



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 Lionel Adès, MD Claude Gardin, 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 Fenaux, Lionel Adès Claude Gardin	Hématologie Clinique AP-HP, Hôpital Avicenne Université Paris 13 125 rue de Stalingrad, 93009 Bobigny, FR Phone (0) 331 48 95 70 55 Fax: (0) 331 48 95 70 58 Email : lionel.ades@avc.aphp.fr Email : pierre.fenaux@avc.aphp.fr Email: claud.gardin@avc.aphp.fr
ARC coordonnateur		Hématologie Clinique AP-HP, Hôpital Avicenne Université Paris 13 125 rue de Stalingrad, 93009 Bobigny, FR Phone Fax : Email :
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 MYELOUDYSPLASIES (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 Fenoux, 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 125 rue de Stalingrad 93009 Bobigny Lionel.ades@avc.aphp.fr tel 33 (0)1 48 95 70 55 / 7051
Produit	Lenalidomide (revlimid®), azacitidine (Vidaza®)
Essai	Essai de phase II multicentrique
Traitement	Les patients recevront de l'azacytidine combiné à des doses croissante 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 cytopenies 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'évaluer le taux de réponse (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).

Selon les critères IWG 2006 pour les syndomes myélodysplasiques :

La Rémission complète est définie comme suit :

- blastes médullaires $\leq 5\%$ avec une maturation normale. (La présence de signes de dysplasie doit être signalée si elle persiste).
- Hémogramme :
 - hémoglobine $\geq 11\text{g/dl}$,
 - plaquettes $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$,
 - polynucléaires neutrophiles $\geq 1000/\text{mm}^3$,
 - absence de blaste circulant.

Et la Rémission médullaire est définie comme suit:

- Blastes médullaires $\leq 5\%$ et diminution de plus de 50% par rapport au bilan initial., *mais avec persistance de cytopénies*
- En cas d'amélioration des cytopénies (ne répondant pas aux critères de RC ou RP), celle ci sera notée, en plus.

Selon les critères 2003 pour les LAM :

La Rémission complète est définie comme suit :

Moins de 5% de blastes médullaires, sans corps d'Auers.

- plaquettes $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$,
- polynucléaires neutrophiles $\geq 1000/\text{mm}^3$,
- Absence de blaste circulant.

La Rémission complète avec récupération incomplète (RCi) est définie comme suit :

Moins de 5% de blastes médullaires, sans corps d'Auers.

- plaquettes $< 100\ 000/\text{mm}^3$,
- polynucléaires neutrophiles $< 1000/\text{mm}^3$,
- Absence de blaste circulant.

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

<p>Critères d'inclusion</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Age \geq 18 ans 2. Signature du consentement éclairé. 3. Adhésion au programme de suivi de l'étude. 4. Absence de contre-indication aux anthracyclines. 5. 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). 6. <u>Les femmes en age de procréer doivent:</u> <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 4 semaines 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> 7. Les hommes doivent: <p>Accepter d'utiliser des préservatif 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 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> 8. Tous les sujets doivent <p>Accepter de ne PAS être donneur de sang durant la période de traitement et jusqu'à une semaine après la fin définitive du traitement</p> <p>Accepter de ne PAS donner leur traitement à l'essai à un tiers et rendre les traitement inutilisé à l'investigateur.</p>
<p>Critères d'exclusion</p>	

1. - Femme enceinte ou allaitante.
2. Contre indication à une chimiothérapie par Anthracyclines.
3. LMMC Proliférative (GB \geq 13,000/mL).
4. Antécédent de réaction allergique de grade \geq 2 (NCI CTCAE (v 3.0)) au thalidomide.
5. Antécédent de Rash sévère au thalidomide.
6. 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.
7. Pas d'utilisation d'agent cytotoxique ou de produit à l'essai pour le traitement du SMD dans les 28 jours précédents d'inclusion.
8. Moins de 6 mois après une allogreffe de moelle.
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.