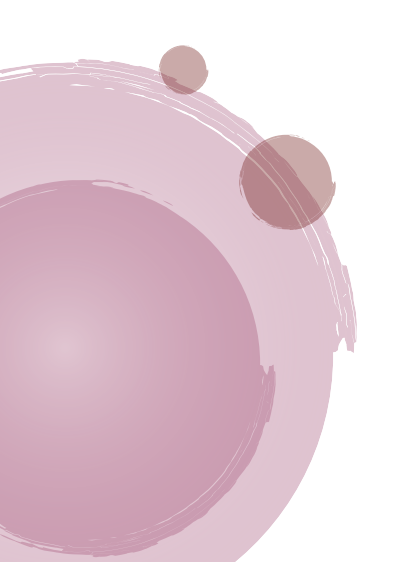


**Étude de phase III randomisée, en double
aveugle, contrôlée par placebo sur le
navitoclax associé au ruxolitinib versus
ruxolitinib chez des patients atteints de
myélofibrose**

Investigateur principal : Jean-Jacques KILADJIAN



<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04472598>

Population cible : MF associée à un NMP (MFP, MF post-PV ou MF post-TE) non traitée auparavant par un inhibiteur de JAK2.

Traitement à l'étude :

- Navitoclax (ABT-263) – inhibiteur BCL2
- Ruxolitinib – inhibiteur JAK2

Schéma de traitement : prise oral du navitoclax ou placebo une fois par jour associé à la prise oral du ruxolitinib deux fois par jour

Rythme des visites :

- J1, J8 et J15, puis tous les 2 semaines jusqu'à la semaine 9.
- Tous les 4 semaines de la semaine 9 à la semaine 25.
- Tous les 12 semaines à partir de la semaine 25.

Critères d'éligibilité	O	N
1. Le patient doit signer et dater volontairement un consentement éclairé (ou son représentant légalement autorisé peut signer et dater le consentement éclairé lorsque le sujet comprend le consentement, si la réglementation locale l'autorise), approuvé par un comité d'éthique indépendant (CEI) / comité d'examen institutionnel (IRB) avant le début de toute procédure de dépistage ou spécifique à l'étude.		
2. Patient âgé de ≥ 18 ans		
3. Le patient doit être en mesure de remplir le MFSAF v4.0 pendant au moins 4 jours sur les 7 précédant le jour 1 de la semaine 1. Présence d'au moins 2 symptômes de score ≥ 3 ou score total ≥ 12 , mesuré par le MFSAF v4.0.		
4. Le patient doit répondre aux critères de laboratoire suivants par plage de référence du laboratoire local lors du screening : - Réserve de moelle osseuse adéquate; en l'absence de facteurs de croissance, de facteurs thrombopoïétiques ou de transfusions de plaquettes pendant au moins 14 jours avant la semaine 1 jour 1. - o Numération plaquettaire $\geq 100 \times 10^9/L$ - o Nombre absolu de neutrophiles $\geq 1 \times 10^9/L$ - Fonction rénale: clairance de la créatinine calculée ≥ 30 mL / min - Fonction hépatique et enzymes: - o Aspartate aminotransférase (AST) et alanine aminotransférase (ALT) $\leq 3,0 \times$ limite supérieure de la normale (LSN) - o Bilirubine totale $\leq 1,5 \times$ LSN (exception: les sujets atteints du syndrome de Gilbert peuvent avoir une bilirubine totale $> 1,5 \times$ LSN) - o Coagulation: aPTT and INR $\leq 1.5 \times$ LSN.		

Protocole M16-191 (TRANSFORM 1)

5. Le sujet est disposé et capable de se conformer aux procédures requises dans ce protocole.		
6. Diagnostic documenté de MF primitive ou de MF secondaire (post-maladie de Vaquez ou post-thrombocytémie essentielle) selon la classification définie par l'OMS.		
7. MF classée à risque intermédiaire-2 ou élevé, tel que défini par le DIPSS+.		
8. Aucun traitement antérieur par un inhibiteur de JAK2.		
9. Aucun traitement antérieur par un BH3 mimétique ou par un inhibiteur des protéines BET (bromodomain and extra-terminal motif, bromodomaine et domaine extra-terminal).		
10. Présence d'une splénomégalie définie par la palpation de la rate sur ≥ 5 cm sous le rebord costal ou un volume splénique ≥ 450 cm ³ d'après l'évaluation centralisée par IRM ou TDM.		
11. Patient inéligible à la greffe de cellules souches au moment de son inclusion dans l'étude.		
12. Le patient ne doit pas avoir reçu d'irradiation splénique dans les 6 mois précédant la visite de screening ou avoir subi une splénectomie au préalable.		
13. Le patient ne doit pas avoir de transformation leucémique, définie par $> 10\%$ de blastes dans le sang périphérique ou la moelle osseuse.		
14. Indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0, 1 ou 2.		
15. Le patient ne doit pas avoir de maladie cardiovasculaire, endocrinologique, hépatique, immunologique, métabolique, neurologique, psychiatrique, pulmonaire, rénale ou de toute autre affection qui, de l'avis de l'investigateur, pourrait nuire à la participation du sujet à cette étude (y compris la capacité de donner son consentement) ou l'interprétation des résultats de l'étude.		
16. Le patient ne doit pas avoir d'antécédents de tumeur maligne active autre que MF dans les 2 ans précédant le dépistage, sauf pour : - Carcinome in situ du col de l'utérus correctement traité - Carcinome basocellulaire ou carcinome épidermoïde localisé de la peau adéquatement traitée - Cancer de la prostate asymptomatique sans maladie métastatique connue et sans traitement - Carcinome in situ correctement traité de l'œsophage ou de la muqueuse gastrique.		
17. Le patient ne doit pas avoir d'infection connue par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Remarque: le dépistage du VIH n'a pas besoin d'être effectué lors du dépistage, sauf s'il est requis par les directives locales ou les normes institutionnelles.		

18. Le patient ne doit pas avoir une infection connue par l'hépatite B (VHB) ou l'hépatite C (VHC) nécessitant un traitement.		
19. Le patient doit avoir un test cutané à la tuberculine négatif (dérivé protéique purifié, PPD) et / ou un test de libération d'interféron gamma (IGRA), conformément aux directives locales, avant l'inscription.		
20. Le patient ne doit pas avoir de conditions médicales non contrôlées cliniquement significatives, y compris, mais sans s'y limiter: - Infection systémique en cours (virale, bactérienne, mycobactérienne ou fongique) - Neutropénie fébrile.		
21. Aucun antécédent de réaction allergique ou sensibilité significative aux constituants du médicament à l'étude (et à ses excipients) et / ou à d'autres produits de la même classe.		
22. Aucune anomalie ECG cliniquement pertinente ou significative, y compris l'ECG avec intervalle QT corrigé pour la fréquence cardiaque (QTc) à l'aide de la formule de Fridericia (QTcF) > 450 ms (hommes) ou > 470 ms (femmes).		
23. Pour toutes les femmes en âge de procréer; un test de grossesse sérique négatif lors de la visite de screening et un test de grossesse urinaire négatif au départ avant la première dose du médicament à l'étude.		
24. Les femmes en âge de procréer doivent pratiquer au moins une méthode de contrôle des naissances spécifiée dans le protocole, efficace du jour 1 de l'étude au moins 30 jours après la dernière dose du médicament à l'étude. Les patients féminins non susceptibles de procréer n'ont pas besoin d'utiliser un moyen de contraception.		
25. Si la femme n'est pas enceinte, allaite ou envisage de devenir enceinte pendant l'étude ou pendant environ 30 jours après la dernière dose du médicament à l'étude.		
26. Si l'homme et le sujet sont sexuellement actifs avec des partenaires féminines en âge de procréer, il doit accepter, du jour 1 de l'étude jusqu'à 90 jours après la dernière dose du médicament à l'étude, de pratiquer la contraception spécifiée dans le protocole.		
27. Si l'homme n'envisage pas de concevoir un enfant ou de donner du sperme pendant l'étude ou pendant environ 90 jours après la dernière dose du médicament à l'étude.		
28. Le sujet ne doit pas recevoir de traitement anticancéreux, y compris une chimiothérapie, une radiothérapie, une hormonothérapie (à l'exception des hormones pour les affections thyroïdiennes ou un traitement de substitution œstrogénique) dans les 30 jours, ou d'hydroxyurée pour la cytoréduction dans les 3 jours précédant la		

première dose du médicament à l'étude, et pendant la période de traitement de l'étude.		
29. Le patient ne doit pas recevoir de médicament perturbant la coagulation ou la fonction plaquettaire, à l'exception de l'aspirine à faible dose (jusqu'à 100 mg par jour) et de l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) dans les 3 jours précédant la première administration du médicament à l'étude ou pendant la période de traitement de l'étude.		
30. Le patient ne doit pas recevoir de produits biologiques pour la MF dans les 30 jours précédant la première dose du médicament à l'étude et pendant l'administration de navitoclax et de ruxolitinib.		
31. Le patient ne doit pas avoir reçu de vaccin vivant dans les 4 semaines précédant la première dose du médicament à l'étude, ou devrait avoir besoin d'une vaccination vivante pendant la participation à l'étude, y compris au moins 4 semaines après la dernière dose du médicament à l'étude.		