

Information aux usagers : Le DSRC OncoPaca-Corse décline sa responsabilité concernant les contenus publiés sur d'autres sites web prétendant être liés à notre structure ou utilisant sans autorisation, en tout ou partie, nos dénominations, noms de domaine et marques "OncoPaca" et "OncoPaca-Corse".



MARSUN

Essai de phase III, multicentrique, en ouvert, randomisé, contrôlé évaluant l'association du Mosunetuzumab-Lenalidomide versus une thérapie au choix de l'investigateur chez des patients présentant un lymphome de la zone marginale en rechute ou réfractaire

Phase : III

Type d'essai : Académique / Institutionnel

Etat de l'essai : Ouvert

Objectif principal

L'objectif principal est d'évaluer l'efficacité de l'association Mosunetuzumab- Lenalidomide comparée aux choix de l'investigateur. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité est la survie sans progression (PFS) déterminée par l'investigateur, en fonction des critères de Lugano 2014.

Objectifs secondaires

Réponse complète à 24 mois (CR24) d'après l'investigateur (24 mois après le C1J1 (+/- 15 jours)) suivant les critères de Lugano 2014.

CR24 d'après la revue centralisée des résultats des PET scans (24 mois après le C1J1 (+/- 15 jours)) suivant les critères de Lugano 2014.

Le taux de réponse globale (ORR) et de réponse complète (CR) autre que CR24 d'après l'investigateur suivant les critères de Lugano 2014.

Le taux de réponse globale (ORR) et de réponse complète (CR) autre que CR24 d'après la revue centralisée des résultats des PET scans suivant les critères de Lugano 2014 Durée de la réponse (DOR).

Survie sans événement (EFS).

Délai jusqu'au prochain traitement anti-lymphome (TTNLT).

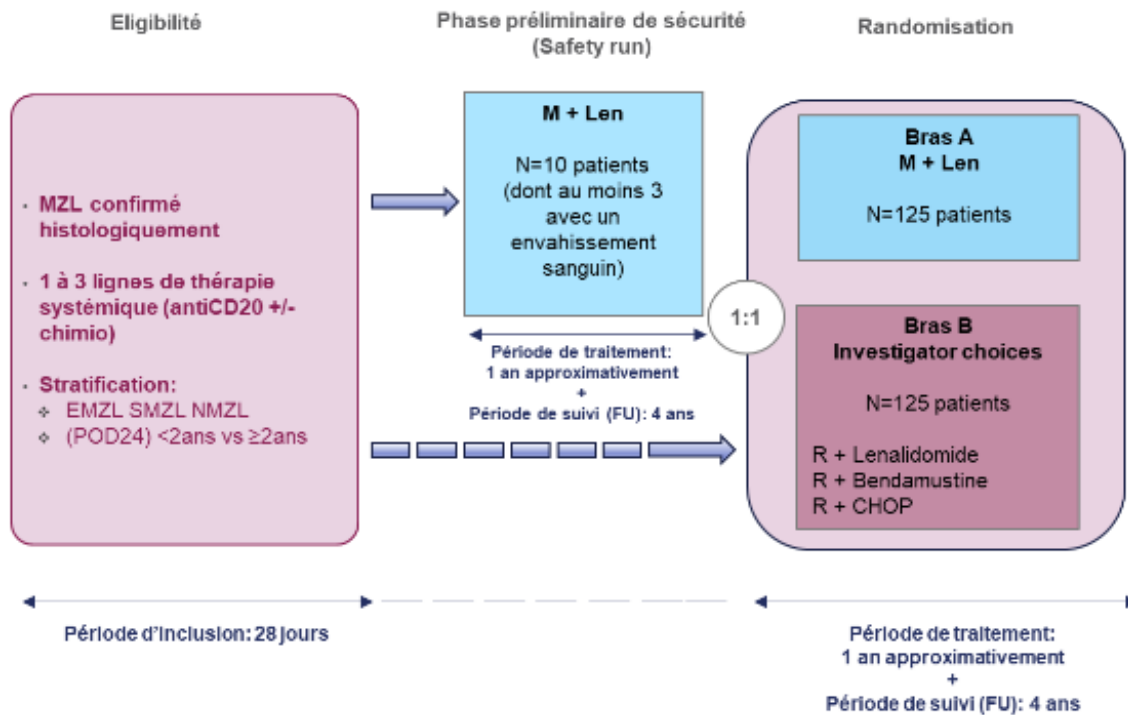
Taux de transformation histologique.

Sécurité : incidence et gravité des EI, incidence et gravité des EIG, incidence et gravité des syndromes de libérations des cytokines (CRS), incidence et gravité des EI de grade 3 ou 4 des événements liés au traitement à l'étude, décès, Tumeurs malignes primaires secondaires.

Tolérance, évaluée d'après les interruptions, les réductions et intensité de dosage et les arrêts de traitement en raison des événements indésirables.

Qualité de vie liée à la santé mesurée par le questionnaire EQ-5D-5L.

Résumé / Schéma de l'étude



Critères d'inclusion

- 1 Patient ayant un diagnostic de MZL extranodal (EMZL) ou splénique (SMZL basé sur le score de Matutes et des CD20 + CD11c + CD180 + CD43 + CD200 et validé par une revue centralisée) ou ganglionnaire (NMZL). En cas de large dissémination, le MZL disséminé sera inclus en tant que DMZL et dans le sous-type NMZL.
- 2 Patient ayant été traité par au moins un traitement systémique antérieur et pas plus de trois lignes de traitement. Une des lignes précédentes doit inclure au moins une ligne systémique avec un traitement ciblant le CD20 (anticorps monoclonal pendant au moins 2 cycles) avec ou sans chimiothérapie (R-CHOP, R-Bendamustine, R-CVP, R-Chlorambucil au moins pendant deux cycles) ou un traitement ciblé tel que l'Ibrutinib (au moins pendant 1 mois). Patients n'ayant pas reçu du Lenalidomide auparavant. Un antécédent de thérapie locale par chirurgie, radiothérapie, antibiotiques pour traités un lymphome gastrique positif au H. pylori et thérapie antivirale contre le virus de l'hépatite C n'est pas considéré comme une ligne de traitement.
- 3 Formulaire de consentement éclairé signé.
- 4 Age > 18 au moment de la signature du consentement éclairé.
- 5 Capacité de respecter toutes les procédures du protocole et les hospitalisations obligatoires, à l'appréciation de l'investigateur.
- 6 Statut de performance (PS/ECOG) ≤ 2.
- 7 Présente une maladie symptomatique qui nécessite un traitement systémique.
- 8 Pas éligible pour un traitement local (y compris radiothérapie ou chirurgie).
- 9 Les patients présentant un EMZL, SMZL ou NMZL de grade I peuvent être éligibles uniquement s'ils ne peuvent recevoir de thérapie locale (radiothérapie ou chirurgie).

- 10 La maladie doit être mesurable dans au moins deux axes perpendiculaires sur une image de scanner tel que : La mesure bi- dimensionnelle d'un ganglion lymphatique ou de la masse ganglionnaire doit avoir un plus grand diamètre > 15 mm, et/ou un petit diamètre supérieur à 10 mm. La rate est considérée comme une atteinte tumorale mesurable si son axe vertical est supérieur à 13 cm.
- 11 Fonction hématopoïétique adéquate au screening, décrit comme ci- dessous (à moins que la cytopénie soit clairement due à l'atteinte de la moelle osseuse par le MZL ou à de l'hypersplénisme ou à une thrombocytopénie auto-immune :
1. Plaquettes > 75 G/L ; dans les cas de thrombocytopénie clairement due à l'atteinte de la moelle osseuse par le MZL ou à de l'hypersplénisme ou à une thrombocytopénie auto-immune les résultats des plaquettes devraient être > 30 GL. La période de washout entre la transfusion de plaquettes et le début de traitement est de 7 jours.
 2. ANC > 1 G/L à moins que la neutropénie soit clairement due à l'envahissement de la moelle osseuse par le MZL ou à de l'hypersplénisme. Le G-CSF n'est pas autorisé dans les 7 jours précédant le screening.
 3. L'hémoglobine totale > 8 g/dL à moins que l'anémie soit clairement due à l'envahissement de la moelle osseuse par le MZL ou à de l'hypersplénisme ou à une anémie hémolytique auto- immune. La période de washout entre la transfusion d'érythrocytes et le début de traitement est de 7 jours.
- 12 La bilirubine totale sérique $\leq 1.5 \times \text{LSN}$ (ou $\leq 3 \times \text{LSN}$ pour les patients avec un syndrome de Gilbert).
- 13 ASAT ou ALAT $\leq 2.5 \times \text{LSN}$, (sauf si directement imputable au MZL du patient).
- 14 La clairance de la créatinine > 40 mL/min, mesurée ou estimée par une méthode standard institutionnelle.
- 15 Les patients qui sont négatifs pour l'antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg) et positifs à l'anticorps de base de l'hépatite B (HBcAb) doivent être négatifs pour la réaction en chaîne par polymérase (PCR) du virus de l'hépatite B (VHB) pour être éligibles à la participation à l'étude.
- 16 Contraception.
1. Pour les femmes en âge de procréer : test sérologique de grossesse au screening et J1 avant la première prise de traitement. Puis tous les mois jusqu'à la fin de la chimiothérapie ou la fin du Lenalidomide.
 2. Pour les hommes : le patient doit accepter de rester abstinent (s'abstenir de rapports hétérosexuels) ou d'utiliser un préservatif et de ne pas donner son sperme pendant la période de traitement (y compris pendant les périodes d'interruption de prise de traitement) et ce au moins 28 jours après la dernière dose de Lenalidomide (si applicable), 3 mois après la dernière prise de Mosunetuzumab et Tocilizumab (si applicable), 6 mois après la dernière chimiothérapie (si applicable) et 12 mois après la dernière prise de Rituximab (si applicable).
- 17 Le patient doit être affilié à un régime de sécurité sociale (pour la France uniquement).
- 18 Patient qui comprend et parle une des langues officielles du pays.

Critères de non-inclusion

- 1 MZL avec transformation histologique en lymphome de grade élevé.
- 2 Patiente enceinte ou allaitante ou ayant l'intention de procréer pendant la durée de l'étude ou 28 jours après la dernière prise de Lenalidomide, 3 mois après la dernière prise de Mosunetuzumab et Tocilizumab (si applicable), 6 mois après la dernière chimiothérapie et 12 mois après la dernière prise de Rituximab (si applicable). Les patientes en âge de procréer doivent présenter un test sérologique négatif dans les 7 jours avant la première prise de traitement.
- 3 Patients ayant reçu l'un des traitements suivants avant l'étude : Mosunetuzumab ou tout autres anticorps bispécifiques CD20/CD3. Greffe de cellules souches allogénique.
- 4 Patients qui ont reçu l'un des traitements suivants (autorisé ou à l'étude) avant la première prise de traitement tels que défini ci-dessous :
 1. Radiothérapie dans les deux semaines avant la première prise de traitement à l'étude
 2. Greffe de cellules souches autologues dans les 100 jours avant la première prise de traitement à l'étude
 1. Utilisation d'anticorps monoclonaux dans les 4 semaines avant la première prise de traitement à l'étude
 2. Médicaments systémiques immunosuppresseurs (y compris, mais non limité au, Cyclophosphamide, Azathioprine, Methotrexate, Thalidomide et anti- facteur de nécrose tumorale) dans les 2 semaines avant la première prise de traitement à l'étude (C1J1)
 3. Corticostéroïdes systémiques < 20 mg/j (Prednisone ou équivalent) ; les corticostéroïdes inhalés sont autorisés. Dernière prise de corticostéroïdes > 20 mg/j (Prednisone ou équivalent) ne sera pas autorisée dans les 15 jours avant l'inclusion

4. Administration de médicaments immunosuppresseurs systémiques aigus à faible dose (par exemple, une dose unique de 4 mg/jour de dexaméthasone pour des nausées ou des symptômes du lymphome B) est autorisé pendant 4j sans washout

5. Tout autre traitement expérimental anticancéreux dans les 4 semaines avant la première prise de traitement à l'étude.

5 Patient ayant reçu un vaccin vivant atténué dans les 4 semaines avant la première prise de traitement à l'étude ou chez qui l'on prévoit qu'un tel vaccin vivant atténué sera nécessaire pendant la période de l'étude ou dans les 5 mois suivant la dernière dose du traitement à l'étude, à l'exception d'une situation pandémique exceptionnelle telle que la COVID19.

6 Antécédent/maladie active du lymphome du système nerveux central ou d'infiltration leptoméningée.

7 Antécédent de réactions allergiques ou anaphylactiques sévères à un traitement par anticorps monoclonaux humanisés ou murins (ou protéines de fusion recombinantes liées aux anticorps) - grades 3 et 4.

8 Hypersensibilité connue aux produits biopharmaceutiques suivants : cellules CHO ou tout composant entrant dans la formulation du Mosunetuzumab, du Rituximab, du Tocilizumab, du Lenalidomide ou du Thalidomide, y compris le Mannitol.

9 Patients en incapacité de recevoir un traitement prophylactique et/ou thérapeutique en cas d'événement thrombo-embolique (aspirine ou héparine de bas poids moléculaire).

10 Antécédent de cancers, à l'exception des conditions ci-dessous si les patients se sont remis des effets secondaires aigus subis à la suite d'un traitement antérieur : tumeurs malignes traitées avec une intention curative et sans maladie active connue depuis > 2 ans avant l'inclusion, traitement adéquat du cancer de la peau autre que le mélanome ou lentigo malin sans signe de maladie, traitement adéquat in situ du carcinome du col de l'utérus sans signe de maladie, traitement chirurgical/adéquat d'un carcinome in situ de la prostate, localisé, de bas grade et de stade I précoce.

11 Infection (grade 3 ou 4) nécessitant un traitement IV d'antibiotiques ou une hospitalisation dans les quatre semaines qui précèdent l'inclusion ou tout autre infection bactérienne, virale (y compris au SARS-CoV-2), fongique, mycobactérienne, de parasites ou tout autre infection (à l'exclusion des infections fongiques des ongles).

12 Toute maladie concomitante importante qui pourrait affecter le respect du protocole ou l'interprétation des résultats, y compris, mais sans s'y limiter :

1. Maladies cardiovasculaires significative [p. ex : Maladies cardiaques objectives de Classe C ou D, infarctus du myocarde dans les 6 mois précédents, arythmie instable ou angor instable)

2. Maladie pulmonaire significative (comme une maladie pulmonaire obstructive ou des antécédents de bronchospasme)

3. Antécédents cliniquement significatifs de maladie du foie, y compris une hépatite (virale ou autre cause) ou une cirrhose

4. Antécédent ou maladie du SNC active, tels que : un accident vasculaire cérébral, de l'épilepsie, une vascularite du SNC ou une maladie neurodégénérative.

1. Les patients avec antécédent d'accident vasculaire cérébral et qui n'ont pas eu d'AVC ou un accident ischémique transitoire dans l'année précédant l'inclusion et qui selon l'avis de l'investigateur ne présentent aucun déficit neurologique résiduel sont éligibles à l'étude.

2. Les patients avec un antécédent d'épilepsie et qui n'ont eu aucune crise au cours des 2 dernières années avec ou sans médicaments antiépileptiques sont éligibles à l'étude.

13 Antécédents de leucoencéphalopathie multifocale progressive confirmée (PML).

14 Test sérologique du VIH positif connu au screening.

15 Infection aiguë ou chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) NB : Les patients qui sont positifs pour l'anticorps contre le VHC doivent être négatifs pour le VHC par réaction en chaîne par polymérase (PCR) pour être éligible à la participation à l'étude.

16 Antécédent connu ou suspecté de lymphohistiocytose hémophagocytaire.

17 Infection chronique active connue ou suspectée par le virus d'Epstein- Barr (VEB) au cours des 4 dernières semaines précédant l'inclusion.

18 Antécédents d'érythème multiforme, d'éruption cutanée ou vésicante de grade ≥ 3 après un traitement antérieur par des dérivés immunomodulateurs.

19 Antécédents de maladie pulmonaire interstitielle (MPI), de pneumopathie médicamenteuse et de pneumopathie auto-immune.

20 Maladie auto-immune active nécessitant un traitement.

- 21 Antécédents de maladie auto-immune, y compris, mais sans s'y limiter, myasthénie grave, myosite, hépatite auto-immune, lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde, maladie inflammatoire de l'intestin, thrombose vasculaire associée au syndrome des antiphospholipides, granulomatose de Wegener, syndrome de Sjögren, syndrome de Guillain-Barré, sclérose en plaques, vascularite ou glomérulonéphrite ; à l'exception de : - Les patients ayant des antécédents d'hypothyroïdie auto-immune avec une dose stable d'hormone substitutive de la thyroïde peuvent être éligibles. - Les patients atteints de diabète sucré de type 1 contrôlé avec prise d'insuline sont éligibles à l'étude. - Les patients ayant des antécédents de purpura thrombocytopénique immunitaire lié à la maladie ou d'anémie hémolytique auto-immune peuvent être éligibles. - Les patients ayant des antécédents ou une maladie auto-immune bien contrôlée, sans interruption du traitement immunosuppresseur pendant 12 mois peuvent être éligibles après revue et discussion avec le référent médical.
- 22 Chirurgie majeure récente, avec risque d'hémorragie, dans les 4 semaines précédant l'administration de la première prise de traitement de l'étude (C1J1).
- 23 Antécédents de transplantation d'un organe solide.
- 24 Toute condition médicale grave ou anomalie dans les tests de laboratoire qui, selon le jugement de l'investigateur, empêche un patient de participer et de pouvoir terminer l'étude en toute sécurité.
- 25 Patient privé de liberté par une décision judiciaire ou administrative.
- 26 Tout personne hospitalisée sans son consentement.
- 27 Patient majeur sous protection juridique.
- 28 Patient adulte incapable de donner son consentement éclairé en raison d'une déficience intellectuelle, d'une affection médicale grave, d'une anomalie des tests de laboratoire ou d'une maladie psychiatrique.

Calendrier prévisionnel

Lancement de l'étude : Septembre 2023
Fin estimée des inclusions : Septembre 2027
Nombre de patients à inclure :

Etablissement(s) participant(s)

> CHU de Nice

(06) ALPES-MARITIMES

Dr. Edmond CHICHE
Investigateur principal

> Centre Antoine Lacassagne (CAL)

(06) ALPES-MARITIMES

Pr. Frédéric PEYRADE
Investigateur principal

> Institut Paoli-Calmettes (IPC)

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Dr. Catalina MONTES DE OCA
Investigateur principal

> Centre Hospitalier d'Avignon Henri Duffaut

(84) VAUCLUSE

Dr. Hacene ZERAZHI
Investigateur principal

Coordonnateur(s)

Pr. Catherine THIEBLEMONT
Hôpital Saint-Louis -AP-HP

Promoteur(s)

The LYmphoma Academic Research Organisation (LYSARC)

Dernière mise à jour le 24 janvier 2024

< PRÉCÉDENT

RETOUR AUX RÉSULTATS

SUIVANT >