

ONUUVEN - MDS

Etude de phase I/II multicentrique non randomisée évaluant le traitement par Onureg et Vénétoclax chez les patients présentant un syndrome myélodysplasique de haut risque non antérieurement traités et inéligibles à l'allogreffe

Phase : Précoce

Type d'essai : Académique / Institutionnel

Etat de l'essai : Ouvert

Objectif principal

L'objectif primaire est de déterminer la dose et la durée de traitement (nombre de jours de prise par cycle) optimales d'onureg (CC-486) en association avec du vénétoclax.

Objectifs secondaires

Evaluer la tolérance et l'efficacité de cette association de deux médicaments chez les patients atteints de SMD de haut risque ainsi que la qualité de vie.

Déterminer les biomarqueurs qui peuvent être prédictifs de la réponse clinique, de la qualité de vie et de la survie globale (SG).

Résumé / Schéma de l'étude

Les patients seront traités avec l'association orale Onureg et Vénétoclax, afin de définir la dose biologique optimale (DBO) et la durée de traitement d'ONUREG (CC-486) lorsqu'il est administré avec du VENETOCLAX chez des patients SMD de haut risque non antérieurement traités et inéligibles à la greffe.

Nous utiliserons une méthode d'escalade de dose pour identifier la DBO sur la base de deux paramètres : le taux de réponse global et la DLT, tous deux évalués au 28^e jour du cycle 1.

Les niveaux de dose d'Onureg (CC-486, azacitidine orale, fabriqué par BMS), sélectionnés pour l'escalade de dose, seront de 200 et 300 mg administrés par voie orale une fois par jour pendant 7 ou 14 jours consécutifs, en commençant le jour 1 de chaque cycle de 28 jours. Onureg doit être pris chaque jour à peu près à la même heure.

Les comprimés pelliculés de Vénétoclax seront administrés par voie orale à raison de 400 mg une fois par jour pendant 14 jours consécutifs, les jours 1 à 14, en commençant le jour 1 de chaque cycle de 28 jours. Les patients doivent avaler les comprimés entiers (les comprimés ne doivent pas être écrasés ou cassés), avec de l'eau, à peu près à la même

heure chaque jour. Les comprimés doivent être pris avec un repas (idéalement au petit-déjeuner).

Critères d'inclusion

- 1 Les patients doivent comprendre, dater et signer volontairement le formulaire de consentement éclairé (CE) indiquant la nature expérimentale de l'étude approuvée par les Autorités de santé, avant toute procédure spécifique à l'étude.
- 2 Âge ≥ 18 ans à la date de signature du CE.
- 3 SMD de haut risque selon la classification OMS 2016, avec 10 à 19 % de blastes médullaires et IPSS-R >3 (intermédiaire, élevé ou très élevé).
- 4 SMD de haut risque non préalablement traité par chimiothérapie, hypométhylant (AZA ou décitabine), allogreffe ou tout agent expérimental. Tous les autres traitements ne sont pas considérés comme traitement antérieur.
- 5 Patient non immédiatement éligible à une allogreffe ou à une chimiothérapie intensive en raison de facteurs cliniques individuels tels que l'âge, les comorbidités, l'état général, la disponibilité des donneurs.
- 6 ECOG ≤ 2 .
- 7 Leucocytes ≤ 10 G/L ; Le traitement par hydroxyurée est autorisé pour diminuer le nombre de leucocytes pour atteindre ce critère d'inclusion et sera arrêté au moins 48 heures avant le début du traitement protocolaire.
- 8 Fonctions hépatiques adéquates :
 1. ALT $< 3,0 \times$ LSN
 2. AST $< 3,0 \times$ LSN
 3. Bilirubine totale sérique $\leq 2,0 \times$ LSN (sauf en cas de syndrome de Gilbert isolé, dans ce cas, bilirubine totale $\leq 3,0 \times$ LSN).
- 9 Fonction rénale adéquate avec clairance de la créatinine ≥ 40 ml/min/1,73 m² (selon MDRD ou CKD-EPI).
- 10 Patient capable de communiquer avec l'investigateur et de se conformer aux exigences des procédures de l'étude : prélèvements sanguins réguliers, évaluations comprenant des aspirations de moelle osseuse, prise en charge spécifique pendant la durée de l'étude.
- 11 Les femmes en âge de procréer sont des femmes qui : 1) ont eu leurs premières règles, 2) n'ont pas subi d'hystérectomie ou d'ovariectomie bilatérale, ou 3) ne sont pas naturellement ménopausées (l'aménorrhée après un traitement anticancéreux ne répond pas à ce critère) depuis au moins 24 mois consécutifs (c'est-à-dire, n'ayant pas eu ses règles au cours des 24 mois précédents). Les femmes en âge de procréer doivent accepter de se soumettre à un test de grossesse médicalement supervisé avant de commencer le traitement à l'étude, pendant le déroulement de l'étude et après l'arrêt du traitement à l'étude : - Avoir un test de grossesse négatif vérifié par l'investigateur avant de débiter le traitement à l'étude. Le premier test de grossesse sera effectué lors de la sélection (dans les 3 jours précédant la première administration du traitement à l'étude), et ensuite un test urinaire négatif sera nécessaire pour pouvoir débiter un nouveau cycle de traitement. Cela s'applique même si la patiente pratique une véritable abstinence de rapports hétérosexuels ou accepte d'utiliser, et est capable de se conformer à une contraception hautement efficace sans interruption, 28 jours avant le début du traitement expérimental, pendant le traitement à l'étude (y compris pendant les interruptions de dose), et pendant 6 mois après la dernière dose d'onureg, ou au moins 1 mois après la dernière dose de vénétoclax, selon la date la plus tardive. - Les patientes sont soit ménopausées, sans règles depuis > 2 ans, stérilisées chirurgicalement ou disposées à utiliser 2 méthodes de contraception barrière adéquates pour prévenir la grossesse ou acceptent de s'abstenir de tomber enceinte tout au long de l'étude, à partir de la visite 1. Les femmes en âge de procréer ainsi que les hommes fertiles et leurs partenaires qui sont des femmes en âge de procréer doivent accepter de s'abstenir de rapports sexuels ou d'utiliser deux formes de contraception très efficaces à partir de la signature du consentement éclairé et jusqu'à 6 mois pour les femmes et 3 mois pour les hommes après la dernière dose de traitement protocolaire.
- 12 Les patients masculins doivent pratiquer une véritable abstinence (qui doit être confirmée tous les mois) ou accepter d'utiliser une méthode de contraception adéquate pendant la durée de l'étude. Il faut conseiller aux hommes de ne pas concevoir d'enfant pendant le traitement protocolaire et pendant les 3 mois suivant la prise de la dernière dose. Ils doivent accepter de se renseigner sur les procédures de conservation du sperme avant de commencer le traitement.

Critères de non-inclusion

- 1 Traitement antérieur du SMD par tout agent antinéoplasique approuvé ou expérimental ou radiothérapie.
- 2 Diagnostic antérieur de : - SMD évoluant à partir d'un syndrome myéloprolifératif préexistant (SMP) - SMD/SMP incluant la leucémie myéomonocytaire chronique (LMMC), la leucémie myéloïde chronique atypique (LMCa), la leucémie myéomonocytaire juvénile (LMMJ) et les SMD/SMP inclassables.
- 3 Le patient présente une infection fongique, bactérienne ou virale systémique active et non contrôlée. Le patient doit être apyrétique sans antibiotiques depuis au moins 72 heures et sans antifongiques depuis 7 jours. Dans le cas d'une infection antérieure par le SRAS-CoV-2, les symptômes doivent avoir complètement disparu sans séquelles qui, selon l'investigateur, exposeraient le patient à un risque plus élevé de recevoir le traitement expérimental.
- 4 Toute pathologie cliniquement significative, anomalies biologiques, maladies psychiatriques ou toute autre raison qui, selon l'investigateur, interférerait avec la participation du patient à cette étude, ferait du patient un candidat inapte à recevoir le traitement à l'étude ou prédisposeraient le patient à un risque élevé de non-respect du protocole.
- 5 Antécédents de cancer au cours de l'année précédant la sélection, à l'exception de : carcinome in situ du col utérin traité, carcinome basocellulaire ou carcinome épidermoïde de la peau traité, cancer de la prostate asymptomatique sans maladie métastatique connue et sans nécessité de traitement. Les patients sous hormonothérapie peuvent être inclus.
- 6 Le patient a reçu des inhibiteurs ou des inducteurs puissants ou modérés du CYP3A ou des inhibiteurs de la p-gp dans les 7 jours précédant le début du traitement à l'étude avec un traitement prolongé requis sans alternatives thérapeutiques. Les azolés sont la seule exception et peuvent être autorisés après le cycle 1 à la discrétion de l'investigateur et entraîneront une réduction de la dose de vénétoclax.
- 7 Consommation de produits à base de pamplemousse, d'oranges de Séville ou de carambole dans les 3 jours précédant la première dose de vénétoclax.
- 8 Patient ayant reçu des vaccins vivants atténués avant le début du traitement à l'étude.
- 9 Antécédents de consommation de drogue ou d'alcool cliniquement significative (selon le jugement de l'investigateur) au cours des 6 derniers mois.
- 10 Pathologies qui pourraient perturber l'absorption des médicaments, notamment le syndrome de l'intestin court, la dysphagie, la gastroparésie ou d'autres pathologies qui limitent l'ingestion ou l'absorption gastro-intestinale des médicaments administrés par voie orale.
- 11 Hypertension non contrôlée (pression artérielle systolique [TA] > 180 mmHg ou TA diastolique > 100 mmHg) ou non stable pendant au moins 1 mois avant le traitement.
- 12 Maladie cardiaque active significative au cours des 6 mois précédant la signature du CE, y compris : insuffisance cardiaque congestive de classe III ou IV selon la New York Heart Association (NYHA), angor instable ou angor nécessitant une intervention chirurgicale ou médicale, arythmie cardiaque importante, infarctus du myocarde.
- 13 Femme enceinte ou allaitante.
- 14 Suspicion d'une hypersensibilité à l'un des composants des traitements à l'étude.
- 15 Résultat(s) positif(s) aux tests pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B (VHB) ou le virus de l'hépatite C (VHC). Les patients présentant des preuves sérologiques d'une vaccination antérieure contre le virus de l'hépatite B (c'est-à-dire, antigène de surface de l'hépatite B [HBsAg] négatif, anticorps de surface anti-hépatite B [HBs] positif et anticorps anti-hépatite B [HBc] négatif) peuvent participer.
- 16 Absence de couverture sociale.

Calendrier prévisionnel

Lancement de l'étude : Novembre 2023

Fin estimée des inclusions : Novembre 2025

Nombre de patients à inclure : 36

Etablissement(s) participant(s)

> CHU de Nice

(06) ALPES-MARITIMES

Pr. Thomas CLUZEAU
Investigateur principal

> Institut Paoli-Calmettes (IPC)

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Dr. Colombe SAILLARD
Investigateur principal

Coordonnateur(s)

Pr. Norbert Vey
Institut Paoli Calmettes - CLCC Marseille

Promoteur(s)

Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM)

Dernière mise à jour le 03 janvier 2024

[< PRÉCÉDENT](#)

[^
RETOUR AUX RÉSULTATS](#)

[SUIVANT >](#)