



Groupe
Francophone des
Myélodysplasies

Essai de phase I d'association de l' azacitidine (vidaza) avec Céplène/Interleukine-2 (IL-2) suivi d'un essai randomisé de phase II afin d'évaluer la faisabilité et l'efficacité du traitement de maintenance avec vidaza avec ou sans Céplène/IL-2 chez les patients présentant un syndrome myélodysplasique (SMD) en réponse après 6 cures d'azacitidine seule

Etude randomisée de phase I/ II, ouverte et multicentrique

Numéro EudraCT 2010-019709-41

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>Supported by: EpiCept Corporation</p> | <p>Coordinateurs: Céline Berthon, MD Bruno Quesnel, MD Pierre Fenaux, MD</p> <p>Service Maladies du Sang Hôpital Claude Huriez CHRU Rue Michel Polonovski 59037 LILLE</p> <p>Hématologie Clinique AP-HP, Hôpital Avicenne Université Paris 13 125 rue de Stalingrad 93009 Bobigny, FR</p> |
| <p>Comité de rédaction: Lionel Ades, MD Pierre Fenaux, MD Bruno Quesnel, MD Céline Berthon, MD</p> | |

| Rôle dans l'essai | Noms | Adresses |
|---|--|--|
| Coordinateur: Investigateur Principal: | Céline Berthon Bruno Quesnel Pierre Fenaux | Service Maladies du Sang Hôpital Claude Huriez CHRU Rue Michel Polonovski 59037 LILLE Service d'hématologie clinique Hôpital Avicenne, AP-HP, Université Paris 13 125 rue de Stalingrad 93009 Bobigny, FRANCE Email : celineberthon@hotmail.fr Email : brunoquesnel@hotmail.com Email : pierre.fenaux@avc.aphp.fr |
| ARC Coordonnateur | | Hématologie Clinique AP-HP, Hôpital Avicenne Université Paris 13 125 rue de Stalingrad, 93009 Bobigny, FR Phone Fax : Email : |
| Etudes Biologiques | Claude Preudhomme | Laboratoire d'Hématologie Centre de Biologie-Pathologie CHRU de Lille, FR Tél. : 03 20 44 47 83 Fax : 03 20 44 69 89 Email : cpreudhomme@chru-lille.fr |
| Bio 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 |

Synopsis

| | |
|------------------------|--|
| Titre | Essai de phase I d'association de l' azacitidine (vidaza) avec Céplène/Interleukine-2 (IL-2) suivi d'un essai randomisé de phase II afin d'évaluer la faisabilité et l'efficacité du traitement de maintenance avec vidaza avec ou sans Céplène/IL-2 chez les patients présentant un syndrome myélodysplasique (SMD) en réponse après 6 cures d'azacitidine seule |
| Type de l'étude | IST, étude de phase I/II, ouverte et multicentrique |
| Promoteur | GROUPE FRANCOPHONE DES MYELOYDYSPLASIES (GFM) |
| Coordinateurs | Céline Berthon, MD Bruno Quesnel, MD |
| Investigateurs | Céline Berthon, MD Bruno Quesnel, MD Lionel Ades, MD Pierre Fenaux, MD, PhD François Dreyfus, MD, PhD and other clinical investigators of the French MDS Group (see list of centers) |
| Contacts | Céline Berthon, MD Phone 03 20 44 69 47 Email : celineberthon@hotmail.fr |
| Schéma d'étude | <p>L'étude de phase I va permettre d'évaluer la faisabilité et la tolérance de Céplène/IL-2 avec vidaza chez les patients présentant un SMD de haut risque ayant une réponse hématologique après 6 cures de vidaza. Deux doses de cohorte de Céplène/ IL-2 vont être évaluées dans 2 cohortes de patients séquentiels.</p> <p>Après accord du data safety monitoring Board (DSMB), la phase I sera suivie d'une étude de phase II randomisée afin d'évaluer l'efficacité, la faisabilité et la tolérance de l'addition de Céplène/IL-2 à la vidaza versus vidaza seule chez les patients présentant un SMD de haut risque ayant répondu après 6 cures de vidaza. La dose de Céplène/IL-2 sera basée sur la faisabilité et la tolérance déterminée par le DSMB au cours de la phase I.</p> |
| Rationnel | <p><u>Les syndromes myélodysplasiques et leurs traitements</u></p> <p>Les SMD sont liés à des anomalies clonales des cellules souches hématopoïétiques qui entraînent une inefficacité de l'hématopoïèse avec apparition de cytopénies (surtout une anémie) et fréquemment une évolution en leucémie aigue myéloïde (LAM). Les SMD sont relativement fréquent (incidence 4 à 5/100000 personnes/an), ils touchent surtout des sujets âgés (médiane d'âge 65 à 70 ans). Les SMD sont classés selon la morphologie et le pourcentage de blastes dans le sang et la moelle (classification Fab et WHO Annexe 1). Les principaux facteurs pronostiques pour la survie et la progression en LAM sont le nombre et l'importance des cytopénies, le pourcentage de blastes sanguins et médullaires et le caryotype médullaire. Ces facteurs sont combinés dans le score IPSS (International Prognostic Scoring System) qui distingue 4 groupes avec une différence significative sur la survie et la progression en LAM : faible, intermédiaire-1, intermédiaire-2 et élevé. Les SMD avec IPSS faible risque et intermédiaire-1 sont regroupés et considérés de bon pronostique et les Intermédiaire-2 et élevé sont regroupés et considérés comme des SMD de haut risque.</p> |

Les SMD de haut risque sont de mauvais pronostic (médiane de survie environ 1 an). L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est le seul traitement curateur mais il reste réservé aux patients de moins de 50 - 55 ans pour les conditionnements standards et de moins de 65 – 70 ans pour les conditionnements atténués. De plus tous les patients ne disposent pas d'un donneur. Pour les patients sans donneur, le traitement comporte de la chimiothérapie de type anthracyclines/ aracytine avec une rémission complète dans 50% des cas mais ce traitement est réservé uniquement aux sujets jeunes (moins de 65 ans). En plus la réponse est en général courte (environ 1 an) et la majorité des patients rechute. La chimiothérapie à faible dose (aracytine sous cutanée 20mg/m² pendant 10 à 14 jours tous les mois) a été très souvent utilisée chez les sujets âgés mais les taux de RC et RP sont faibles (15%, 15%). Pour les patients avec un caryotype défavorable (monosomie 7, caryotype complexe) les résultats de ces chimiothérapies conventionnelles sont encore moins bons.

L' azacitidine est le traitement des SMD de haut risque

Un essai de phase III du CALGB a montré le bénéfice de survie après traitement par agent hypométhylant (vidaza® azacytine) versus le support transfusionnel. Un autre essai randomisé international, multicentrique (vidaza 001) a comparé le vidaza versus le traitement conventionnel (support transfusionnel ou chimiothérapie intensive ou faible dose au choix de l'investigateur) chez des patients présentant un SMD de haut risque. Le vidaza a montré un avantage significatif de survie (médiane OS 24.5 mois versus 15 mois pour le traitement conventionnel), une diminution de progression en LAM et plus d'indépendance transfusionnelle. L'avantage de survie avec le vidaza est indépendant de l'âge, du type Fab, du pourcentage de blastes médullaires et du caryotype. La médiane du nombre de cycles de vidaza administré est de 9 suggérant la nécessité d'un traitement prolongé afin de gagner en survie. Les résultats de cette étude ont montré qu'il s'agit de la 1^{ère} drogue qui donne un avantage d'OS chez les SMD de haut risque. Cependant la médiane de survie d'environ 2 ans est encore insuffisante et peut être encore améliorée. Cela peut être obtenu en augmentant le nombre et la qualité de réponse à l' vidaza. Dans l' vidaza 001 seul 30% des patients ont eu une RC, RP, RC médullaire et 30% ont eu simplement une réponse hématologique (critères IWG 2006) sur une ou plusieurs cytopénies.

Les cellules T et NK chez les patients SMD/LAM

Le rôle du système immunitaire ; dans le contrôle et l'éradication des cellules leucémiques n'est pas encore résolu. Cependant il existe certaines évidences tel que le rôle des cellules T et NK dans la prévention de rechute dans les LAM et SMD. Tout d'abord, pour les patients allogreffés, il existe un rôle important des cellules T démontré dans la GVL (Graft-versus-leukemia), les greffes T déplétées sont plus à risque de rechute et la réinjection de lymphocytes du donneur (DLI) peut remettre en rémission. De plus l'effet GVL peut aussi être en lien avec les cellules NK. Ceci est suggéré par l'expérience des greffes haplo-identiques qui génèrent une allo réactivité des cellules NK et une éradication des cellules résiduelles blastiques. Dans les SMD le système immunitaire contribue aux cytopénies. Dans les SMD de faible risque, il existe un important niveau d'apoptose au niveau des progéniteurs en lien avec la production de nombreuses cytokines pro inflammatoires par les macrophages ou cellules T. Dans les SMD de haut risque, il existe un déficit au niveau des populations NK et T qui contribuent à la progression en LAM.

Récemment un essai de phase III a montré un intérêt d'un traitement de maintenance par Célplène/IL-2 chez les patients en rémission complète d'une LAM. Le traitement par Célplène/IL-2 était bien toléré. Cet essai a permis l'autorisation de l'utilisation de ce traitement de maintenance en Europe chez les patients en rémission complète d'une LAM.

L'objectif de cet essai randomisé est de voir l'efficacité et la tolérance de l'immunothérapie par Célplène/IL-2 combiné avec un traitement de maintenance par vidaza chez les patients ayant répondu (critères IWG 2006) après 6 cures de vidaza pour un SMD de haut risque.

| | |
|------------------------------------|--|
| <p>Objectifs</p> | <p><u>Objectif primaire</u> Le premier objectif de la phase I est d'évaluer la faisabilité et la tolérance de 2 régimes de Célplène/IL-2 (la 1^{ère} et la moitié de la dose approuvée pour la maintenance chez les patients présentant une LAM en rémission complète et la 2^{nde} et la pleine dose) associé au vidaza. Le premier objectif de la phase II est d'évaluer si la maintenance avec Célplène/ IL-2 et du vidaza versus la vidaza seule augmente le temps de progression chez des patients présentant un SMD de haut risque ayant répondu au vidaza (RC, RP, RC médullaire ou réponse hématologique selon IWG 2006) après 6 cures de vidaza.</p> <p><u>Objectifs secondaires</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Evaluer la faisabilité et la tolérance de l'utilisation associée de vidaza et Célplène/ IL-2 2. Déterminer si le traitement de maintenance avec vidaza et Célplène/ IL-2 augmente la qualité de réponse en comparaison vidaza seule 3. Déterminer si le traitement de maintenance avec la vidaza et Célplène/ IL-2 peut augmenter la durée de réponse et la survie globale comparé à la vidaza seule <p><u>Objectif principal</u> : Comparer le temps de progression selon les critères de l'IWG2006 entre la vidaza seule et la maintenance avec l'association vidaza, Célplène/ IL-2.</p> <p><u>Objectifs secondaires</u> : Comparer les 2 bras de traitement selon</p> <ul style="list-style-type: none"> - Faisabilité - Type de réponse (de réponse hématologique à RP ou RC selon les critères de l'IWG2006 - Durée de réponse - Survie globale |
| <p>Critères d'inclusion</p> | <ol style="list-style-type: none"> 1. Age > 18 ans 2. Consentement éclairé 3. Capacité d'adhérer à l'étude et de faire le suivi protocolaire demandé 4. Diagnostique documenté selon la classification WHO 2008 et critères IPSS (Intermédiaire-2 et élevé) 5. Etre en réponse après 6 cures de vidaza (RC, RP, RC médullaire ou réponse hématologique selon critères IWG 2006 6. performans status de 0 à 2 7. Femmes en âge de procréer doivent avoir une contraception efficace et un test de grossesse négatif avant l'inclusion protocolaire. 8. clairance de la créatinine > 50 ml/mn 9. ASAT, ALAT, gGT, PAL < 3 fois la normale 10. Bilirubine totale < 1.5 mg/dl (exception pour Maladie de Gilbert) |
| <p>Critères d'exclusion</p> | <ol style="list-style-type: none"> 1. Infection VIH ou hépatite B ou hépatite C 2. Maladies incontrôlées (infections, arythmie, problèmes psychiatriques, ou sociaux ne permettant pas le suivi nécessaire 3. Autre chimiothérapie en cours pour le SMD 4. Toutes les conditions à risque selon l'investigateur 5. Autre pathologie néoplasique en dehors du SMD (hormis les carcinomes baso cellulaires, les cancers du sein ou du col in situ) datant de moins de 3 ans 6. Insuffisance cardiaque de grade III ou IV, hypotension ou sévère hypertension, instabilité vasomotrice, arythmies cardiaques mal contrôlées, IDM de moins de 12 mois, angor instable ou artériopathie symptomatiques 7. Antécédent de syncope, pathologies du système central cérébral, AVC de |

| | |
|--|--|
| | <p>moins de 12 mois</p> <p>8. Antécédent de pathologies auto-immunes (type lupus, maladie de Bowel, psoriasis)</p> <p>9. Ulcère gastrique actif ou pathologies oesophagiennes avec des antécédents hémorragiques</p> <p>10. Patients sous clonidine, stéroïdes ou anti H2 récepteur</p> <p>11. Antécédents d'hypersensibilité à l'histamine. Sévères allergies alimentaires ou produits d'injection ayant nécessité un traitement lors des 5 dernières années.</p> <p>12.</p> |
| <p>Définition de la dose limite toxique (DLT)</p> | <p>La DLT est définie par :</p> <p>Une toxicité clinique significative ou des valeurs anormales du laboratoire non relié à la progression ou une maladie intercurrente ou une prise médicamenteuse intercurrente survenant pendant le 1^{er} cycle dans l'étude phase I selon le critère NCI (National Cancer Institute) et le CTCAE) Common terminology Criteria for Adverse Events) version 3.0 (annexe 2).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grade 3 ou plus pour toxicités non hématologiques - Grade 4 pour toxicités hématologiques (Thrombopénie < 10000 / mm³ persistante malgré transfusions, neutropénie de grade 4 de plus de 5 jours et/ ou neutropénie fébrile) <p>Délai de traitement de plus de 7 jours lié à la toxicité après le 1^{er} cycle.</p> |
| <p>Déroulement du traitement</p> | <p>Etude phase I</p> <p>L'étude va commencer par une étude phase I pour évaluer la faisabilité et la tolérance de 2 doses de Céplène/IL-2 associé à la vidaza dans 2 cohortes (n= 3 ou 6 patients par cohorte) chez des patients présentant un SMD de haut risque ayant répondu après 6 cures de vidaza seule.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>cohorte N°1</u> : les patients (n=3) recevront vidaza 75 mg/m² en SC pendant 7 jours puis Céplène 0.25 en SC et IL-2 8.200 U/kg en SC de J8 à J21 (2 injections par jour). Si aucun des 3 patients de la cohorte N°1 ne présente une DLT la cohorte N°2 peut commencer. Si un des 3 patients de la cohorte N°1 présente une DLT dans le cycle N° 3 nouveaux patients seront rajoutés dans la cohorte. • <u>cohorte N°2</u> : les patients (n=3) vont recevoir vidaza 75 mg/m² en SC pendant 7 jours puis Céplène 0.5 en SC et IL-2 16.400 U/kg en SC de J8 à J21 (2 injections/j). Si un patient présente une DLT dans le cycle N°1, 3 nouveaux patients seront enrôlés dans la cohorte N°2. <p>Les patients inclus dans la phase I pourront poursuivre leur traitement.</p> <p><u>Phase II randomisée</u></p> <p>La seconde partie pourra commencer après approbation par le DSMB. Dans cette partie les patients ayant répondu à la vidaza après 6 cycles pourront être randomisé 1 : 1, soit vidaza seule soit vidaza associée à Céplène/ IL-2 jusqu'à progression, décès, toxicité ou retrait du consentement.</p> <p><u>Bras 1 : Céplène/ IL-2 + Vid ? vidaza</u> Vid vidaza 75 mg/m² en SC pendant 7 jours tous les 28 jours Céplène/ IL-2 : Céplène 0.5 mg en SC 2 fois/j et IL-2 16.400U/kg en SC 2 fois/j (ou dose recommandée par DSMB selon les résultats du phase I) pendant 14 jours (J8 à J21 de la vidaza) jusqu'à progression.</p> <p><u>Bras 2 : Vid ? vidaza seule</u> Vid vidaza 75 mg/m²/ en SC pendant 7 jours tous les 28 jours</p> |

| | |
|--|--|
| <p>Mode d'administration des produits</p> | <p><u>Azacitidine</u> vidaza 75 mg/m² en SC 7 jours tous les 28 jours jusqu'à documentation de la progression (selon les critères IWG 2006). La vidaza sera administrée à la même posologie dans la phase I et les 2 bras de la phase II randomisée.</p> <p>Cépène (histamine) et IL-2 (Proleukin)</p> <p><u>phase I</u> Cohorte N°1 : Cépène 0.25 mg et IL-2 8.200 U/kg en SC 2 fois/j pendant 2 semaines de J8 à J21 du 1^{er} cycle de vidaza.</p> <p>Cohorte N°2 : Cépène 0.5 mg et IL-2 16.400 U/kg en SC 2 fois/ j pendant 2 semaines de J8 à J21 du 1^{er} cycle de vidaza</p> <p><u>Phase II randomisée</u> Cépène à 0.5 mg et IL-2 16.400 UI/kg 2 fois/j pendant 2 semaines (ou dose recommandée DSMB en fonction du phase I) de J8 à J21 de chaque cycle de vidaza jusqu'à progression (selon critères IWG 2006)</p> |
| <p>Critères dévaluation</p> | <p>L'évaluation de la réponse se fera selon les critères IWG 2006.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rémission complète : Hémogramme proche de la normale avec PNN > 1000/mm³, monocytes < 1000/mm³, hémoglobine > 11g/dl et plaquettes > 100000/mm³. Moins de 5% blastes dans la moelle et moins de 5% de monocytes avec ou sans signes de dysmyélopoïese. - Réponse partielle Diminution des cytopénies avec PNN > 1000/mm³, diminution des monocytes (<1000/mm³), Hémoglobine > 11g/dl et plaquettes > 100000/mm³. Diminution de 50% de la blastose médullaire. Disparition de la splénomégalie et localisations extra médullaires. - Rémission complète médullaire Diminution significative de la blastose médullaire de 15-20% à 5% ou moins avec ou sans correction des cytopénies et persistance de la monocytose > 1000/mm³ - Réponse hématologique Réponse érythrocytaire (avant traitement Hb < 11 G/dl) : augmentation Hb > 1,5 g/dl ou diminution du nombre de transfusions (diminution de 4 CE pour 8 semaines en comparaison avant le début du traitement) (seul les CE transfusé sur Hb < 9g/dl sont comptabilisés) Réponse plaquettaire (avant traitement < 100000/mm³) : augmentation > 30000/mm³ pour les patients avec initialement plaquettes > 200000/mm³ ou indépendance transfusionnelle chez les patients ayant initialement plaquettes < 20000/mm³ ou normalisation du chiffre plaquettaire. Réponse neutrophile (pré-traitement < 1000/mm³) normalisation ou augmentation de 500/mm³. - Progression : Augmentation d'une ou plusieurs cytopénies, doublement du chiffre des leucocytes si initialement > 10000/mm³ ou augmentation au dessus de 10000/mm³ si initialement < 10000/mm³. Augmentation des blastes médullaires >10%. Apparition de localisations secondaires. Apparition d'une splénomégalie ou augmentation de plus de 5 cm. |

| | |
|---|---|
| | <p>- Maladie stable : Toutes les autres situations</p> |
| Effets secondaires | <p>Vidaza toxicité hématologique avec effet myélosuppresseur. Les autres effets secondaires les plus courants : nausée, vomissement, asthénie.</p> <p>Céplène/IL-2 Les principaux effets secondaires sont un effet de flush, céphalées, asthénie, fièvre et granulome aux sites d'injections. Les incidences de ces effets secondaires ayant fait arrêter le traitement dans la phase III de maintenance chez LAM sont de 8,3%. Les causes d'arrêt précoce sont neutropénie, asthénie, douleurs articulaires, bronchospasme, thrombose veineuse, anomalies du bilan hépatique, hypersensibilité avec réaction locale, nausée, vomissement, hémorragie digestive et thrombopénie</p> |
| Registre des effets secondaires | <p>Tous les effets secondaires du 1^{er} jour du cycle 1 à la fin du suivi doivent être enregistrés. Les toxicités doivent être gradées selon la classification NCI CTCAC version 3.0. Les effets secondaires graves sont enregistrés selon le rapport ICH GCP. Les symptômes et effets secondaires liés à la pathologie hématologique ne sont pas reportés comme des SAE.</p> |
| Nombre de patients | <p>Le phase I comportera 6 à 12 patients et l'étude randomisée de phase II 88 patients.</p> |
| Durée du traitement | <p>Jusqu'à progression selon les critères de l'IWG 2006</p> |
| Méthodes statistiques de l'essai de phase II | <p>Pour voir une différence significative de 6 mois sur le temps de progression (durée médiane de réponse 14,5 mois) avec un risque d'erreur de 5% et une puissance de 80% il est nécessaire d'avoir 2 groupes de 44 patients chacun.</p> |