



Essai de phase I/II évaluant l'efficacité et la tolérance d'un schéma intensifié d'azacitidine (vidaza) dans les syndromes myélodysplasiques de risque intermédiaire II ou élevé

Etude de phase I/II, ouverte et multicentrique

Numéro EudraCT 2010-020341-27

**RESUME**

<p><b>Promoteur: GFM</b> Groupe Francophone des Myélodysplasies Service d'Hématologie Clinique Hôpital Avicenne/ Université Paris 13 125 rue de Stalingrad 93009 Bobigny France</p>	<p><b>Investigateur Coordinateur</b> Lionel Ades, MD Simone Boehrer, MD</p> <p>Hématologie Clinique AP-HP Hôpital Avicenne Université Paris 13 125 rue de Stalingrad 93009 Bobigny, FR</p>
<p><b>Biostatisticien</b> Sylvie Chevret DBIM, Hôpital St Louis, Paris</p>	

GFM Aza-intensif: Etude de phase I/II évaluant l'efficacité et la tolérance d'un schéma intensifié d'azacitidine (vidaza) dans les syndromes myélodysplasiques de risque intermédiaire II ou élevé.

Rôle dans l'essai	Noms	Adresses
<b>Investigateurs Coordinateur:</b>	Lionel Ades Simone Boehrer	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 : <a href="mailto:lionel.ades@avc.aphp.fr">lionel.ades@avc.aphp.fr</a> <a href="mailto:Simone.boehrer@avc.aphp.fr">Simone.boehrer@avc.aphp.fr</a>
<b>ARC coordonnateur</b>	Fatiha Chermat	Hématologie Clinique AP-HP, Hôpital Avicenne Université Paris 13 125 rue de Stalingrad, 93009 Bobigny, FR 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>
<b>Etude Biologique</b>	Claude Preudhomme	CHR-U de Lille/ Université de Lille II Pr. Claude Preudhomme, Pôle Hématologie, Centre de Biologie-Pathologie Pierre-Marie DEGAND, 2 avenue Oscar Lambret, 59 037 LILLE Cedex Tél. : 03 20 44 47 83 Fax : 03 20 44 69 89 Mail : <a href="mailto:claudio.preudhomme@chru-lille.fr">claudio.preudhomme @chru-lille.fr</a>
<b>Analyses statistiques</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	Hématologie Clinique AP-HP, Hôpital Avicenne Université Paris 13 125 rue de Stalingrad, 93009 Bobigny, FR 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>

<b>Titre</b>	Essai de phase II évaluant l'efficacité et de la tolérance d'un schéma intensifié d'azacitidine (vidaza) dans les syndromes myélodysplasiques de risque intermédiaire II ou élevé
<b>Promoteur</b>	<b>GROUPE FRANCOPHONE DES MYELODYSPLASIES (GFM)</b>
<b>Coordinateurs</b>	Lionel Adès, MD et Simone Boehrer, MD
<b>Investigateurs</b>	Lionel Adès, MD Claude Gardin, MD Pierre Fenaux, MD, PhD François Dreyfus, MD, PhD Et d'autres investigateurs cliniques du GFM (voir la liste des centres)
<b>Contacts</b>	Lionel Adès, Hopital Avicenne (AP-HP)/ Paris 13 University - Service d'Hématologie 125 rue de Stalingrad 93009 Bobigny <a href="mailto:Lionel.ades@avc.aphp.fr">Lionel.ades@avc.aphp.fr</a> tel 33 (0)1 48 95 70 55 / 7051
<b>Produit</b>	<b>Azacitidine (Vidaza®)</b>
<b>Essai</b>	Essai de phase I/II multicentrique
<b>Base rationnelle de l'étude</b>	<p>1) <i>syndromes myélodysplasiques (SMD) de haut risque et leur traitement « classique »</i> Les SMD sont des hémopathies clonales caractérisées par une hématopoïèse inefficace responsable de cytopénies et d'un risque élevé d'évolution en leucémie aiguë myéloblastique (LAM). Il s'agit d'une pathologie relativement fréquente (incidence entre 3 et 5 pour 100.000 personnes et par an) qui prédomine chez le sujet âgé (médiane d'âge de 65 à 70 ans). Les formes dites de « haut risque » (de score international IPSS intermédiaire 2 ou élevé) ont une survie médiane de l'ordre de 15 mois. La greffe allogénique de moelle reste le seul traitement potentiellement curateur de ces SMD, mais elle est limitée aux patients âgés de moins de 50 ans pour les greffes dites classiques et de moins de 70 ans pour les greffes à conditionnement non myéloablatif et ayant un donneur HLA identique, ce qui représente une faible majorité des patients atteints de SMD. Pour les autres patients la chimiothérapie conventionnelle par anthracycline et Aracytine entraîne un taux de rémission complète de l'ordre de 50 %, mais ces rémissions sont en général courtes et la majorité des patients finissent par rechuter. Les chimiothérapies à faible dose (principalement l'Aracytine à faible dose) donnent des des taux de rémission complète et partielle de l'ordre de 20 %, mais son efficacité est restreinte aux patients à caryotype normal.</p> <p>2) <i>Place de l'Azacitidine chez les patients atteints de SMD de haut risque</i> Plusieurs études ont démontré qu'il existait une augmentation de la méthylation d'un certain nombre de gènes (comme p15) lors de la progression des SMD de faible risque vers les formes de haut risque. De ce fait, des agents hypométhylants comme l'azacitidine ou la decitabine ont été introduits dans le traitement des SMD avec comme objectif de ralentir ce processus d'hyperméthylation. Une étude de phase III internationale et multicentrique randomisée (AZA 001) a démontré la supériorité de l'azacitidine (75 mg/m<sup>2</sup>/j, 7 jours toutes les 4 semaines) par rapport à un traitement conventionnel (qui incluait la transfusion, les faibles doses d'Aracytine ou la chimiothérapie conventionnelle) dans les SMD de haut risque (médiane de survie de 24.4 contre 15 mois). Cet essai a conduit à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché en Europe dans cette indication à la dose de 75 mg/m<sup>2</sup>/j, 7 jours toutes les 4 semaines.</p>

	<p>Bien que les résultats de l'étude AZA 001 aient montré la supériorité de l'azacitidine par rapport aux traitements conventionnels, la médiane de survie ne restait que de l'ordre de 2 ans et le taux de rémission complète + rémission partielle n'était que de 30 % suggérant que des améliorations peuvent être obtenues. Compte tenu du mode d'action supposé de l'azacitidine, et de certaines données in vitro suggérant la réversibilité assez rapide de l'hypométhylation induite par l'azacitidine sur les cellules leucémiques, une des possibilités d'amélioration des résultats cliniques pourrait être d'augmenter le nombre de jours d'administration du produit. C'est pourquoi nous nous proposons de tester un schéma intensifié de Vidaza (utilisant un traitement à la posologie de 75 mg/m<sup>2</sup>/j, cinq jours tous les 14 jours) en espérant augmenter le taux de réponse et avoir également un impact sur la survie globale.</p>
<b>Traitement</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitement initial : 4 cycles d'azacitidine : 75 mg/m<sup>2</sup>/jour pour cinq jours tous les 14 jours.</li> <li>- Les patients qui obtiennent une RC ou une RP après ces 4 cycles recevront 4 cycles supplémentaires d'azacitidine (75 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant cinq jours) tous les 21 jours suivis de cycles d'azacitidine selon le schéma de l'AMM (75 mg/m<sup>2</sup> sept jours tous les 28 jours° jusqu'à progression, rechute ou toxicité).</li> <li>- Les patients qui n'obtiennent pas la RC ou la RP après les 4 premiers cycles de Vidaza effectués tous les 14 jours, recevront quatre cycles supplémentaires identiques (de cinq jours effectués tous les 14 jours). S'ils obtiennent une RC, une RP ou une HI après 8 cycles, ils recevront alors de l'azacitidine cinq jours tous les 21 jours pour 4 cycles additionnels suivis d'un traitement par azacitidine selon le schéma de l'AMM, jusqu'à progression, rechute ou toxicité inacceptable. Les patients qui n'obtiendraient de RC, RP ou HI après 8 cycles seraient sortis de l'étude.</li> </ul>
<b>Objectif primaire</b>	Taux de réponse selon les critères de l'IWG 2006 : RC et RP après 4 et 8 cycles de traitement par azacitidine 75mg/m <sup>2</sup> /j toutes les 2 semaines.
<b>Objectifs secondaires</b>	<p>Profil de sécurité de toxicité de l'azacitidine administrée tous les 14 jours (critères NCI-CTAE)</p> <p>La qualité et la durée de réponse (RC, RP et HI) selon les critères IWG 2006</p> <p>Survie globale et survie sans progression.</p>
<b>Durée de l'étude</b>	Il est prévu une période d'inclusion de 2 ans. La durée totale prévue de l'étude sera d'environ 4 ans.
<b>Nombre de patients</b>	Au total, jusqu'à 81 patients participeront à cette étude.
<b>Critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- SMD défini selon la classification FAB (donc incluant les AREB en transformaton) et de risque intermédiaire II ou élevé de l'IPSS</li> <li>- Age ≥ 18 ans et &lt; 70 ans</li> <li>- Ayant compris et volontairement signé le consentement informé</li> <li>- Etant capable de suivre les visites protocolaires</li> <li>- Performance status : 0 à 2 et absence de co-morbidité majeure qui contre</li> </ul>

	<p>indiqueraient un schéma intensif de Vidaza</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les femmes en âge de procréer doivent avoir un test de grossesse négatif dans les deux semaines précédant l'inclusion. Les femmes enceintes et allaitant sont exclues de l'essai. Elles doivent également accepter d'adhérer à une contraception efficace quatre semaines avant de démarrer le traitement et jusqu'à trois mois après la fin de l'étude.</li> <li>- Les hommes doivent :</li> </ul> <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 âge de procréer.</p> <p>Accepter de se renseigner sur les procédures de conservation du sperme.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Créatinine &lt; 1,5 N ou clairance de la créatinine &lt; 30 ml/mn</li> <li>- Transaminases &lt; 3 fois la limite supérieure de la normale</li> <li>- Bilirubine &lt; 1,5 mg/dl en dehors des hyperbilirubinémies de shunt dues à une maladie de Gilbert ou attribuées au SMD</li> <li>- Inscrit à un régime de Sécurité Sociale</li> </ul>
<p><b>Critères d'exclusion</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient ayant un antécédent de syndrome myéloprolifératif</li> <li>- Seropositivité connue pour le HIV, l'hépatite B ou l'hépatite C</li> <li>- Femme enceinte ou allaitant</li> <li>- Co-morbidité intercurrente incontrôlée</li> <li>- Patient ayant reçu un traitement standard ou investigationnel cytotoxique dans les 8 dernières semaines</li> <li>- antécédent de greffe de moelle allogénique</li> <li>- Antécédent de cancer datant de moins de trois ans (en dehors des carcinomes cutanés ou des carcinomes in situ du col ou du sein)</li> <li>- Antécédent de traitement avec azacitidine</li> <li>- Antécédent d'allergie à l'azacitidine</li> <li>- Performance status &gt; 2</li> <li>- Espérance de vie &lt; 3 mois.</li> </ul>

<b>Calcul des effectifs et Analyse statistique</b>	<p>La première partie de l'étude inclura 27 patients. L'essai se terminera si un nombre de réponse est égal à 9 ou moins. Dans le cas contraire, 81 patients seront inclus dans l'essai. Nous utiliserons pour l'analyse biostatistique un schéma de Simon pour les essais de phase II (Simon R, Wittes RE, Ellenberg SS. Cancer Treat Rep 69:1375-1381 1985). Compte tenu d'un taux CR + PR de 30% obtenu avec l'azacitidine seule dans l'essai AZA001, nous allons définir l'hypothèse H0 nulle comme <math>p \leq 0,30</math> (considéré comme un niveau sans intérêt pour la réponse), et une hypothèse alternative H1 comme <math>p \geq 0,45</math> (où l'on peut considérer que le traitement intensif azacitidine est suffisamment prometteur pour d'autres études, notamment dans un essai de phase III où il serait comparé au schéma classique d'administration de l'azacytidine). Pour une erreur de type I et type II fixé à 0,05 et 0,20, respectivement, la première étape de l'essai comporterait <math>n = 27</math> patients. À la fin de cette première étape, il serait mis fin au bras expérimental s'il ne satisfait pas les critères minimaux de réponse (c'est à dire si <math>r = 9</math> ou moins de réponses observées). Dans le cas contraire, d'autres patients seront recrutés dans la deuxième étape jusqu'à ce que 81 patients soient inclus. L'arrêt prématuré de l'essai sera également décidé en cas de DLT excessive avec le traitement intensifié, après l'examen des toxicités par le DSMB indépendant. Une DLT Excessive sera définie par une augmentation de la toxicité d'au moins 20% par rapport à la dose classique de Azacitidine, comme observé dans l'essai AZA001. Dans cet essai les cycles ont dû être retardé moins d'une semaine dans 26% des cycles, et 1 à 2 semaines dans 21% des cycles. Des neutropénies et thrombocytopenies de grade 3-4 ont été observée chez 91 et 85% des patients, respectivement, et le taux d'infections nécessitant une antibiothérapie IV a été 0,6 et la mortalité globale était de 11% toxiques.</p>
--	--