



Groupe
Francophone des
Myélodysplasies

**ETUDE DE PHASE I-II DE L'ASSOCIATION D'IDARUBICINE ET D' AZACYTIDINE
DANS LE TRAITEMENT DES SYNDROMES MYELOUDYPLASIQUES DE RISQUE
ELEVE ET INTERMEDIAIRE 2**

RESUME

Etude de phase I-II, ouverte et multicentrique

Numéro EudraCT **2009-017178-19**

<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>Investigateurs Coordinateurs Stéphane De Botton, MD Pierre Fenaux, MD</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>Hématologie Clinique AP-HP, Hôpital Avicenne Université Paris 13 125 rue de Stalingrad 93009 Bobigny, FR</p> <p>Telephone: +33148957051 Fax : +33148957058</p>
<p>Rédaction du protocole : Stéphane DE BOTTON, Lionel ADES, Pierre FENAUX</p>	

Rôle dans l'essai	Noms	Adresses
Investigateurs Coordinateur:s	Stéphane De Botton	Institut Gustave Roussy 39 rue Camille Desmoulins 94805 Villejuif Téléphone : 01 42 11 40 79 Fax: 01 42 11 52 21 <u>Email: Stephane.DEBOTTON@igr.fr</u>
	Pierre Fenaux,	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 : <u>pierre.fenaux@avc.aphp.fr</u>
ARC coordonnateur		Hématologie Clinique AP-HP, Hôpital Avicenne Université Paris 13 125 rue de Stalingrad, 93009 Bobigny, FR Phone Fax : Email :
Data Management	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 : <u>chevret@dbim.jussieu.fr</u>
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: <u>fatiha.chermat@avc.aphp.fr</u>

Titre	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
Promoteur	GROUPE FRANCOPHONE DES MYELODYSPLASIES (GFM)
Contacts	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: Stephane.DEBOTTON@igr.fr Pierre Fenaux , Hopital Avicenne (AP-HP)/ Paris 13 University - Service d'Hématologie 125 rue de Stalingrad 93009 Bobigny tel 33 (0)1 48 95 70 50 / 7055 Email : pierre.fenaux@avc.aphp.fr
Investigateurs	Pierre Fenaux, MD, PhD Stéphane De Botton, MD Lionel Ades, MD Claude Gardin, MD François Dreyfus, MD, PhD Et d'autres investigateurs cliniques du GFM (voir la liste des centres)
Produits	Idarubicine (Zavedos ®), azacitidine (Vidaza®)
Essai	Essai de phase I-II multicentrique
Objectif primaire:	Pour la partie phase I Déterminer la tolérance de l'association Idarubicine-azacytidine (2 paliers de dose) dans le traitement des SMD de haut risque. Pour la partie phase II : Évaluer le taux de réponse (RC, RP et RC médullaire définis selon les critères IWG2006)
Objectifs secondaires	Objectifs secondaires : Déterminer : - la durée de réponse - la survie globale - le profil de tolérance reste dans des limites acceptables.
Durée de l'étude	24 mois
Nombre de	41 patients

patients	
Critères d'inclusion	<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. 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 $<$13 G/L) 5. score IPSS \geq1,5 (catégories de risque intermédiaire-2 et haut-risque) 6. Indice de performance Karnofsky ou ECOG \leq2 (cf annexe) 4), 7. Fonction hépatique normale définie par une bilirubine totale et des transaminases inférieures à 1,5 fois la limite supérieure de la normale, 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) 9. Fonction myocardique ne contre indiquant pas l'utilisation d'idarubicine. <p>10. Les femmes en age de procréer doivent:</p> <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>11. 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>12. Tous les sujets doivent</p> <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</p>

	traitements inutilisés à l'investigateur
Critères d'exclusion	<ol style="list-style-type: none"> 1. Infection sévère ou toute autre affection non contrôlée 2. Traitement antérieur par chimiothérapie comportant une anthracycline pour le SMD 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 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. 5. Contre indication aux anthracyclines 6. Patient déjà inclus dans un autre essai thérapeutique 7. Infection par le VIH ou hépatite B ou C active 8. Femme enceinte, susceptible de l'être ou en cours d'allaitement 9. Toute contre-indication médicale ou psychiatrique qui empêcherait le patient de comprendre et signer le consentement informé.
Critère(s) d'évaluation de la toxicité	Toxicité évaluée selon critères NCI-CTCAE V3.0. Tous les patients ayant reçu au moins un cycle de 8 jours seront jugés évaluables pour la réponse.
Schéma thérapeutique	<p><u>Palier 1</u> (10 patients)</p> <p>Idarubicine 5mg/m² par voie veineuse en perfusion d'une heure au 8ème jour chaque cure d'azacytidine</p> <p>Azacytidine: - 75 mg/m²/jour sous-cutanée de J1 à J7</p> <p><u>Palier 2</u> (10 patients)</p> <p>Idarubicine 10mg/m² par voie veineuse en perfusion d'une heure au 8ème jour chaque cure d'azacytidine</p> <p>Azacytidine: - 75 mg/m²/jour sous-cutanée de J1 à J7</p> <p>Le passage au palier n°2 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,</p>

	<p>le 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^{ème} et du 6^{ème} 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, PR, RC médullaire ou HI) pourront poursuivre par des cycles d'azacytidine en association à l'idarubicine pendant 3 cycles, puis l'azacytidine seule 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>Durée de traitement</p>	<p>la durée du traitement sera de 6 mois, le traitement pouvant être poursuivi au delà par azacytidine en association à l'idarubicine pendant 3 cycles, puis l'azacytidine seule</p> <p>La durée des inclusions est prévue sur 1 an. La durée totale de l'étude est de 2 ans</p>
<p>ANALYSE STATISTIQUE</p>	<p>Calcul du nombre de sujets nécessaires :</p> <p>10 patients seront inclus au palier N°1, et 10 au palier n°2. 17 patients supplémentaires seront traités au palier choisi.</p> <p>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>Critères d'analyse statistique :</p> <p>Le but essentiel de cette phase I- II est de déterminer si l'association azacytidine - l'idarubicine paraît supérieure à l'azacytidine seule dans le traitement des SMD de haut risque, et pourrait donc être secondairement comparée à l'azacytidine 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 $R1=0.30$.</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 $R1=0.45$ contre un taux de réponse de référence $R0=0.30$ (supposé sans intérêt clinique). Selon le schéma de Simon, il faut inclure 27 patients par association pour la première étape ($n1=27$). Si moins de 9 réponses sont observées sur ces 27 patients, on peut conclure à un taux de réponse statistiquement inférieur à $R0=0,30$. Si 13 réponses au moins sont observées ($R1 > 0.45$), on peut conclure que l'association paraît très prometteuse et pourrait être comparée à l'azacytidine seule, traitement de référence, dans un essai de phase III. 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>