

Étude de phase 1/2, en ouvert, avec escalade de dose, évaluant la tolérance, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du TP-3654 administré par voie orale chez des patients atteints de myélofibrose primitive ou secondaire à risque intermédiaire ou élevé

Investigateur principal : Jean-Jacques KILADJIAN

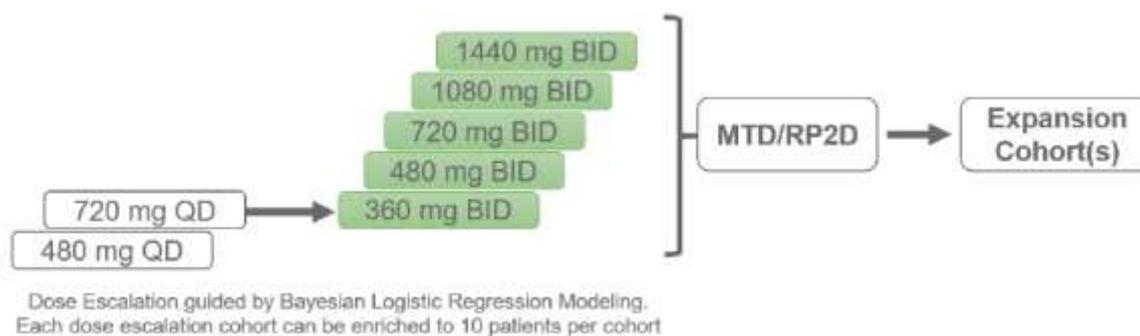
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04176198>

Population cible :

Cette étude est destinée aux hommes et aux femmes adultes atteints de myélofibrose qui ont essayé la thérapie de traitement standard de routine, mais qui n'a pas fonctionné, ou qui développent des effets secondaires inacceptables avec la thérapie de traitement standard, ou qui ne sont pas éligibles pour recevoir le traitement standard. Les patients qui participent à l'étude doivent présenter une fibrose de la moelle osseuse et une hypertrophie de la rate. Ils doivent également satisfaire à certains autres critères qui sont destinés à s'assurer que les patients de l'étude sont en assez bonne santé pour participer.

Traitement à l'étude :

Cette étude teste un composé « expérimental » appelé TP-3654. « Expérimental » signifie que la Commission européenne ou l'Agence nationale de sécurité des produits de santé (ANSM) n'ont pas encore examiné ou approuvé ce médicament en tant que médicament soumis à prescription médicale ; il n'est disponible que par le biais d'études de recherche comme celle-ci. Le TP-3654 est un produit expérimental en cours de développement par Sumitomo PharmaAmerica, Inc. pour la myélofibrose. Le TP-3654 a fait l'objet de tests approfondis chez des animaux et en laboratoire, ainsi que chez des patients présentant des tumeurs solides avancées. Le TP-3654 bloque l'activité de la protéine appelée PIM kinase, laquelle est présente à un taux plus élevé chez les patients atteints de myélofibrose. Le blocage de l'activité de la PIM kinase est susceptible d'atténuer la cicatrisation de la moelle osseuse et de réduire l'hypertrophie de la rate qui est observée chez les patients atteints de myélofibrose.

Schéma de traitement :

Le médicament à l'étude sera pris par voie orale deux fois par jour à jeun. La dose dépendra du bras auquel le patient est affecté au début de l'étude. Les principaux objectifs de cette étude consistent à évaluer différentes doses du médicament à l'étude afin de déterminer le niveau de dose le plus susceptible d'être sûr pour les patients atteints de myélofibrose.

Rythme des visites :

Le médicament à l'étude sera administré selon un calendrier appelé « cycle ». Chaque cycle durera 4 semaines et il n'y aura aucune interruption entre les cycles. Au cours du premier cycle, les patients seront en observation à l'hôpital les 2 premiers jours d'administration, puis viendront en consultation une fois par semaine. Pour le cycle 2, les patients seront vus en consultation le jour 1 et le jour 2, puis toutes les 2 semaines jusqu'au cycle 4, où les patients ne viendront en consultation qu'une seule fois par mois.

Critères d'inclusion	O	N
1. Adulte		
2. Diagnostic pathologique confirmé de fibrose médullaire primitive (PMF) ou de MF post-PVMF/post-ET-MF selon les critères diagnostiques de l'OMS		
3. Précédemment traité avec un inhibiteur de JAK et présentant une intolérance, une résistance, une réfractarité ou une perte de réponse à l'inhibiteur de JAK, ou est inéligible pour être traité avec du ruxolitinib ou du fedratinib tel que déterminé par l'Investigateur conformément aux étiquettes de produit locales		
4. Fibrose médullaire osseuse de grade $\geq 2,22$, confirmée par biopsie de moelle osseuse dans les 12 semaines précédant le dépistage		
5. Satisfaire aux paramètres de laboratoire clinique suivants : a. Numération plaquettaire $\geq 25 \times 10^9 /L$ (sans l'aide de facteurs de croissance ou de transfusions plaquettaires) b. Numération absolue de neutrophiles (NAN) $\geq 1 \times 10^9/L$ sans l'aide de facteurs de croissance des granulocytes		
6. Taux de blastes sanguins périphériques $< 10\%$		
7. Score de performance du Groupe coopératif d'oncologie de l'Est (ECOG) ≤ 2		
8. Espérance de vie ≥ 3 mois		
9. Fonction rénale adéquate, déterminée par des tests de laboratoire clinique (créatinine sérique $\leq 1,5 \times$ limite supérieure de la normale (LSN), et clairance de la créatinine calculée ≥ 30 mL/min) (utilisant la formule de Cockcroft-Gault)		
10. Fonction hépatique adéquate (ALT/AST $\leq 3 \times$ LSN, bilirubine totale $\leq 1,5 \times$ LSN ; ou ALT/AST $\leq 5 \times$ LSN, bilirubine directe $\leq 2 \times$ LSN si due à la myélofibrose) ; et coagulation ([TP et TCA] $\leq 1,5 \times$ LSN)		
11. Accepter de fournir des biopsies de moelle osseuse pendant l'étude : au départ ou dans les 12 semaines précédant l'inscription, et tous les 6 mois pendant le traitement.		
12. Capable de fournir un consentement éclairé signé tel que décrit dans la Section 10.1 qui inclut le respect des exigences et des restrictions énumérées dans le formulaire de consentement éclairé (FCE) et dans ce protocole.		
13. Non-stérile ou accepter d'utiliser une méthode de contraception adéquate telle que décrite dans la Section 10.4 pendant l'étude et pendant 6 mois suivant l'étude, et avoir un test de grossesse négatif (si de sexe féminin en âge de procréer [Section 8.1.7]) et ne pas allaiter actuellement ; les hommes acceptent d'utiliser une méthode de contraception adéquate telle que décrite dans la Section 10.4 pendant l'étude et pendant 3 mois suivant l'étude.		

14. Splénomégalie pendant la période de dépistage comme démontré par une longueur splénique ≥ 5 cm sous la marge costale par palpation ou un volume splénique ≥ 450 cm ³ par imagerie par résonance magnétique (IRM) ou tomodensitométrie (CT).		
15. Présenter au moins 2 symptômes mesurables (score ≥ 1) en utilisant le Formulaire d'évaluation des symptômes de la myélofibrose (MFSAF), v4.0.		
16. Capable de prendre un médicament administré par voie orale.		

Critères d'exclusion	O	N
1. A reçu une thérapie antinéoplasique systémique antérieure (y compris des anticorps thérapeutiques non conjugués, des immunoconjugués toxiques, des ESA et de l'alpha-interféron) ou toute thérapie expérimentale dans les 14 jours ou 5 demi-vies précédant la première dose du traitement de l'étude, selon la période la plus longue.		
2. Intervention chirurgicale majeure pour toute cause dans les 4 semaines précédant la première dose du médicament de l'étude et/ou le patient n'a pas récupéré de manière adéquate des complications de l'intervention chirurgicale avant la première dose du médicament de l'étude.		
3. Irradiation splénique dans les 6 mois précédant le dépistage ou splénectomie antérieure.		
4. LAM, SMD ou blastes périphériques $\geq 10\%$.		
5. Greffe de cellules souches autologues ou allogéniques antérieure à tout moment.		
6. Éligible et disposé à subir une greffe allogénique de moelle osseuse ou de cellules souches. Les patients qui ne sont pas candidats, qui ne sont pas disposés à subir une transplantation ou pour lesquels un donneur adéquat n'est pas disponible sont considérés comme inéligibles à la transplantation.		
7. Actuellement sous traitement avec un médicament interdit qui ne peut pas être arrêté au moins une semaine avant le début du traitement		
8. Présentant des anomalies électrolytiques de grade ≥ 2 selon le NCI CTCAE21 (par exemple, potassium sérique, magnésium et calcium) à moins qu'elles ne puissent être corrigées lors du dépistage et ne soient pas jugées cliniquement significatives par l'Investigateur.		

9. Antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, d'infarctus du myocarde dans les 6 mois précédant le Cycle 1/Jour 1 ; fraction d'éjection ventriculaire gauche < 45% par échocardiogramme, arythmie instable, ou preuve d'ischémie à l'électrocardiogramme (ECG) dans les 28 jours précédant le Cycle 1/Jour 1.		
10. Intervalle QT corrigé (en utilisant la formule de correction de Fridericia) > 450 msec chez les hommes et > 470 msec chez les femmes.		
11. Cancer du système nerveux central (SNC) ou métastases, carcinomatose méningée, crises malignes, ou une maladie qui soit cause soit menace une altération neurologique (par exemple, métastases vertébrales instables).		
12. Autres malignités invasives au cours des 3 dernières années, sauf cancer de la peau non mélanome et cancer de la prostate ou du col de l'utérus localisé et guéri.		
13. Antécédents d'hypertension portale ou de l'une de ses complications.		
14. Infections bactériennes, virales ou fongiques actives et non contrôlées, nécessitant un antimicrobien systémique dans les 14 jours.		
15. Diathèse hémorragique connue ou signes de saignements actifs non contrôlés (hématurie, saignements gastro-intestinaux) autres que des causes auto-limitées d'étiologie bénigne ayant été adéquatement investiguées à la discrétion de l'Investigateur.		
16. Nécessitant une anticoagulation avec de l'aspirine > 100 mg par jour, de l'héparine non fractionnée, de l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM), des inhibiteurs directs de la thrombine ou des antagonistes de la vitamine K (par exemple, la warfarine).		
17. Maladie pulmonaire obstructive chronique sévère avec hypoxémie (définie comme une saturation en O ₂ au repos < 90% en respirant de l'air ambiant).		
18. Refus ou incapacité à se conformer aux procédures requises dans ce protocole.		
19. Infection connue par le virus de l'immunodéficience humaine, le virus de l'hépatite B ou le virus de l'hépatite C. Les patients ayant des antécédents d'hépatite chronique actuellement inactive sont éligibles.		
20. Maladie non maligne grave (par exemple, hydronéphrose, insuffisance hépatique ou autres conditions) qui pourrait compromettre les objectifs du protocole selon l'opinion de l'Investigateur et/ou du Sponsor.		

21. Actuellement sous traitement avec un autre agent expérimental.		
22. Présenté des réactions allergiques à un composé structural similaire, un agent biologique ou une formulation.		
23. Maladie médicale ou subi une chirurgie significative du tractus gastro-intestinal qui pourrait compromettre l'absorption ou entraîner un syndrome de l'intestin court avec diarrhée due à la malabsorption.		
24. Utilisation d'hydroxyurée ou d'anagrélide dans les 24 heures précédant la première dose.		
25. Traitement stéroïdien systémique (> 10 mg de prednisone par jour ou équivalent) dans les 7 jours précédant la première dose du traitement de l'étude (remarque : les stéroïdes topiques, inhalés, nasaux et ophtalmiques ne sont pas interdits).		
26. Toxicité non hématologique > Grade 1 liée au traitement précédent non résolue (toutefois, des exceptions stables de Grade 2 peuvent être permises si discutées à l'avance avec le Sponsor).		