

**Étude de phase III, randomisée et en double
aveugle, visant à évaluer l'efficacité et la
sécurité d'emploi du Luspatercept (ACE-536)
par rapport à un placebo chez des patients
atteints de myélofibrose associée à un
néoplasme myéloprolifératif sous traitement
concomitant par inhibiteur de JAK2 et
nécessitant des transfusions de globules
rouges**

Investigateur principal : Jean-Jacques KILADJIAN

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04717414>

Population cible :

Patient(e)s atteint(e)s d'une MF associée à un NMP sous traitement concomitant par un inhibiteur de JAK2 et qui nécessitent des transfusions de GR.

Traitement à l'étude :

ACE-536 / LUSPATERCEPT – protéine de fusion recombinante constituée d'une forme modifiée du domaine extracellulaire (extracellular domain, ECD) du récepteur humain de l'activine de type IIB humain (ActRIIB).

Schéma de traitement :

- Injection S/C de LUSPATERCEPT 1,33mg/kg tous les 21 jours en association avec les meilleurs soins de soutien.

Rythme des visites : 1 cure = 21 jours

- Chaque cycle : J1
- Semaine 24 : Evaluation de la réponse
- Visite de fin de traitement
- Visites de suivi post-traitement

Critères d'inclusion	O	N
1. Patient(e)s âgé(e)s de ≥ 18 ans au moment de la signature du FCE.		
2. Patient(e) ayant reçu un diagnostic de MFP conformément aux critères de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) 2016 ou un diagnostic de MF post-thrombocytémie essentielle (post-TE) et post-polycythémie vraie (post-PV), conformément aux critères IWG-MRT 2007, confirmé par le rapport d'anatomopathologie le plus récent du laboratoire local.		
3. Patient(e) nécessitant des transfusions de GR tel que défini par : a. Fréquence moyenne des transfusions de GR : 4 à 12 unités de GR/12 semaines juste avant la randomisation. Il ne doit y avoir aucun intervalle > 6 semaines (42 jours) sans au moins 1 transfusion de GR. b. Les transfusions de GR sont comptabilisées pour la détermination de l'éligibilité lorsqu'elles sont administrées pour le traitement d'une : - anémie symptomatique (c.-à-d., fatigue ou essoufflement) avec un taux d'Hb prétransfusion $\leq 9,5$ g/dl ou - anémie asymptomatique avec un taux d'Hb pré-transfusion ≤ 7 g/dl c. Les transfusions de GR administrées en cas d'aggravation d'une anémie due à une hémorragie ou des infections ne sont pas comptabilisées pour déterminer l'éligibilité.		
4. Patient(e)s sous traitement continu (par ex., sans interruptions de l'administration pendant au moins 2 semaines consécutives) par un inhibiteur de JAK2 tel qu'approuvé dans le pays du centre de l'étude pour le traitement d'une MF associée à un NMP dans le cadre de leur traitement standard pendant au moins 32 semaines, sous une dose quotidienne stable pendant au moins 16 semaines juste avant la date de randomisation et qui devraient recevoir une dose quotidienne stable d'inhibiteur de		

JAK2 pendant au moins 24 semaines après la randomisation.		
5. Patient(e) avec un indice de performance du groupe coopératif d'experts en oncologie de la côte Est des États-Unis (Eastern Cooperative Oncology Group, [ECOG]) ≤ 2 .		
6. Une femme en âge de procréer dans cette étude est définie comme une femme qui : 1) a eu un cycle menstruel à un moment donné 2) n'a pas subi d'hystérectomie ou d'ovariectomie bilatérale ou 3) n'est pas ménopausée naturellement (une aménorrhée apparue après un traitement anticancer n'exclut pas le potentiel de procréation) depuis au moins 24 mois consécutifs (c.-à-d. n'a pas eu de règles à un moment quelconque au cours des 24 mois précédents consécutifs). Les femmes en âge de procréer participant à l'étude doivent : a. Avoir 2 tests de grossesse négatifs, vérifiés par l'investigateur avant le début du traitement à l'étude. Elles doivent accepter de réaliser des tests de grossesse régulièrement tout au long de l'étude et après la fin du traitement expérimental. Cela est valable même si la patiente pratique une abstinence totale* de tout rapport hétérosexuel. b. Pratiquer une abstinence totale* de tout rapport hétérosexuel (ce qui doit être réexaminé chaque mois et noté dans les documents source) ou accepter d'utiliser, et de s'y conformer, un moyen de contraception efficace** sans interruption, 28 jours avant de commencer le PE, pendant le traitement à l'étude (y compris pendant les interruptions de l'administration), et pendant 12 semaines (environ 5 fois la demi-vie moyenne terminale du PE d'après les données de PK issues d'une étude à doses multiples) après l'interruption du traitement à l'étude.		
7. Les hommes doivent : Pratiquer l'abstinence totale* (qui doit être vérifiée tous les mois) ou accepter d'utiliser un préservatif pendant les rapports sexuels avec une femme enceinte ou une femme en âge de procréer**, pendant leur participation à l'étude, pendant les interruptions d'administration et pendant au moins 12 semaines (environ 5 fois la demi-vie moyenne terminale du PE d'après les données de PK issues d'une étude à doses multiples) après l'interruption du PE, même s'ils ont fait l'objet d'une vasectomie réussie. * Une abstinence totale est acceptable lorsqu'elle correspond au mode de vie préféré et habituel du/de la patient(e). [L'abstinence périodique (par ex., méthode du calendrier, méthode de l'ovulation, méthode symptothermique, méthode post-ovulatoire) et le retrait ne sont pas des méthodes de contraception acceptables.] ** Consentement à l'utilisation de méthodes de contraception hautement efficaces qui, utilisées seules ou en association, donnent lieu à un taux d'échec de l'indice de Pearl inférieur à 1 % par an lorsqu'elles sont utilisées continuellement et correctement pendant toute la durée de l'étude. Ces méthodes incluent : contraception hormonale combinée (contenant un oestrogène et un progestatif) : contraceptif hormonal contenant uniquement un progestatif administré par voie orale, intravaginale, transdermique associé à une inhibition de l'ovulation : contraception hormonale par voie orale, injectable, implant contraceptif hormonal ; pose d'un dispositif intra-utérin		

(DIU) ; pose d'un système intra-utérin avec libération d'hormone (SIU) ; ligature bilatérale des trompes ; partenaire vasectomisé ; abstinence sexuelle.		
8. Le/La patient(e) doit comprendre et signer volontairement un FCE avant toute évaluation/procédure liée à l'étude.		
9. Le/La patient(e) est disposé(e) et capable de respecter le calendrier des visites de l'étude et les autres exigences du protocole y compris l'utilisation du dispositif électronique pour les résultats rapportés par le patient.		

Critères d'exclusion	O	N
1. Patient(e) atteint(e) d'une anémie due à une autre cause qu'une MF associée à un NMP ou un traitement par inhibiteur de JAK2 (par ex., carence en fer, en vitamine B12 et/ou en folates, ou anémie auto-immune ou hémolytique, infection, ou tout type de saignement cliniquement significatif ou de séquestration connu).		
2. Patient(e) utilisant de l'hydroxyurée, des composés immunomodulateurs, tels que pomalidomide, thalidomide, ASE, stéroïdes androgènes ou autres médicaments ayant des effets potentiels sur l'hématopoïèse dans les 8 semaines juste avant la date de la randomisation. Les corticoïdes systémiques sont autorisés pour des pathologies non hématologiques à condition que le/la patient(e) reçoive une dose constante équivalente à ≤ 10 mg de prednisone pendant les 4 semaines juste avant la randomisation. Un traitement par des chélateurs du fer (ICT) est autorisé à condition que le/la patient(e) reçoive une dose stable pendant les 8 semaines juste avant la randomisation.		
3. Patient(e) présentant l'une des anomalies biologiques suivantes à la visite de sélection : a. Taux de neutrophiles $< 1 \times 10^9/l$ b. Nombre de leucocytes (GBC) : $> 100 \times 10^9/l$ c. Plaquettes : le taux acceptable le plus faible approuvé pour l'inhibiteur de JAK2, mais taux non $< 25 \times 10^9/l$ ou $> 1\,000 \times 10^9/l$ d. Myéloblastes dans le sang périphérique : $> 5\%$ e. Débit de filtration glomérulaire estimé : < 40 ml/min/1,73 m ² (par l'équation à 4 variables MDRD (modification of diet in renal disease, modification du régime alimentaire dans la maladie rénale) ou patient(e)s atteint(e)s d'un syndrome néphrotique (par ex., rapport albumine/créatinine urinaire $> 3\,500$ mg/g) f. Taux d'alanine aminotransférase (ALAT) et d'aspartate aminotransférase (ASAT) $> 3,0$ x la limite supérieure de la normale. g. Taux de bilirubine directe : ≥ 2 x LSN - Des taux plus élevés sont acceptables si ceux-ci peuvent être attribués à une		

destruction active des précurseurs des globules rouges dans la moelle osseuse (par ex., érythropoïèse inefficace).		
4. Patient(e) avec une hypertension non contrôlée, définie par des augmentations répétées de la pression artérielle systolique ≥ 140 mmHg ou de la pression artérielle diastolique ≥ 90 mmHg, qui n'est pas résolue au moment de la randomisation.		
5. Patient(e) avec des antécédents de tumeurs malignes, autres que la maladie à l'étude, sauf si le/la patient(e) est indemne de la maladie depuis ≥ 3 ans. Cependant, le/la patient(e) avec les antécédents/affections concomitantes suivants est autorisé(e) à participer : a. Carcinome basocellulaire ou épidermoïde cutané b. Carcinome in situ du col de l'utérus c. Carcinome in situ du sein d. Découverte histologique fortuite d'un cancer de la prostate (stade T1a ou T1b) selon la classification TNM [Tumor Node Metastasis]		
6. Patient(e) ayant subi auparavant une greffe de cellules hématopoïétiques ou patient(e) devant recevoir une greffe de cellules hématopoïétiques pendant les 24 semaines juste avant la date de la randomisation.		
7. Patient(e) présentant un accident vasculaire cérébral, un infarctus du myocarde, une thrombose veineuse profonde, une embolie pulmonaire ou artérielle dans les 6 mois juste avant la date de la randomisation.		
8. Patient(e) ayant subi une intervention chirurgicale majeure dans les 2 mois juste avant la date de la randomisation. Le/La patient(e) doit avoir complètement récupéré de toute intervention chirurgicale précédente juste avant la date de la randomisation.		
9. Patient(e) présentant un événement hémorragique majeur (défini comme un saignement symptomatique dans une région ou un organe critique et/ou un saignement entraînant une diminution du taux d'Hb ≥ 2 g/dl ou conduisant à une transfusion de ≥ 2 unités de concentré de globules rouges) dans les 6 derniers mois précédant la date de la randomisation.		
10. Patient(e) ayant une cardiopathie mal contrôlée, et/ou ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche < 35 %.		
11. Patient(e) atteint(e) d'une infection systémique non contrôlée d'origine bactérienne, virale ou fongique (définie par la présence actuelle de signes/symptômes liés à l'infection et sans amélioration malgré une antibiothérapie, une thérapie antivirale et/ou un autre traitement).		
12. Patient(e) avec une infection connue par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), des preuves d'une hépatite B (HepB) active tel que démontré par la présence de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (AgHBs) et/ou la recherche positive de l'ADN du virus de l'hépatite B (ADN VHB-positif), et/ou des preuves d'une hépatite C		

(HepC) active tel que démontré par un résultat positif à un test de dépistage de l'ARN du virus de l'hépatite C (ARN du VHC) suffisamment sensible.		
13. Patient(e) ayant reçu un traitement antérieur par le luspatercept ou le sotatercept.		
14. Patient(e) ayant des antécédents d'allergie sévère ou de réaction anaphylactique ou d'hypersensibilité à des protéines recombinantes ou des excipients présents dans le produit expérimental (voir la BI du luspatercept).		
15. Femmes enceintes ou qui allaitent.		
16. Participation du/de la patient(e) à tout autre protocole clinique ou essai expérimental qui implique l'utilisation d'une thérapie expérimentale (incluant des agents expérimentaux) et/ou de dispositifs thérapeutiques dans les 30 jours ou pour les agents expérimentaux dans les cinq demi-vies, selon la dernière éventualité, juste avant la date de la randomisation.		
17. Patient(e) présentant toute autre pathologie, anomalie de laboratoire, maladie psychiatrique significative, ou étant considéré(e) comme vulnérable par les réglementations locales (par ex., patient(e) emprisonné(e) ou placé(e) en institution), ce qui pourrait empêcher le/la patient(e) de participer à l'étude ou l'exposerait à un risque inacceptable s'il/si elle devait participer à l'étude, conformément aux dispositions des articles L.1121-6 à L.1121-8 et L.1122-2 du code de la santé publique.		
18. Tout état ou traitement concomitant qui interfère avec la capacité d'interpréter les données de l'étude.		