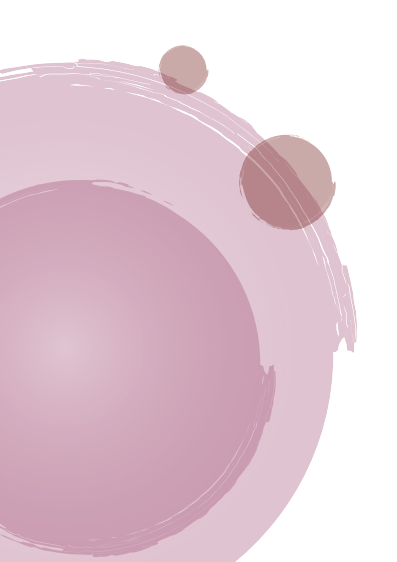


**Etude Ouverte de Phase 1 Evaluant la Sécurité,
la Tolérance et la Pharmacocinétique du
Navitoclax en Monothérapie et en Association
avec le Ruxolitinib chez des Patients atteints
de Syndromes Myéloprolifératifs**

Investigateur principal : Jean-Jacques KILADJIAN



<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04041050>

Population cible :

MF associée à un NMP (MFP, MF post-PV ou MF post-TE) nécessitant un traitement et avoir présenté un échec ou une intolérance à au moins un traitement antérieur et être inéligible à une allogreffe de cellules souches un échec ou une intolérance à au moins un traitement antérieur et être inéligible à une allogreffe de cellules souches

Traitement à l'étude :

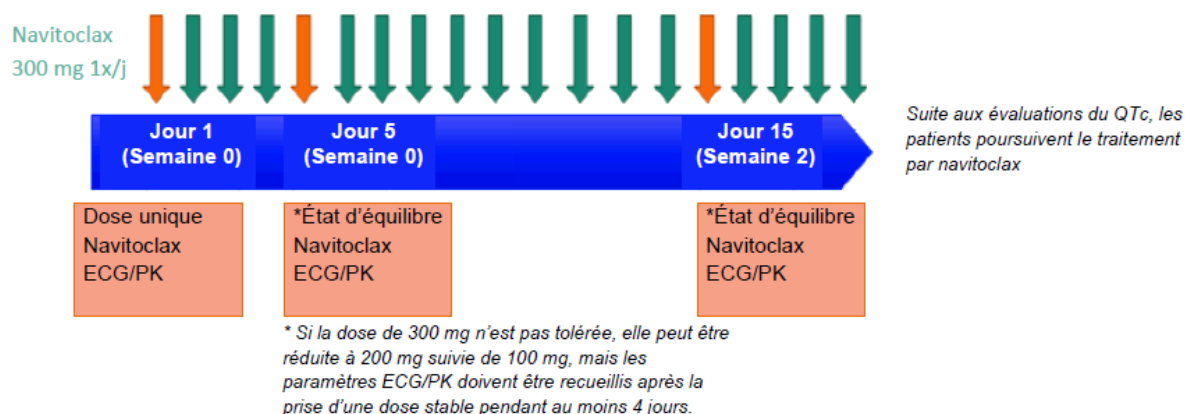
- Navitoclax (ABT-263) – inhibiteur BCL2
- célécoxib –

Schéma de traitement : prise oral du navitoclax

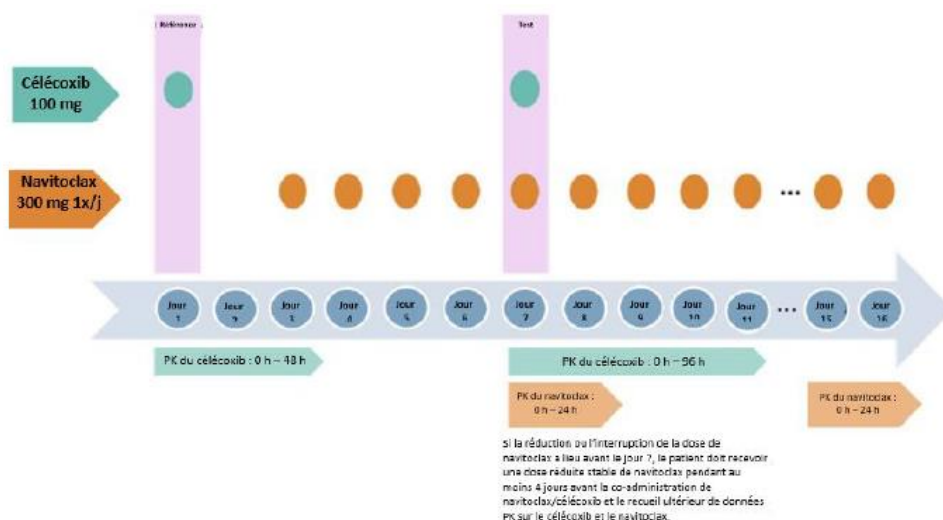
Partie 3 : le navitoclax sera administré à la dose de 300 mg 1x/j.

Partie 4 : le navitoclax sera administré à la dose de 300 mg 1x/j et le célécoxib à une dose unique de 100 mg avec et sans co-administration de navitoclax.

Partie 3



Partie 4



Rythme des visites :

Partie 3

Calendrier des procédures - PARTIE 3

Période	Sélection	Traitement														Toutes les 12 semaines (Après la Semaine 24) (± 4j)	VFT	Suivi à 30 jours (± 3)	Visites Post-Traitement ± 3 sem	Suivi de la survie (± 3 sem)
Semaine		0	0	0	1	2	3	4	6	8	12	16	20	24	32					
Jour		1	2	5	8	15	22 ± 1j	29 ± 1j	43 ± 1j	57 ± 1j	85 ± 2j	113 ± 2j	141 ± 2j	169 ± 2j	± 1 sem					

- J1, J2 J8 et J15, J21 puis tous les 2 semaines jusqu'à la semaine 8.
- Tous les 4 semaines de la semaine 8 à la semaine 24.
- Tous les 12 semaines à partir de la semaine 24.

Partie 4

Calendrier des procédures - PARTIE 4

Période	Sélection	Traitement																		Toutes les 12 semaines (après sem 24)	VFT	Suivi à 30 jours	Visites Post-Traitement ± 3 sem	Suivi de la survie ± 3 sem
Semaine		0	0	0	0	0	1	1	1	1	2	2	3	4	6	8	12	16	20	24	32			
Jour		1	2	3	4	7	8	9	10	11	15	16	22 ± 1j	29 ± 1j	43 ± 1j	57 ± 1j	85 ± 2j	113 ± 2j	141 ± 2j	169 ± 2j	± 1 sem			

critères d'inclusion et de non-inclusion	O	N
Partie 3		
1. Les patients doivent volontairement dater et signer un formulaire de consentement éclairé (ou leur représentant légal peut dater et signer ce consentement éclairé dès lors que le patient l'a compris, si la réglementation locale l'autorise) approuvé par un comité d'éthique indépendant (CEI)/comité de protection des personnes (CPP) avant le début de toute procédure de sélection ou de l'étude.		
2. Patient âgé de ≥ 18 ans		
3. Les patients doivent avoir reçu un diagnostic documenté de MF primitive ou secondaire, de TE, de PV ou de LMMC, telle que définie par la classification de l'OMS.		
4. Le patient doit nécessiter un traitement et avoir présenté un échec ou une intolérance à au moins un traitement antérieur et être inéligible à une allogreffe de cellules souches. Les patients qui refusent les traitements standard ne peuvent être recrutés que dans les régions où la réglementation locale l'autorise.		
5. Le patient doit présenter un indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≤ 2 .		

6. Le patient ne doit pas présenter de transformation leucémique (> 10 % de blastes dans le sang périphérique ou dans la ponction et biopsie médullaires).		
7. Toutes les patientes en mesure de procréer doivent avoir un test de grossesse sérique négatif pendant la période de sélection (dans les 10 à 14 jours précédant le début du traitement par les médicaments à l'étude) et un test de grossesse urinaire négatif dans les 24 heures précédant la première administration des médicaments à l'étude.		
8. Les femmes doivent soit être ménopausées, soit avoir subi une stérilisation chirurgicale définitive, soit être en mesure de procréer et utiliser au moins une méthode contraceptive spécifiée par le protocole qui est efficace dès au moins 30 jours avant le début du traitement par les médicaments à l'étude et jusqu'à au moins 30 jours après la dernière dose de médicament à l'étude (se reporter à la Section 5.4 du protocole).		
9. Les patientes ne doivent pas être enceintes, allaiter ou planifier une grossesse ou un allaitement pendant l'étude et pendant au moins 30 jours après la dernière administration de navitoclax. Remarque : les femmes qui cessent d'allaiter avant de participer à l'étude (en signant le consentement) peuvent être incluses, à condition qu'elles acceptent de cesser d'allaiter pendant jusqu'à au moins 30 jours après la dernière administration de navitoclax.		
10. Les patients de sexe masculin ayant des relations sexuelles avec une partenaire en mesure de procréer doivent accepter d'utiliser des préservatifs, même en cas de vasectomie réussie, à partir du jour 1 de la semaine 0 et pendant au moins 90 jours après la dernière administration de navitoclax.		
11. Les hommes ne doivent pas envisager de concevoir un enfant ou de faire un don de sperme au cours de l'étude et pendant au moins 90 jours après la dernière administration de navitoclax. Évaluations de laboratoire et critères ECG		
12. Les patients doivent répondre aux critères suivants pour les paramètres biologiques , selon les valeurs de référence du laboratoire local durant la sélection, avant l'administration du médicament à l'étude : • Réserves médullaires suffisantes (en l'absence de transfusion de facteurs de croissance ou de facteurs thrombopoïétiques ou bien de transfusions plaquettaires au cours des 14 derniers jours au moins) o Numération plaquettaire $\geq 150 \times 10^9/l$ o Nombre absolu de neutrophiles (NAN) $\geq 1 \times 10^9/l$		

• Fonction rénale : clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min (calculée par la formule de Cockcroft/Gault ou clairance de la créatinine selon le recueil des urines de 24 heures). • Fonction et enzymes hépatiques : - o ASAT et ALAT $\leq 3,0 \times$ la limite supérieure de la normale (LSN) - o Bilirubine $\leq 1,5 \times$ LSN (exception : les patients présentant un syndrome de Gilbert peuvent présenter une bilirubine $> 1,5 \times$ LSN) • Coagulation : TCA et temps de prothrombine/ INR $\leq 1,5 \times$ LSN Niveaux de potassium sérique, magnésium sérique et calcium dans les limites de référence normales		
13. Lors de la sélection ou de l'inclusion (avant la dose du jour 1), intervalle QTc selon la formule de Fridericia (QTcF) ≤ 450 msec.		
14. Le patient ne doit pas avoir d'anomalie cliniquement significative à l'ECG pendant la phase de sélection et avant l'administration du médicament à l'étude (ou antécédents connus au cours des 3 mois précédant l'entrée dans l'étude), notamment : • Signe de bloc AV de 2e ou 3e degré ; • Retard de conduction intraventriculaire avec durée QRS > 120 msec (tels qu'un bloc de branche droit ou gauche complet, ou un retard de conduction intraventriculaire non spécifique) • Anomalies morphologiques de l'ECG (telles que des arythmies, un bloc cardiaque ou un stimulateur cardiaque) qui rendent l'évaluation du QTc difficile.		
15. Le patient ne doit pas présenter d'antécédent de tumeur maligne active autre qu'un syndrome myéloprolifératif au cours des 2 années précédant l'inclusion dans l'étude, sauf : • Cancer du col de l'utérus <i>in situ</i> traité de façon adéquate • Carcinome cutané basocellulaire ou carcinome cutané spinocellulaire localisé traité de façon adéquate • Cancer de la prostate asymptomatique en l'absence de métastases connues et sans nécessité de traitement.		
16. Le patient ne doit pas présenter de résultat positif à la recherche d'anticorps du VIH lors de la sélection.		
17. Le patient ne doit pas présenter d'infection active chronique par le VHB ou VHC nécessitant un traitement.		
18. Le patient ne doit pas présenter de signe d'autres affections cliniquement significatives non contrôlées, incluant, mais sans s'y limiter : • Infection systémique (virale, bactérienne ou fongique) en cours • Neutropénie fébrile		

19. Le patient ne doit présenter aucune maladie cardiovasculaire, endocrinienne, hépatique, immunologique, métabolique, neurologique (notamment l'épilepsie), psychiatrique, pulmonaire, rénale ou autre trouble qui, de l'avis de l'investigateur, pourrait exercer un impact négatif sur la participation du patient à l'étude (y compris sur sa capacité de consentement) ou l'interprétation des résultats de l'étude.		
20. Le patient présente une pression artérielle systolique de 80 à 140 mmHg, une pression artérielle diastolique de 45 à 100 mmHg et une fréquence cardiaque de 50 à 100 battements par minute pendant la phase de sélection et avant l'administration du médicament à l'étude.		
21. Le patient ne doit pas présenter d'antécédent significatif de maladie cardiovasculaire, notamment : • syndrome du QT long congénital, Arythmie ventriculaire , myocardite, angor d'effort, ou angor instable, cardiomyopathie idiopathique, amyloïdose, tumeur cardiaque, sarcoïdose, sclérodermie, syncope inexpliquée ou cardiomyopathie hypertonique ; • Ischémie ou infarctus du myocarde, événement thrombotique ou thromboembolique au cours des 3 derniers mois ; • Autre maladie cardiaque cliniquement significative susceptible de fausser les analyses ultérieures.		
22. Le patient ne doit avoir reçu aucun traitement antérieur par un BH3 mimétique.		
23. Le patient ne doit pas participer actuellement à une autre étude clinique interventionnelle.		
24. Le patient ne doit présenter aucune infection active connue à SARS-CoV-2. S'il présente des signes/symptômes suggérant une infection à SARS-Cov-2, le patient doit présenter un test moléculaire négatif (PCR par exemple) ou 2 résultats de test antigéniques négatifs réalisés à 24 heures d'intervalle minimum. Note : Les tests de diagnostic au SARS-CoV-2 doivent être réalisés selon les recommandations et requis locaux. Les patients qui ne répondent pas aux critères de participation relatifs à l'infection à SARS-CoV-2 doivent être considérés comme des échecs de sélection et peuvent faire l'objet d'une nouvelle sélection pour l'étude dès lors qu'ils répondent aux directives locales définissant aux critères de clairance virale du SARS-CoV-2.		
25. Le patient ne doit pas prendre actuellement de médicaments qui interfèrent avec la coagulation (tels que la warfarine) ou la fonction plaquettaire, à l'exception de		

l'aspirine à faible dose (jusqu'à 100 mg) et des héparines de bas de bas poids moléculaire (HBPM).		
26. Le patient ne doit pas avoir reçu d'inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A au cours des 28 jours ou 5 demi-vies (la durée la plus courte prévaut) précédant la première administration de navitoclax.		
27. Le patient ne doit pas avoir reçu d'inducteur puissant du CYP3A au cours des 10 jours précédant la première administration de navitoclax.		
28. Le patient ne doit pas avoir consommé un ou plusieurs des produits suivants au cours des 3 jours précédant la première administration du médicament à l'étude : • Pamplemousse ou produits à base de pamplemousse • Oranges amères (y compris les confitures contenant de l'orange amère) • Carambole		
29. Le patient ne doit pas consommer les produits suivants : • Tabac ou produits contenant de la nicotine au cours des 12 heures précédant l'administration du médicament à l'étude ou pendant l'étude, en raison d'effets perturbateurs sur l'évaluation de l'intervalle QT/QTc • Alcool au cours de la journée précédant les ECG en triple/le prélèvement d'échantillons pour analyses PK de l'étude • Caféine au cours de la journée précédant les ECG en triple/le prélèvement d'échantillons pour analyses PK de l'étude,		
30. Le patient ne doit pas avoir reçu de médicament associé à un risque connu d'allongement de l'intervalle QT ou de torsades de pointes dans les 7 jours ou 5 demi-vies (la durée la plus longue prévaut) précédant la première administration du médicament à l'étude (Annexe J du protocole).		
31. Le sujet ne doit pas avoir reçu de vaccin vivant dans les 4 semaines précédant la première dose de médicament à l'étude, ou avoir un besoin attendu de vaccin vivant pendant la participation à l'étude, y compris au moins 4 semaines après la dernière dose du médicament à l'étude.		

critères d'inclusion et de non-inclusion

Partie 4

1. Les patients doivent volontairement dater et signer un formulaire de consentement éclairé (ou leur représentant légal peut dater et signer ce consentement éclairé dès lors que le patient l'a compris, si la réglementation locale l'autorise) approuvé par un comité d'éthique indépendant (CEI)/comité de protection des personnes (CPP) avant le début de toute procédure de sélection ou de l'étude.

2. Les patients doivent avoir ≥ 18 ans lors de la sélection.

3. Les patients doivent avoir reçu un diagnostic documenté de MF primitive ou secondaire, de TE, de PV ou de LMMC, telle que définie par la classification de l'OMS.

4. Le patient doit nécessiter un traitement et avoir présenté un échec ou une intolérance à au moins un traitement antérieur et être inéligible à une allogreffe de cellules souches. Les patients qui refusent les traitements standard ne peuvent être recrutés que dans les régions où la réglementation locale l'autorise.

5. Le patient doit présenter un indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≤ 2 .

6. Le patient ne doit pas présenter de transformation leucémique ($> 10\%$ de blastes dans le sang périphérique ou dans la ponction et biopsie médullaires).

7. Toutes les patientes en mesure de procréer doivent avoir un test de grossesse sérique négatif pendant la période de sélection (dans les 10 à 14 jours précédant le début du traitement par les médicaments à l'étude) et un test de grossesse urinaire négatif dans les 24 heures précédant la première administration des médicaments à l'étude.

8. Les femmes doivent soit être ménopausées, soit avoir subi une stérilisation chirurgicale définitive, soit être en mesure de procréer et utiliser au moins une méthode contraceptive spécifiée par le protocole qui est efficace dès au moins 30 jours avant le début du traitement par les médicaments à l'étude et jusqu'à au moins 30 jours après la dernière dose de médicament à l'étude (se reporter à la Section 5.4 du protocole).

9. Les patientes ne doivent pas être enceintes, allaiter ou planifier une grossesse ou un allaitement pendant l'étude et pendant au moins 30 jours après la dernière administration de navitoclax. Remarque : les femmes qui cessent d'allaiter avant de participer à l'étude (en signant le consentement) peuvent être incluses, à condition qu'elles acceptent de cesser d'allaiter pendant jusqu'à au moins 30 jours après la dernière administration de navitoclax.		
10. Les patients de sexe masculin ayant des relations sexuelles avec une partenaire en mesure de procréer doivent accepter d'utiliser des préservatifs, même en cas de vasectomie réussie, à partir du jour 1 de la semaine 0 et pendant au moins 90 jours après la dernière administration de navitoclax.		
11. Les hommes ne doivent pas envisager de concevoir un enfant ou de faire un don de sperme au cours de l'étude et pendant au moins 90 jours après la dernière administration de navitoclax. 12. Les patients doivent répondre aux critères suivants pour les paramètres biologiques, selon les valeurs de référence du laboratoire local durant la sélection, avant l'administration du traitement à l'étude : • Réserves médullaires suffisantes (en l'absence de transfusion de facteurs de croissance ou de facteurs thrombopoïétiques ou bien de transfusions plaquettaires au cours des 14 derniers jours au moins) : - o Numération plaquettaire $\geq 150 \times 10^9/l$ - o Nombre absolu de neutrophiles (NAN) $\geq 1 \times 10^9/l$ • Fonction rénale : clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min (calculée par la formule de Cockcroft/Gault ou clairance de la créatinine selon le recueil des urines de 24 heures) • Fonction et enzymes hépatiques : - o ASAT et ALAT $\leq 3,0 \times$ la limite supérieure de la normale (LSN) - o Bilirubine $\leq 1,5 \times$ LSN (exception : les patients présentant un syndrome de Gilbert peuvent présenter une bilirubine $> 1,5 \times$ LSN) • Coagulation : TCA et temps de prothrombine/ INR $\leq 1,5 \times$ LSN		
13. Aucune anomalie cliniquement significative à l'ECG, notamment ECG avec intervalle QT corrigé pour le rythme cardiaque (QTc) en utilisant la formule de Fridericia (QTcF) > 450 msec (hommes) ou > 470 (femmes).		
14. Le patient ne doit pas présenter d'antécédent de tumeur maligne active autre qu'un syndrome myéloprolifératif au cours des 2 années précédant l'inclusion dans l'étude, sauf : • Cancer du col de l'utérus in situ traité de façon adéquate		

• Carcinome cutané basocellulaire ou carcinome cutané spinocellulaire localisé traité de façon adéquate • Cancer de la prostate asymptomatique en l'absence de métastases connues et sans nécessité de traitement.		
15. Le patient ne doit pas présenter de résultat positif à la recherche d'anticorps du VIH lors de la sélection.		
16. Le patient ne doit pas présenter d'infection active chronique par le VHB ou VHC nécessitant un traitement.		
17. Le patient ne doit pas présenter de signe d'autres affections cliniquement significatives non contrôlées, incluant, mais sans s'y limiter : • Infection systémique (virale, bactérienne ou fongique) en cours • Neutropénie fébrile		
18. Le patient ne doit présenter aucune maladie cardiovasculaire, endocrinienne, hépatique, immunologique, métabolique, neurologique, psychiatrique, pulmonaire, rénale, aucun ulcère gastroduodénal actif ou aucune autre oesophagite/gastrite hémorragique, ni aucune autre affection qui, de l'avis de l'investigateur, pourrait exercer un impact négatif sur la participation du patient à l'étude (y compris sur sa capacité à donner son consentement) ou l'interprétation des résultats de l'étude		
19. Le patient ne doit avoir reçu aucun traitement antérieur par un BH3 mimétique.		
20. Le patient ne doit pas présenter d'hypersensibilité connue (par ex. réactions anaphylactiques et réactions cutanées graves) au célécoxib, à l'un des composants du médicament ou aux sulfamides.		
21. Le patient ne doit jamais avoir présenté un asthme, une urticaire ou d'autres réactions de type allergique suite à la prise d'aspirine ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).		
22. Le patient ne doit pas participer actuellement à une autre étude clinique interventionnelle.		

23. Le patient ne doit présenter aucune infection active connue à SARS-CoV-2. S'il présente des signes/symptômes suggérant une infection à SARS-Cov-2, le patient doit présenter un test moléculaire négatif (PCR par exemple) ou 2 résultats de test antigéniques négatifs réalisés à 24 heures d'intervalle minimum. Note : Les tests de diagnostic au SARS-CoV-2 doivent être réalisés selon les recommandations et requis locaux. Les patients qui ne répondent pas aux critères de participation relatifs à l'infection à SARS-CoV-2 doivent être considérés comme des échecs de sélection et peuvent faire l'objet d'une nouvelle sélection pour l'étude dès lors qu'ils répondent aux directives locales définissant aux critères de clairance virale du SARS-CoV-2.		
24. Le patient ne doit pas prendre actuellement de médicaments qui interfèrent avec la coagulation (tels que la warfarine) ou la fonction plaquettaire, à l'exception de l'aspirine à faible dose (jusqu'à 100 mg) et des héparines de bas poids moléculaire (HBPM).		
25. Le patient ne doit pas avoir reçu d'inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A au cours des 28 jours ou 5 demi-vies (la durée la plus courte prévaut) précédant la première administration des médicaments à l'étude.		
26. Le patient ne doit pas avoir reçu d'inhibiteur du CYP2C9 au cours des 28 jours ou 5 demi-vies (la durée la plus courte prévaut) précédant la première administration des médicaments à l'étude.		
27. Le patient ne doit pas avoir reçu d'inducteur puissant du CYP3A au cours des 10 jours précédant la première administration des médicaments à l'étude.		
28. Le patient ne doit pas avoir reçu d'inducteur du CYP2C9 au cours des 10 jours précédant la première administration des médicaments à l'étude.		
29. Le patient ne doit pas avoir consommé un ou plusieurs des produits suivants au cours des 3 jours précédant la première administration du médicament à l'étude : • Pamplemousse ou produits à base de pamplemousse • Oranges amères (y compris les confitures contenant de l'orange amère) • Carambole		

30. Le patient ne doit pas avoir consommé • De suppléments à base de plantes, ou vitamines dans les 14 jours précédant la première administration du médicament à l'étude • D'alcool, de tabac, ou produits contenant de la nicotine dans les 24 heures avant chaque administration de celecoxib (jour 1 et jour 7).		
31. Le sujet ne doit pas avoir reçu de vaccin vivant dans les 4 semaines précédant la première dose de médicament à l'étude, ou avoir un besoin attendu de vaccin vivant pendant la participation à l'étude, y compris au moins 4 semaines après la dernière dose du médicament à l'étude.		