG MDS 2006 ne sera faite qu'à l'issue de la dernière cure reçue ou durant les cures d'entretien, si une amélioration des cytopénies est observée avant la fin des huit cures prévues (voir Flow Chart II).

Flow Chart II: Evaluations of Response during Therapy
Dosing of Courses 2 to 8 (in cohorts A and B), according to Response and in absence of DLT



* in mCR and stable patients with ER, if improvement of cytopenia during maintenance (assessment of « best response »)

CR: complete response, PR: partial response, mCR: marrow complete response, ER: erythroid response, IWG 2006 MDS criteria of response (see text and Appendix ...)

Toxicités dose-limitantes (DLT) et conséquences

Si deux patients au moins sur 3 à un palier de dose donné DLX développent une DLT après la première cure, la dose de clofarabine sera diminuée au palier DLXa de désescalade comme indiqué ci-dessous.

Nombre de patients évaluables avec DLT	Prochain palier de dose
0/3	entrer 3 nouveaux patients au palier supérieur
1/3	entrer 3 nouveaux patients au même palier
$\geq 2/3$	Désescalade au palier DLa approprié
1/6	entrer 3 nouveaux patients au palier supérieur
$\geq 2/6$	Désescalade au palier DLa approprié

Aucune escalade de dose pour un même patient n'est autorisée. Les patients non évaluables pour les DLT seront remplacés.

Définition des doses maximales tolérées (MTD), RD

La MTD est définie comme la dose à laquelle, pas plus d'un patient sur 6 ne développe une DLT, si 2 patients sur 3 ou 2 patients sur 6 (au moins) développent une DLT au palier de dose supérieur. La MTD ou la dose cible correspondra à la dose recommandée (RD).

La RD sera vérifiée par l'inclusion de 3 patients supplémentaires et par l'analyse de la tolérance des cures répétées.

Définitions des DLT

La toxicité dose limitante sera définie par la survenue durant le premier cycle de traitement de l'une des toxicités suivantes, attribuables au médicament de l'essai. La toxicité sera cotée selon la grille NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 3.0).

Une diminution de 50% ou plus du taux de polynucléaires neutrophiles (PN) ou du taux de plaquettes par rapport aux taux de base ou aux taux limites inférieurs (si les taux de base étaient supérieurs aux valeurs normales, sans récupération à J56 du premier cycle).

Toxicités non-hématologiques = toute toxicité non-hématologique attribuable au médicament de l'essai de grade ≥ 3 durant le cycle, en excluant les neutropénies fébriles, les rash cutanés de grade 3, l'anorexie de \geq grade 3, les élévations isolées et transitoires des transaminases ou de la phosphatase alcaline, les nausées/vomissements, diarrhées, or mucite qui s'améliorent dans les 48 heures de l'apparition d'une toxicité de grade ≥ 3 (que ce soit avec ou sans « supportive care » particulier).

Les patients de la première partie de l'étude (phase I) ne seront évaluables pour les DLT, que si une cure complète de clofarabine a été administrée.

A partir de la cure 2 dans la première partie de l'étude (phase I), et durant toutes les cures dans la deuxième partie de l'étude (phase II), les patients seront évaluables pour l'analyse de la toxicité attribuable à la clofarabine, y compris si une seule dose de clofarabine a été administrée à un patient de l'étude.

Deuxième partie de l'étude: Phase II

Dans une phase d'extension, 14 patients recevront la dose recommandée de clofarabine (RD) par schéma d'administration, sauf si l'un des schémas d'administration démontrait une supériorité significative au cours la première partie de l'étude(phase I). Dans ce cas, un seul schéma d'administration serait retenu pour la deuxième partie de l'étude (Phase II).

Analyse des toxicités

Tous les EIG de l'étude seront collectés et rapportés à une tierce partie indépendante (Drug Consulting) avant transmission à l'Agence (AFSSAPS) au CPP et à Genzyme, Inc, dans les délais de rigueur. Les toxicités rapportées pour chaque palier de doses feront l'objet d'une analyse indépendante par un Comité de Surveillance (Data Safety Monitoring Committee).

Les rapports du Comité seront transmis, lorsque requis par la réglementation en vigueur, au CPP et à l'AFSSAPS, et également transmis à Genzyme, Inc.

Résultats Attendus

Il est espéré un taux de réponse (RC-RP-stable avec amélioration érythroïde) d'au moins 35% chez les patients, compte-tenu des résultats déjà rapportés en abstract d'une étude mené aux Etats Unis, concernant 30 patients ayant un SMD de haut-risque, traités par clofarabine J1-5 à la dose de 15mg/m²/J.

60% d'entre eux avaient reçu un traitement préalable par agents hypométhylants.

Dans cet essai, tous les patients auront reçu un traitement préalable par l'azacitidine (Vidaza®) pendant au moins six cures. Les patients inclus dans l'étude auront soit rechuté après une réponse à ce traitement ou n'auront pas obtenu de réponse significative après 6 cures d'azacitidine (Vidaza®).

Il est espéré que le schéma d'administration prolongé et/ou les faibles posologies de clofarabine dans cet essai permettront d'obtenir une meilleure tolérance notamment hématologique et donc de diminuer la durée ou la fréquence des réhospitalisations chez ces patients âgés ayant un SMD de haut risque, sans compromettre, voire en améliorant les taux de réponse au traitement observés avec les posologies plus élevées.

Procédures de l'étude

	Pré-inclusion / Inclusion	Avant chaque cure	Pendant cures 1 & 2 [‡]	Après cure 1	Après cure 2	Pendant cures 3 à 8 ^{‡‡}	Fin d'étude ou progression
Consentement informé et éclairé	X						
Antécédents (incluant traitements du SMD)	X						
Myélogramme avec biomarqueurs (biopsie médullaire si indiquée)	X			X	X **		X ***
Caryotype sur moëlle	X						X *
Examen Clinique, signes vitaux, score ECOG	X	X		X	X		X
Médicaments concomittants	X	X		X	X		X
Prélèvements sanguins	X	X	X	X	X	X	X
EIG et EI		X	X	X	X	X	X
Besoins transfusionnels	X	X		X	X		X

[‡] Day 1, 3, 5, 8, 10, 15, 22, 29 (36, 43, 50-56), pendant la phase I de l'étude.

^{‡‡} Day 1, 3, 5, 8, 15, 22, 29 (36, 43, 50-56), pendant la phase I de l'étude.

* si anormal à l'inclusion

** sauf patients en RC-RP après cure 1

*** un ou des myélogrammes supplémentaires pourront être justifiés durant les cures d'entretien (voir Flow Chart II)

Effectif prévu de l'étude

L'effectif de l'étude sera fonction de la relation entre les doses envisagées et la toxicité limitante telle qu'elle est définie dans cette étude. Sont prévus jusqu'à 5 paliers de dose et 0, 3 ou 6 patients par palier de dose. L'effectif total par cohorte ira de 6 à 24 patients au maximum, soit de 12 à 48 patients au total pour la première partie de l'étude. 6 patients par cohorte est l'effectif minimal, en raison de la désescalade prévue au palier DL1a, en cas de toxicité limitante observée au premier palier de dose. La durée d'inclusion prévue est de 12 mois pour la phase I.

Dans la deuxième partie de l'étude (Phase II), 14 patients seront inclus dans chaque cohorte sur une période prévue de 12 mois. Si l'un des schémas d'administration s'avère à l'évidence supérieure à l'autre, une seule cohorte serait retenue pour cette phase d'extension.

A l'issue de la première cure, chaque patient pourra recevoir au maximum 7 cures supplémentaires toutes les 4-8 semaines, fonction de la réponse et de la tolérance à la première ou aux deux premières. Chaque patient fera l'objet d'un suivi jusqu'au mois 24.

Au maximum, 76 patients participeront à l'étude. L'analyse des effets secondaires sera effectuée sur tous les patients traités, par palier de dose et sur l'ensemble de la population. La première partie de l'étude (Phase I) se déroulera dans 4 centres du GFM, incluant l'Hôpital Avicenne, l'Institut Paoli-Calmettes, l'Hôpital Saint-Louis et l'Hôpital Cochin.

La deuxième partie de l'étude (Phase II) se déroulera également dans d'autres centres du GFM, selon les résultats de la phase I.

Traitements associés

Aucun traitement cytotoxique autre ni expérimental n'est autorisé durant l'étude. Chaque patient recevra un traitement de support, selon les recommandations (guidelines) en usage, incluant une prophylaxie antibactérienne et antifongique.

L'utilisation d'agents stimulant l'érythropoïèse (ESA) ou d'agonistes du récepteur de la thrombopoïétine (romiplostim) n'est pas permise durant l'étude. La prescription transitoire de G-CSF, est elle autorisée, si jugée nécessaire ou indiquée par l'investigateur.