

Titre	Une étude de phase 3, ouverte et randomisée, visant à comparer l'efficacité et l'innocuité du Luspatercept (ACE-536) par rapport à l'époétine alpha pour le traitement de l'anémie attribuable à un syndrome myélodysplasique (SMD) à risque très faible, faible ou intermédiaire selon l'IPSS-R chez des sujets n'ayant jamais reçu d'ASE et devant recevoir des transfusions de globules rouges
Protocole ID	ACE-536-MDS-002 (COMMANDS)
ClinicalTrials.gov ID	NCT03682536
Type(s) de cancer	Syndrome myélodysplasique
Phase	Phase III
Type étude	Clinique
Médicament	Luspatercept versus Epoetin Alpha
Institution	CIUSSS DU CENTRE-OUEST-DE-L'ILE-DE-MONTREAL HOPITAL GENERAL JUIF SIR MORTIMER B.DAVIS 3755 rue de la Côte Ste. Catherine, Montréal, QC, H3T 1E2
Ville	
Investigateur principal	Dre April Shamy
Coordonnateur	Maïka Jangal 514-340-8222 poste 24599
Statut	Fermé
But étude	L'étude sera menée conformément aux exigences de l'International Council for Harmonisation (ICH) of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use/Good Clinical Practice (GCP) et aux exigences réglementaires applicables. Il s'agit d'une étude d'intervention ouverte de phase III, à répartition aléatoire et contrôlée par témoin actif visant à comparer l'efficacité et l'innocuité du luspatercept (ACE-536) par rapport à l'époétine alfa pour le traitement de l'anémie attribuable à un syndrome myélodysplasique (SMD) à risque très faible, faible ou intermédiaire selon l'International Prognostic Scoring System-Revised (IPSS-R) chez des sujets qui n'ont jamais reçu d'agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) et qui ont besoin de transfusions de globules rouges. L'étude comprend une période de sélection, une période de traitement et une période de suivi après le traitement.
Critères d'éligibilité	• Les sujets doivent satisfaire aux critères suivants pour être randomisés dans l'étude : • Le sujet doit être âgé de ≥ 18 ans au moment de la signature du formulaire de consentement éclairé (FCE). • Le sujet doit comprendre et signer volontairement un FCE avant que les évaluations/procédures prévues pendant l'étude soient menées. • Le sujet doit être apte et disposé à respecter le calendrier des visites de l'étude et d'autres exigences du protocole. • Le sujet a un diagnostic documenté de SMD selon la classification de l'OMS 2016 qui répond à la classification IPSS-R de maladie à risque très faible, faible ou intermédiaire, et : • $< 5\%$ de blastes dans la moelle osseuse. • Le sujet présente un taux d'érythropoïétine sérique endogène (sEPO) de < 500 U/L. • Le sujet a besoin de transfusions de GR, comme l'attestent les critères suivants : • Besoin transfusionnel moyen de 2 à 6 unités/8 semaines d'un concentré de GR confirmé pendant un minimum de 8 semaines précédant immédiatement la randomisation. • Le taux d'hémoglobine au moment ou dans les 7 jours précédant l'administration d'une transfusion de GR doit avoir été $\leq 9,0$ g/dL avec des symptômes d'anémie (ou ≤ 7 g/dL en l'absence de symptômes) pour que la transfusion soit prise en compte pour répondre aux

critères d'éligibilité. Les transfusions de globules rouges administrées lorsque le taux d'Hgb était > 9,0 g/dL (ou > 7 g/dL en l'absence de symptômes) ou les transfusions de globules rouges administrées pour une chirurgie élective, des infections ou des hémorragies ne seront pas considérées comme une transfusion nécessaire pour répondre aux critères d'éligibilité ou de stratification.

- Le taux d'hémoglobine après la dernière transfusion de GR avant la randomisation doit être de < 11,0 g/dL (analyse centrale ou locale).
- Le sujet a une cote de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0, 1 ou 2
- Les femmes en âge de procréer sont définies comme une femme sexuellement mature qui :
- A eu ses premières règles à un moment donné, 2) n'a pas subi d'hystérectomie ou d'ovariectomie bilatérale ou 3) n'a pas été naturellement ménopausée (une aménorrhée consécutive à un traitement anticancéreux ou une aménorrhée due à d'autres raisons médicales n'exclut pas la possibilité de procréer) pendant au moins 24 mois consécutifs (c'est-à-dire qu'elle a eu ses règles à un moment quelconque au cours des 24 mois consécutifs précédents). Les sujets féminins doivent :
- Avoir deux tests de grossesse négatifs, vérifiés par l'investigateur, avant de commencer le traitement à l'étude (sauf si le test de grossesse de dépistage a été effectué dans les 72 heures précédant W1D1). Elles doivent accepter de se soumettre à un test de grossesse pendant l'étude et après le traitement à l'étude.
- S'engager à pratiquer l'abstinence complète de toute relation hétérosexuelle (ce qui doit être examiné tous les mois et documenté à la source) ou accepter et être capable d'utiliser une méthode de contraception très efficace sans interruption, soit 5 semaines avant le début de l'administration du produit expérimental, pendant le traitement à l'étude (y compris les interruptions de dose) et pendant 12 semaines après l'arrêt du traitement à l'étude.
- Les sujets de sexe masculin doivent :
- Pratiquer une véritable abstinence (qui doit être revue avant chaque administration d'IP ou sur une base mensuelle [par exemple, en cas de retard de dose]) ou accepter d'utiliser un préservatif (en latex ou non, mais pas en membrane naturelle [animale]) lors de contacts sexuels avec une femme enceinte ou une femme en âge de procréer pendant sa participation à l'étude, pendant les interruptions de dose et pendant au moins 12 semaines après l'arrêt du produit expérimental, même s'il a subi une vasectomie réussie.

Critères d'exclusion

La présence de l'un des éléments suivants exclura un sujet de la randomisation (la date de randomisation étant définie comme la date à laquelle le sujet est randomisé dans l'IRT) :

- Sujet ayant reçu l'un des traitements antérieurs suivants :
 - Agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) • Facteur de croissance hématopoïétique (G-CSF), facteur de stimulation des colonies macrophages-granulocytes (GM-CSF), sauf s'ils sont administrés pour le traitement d'une neutropénie fébrile.
 - Agents modificateurs de la maladie (par exemple, les médicaments immunomodulateurs tels que le légalidomide). § Sauf si le sujet a reçu ≤ 1 semaine de traitement avec un agent modificateur de la maladie ≥ 8 semaines à compter de la randomisation, à la discrétion de l'investigateur.
 - Agents hypométhylants § Les sujets peuvent être randomisés à la discrétion de l'investigateur, à condition que le sujet n'ait pas reçu plus de 2 doses d'AHM. La dernière dose doit être ≥ 8 semaines à compter de la date de randomisation.
 - Luspatercept (ACE-536) ou sotatercept (ACE-011) • Traitement immunosuppresseur pour les SMD • Transplantation de cellules hématopoïétiques.
- Sujet présentant un SMD associé à une anomalie cytogénétique del(5 q) ou un SMD inclassable (SMD-I) selon la classification de l'OMS 2016.
- Sujet atteint de néoplasmes myélodysplasiques/myéloprolifératifs (MDS/NMP) selon la classification de l'OMS 2016 (c'est-à-dire leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC), leucémie myéloïde chronique atypique (LMCa), BCR-ABL12, leucémie myélomonocytaire juvénile (LMMJ), MDS/NMP inclassable).
- Sujet présentant un SMD secondaire, c'est-à-dire un SMD dont on sait qu'il est apparu à la suite d'une lésion chimique ou d'un traitement par chimiothérapie ou radiothérapie pour d'autres maladies.
- Sujet présentant une anémie cliniquement significative connue due à une carence en fer, en vitamine B12 ou en folates, ou une anémie hémolytique auto-immune ou héréditaire, ou une hypothyroïdie, ou tout type de saignement ou de séquestration cliniquement significatif connu. Sujet présentant une anémie induite par un médicament (par exemple, le mycophénolate).
- Carence en fer à déterminer par une ferritine sérique < 100 µg/L et des tests supplémentaires si cliniquement indiqués (par exemple, saturation de la transferrine calculée [fer/capacité de liaison au fer total ≤ 20 %] ou coloration de l'aspirat de moelle osseuse pour le fer).
- Sujet ayant des antécédents connus de diagnostic de LMA.
- Sujet recevant l'un des traitements suivants dans les 8 semaines précédant la randomisation :
 - Agent ou traitement chimiothérapeutique cytotoxique anticancéreux • Corticostéroïde systémique, sauf pour les sujets sous dose stable ou décroissante depuis ≥ 1 semaine avant la randomisation pour des conditions médicales autres que le SMD.
 - Agents chélateurs du fer, sauf pour les sujets recevant une dose stable ou décroissante pendant au moins 8 semaines avant la randomisation.
 - Autres facteurs de croissance hématopoïétiques des GR (par exemple, Interleukine-3) • Androgènes, sauf pour traiter l'hypogonadisme • Hydroxyurée •

Rétinoïdes oraux (à l'exception des rétinoïdes topiques) • Trioxyde d'arsenic • Interféron et interleukines • Médicament ou dispositif expérimental, ou thérapie approuvée pour une utilisation expérimentale (si la demi-vie de 5 fois le médicament expérimental précédent dépasse 8 semaines, la période d'exclusion doit être prolongée jusqu'à 5 fois la demi-vie du médicament expérimental).

- Sujet présentant une hypertension non contrôlée, définie par des élévations répétées de la pression artérielle systolique (PAS) de ≥ 150 mmHg ou de la pression artérielle diastolique (PAD) ≥ 100 mmHg malgré un traitement adéquat.
- Sujet avec l'une ou l'autre des anomalies suivantes aux analyses de laboratoire :
 - Nombre absolu de neutrophiles (NAN) $< 500/\mu\text{L}$ ($0.5 \times 10^9/\text{L}$) • Numération plaquettaire $< 50\,000/\mu\text{L}$ ($50 \times 10^9/\text{L}$) • Débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) < 40 ml/min/1,73 m² (selon la formule à 4 variables de la modification du régime alimentaire dans la maladie rénale [MDRD]) Taux sérique d'aspartate aminotransférase/transaminase glutamo-oxaloacétique sérique (AST/SGOT) ou alanine aminotransférase/transaminase glutamopyruvique sérique (ALT/SGPT) $\geq 3,0 \times$ la limite supérieure de la normale (LSN). • Taux de bilirubine totale $\geq 2,0$ fois la LSN. Des taux plus élevés sont acceptables s'ils peuvent être attribués à une destruction active des précurseurs des globules rouges dans la moelle osseuse (c'est-à-dire une érythropoïèse inefficace) ou en présence d'antécédents connus du syndrome de Gilbert.
- Sujet ayant des antécédents de tumeurs malignes, autres que les SMD, sauf si le sujet est guéri de la maladie depuis ≥ 5 ans. Toutefois, les sujets présentant les antécédents/conditions actuelles suivants sont autorisés :
 - Carcinome basocellulaire ou squameux de la peau • Carcinome in situ du col de l'utérus.
 - Carcinome in situ du sein • Découverte histologique fortuite d'un cancer de la prostate (T1a ou T1b selon le système de stadification clinique TNM [tumor, nodes, metastasis]).
- Intervention chirurgicale lourde au cours des 8 semaines précédant la répartition aléatoire. Les sujets doivent s'être complètement remis de toute intervention chirurgicale antérieure avant la répartition aléatoire.
- Sujet ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral (y compris accident vasculaire cérébral ischémique, embolique et hémorragique), d'accident ischémique transitoire, de thrombose veineuse profonde (TVP; y compris proximale et distale), d'embolie pulmonaire ou artérielle, de thrombose artérielle ou autre thrombose veineuse dans les 6 mois précédant la répartition aléatoire. Remarque : une thrombophlébite superficielle antérieure n'est pas un critère d'exclusion.
- Crises épileptiques nouvelles ou mal contrôlées dans les 12 semaines précédant la répartition aléatoire.
- Sujet présentant les pathologies cardiaques suivantes dans les 6 mois précédant la répartition aléatoire : infarctus du myocarde, angine de poitrine non contrôlée, insuffisance cardiaque aiguë décompensée ou insuffisance cardiaque de classe III-IV de la New York Heart Association (NYHA), ou arythmie cardiaque non contrôlée selon l'investigateur. Sujets présentant une fraction d'éjection connue $\geq 35\%$, confirmée par une échocardiographie locale (ECHO) ou une ventriculographie isotopique à l'équilibre (MUGA) réalisée dans les 6 mois précédant la répartition aléatoire.
- Sujets présentant une infection fongique, bactérienne ou virale générale non maîtrisée (définie comme la présence de signes ou de symptômes continus liés à l'infection, qui ne régressent pas malgré un traitement antibiotique, un traitement antiviral ou un autre traitement approprié)
- Sujets présentant un virus d'immunodéficience humaine (VIH) connu, des preuves connues d'une hépatite B infectieuse active ou des preuves connues d'une hépatite C active.
- Sujets ayant des antécédents de réactions allergiques ou anaphylactiques sévères ou d'hypersensibilité aux protéines recombinantes ou aux excipients contenus dans le luspatercept (voir brochure de l'investigateur).
- Sujets présentant une hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients de l'époétine alfa.
- Sujets ayant des antécédents d'érythroblastopénie ou d'anticorps contre l'érythropoïétine.
- Femmes enceintes ou allaitantes.
- Sujets présentant une condition médicale importante, une anomalie de laboratoire, une maladie psychiatrique ou considérés comme vulnérables par les réglementations locales (par exemple, emprisonnés ou institutionnalisés) qui les empêcheraient de participer à l'étude.
- Sujets atteints d'une affection comprenant la présence d'anomalies de laboratoire, ce qui l'expose à un risque inacceptable s'il participait à l'étude.
- Sujets souffrant d'une affection ou recevant des médicaments concomitants qui nuisent à la capacité d'interpréter les données de l'étude.
- Sujets ayant des antécédents d'infection active par le SRAS-CoV-2 dans les 4 semaines précédant la sélection, sauf si le sujet s'est suffisamment remis des symptômes de la COVID et des complications qui y sont liées, à la discrétion de l'investigateur et après discussion avec le contrôleur médical. L'utilisation d'un vaccin vivant contre la COVID-19 est interdite dans les 4 semaines précédant la répartition aléatoire.

