

**CENTRE D'INVESTIGATIONS
CLINIQUES**

APHP – INSERM CIC 1427

CLIP² SAINT-LOUIS PARIS NORD

**ESSAIS
CLINIQUES
HEMATOLOGIE**

FEV 2024

Hôpital Saint-Louis
1, avenue Claude Vellefaux,
75010 - PARIS



Pour discuter des inclusions, vous pouvez contacter notre équipe d'hématologues :

Pr KILADJIAN Jean-Jacques (PUPH, chef de service)

jean-jacques.kiladjian@aphp.fr

Dr SORET-DULPHY Juliette (PH)

juliette.soret@aphp.fr

Dr BENAJIBA Lina (CCA)

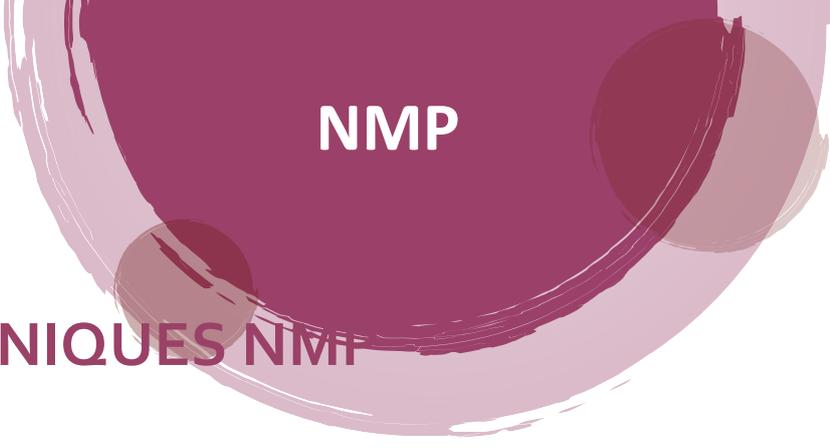
lina.benajiba@aphp.fr

Dr DALTRO DE OLIVEIRA Rafael (PAtt)

rafael.datro-de-oliveira@aphp.fr

** Hors essais fermés aux inclusions.*

Version 3 – SEP 2023



NMP

ESSAIS CLINIQUES NMP

Myélofibrose sous ruxolitinib avec dépendance transfusionnelle (GR)– **ACE 002**

Myélofibrose intolérante ou réfractaire au ruxolitinib avec splénomégalie –
GERON

Myélofibrose intolérante ou réfractaire aux aux inhibiteurs de JAK, avec
Splénomégalie. **BBI-TP-3654-102**

Myélofibrose thrombopénique et avec splénomégalie – **PACIFICA**

Myélofibrose avec splénomégalie et jamais traitée par inhibiteur de JAK2 –
TRANSFORM1, BMS 023

Myélofibrose avec splénomégalie et précédemment traitée par inhibiteur JAK2
– **TRANSFORM2, BMS 023**

Myélofibrose avec anémie et traitée par inhibiteur JAK2 – **INCB 104**

Myélofibros en échec ou une intolérance à au moins un traitement antérieur et
inéligible à une allogreffe de cellules souches, **M19-753(ENVOLOP)**

Polyglobulie vraie nécessitant une phlébotomie avec mutation JAK2 V617F, ou
mutation JAK2 exon 12. **PTG-300-11**

Néoplasies myéloprolifératives datant de moins d'un an avec mutation
JAK2V617F **AVAJAK**



**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.		

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

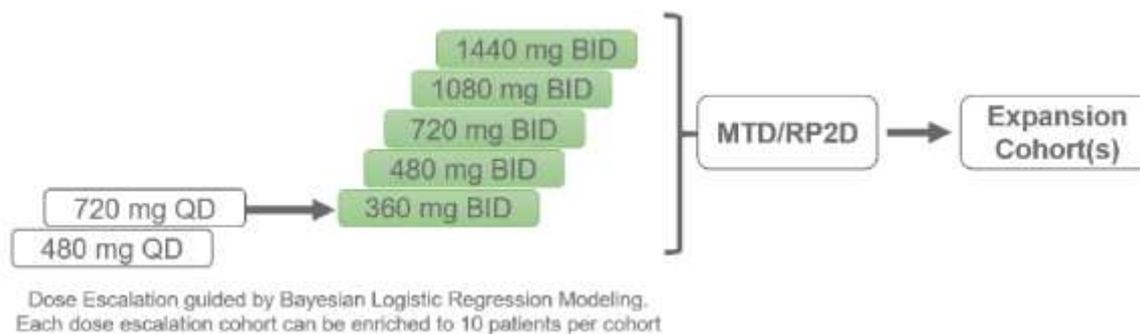
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04176198>

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).		

**Étude de phase 3, randomisée, en ouvert,
comparant l'imételstat (GRN163L) par rapport
au meilleur traitement disponible (MTD) chez
des patients présentant une myélofibrose (MF)
de risque intermédiaire-2 ou de haut risque
réfractaire à un inhibiteur de Janus Kinase
(JAK)**

Investigateur principal : Jean-Jacques KILADJIAN

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04576156>

Population cible : MF de risque intermédiaire-2 ou de haut risque réfractaire au traitement par inhibiteurs de JAK

Traitement à l'étude : GRN163L / IMETELSTAT – inhibiteur de la télomérase

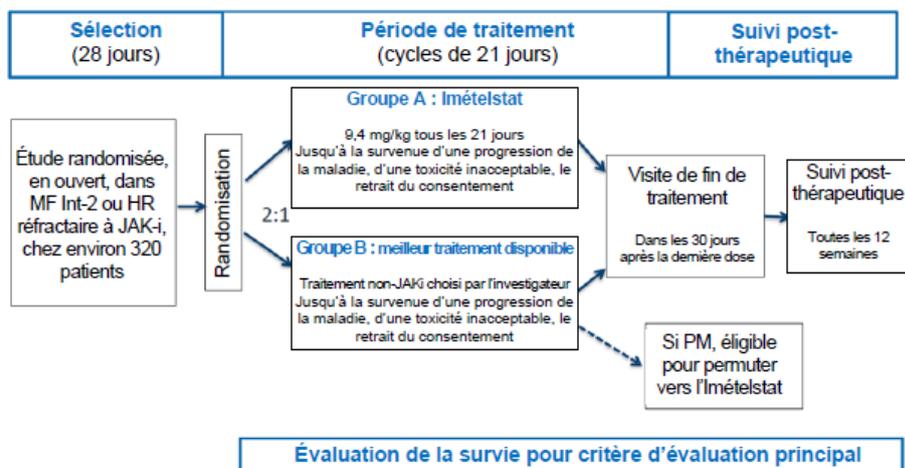
Schéma de traitement :

- Perfusion IV de l'IMETELSTAT 9,4 mg/kg tous les 21 jours

Rythme des visites : 1 cure = 21 jours

- Premier cycle : J1, J8 et J15
- Puis chaque J1 des cycles suivants

Représentation schématique de l'étude



Critères d'inclusion	O	N
1. Patient âgé de ≥ 18 ans		
2. Diagnostic de MFP d'après les critères révisés de l'OMS ou PET-MF ou PPV-MF d'après les critères IWG-MRT, confirmé par le compte-rendu d'anatomo-pathologie local.		
3. MF de risque intermédiaire-2 ou de haut risque selon la classification du système de cotation pronostique international dynamique (DIPSS, Dynamic International Prognostic Scoring System)		
4. Réfractaire au traitement par inhibiteurs de JAK, selon la définition fournie dans le critère d'inclusion 4.1 ou 4.2: 4.1 : Traitement par inhibiteurs de JAK pendant ≥ 6 mois, y compris au moins 2 mois à une dose optimale d'après l'évaluation de l'investigateur pour le participant en question et présence de l' UN des critères suivants : a. absence de diminution du volume de la rate (< 10 % par IRM ou TDM) depuis le début du traitement par inhibiteur de JAK. b. absence de diminution de la taille de la rate (< 30 % par palpation) depuis début		

<p>du traitement par inhibiteur de JAK</p> <p>c. absence de diminution des symptômes (< 20 % d'après le questionnaire MFSAF ou SAF sur les néoplasies myéloprolifératives) depuis début du traitement par inhibiteur de JAK.</p> <p>d. score d'au moins 15 sur l'échelle TSS évalué d'après le questionnaire MFSAF v4.0 pendant la sélection. Pour les patients sous inhibiteur de JAK au moment de la signature du formulaire de consentement éclairé (FCE), cette évaluation des symptômes devra être effectuée avant la diminution progressive du traitement.</p> <p>4.2 : Traitement par inhibiteur de JAK pendant ≥ 3 mois à doses maximales (par exemple, 20-25 mg deux fois par jour de ruxolitinib) pour le participant en question et aucune diminution du volume/de la taille de la rate ou des symptômes, selon la définition du critère d'inclusion 4.1 (a, b ou c).</p>		
<p>5. Splénomégalie mesurable démontrée par une rate palpable mesurant ≥ 5 cm sous le bord costal gauche ou un volume splénique ≥ 450 cm³ par IRM ou TDM.</p>		
<p>6. Symptômes actifs de MF sur le questionnaire MFSAF v4.0 (adapté comme le formulaire de rappel des symptômes de MF, Section 18.6), mis en évidence par un score de symptômes d'au moins 5 points (sur une échelle de 0 à 10) pour au moins 1 des symptômes ou un score d'au moins 3 pour au moins 2 des symptômes suivants : fatigue, sueurs nocturnes, démangeaisons, gêne abdominale, douleur sous-costale gauche, satiété précoce et douleurs osseuses.</p>		
<p>7. Paramètres biologiques hématologiques dans les limites suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • numération absolue des neutrophiles (NAN) ≥ 1,5 x 10⁹/l (c'est-à-dire ≥ 1 500/mm³) indépendamment d'un soutien par facteurs de croissance ET • plaquettes ≥ 75 x 10⁹/l (c'est-à-dire ≥ 75 000/mm³) indépendamment d'un soutien par transfusion plaquettaire. 		
<p>8. Les paramètres biologiques biochimiques doivent être dans les limites suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aspartate aminotransférase (ASAT) et alanine aminotransférase (ALAT) ≤ 2,5 x limite supérieure de la normale (LSN) ; • Phosphatases alcalines (PAL) ≤ 5 x LSN ; • Créatininémie ≤ 2 x LSN ; • Bilirubine totale ≤ 3 x LSN et bilirubine directe ≤ 2 x LSN (sauf en raison d'un syndrome de Gilbert ou de la MF sous-jacente). 		
<p>9. Score du bilan de performances ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0, 1 ou 2.</p>		
<p>10. Les femmes en âge de procréer et les hommes sexuellement actifs devront utiliser un moyen de contraception hautement efficace pendant et après l'étude, respectant les réglementations locales relatives à l'utilisation de moyens de contraception par les participants d'études cliniques. Les hommes devront utiliser un moyen de contraception hautement efficace et accepter de ne pas engendrer d'enfant ou de donner de sperme pendant et après l'étude. Pour les femmes, ces restrictions</p>		

s'appliquent pendant 1 mois après la dernière dose de médicament à l'étude. Pour les hommes, ces restrictions s'appliquent pendant 3 mois après la dernière dose de médicament à l'étude.		
11. Une femme en âge de procréer devra avoir un test sanguin de grossesse (β-gonadotrophine chorionique humain) ou un test urinaire de grossesse négatif à la sélection.		
12. Chaque participant(e) (ou son représentant légalement acceptable) devra signer un FCE indiquant qu'il/elle comprend les objectifs et les activités requises pour l'étude et qu'il/elle accepte de participer à l'étude.		

Critères d'exclusion	O	N
1. Taux de blastes dans le sang périphérique $\geq 10\%$ ou taux de blastes dans la moelle osseuse $\geq 10\%$.		
2. Présence connue d'allergies, hypersensibilité ou intolérance à l'iméstat ou ses excipients (se reporter à la BI actuelle).		
3. Traitement antérieur par iméstat.		
4. Toute chimiothérapie ou traitement orienté MF, y compris médicament à l'étude, indépendamment de sa classe ou de son mécanisme d'action, traitement immunomodulateur ou immunosuppresseur, corticoïdes > 30 mg/jour de prednisone ou équivalent, et traitement par inhibiteur de JAK ≤ 14 jours avant la randomisation.		
5. Toxicité non résolue persistante liée au traitement antérieur, c'est-à-dire non-retour à un Grade ≤ 1 ou aux valeurs initiales avant traitement.		
6. Diagnostic ou traitement de cancer autre que MF sauf : <ul style="list-style-type: none"> • Cancer ayant bénéficié d'un traitement curatif et absence de maladie active connue pendant ≥ 3 ans avant la randomisation. • Cancer cutané non mélanomateux ou lentigo malin traité de façon appropriée, sans signe de présence de la maladie. • Cancer in situ du col de l'utérus traité de façon appropriée, sans signe de présence de la maladie. 		
7. Présence d'une maladie cardiovasculaire cliniquement significative, telle qu'une arythmie non contrôlée ou symptomatique, une insuffisance cardiaque congestive, ou antécédents d'infarctus du myocarde dans les 6 mois précédant la sélection, ou toute pathologie cardiaque de Classe 3 (modérée) ou 4 (sévère), telle que définie par la classification fonctionnelle de la NYHA (New York Heart Association (NYHA) Functional Classification).		
8. Antécédents connus d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine ou		

toute infection systémique active non contrôlée nécessitant une antibiothérapie IV.		
9. Hépatite infectieuse systémique active nécessitant un traitement (les porteurs de virus d'hépatite sont autorisés à entrer dans l'étude) ou toute hépatopathie aiguë ou chronique connue sauf si elle est liée à l'hépatosplénomégalie sous-jacente due à la MF.		
10. Intervention chirurgicale majeure dans les 28 jours précédant la randomisation.		
11. Chez une femme participant à l'étude, grossesse ou allaitement en cours ou prévu(e) pendant le recrutement dans cette étude ou dans les 30 jours après la fin de l'administration du traitement.		
12. Chez un homme participant à l'étude, prévision d'engendrer un enfant pendant le recrutement dans cette étude ou dans les 90 jours après la fin de l'administration du traitement.		
13. Toute pathologie ou situation médicale présentant un risque vital (par exemple, COVID-19), tout dysfonctionnement organique systémique que l'investigateur juge susceptible de compromettre la sécurité du patient, interférer avec le métabolisme de l'iméstat, ou présenter un risque inutile pour les résultats de l'étude ; toute pathologie dont la présence est susceptible, d'après l'investigateur, d'avoir pour conséquence que la participation à l'étude n'est pas le meilleur intérêt du patient (par exemple, en interférant sur son bien-être) ou susceptible d'empêcher ou limiter les évaluations spécifiées dans le protocole ou de constituer un facteur de confusion pour ces évaluations spécifiées par le protocole.		

**Étude de phase 3 randomisée et contrôlée
comparant le pacritinib au choix du médecin
chez des patients atteints de myélofibrose
primitive, de myélofibrose postpolyglobulie
primitive ou de myélofibrose
postthrombocytémie essentielle avec
thrombocytopénie sévère (numérations
plaquettaires < 50 000/ μ L)**

Investigateur principal : Jean-Jacques KILADJIAN

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03165734>

Population cible : patients atteints de myélofibrose primitive, de myélofibrose postpolyglobulie primitive ou de myélofibrose postthrombocytémie essentielle avec thrombocytopénie sévère (numérations plaquettaires < 50 000/ μ L)

Traitement à l'étude : Pacritinib

Schéma de traitement :

Prise orale du pacritinib 200 MG deux fois par jour ou le traitement pré sélectionné par le médecin (Corticostéroïdes, Hydroxyurée, Danazol ou Ruxolitinib à faible dose).

Rythme des visites : une fois tous les 4 semaines jusqu'à la semaine 12, puis une fois tous les 12 semaines.

Critères d'inclusion	O	N
1. MF primitive, MF postpolyglobulie primitive ou MF post-thrombocytémie essentielle Error! Reference source not found.(définies par Tefferi and Vardiman 2008)		
2. Numération plaquettaire <50 000/ μ L lors de la sélection (jour -35 à jour -3) (établie en prenant deux mesures des jours différents ; toutes deux doivent être <50 000/ μ L)		
3. Score DIPSS intermédiaire 1, intermédiaire 2 ou haut risque (Passamonti et al - 2010)		
4. Splénomégalie palpable \geq 5 cm au-dessous de la marge costale inférieure, au niveau la ligne médio-claviculaire, évaluée par un examen physique		
5. TSS \geq 10 sur l'échelle MPN-SAF TSS 2.0 ou score d'un seul symptôme \geq 5 ou de deux symptômes \geq 3, seuls les symptômes de douleur dans le quadrant supérieur gauche, de douleur osseuse, de démangeaisons ou de sueurs nocturnes étant pris en compte. Les critères de score TSS ne doivent être satisfaits que sur une seule journée.		
6. Si le patient a reçu un traitement par inhibiteur de JAK2 antérieurement, celui-ci doit satisfaire un critère au moins parmi les suivants : a. Traitement antérieur par un inhibiteur de JAK2 quelconque, quelle que soit la dose, pendant une durée de 90 jours maximum. La période de 90 jours débute à la date de première administration du traitement par inhibiteur de JAK2 et se poursuit pendant 90 jours civils, que le traitement soit administré en continu ou par intermittence pendant cet intervalle. b. Traitement préalable par ruxolitinib à une dose quotidienne totale ne dépassant jamais 10 mg, pendant une durée de 180 jours maximum. La période de 180 jours débute à la date de première administration du ruxolitinib et se poursuit pendant 180 jours civils, que le traitement soit administré en continu ou par intermittence pendant cet intervalle. Le patient ne doit avoir reçu >10 mg de ruxolitinib à aucun moment		

durant cet intervalle. La période de 90 ou 180 jours peut chevaucher la période de sélection, sans toutefois s'étendre à la période de sevrage (14 jours avant le jour 1 du traitement).		
7. Âge ≥ 18 ans		
8. Statut ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) entre 0 et 2		
9. Numération des cellules blastiques dans le sang périphérique $< 10\%$ tout au long de la période de sélection précédant la randomisation		
10. Nombre absolu de neutrophiles $\geq 500/\mu\text{L}$		
11. Fraction d'éjection cardiaque du ventricule gauche $\geq 50\%$ observée par échocardiogramme ou ventriculographie isotopique		
12. Fonctions hépatique et rénale correctes, définies par un taux de transaminases hépatiques (aspartate aminotransférase [ASAT]/sérum-glutamyl-oxaloacétate-transférase [SGOT] et alanine aminotransférase [ALAT]/sérum-glutamylpyruvyl transférase [SGPT]) $\leq 3 \times$ le seuil supérieur normal (ULN) (ASAT/ALAT $\leq 5 \times$ ULN si la hausse des transaminases est liée à la MF), bilirubine directe $\leq 4 \times$ ULN et créatinine $\leq 2,5$ mg/dL		
13. Coagulation correcte, définie par un temps de prothrombine/rapport normalisé international et un temps de thromboplastine partielle $\leq 1,5 \times$ ULN		
14. Si le sujet est fertile, volonté d'utiliser un moyen de contraception efficace pendant l'étude		
15. Volonté de se soumettre aux examens d'IRM et de TDM fréquents pendant l'étude et capacité à les tolérer		
16. Capacité à comprendre et volonté de renseigner les évaluations des symptômes à l'aide d'un instrument de mesure rapportée par le patient		
17. Fourniture d'une déclaration de consentement éclairé signée		

Critères d'exclusion	O	N
1. Espérance de vie <6 mois		
2. Antécédent d'allogreffe de cellules souches ou éligibilité et volonté de subir un autre traitement disponible et approuvé, y compris une allogreffe de cellules souches		
3. Antécédent de splénectomie ou splénectomie prévue		
4. Radiothérapie de la rate au cours des 6 derniers mois		
5. Traitement antérieur par pacritinib		
6. Traitement par tout médicament contre la MF dans les 14 jours précédant le jour 1 du traitement		
7. Traitement antérieur par plusieurs inhibiteurs de JAK2		
8. Traitement avec un médicament expérimental dans les 28 jours précédant le jour 1 du traitement		
9. Traitement systémique par un inhibiteur puissant de P450 3A4 ou un inducteur puissant du cytochrome P450 dans les 14 jours précédant le jour 1 du traitement. Des périodes de sevrage plus courtes peuvent être autorisées avec l'approbation du Moniteur médical, dans la mesure où elles durent au moins cinq demi-vies du médicament avant le jour 1 du traitement		
11. Traitement systémique par des médicaments augmentant le risque hémorragique, y compris les anticoagulants, les antiplaquettaires (sauf l'aspirine dosée à ≤ 100 mg par jour), les anti-facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (anti-VEGF) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) inhibant la cyclooxygénase (COX-1) en utilisation quotidienne, dans les 14 jours précédant le jour 1 du traitement		
12. Traitement systémique par des médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT dans les 14 jours précédant le jour 1 du traitement. Des périodes de sevrage plus courtes peuvent être autorisées avec l'approbation du Moniteur médical, dans la mesure où elles durent au moins cinq demi-vies du médicament avant le jour 1 du traitement		
13. Tout antécédent d'affection cardiaque non arythmique de grade CTCAE ≥ 2 dans les 6 mois précédant le jour 1 du traitement. Les patients présentant des affections cardiovasculaires non arythmiques de grade 2 asymptomatiques peuvent être candidats, sous réserve de l'approbation par le Moniteur médical et si celles-ci sont stables et risquent peu d'affecter la sécurité des patients.		

14. Tout antécédent d'arythmie cardiaque de grade CTCAE ≥ 2 dans les 6 mois précédant le jour 1 du traitement. Les patients présentant des arythmies cardiaques de grade CTCAE 2 hors intervalle QT non corrigé peuvent être candidats, sous réserve de l'approbation par le Moniteur médical et si celles-ci sont stables, asymptomatiques et risquent peu d'affecter la sécurité des patients.		
15. Allongement du QT corrigé par la méthode de Fridericia (QTcF) >450 ms, autres facteurs augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QT (par ex. insuffisance cardiaque, hypokaliémie [définie comme un potassium sérique $<3,0$ mEq/L persistant et réfractaire à la correction] ou antécédent de syndrome de l'intervalle QT long).		
16. Insuffisance cardiaque congestive de classe NYHA II, III ou IV		
17. Toute affection gastro-intestinale ou métabolique active susceptible d'interférer avec l'absorption de médicaments par voie orale		
18. Tout trouble intestinal inflammatoire ou fonctionnel chronique actif ou non contrôlé, comme la maladie de Crohn, la maladie du côlon inflammatoire, une diarrhée chronique ou une constipation chronique		
19. Autre malignité dans les 3 ans précédant le jour 1 du traitement, sauf cancer de la peau ou de la cornée à cellules basales ou squameuses traité de manière curative, carcinome in situ du col utérin traité de manière curative, cancer de la prostate confiné à l'organe avec antigène prostatique <20 ng/mL et risque de cancer NCCN (National Comprehensive Cancer Network) de grade très faible, faible ou intermédiaire favorable, cancer de la prostate non métastatique avec antigène prostatique négatif traité de manière curative ou carcinome mammaire in situ après résection complète par voie chirurgicale		
20. Maladie concomitante incontrôlée, notamment infection active en cours, maladie psychiatrique ou situation sociale qui, selon le médecin traitant, limiterait le respect des conditions de l'étude		
21. Séropositivité au virus de l'immunodéficience humaine connue		
22. Infection par le virus de l'hépatite A, B ou C active connue		
23. Femmes enceintes ou allaitantes		
24. Inscription concomitante à une autre étude interventionnelle		

**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>

Protocole M16-191 (TRANSFORM 1)

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 : <ul style="list-style-type: none">- 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.<ul style="list-style-type: none">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:<ul style="list-style-type: none">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 : <ul style="list-style-type: none"> - 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.		

Protocole M16-191 (TRANSFORM 1)

<p>18. Le patient ne doit pas avoir une infection connue par l'hépatite B (VHB) ou l'hépatite C (VHC) nécessitant un traitement.</p>		
<p>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.</p>		
<p>20. Le patient ne doit pas avoir de conditions médicales non contrôlées cliniquement significatives, y compris, mais sans s'y limiter:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infection systémique en cours (virale, bactérienne, mycobactérienne ou fongique) - Neutropénie fébrile. 		
<p>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.</p>		
<p>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).</p>		
<p>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.</p>		
<p>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.</p>		
<p>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.</p>		
<p>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.</p>		
<p>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.</p>		
<p>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</p>		

Protocole M16-191 (TRANSFORM 1)

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.		

**Etude de phase 1b évaluant le BMS-986158 en
monothérapie et en association avec le
ruxolitinib ou le fedratinib chez des patients
présentant un score DIPSS de risque
intermédiaire ou élevé de myélofibrose**

Investigateur principal : Jean-Jacques KILADJIAN

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04817007>

Population cible :

Le patient doit avoir un diagnostic de myélofibrose primitive (PMF) selon les critères de L'Organisation mondiale de la santé (OMS) de 2017 ou un diagnostic de myélofibrose post-ET ou post-PV selon les critères de l'IWG-MRT 2007 confirmé par le rapport de pathologie local le plus récent.

Traitement à l'étude :

BMS-986158 / Ruxolitinib / Fedratinib

Schéma de traitement :

Cette étude se déroulera en 2 parties et a pour but d'évaluer la sécurité d'emploi et la tolérance du BMS-986158 seul et en association avec le ruxolitinib ou le fedratinib.

- Partie 1 : Phase d'escalade de dose

- o Partie 1A : BMS-986158 + ruxolitinib (environ 30 patients)
- o Partie 1B : BMS-986158 + fedratinib (environ 36 patients)

- Partie 2 : Phase d'expansion

- o Partie 2A : BMS-986158 + ruxolitinib (environ 36 patients)
- o Partie 2B (partie randomisée ratio 2:1) :
 - Partie 2B1 : BMS-986158 + fedratinib (environ 36 patients)
 - Partie 2B2 : BMS-986158 en monothérapie (environ 18 patients)

Rythme des visites :

- Visite de sélection.
- Cycle 1 : J1, J2, J3, J5, J8, J12, J15 et J22.
- Cycle 2 : J1, J2, J8, J12, J15 et J22.
- Cycle 3 et + : J1 et J15.
- Visite de fin de traitement.
- Visites de suivi de sécurité et de survie.

Critères d'inclusion	O	N
1. Le patient doit comprendre et signer volontairement le formulaire de consentement éclairé avant toute évaluation ou procédure liée à l'étude.		
2. Le patient est disposé et capable de respecter le calendrier des visites et les autres exigences du protocole.		
3. Hommes et femmes âgés de 18 ans ou plus au moment de la signature du formulaire de consentement éclairé.		
4. Le patient doit avoir un diagnostic de myélofibrose primitive (PMF) selon les critères de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de 2017 ou un diagnostic de myélofibrose post-ET ou post-PV selon les critères de l'IWG-MRT 2007 confirmé par le rapport de pathologie local le plus récent.		

5. Les toxicités liées au traitement antérieur du patient doivent être de Grade 1 ou au niveau de baseline avant le traitement ou être déterminées comme irréversibles avant le traitement de l'étude.		
6. Pour la partie 2 uniquement le patient doit avoir à la visite de sélection un score total de symptômes mesurable (≥ 1) selon le formulaire d'évaluation des symptômes de la myélofibrose version 4.0.		
7. Score de performance (PS) selon le Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≤ 2 .		
8. Pour les parties 1A, 1B et 2B, le patient doit avoir un score DIPSS de risque intermédiaire-1 avec symptômes, intermédiaire-2 ou élevé.		
9. Pour la partie 2A, le patient doit avoir un score DIPSS de risque intermédiaire-2 ou élevé.		
10. Partie 1 et 2 : le patient doit donner son consentement pour réaliser une biopsie ou une aspiration de la moelle osseuse pendant la période de sélection et pendant le traitement. Un échantillon de biopsie de moelle osseuse collecté dans les 10 jours précédant la période de sélection et pour des raisons non liées à l'étude est accepté.		
11. Le patient doit présenter une splénomégalie mesurable pendant la période de sélection, avec un volume de la rate ≥ 450 cm ³ par IRM ou par scanner.		
12. Dans les parties 1A et 2A (ruxolitinib) : les participants ne doivent pas avoir été traités avec des inhibiteurs JAK2 avant de commencer le traitement par le BMS-986158 en association avec le ruxolitinib.		
13. Dans la partie 1B et partie 2B1 (association au fedratinib), et dans la Partie 2B2 (BMS-986158 seul): le patient doit avoir été traité par le ruxolitinib, et présenter au moins un des critères suivants (i et/ou ii) i) Traitement par ruxolitinib ≥ 3 mois avec une réponse insuffisante (réfractaire) définie comme une réduction du volume de la rate inférieure à 10 % par IRM/Scanner ou inférieure à 30% par palpation par rapport au début de l'étude, ou une nouvelle augmentation (rechute) de ces paramètres après une réponse splénique initiale), selon les critères IWG-MRT 2013. ii) Traitement par ruxolitinib ≥ 28 jours compliqué par l'un des éléments suivants (intolérant) : - Développement d'un besoin de transfusion de globules rouges (au moins 2 unités/mois pendant 2 mois) ou - Thrombocytopénie, anémie, hématome et/ou hémorragie de Grade ≥ 3 pendant le traitement par ruxolitinib.		
14. Le patient ne doit pas être éligible à une greffe de cellules souches allogéniques (allogreffe) ou l'avoir refusée.		

Critères d'exclusion	O	N
1. Femme enceinte ou allaitant à la sélection.		
2. Toute maladie médicale significative ou chronique non contrôlée.		
3. Toute intervention chirurgicale majeure dans les 4 semaines qui précèdent l'administration du médicament à l'étude.		
4. Toute chirurgie gastro-intestinale qui pourrait avoir un impact sur l'absorption du médicament à l'étude.		
5. Incapacité à tolérer les médicaments par voie orale.		
6. Incapacité de se faire ponctionner et/ou de supporter un accès veineux.		
7. Toute raison médicale, psychiatrique et/ou sociale selon l'opinion de l'investigateur (par exemple, infection active ou non contrôlée, maladie hépatique ou rénale), anomalie de laboratoire ou maladie psychiatrique qui empêcherait le patient de participer (ou compromettrait la participation) à l'étude ou le placerait dans une situation de risque inacceptable s'il/elle devait participer à l'étude.		
8. Patient ayant une pathologie qui compromet la capacité d'interprétation des données de l'étude.		
9. Patient ayant déjà subi une splénectomie.		
10. Dans les parties 1A et 2A (association au ruxolitinib) et dans la partie 2B2 (BMS-986158 seul) : utilisation de produits pharmaceutiques, d'agents à base de plantes ou d'aliments connus pour être des inducteurs puissants du Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) dans les 2 semaines précédentes ou 5 demi-vies (la durée la plus longue est retenue), ou des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou de la P-gp dans la semaine précédente ou 5 demi-vies (la durée la plus longue est retenue).		
11. Dans les parties 1B et 2B1 (association au fedratinib) et dans la partie 2B2 (BMS-986158 seul) : i) Antécédents d'encéphalopathie de Wernicke (WE). ii) Signes ou symptômes d'encéphalopathie, notamment l'encéphalopathie de Wernicke (WE) (par exemple, ataxie sévère, paralysie oculaire ou signes cérébelleux) sans exclusion de l'encéphalopathie documentée par le taux de thiamine et une IRM cérébrale. iii) Carence en thiamine, définie par des taux de thiamine dans le sang inférieur à la normale et non corrigés avant l'inclusion dans l'étude iv) Utilisation de produits pharmaceutiques, d'agents à base de plantes ou d'aliments connus pour être des inducteurs puissants du Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) dans les 2 semaines précédentes ou 5 demi-vies (la durée la plus longue est retenue), ou		

<p>d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou de la P-gp dans la semaine précédente ou 5 demi-vies (la durée la plus longue est retenue), ou de substrats sensibles du CYP3A4, du Cytochrome P450 2C19 (CYP2C19) ou du Cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) avec une gamme thérapeutique étroite.</p> <p>v) Patient ayant reçu du ruxolitinib dans les 14 jours précédant le début du traitement par BMS-986158 seul ou en association avec le fedratinib.</p> <p>vi) Patient ayant déjà été exposé à un ou plusieurs inhibiteurs JAK2 autres que le ruxolitinib.</p>		
12. Exposition à l'hydroxyurée (par exemple Hydrea) dans les 28 jours précédant le début du traitement par le BMS-986158 en monothérapie ou en association avec le ruxolitinib ou le fedratinib.		
13. Traitement par facteur de croissance myéloïde (par exemple, facteur stimulant des colonies de granulocytes [G-CSF]) dans les 28 jours précédant le début du traitement.		
14. Exposition antérieure à un inhibiteur BET.		
15. Incapacité à avaler des gélules ou des comprimés.		
16. Participation à une étude avec un médicament expérimental (médicament, produit biologique, dispositif) dans les 30 jours précédant l'inclusion.		
17. Patient ayant une espérance de vie inférieure à 6 mois à la sélection.		
18. Antécédent d'une allogreffe d'organe ou transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques (HSCT).		
19. Pancréatite symptomatique aiguë ou chronique connue.		
20. Participant ayant une maladie chronique du foie (par exemple, maladie alcoolique chronique du foie, hépatite auto-immune, cholangite sclérosante, cirrhose biliaire primitive, hémochromatose, stéatohépatite non alcoolique).		
21. Patient présentant une autre tumeur maligne autre que la maladie de l'étude, à moins que le patient n'ait plus besoin de traitement pour cette tumeur depuis au moins 3 ans avant l'inclusion dans l'étude. Toutefois, les patients présentant les maladies suivantes traitées avec succès peuvent être inclus dans l'étude : cancer de la peau non invasif, cancer 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 la classification clinique de la tumeur, des ganglions, des métastases [TNM]), ou patients exempts de maladie et qui ne suivent qu'un traitement hormonal.		
<p>22. Patient ayant une fonction cardiaque altérée ou présentant une des maladies cardiaques cliniquement significatives suivantes :</p> <p>i) Fraction d'éjection ventriculaire gauche (LVEF) < 45 % déterminée par scintigraphie cardiaque (MUGA) ou échocardiogramme (ECHO).</p>		

<p>ii) Bloc de branche gauche ou bloc bifasciculaire.</p> <p>iii) Antécédents ou actuel syndrome du QT long congénital.</p> <p>iv) Arythmies ventriculaires persistantes ou cliniquement significatives (telles que tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire). La fibrillation auriculaire contrôlée n'est pas un critère d'exclusion.</p> <p>v) Antécédents de facteurs de risque supplémentaires pour les Torsades de pointes (TdP) (par exemple, insuffisance cardiaque, hypokaliémie, antécédents familiaux de syndrome du QT long).</p> <p>vi) Coronaropathie active, angine de poitrine instable ou infarctus du myocarde ≤ 6 mois avant la première prise du BMS-986158 en monothérapie ou en association avec le ruxolitinib ou le fedratinib.</p> <p>vii) Autres maladies cardiaques cliniquement significatives, telles que l'insuffisance cardiaque congestive nécessitant un traitement (classification 3 ou 4 de la New York Heart Association, voir annexe 15) ou une hypertension non contrôlée (pression artérielle $\geq 160/95$ mm Hg).</p> <p>viii) Preuve de dysfonctionnement d'un organe ou de tout écart cliniquement significatif par rapport à la normale dans l'examen physique, les signes vitaux, l'ECG ou les analyses de laboratoire et qui ne serait pas compatible avec la population cible.</p> <p>ix) Présence d'un des éléments suivants sur un électrocardiogramme (ECG) à 12 dérivations avant l'administration du médicament à l'étude, confirmé par une répétition de l'examen et une évaluation centralisée :</p> <p style="text-align: center;">(1) QRS ≥ 120 msec</p> <p style="text-align: center;">(2) QTcF ≥ 460 msec</p>		
<p>23. Patient présentant un trouble endocrinien non contrôlé, y compris une maladie de la thyroïde ou une fonction thyroïdienne inadéquate</p> <p><u>Note</u> : L'hypothyroïdie subclinique (hormone de stimulation de la thyroïde < 10 mUI/mL) ou l'hypothyroïdie contrôlée avec une supplémentation sont acceptables si les valeurs de laboratoire sont négatives pour la thyroglobuline, les anticorps de la peroxydase thyroïdienne et l'immunoglobuline stimulant la thyroïde.</p>		
<p>24. Test positif des anticorps de l'hépatite C, de l'antigène de surface de l'hépatite B ou des anticorps 1 et 2 du virus de l'immunodéficience humaine (VIH)</p> <p>i) Les patients qui sont séropositifs en raison de la vaccination contre le VHB sont éligibles.</p> <p>ii) Les patients qui n'ont pas d'infection virale active et qui sont sous prophylaxie adéquate contre la réactivation du VHB sont éligibles.</p>		
<p>25. Antécédents d'événements thromboemboliques ou de diathèse hémorragique médicalement significatifs au cours des 6 derniers mois, tel qu'un accident vasculaire cérébral (y compris les accidents ischémiques transitoires), embolie pulmonaire, hémorragie pulmonaire > 10 mL/24H ou hémorragie pulmonaire répétée.</p>		

26. Patient sous anticoagulants ou agents antiplaquettaires à des doses thérapeutiques.		
27. Antécédents de thrombocytopénie auto-immune.		
28. Patient atteint d'une maladie gastro-intestinale actuelle ou récente (dans le mois précédant l'administration du médicament à l'étude), telle que des ulcères symptomatiques ou non contrôlés (gastriques ou duodénaux), en particulier les patients présentant des antécédents et/ou un risque de perforation et d'hémorragie du système gastro-intestinal, une diarrhée chronique ou intermittente, ou des troubles non contrôlés qui augmentent le risque de diarrhée comme des maladies inflammatoires de l'intestin. Les affections non chroniques (par exemple, la diarrhée infectieuse) complètement résolues au moins 2 semaines avant le début du traitement de l'étude ne sont pas exclusives.		
29. Infection par le SARS-CoV-2 dans les 10 jours précédant le cycle 1 jour 1 pour une infection légère ou asymptomatique, dans les 20 jours précédant le cycle 1 jour 1 pour une infection sévère ou critique. <u>Note</u> : Les symptômes aigus doivent avoir disparus et, selon l'évaluation de l'investigateur en consultation avec le moniteur médical du promoteur, il n'y a pas de séquelle qui pourrait faire courir au patient un risque plus élevé de recevoir le traitement de l'étude.		
30. Vaccin contre le SARS-CoV-2 effectué dans les 14 jours précédant la première administration du traitement.		
31. Incapacité à respecter les restrictions et traitements interdits énumérés à la section 7.7 « Concomitant Therapy ».		
32. Traitement antinéoplasique systémique antérieur (chimiothérapie, immunothérapie, standard ou expérimental) \leq 5 demi-vies ou dans les 4 semaines précédant le début du traitement par BMS-986158 en association ou en monothérapie (la période la plus courte sera retenue).		
33. Antécédents d'allergie au ruxolitinib, fedratinib ou à d'autres inhibiteur JAK ou inhibiteur BET.		
34. Prisonniers ou patients involontairement incarcérés.		
35. Incapacité à respecter les restrictions définies dans la section 6.3 « Lifestyle restrictions ».		

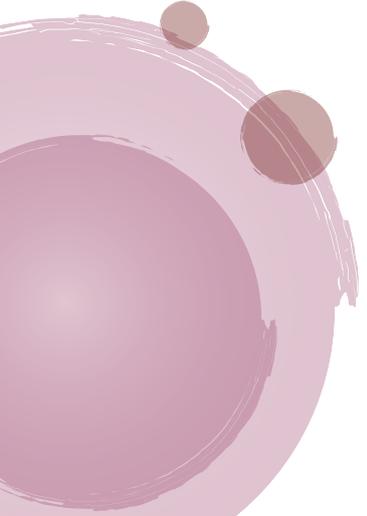


NMP-TRANSFORM-2

**Etude randomisée, ouverte, de phase III
évaluant l'efficacité et l'innocuité du
Navitoclax en association avec le ruxolitinib
par rapport au meilleur traitement disponible
chez des sujets atteints de myélofibrose
récidivante / réfractaire (TRANSFORM-2)**

Investigateur principal : Jean-Jacques KILADJIAN

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04468984>



Population cible : MF associée à un NMP (MFP, MF post-PV ou MF post-TE) en rechute ou réfractaire précédemment traitée par un inhibiteur de JAK2, présentant une splénomégalie mesurable.

Traitement à l'étude :

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

Schéma de traitement :

- Prise oral du navitoclax une fois par jour associé à la prise oral du ruxolitinib deux fois par jour, ou
- Meilleur traitement disponible au choix de l'investigateur : ruxolitinib, hydroxyurée, peginterféron alfa-2 ou danazol.

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 : <ul style="list-style-type: none"> - 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. <ul style="list-style-type: none"> 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: <ul style="list-style-type: none"> o Aspartate aminotransférase (AST) et alanine aminotransférase (ALT) $\leq 3,0 \times$ limite supérieure de la normale (LSN) 		

Protocole M20-178 (TRANSFORM 2)

<ul style="list-style-type: none"> ○ Bilirubine totale $\leq 1,5 \times$ LSN (exception: les sujets atteints du syndrome de Gilbert peuvent avoir une bilirubine totale $> 1,5 \times$ LSN) ○ Coagulation: aPTT et INR $\leq 1.5 \times$ LSN. 		
5. Le sujet a un statut de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0, 1 ou 2.		
6. Le sujet est disposé et capable de se conformer aux procédures requises dans ce protocole.		
7. Diagnostic documenté de MF primitive ou de MF secondaire (post-maladie de Vaquez ou post-thrombocytémie essentielle) selon la classification définie par l'OMS.		
8. MF classée à risque intermédiaire-2 ou élevé, tel que défini par le DIPSS.		
<p>9. Le sujet doit avoir reçu un traitement préalable avec un seul inhibiteur de JAK2 et répondre à l'un des critères suivants (en plus de la splénomégalie minimale et des symptômes constitutionnelles également requis pour l'éligibilité):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement antérieur avec un inhibiteur de JAK2 pendant ≥ 24 semaines qui a été arrêté en raison d'une absence de réponse splénique (réfractaire), ou d'une perte de réponse splénique ou de contrôle des symptômes après une réponse précédente (rechute), ou a été poursuivi malgré un état récidivant / réfractaire - Traitement antérieur avec un inhibiteur de JAK2 pendant < 24 semaines avec une progression documentée de la maladie pendant un traitement par inhibiteur de JAK2 tel que défini par l'un des éléments suivants: <ul style="list-style-type: none"> - Apparition d'une nouvelle splénomégalie palpable à au moins 5 cm sous la marge costale gauche (MCG) chez des sujets sans signe de splénomégalie avant l'initiation de l'inhibiteur de JAK2 - Une augmentation $\geq 100\%$ de la distance palpable sous le MCG chez les sujets avec une distance rate mesurable de 5 à 10 cm avant l'initiation de l'inhibiteur JAK2 - Une augmentation $\geq 50\%$ de la distance palpable sous le MCG chez les sujets avec une distance splénique mesurable > 10 cm avant l'initiation de l'inhibiteur JAK2 - Une augmentation du volume de la rate $\geq 25\%$ (telle qu'évaluée par IRM ou TDM) chez les sujets avec une évaluation du volume de la rate avant l'initiation de l'inhibiteur JAK2. 		
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.		

Protocole M20-178 (TRANSFORM 2)

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. Le patient ne doit pas avoir reçu de traitement préalable avec un composé mimétique de BH3 ou plus d'un inhibiteur de JAK2.		
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.		
<p>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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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.		
<p>20. Le patient ne doit pas avoir de conditions médicales non contrôlées cliniquement significatives, y compris, mais sans s'y limiter:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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.		

Protocole M20-178 (TRANSFORM 2)

<p>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).</p>		
<p>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.</p>		
<p>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.</p>		
<p>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.</p>		
<p>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.</p>		
<p>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.</p>		
<p>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.</p>		
<p>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.</p>		
<p>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.</p>		
<p>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.</p>		

32. Le patient ne doit pas avoir été traité par un médicament expérimental dans les 30 jours précédant la première dose du médicament à l'étude ou est actuellement inscrit dans une autre étude clinique ou a déjà été inclus dans cette étude.		
--	--	--

**Étude de phase 1/2 en ouvert, multicentrique,
portant sur l'INCB00928 administré en
monothérapie ou en association avec le
ruxolitinib à des participants atteints d'anémie
due à des troubles myéloprolifératifs**

Investigateur principal : Jean-Jacques KILADJIAN

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04455841>

Population cible : MF primitive, MF post-PV et MF post-TE anémique ayant été précédemment traités par des inhibiteurs de JAK.

Traitement à l'étude : INCB000928 – inhibiteur sélective de l'ALK2.

Schéma de traitement :

- Prise oral de l'INCB000928 en monothérapie ou en association avec le ruxolitinib

Rythme des visites : 1 cycle = 28 jours

- Premier cycle : J1, J8, J15 et J22
- Deuxième: J1 et J15
- Puis chaque J1 des cycles suivants

Critères d'inclusion	O	N
1. Patient capable de comprendre et disposé à signer un formulaire de consentement éclairé écrit pour l'étude.		
2. Être âgé de 18 ans ou plus au moment de la signature du FCE.		
3. Score à l'indice de performance ECOG de : a. 0 ou 1 pour les phases à dose progressive ; b. 0, 1 ou 2 pour la phase d'extension de dose.		
4. L'espérance de vie dépasse 6 mois.		
5. Accepte d'effectuer une biopsie de moelle osseuse avant le traitement, puis plusieurs pendant l'étude, ainsi que des ponctions (si approprié au vu de la maladie). Si une biopsie et une ponction ne sont pas possibles ou sont contre-indiquées, ou si l'exigence tissulaire ne peut être satisfaite, alors cette exigence peut être mise de côté si le moniteur médical du promoteur le permet.		
6. Accepter de ne pas débuter de grossesse (femmes) ou de ne pas concevoir un enfant (hommes) sur la base des critères ci-dessous : a. Les hommes doivent accepter de prendre les précautions appropriées pour éviter de concevoir un enfant (avec au moins 99 % de certitude) à partir de la sélection jusqu'à 90 jours après la dernière dose du traitement à l'étude et doivent s'abstenir de faire des dons de sperme pendant cette période. Les méthodes autorisées qui sont efficaces à au moins 99 % pour prévenir une grossesse doivent être communiquées aux participants et leur compréhension doit être confirmée. b. Les femmes en âge de procréer doivent avoir un test de grossesse sérique négatif au moment de la sélection avant la première dose (dans les 3 jours précédant la première dose du traitement à l'étude), doivent accepter de prendre les précautions appropriées pour prévenir une grossesse (avec au moins 99 % de certitude) à partir de la sélection jusqu'à la visite de suivi de		

<p>sécurité, et ne doivent pas faire des dons d'ovocytes pendant cette période. Les méthodes autorisées qui sont efficaces à au moins 99 % pour prévenir une grossesse doivent être communiquées aux participants et leur compréhension doit être confirmée.</p> <p>c. Les femmes non en âge de procréer (c'est-à-dire stériles chirurgicalement avec une hystérectomie et/ou une ovariectomie bilatérale OU ≥ 12 mois d'aménorrhée et être âgées d'au moins 50 ans) sont éligibles.</p>		
<p>7. Participants atteints de MF qui sont transfusion-dépendants ou présentent une anémie symptomatique, définie comme suit :</p> <p>a. Anémie : une valeur Hgb < 10 g/dl démontrée lors de la sélection enregistrée à 3 reprises distinctes avec au moins 7 jours entre les mesures (remarque : la transfusion de GR doit être effectuée au moins 2 semaines avant la mesure de Hgb réalisée pendant la sélection).</p> <p>b. Transfusions-dépendants : le participant a reçu au moins 4 unités de transfusions de GR au cours des 28 jours précédant immédiatement le Jour 1 du Cycle 1 OU a reçu au moins 4 unités de transfusions de GR au cours des 8 semaines précédant immédiatement le Jour 1 du Cycle 1, pour un taux d'Hgb de $< 8,5$ g/dl, en l'absence de saignement ou d'anémie induite par le traitement. En outre, l'épisode de transfusion le plus récent doit avoir eu lieu dans les 28 jours précédant le Jour 1 du Cycle 1.</p>		
<p>8. Diagnostic confirmé par examen histologique de MFP, de MF-PPV ou de MF-PET suivant les critères de l'OMS pour l'année 2016.</p>		
<p>9. Ne pas être éligible à recevoir les traitements disponibles pour l'anémie tels que les ASE ou ne pas avoir répondu à ces traitements.</p>		
<p>10. Participants dont le nombre de myéloblastes dans la MO et le sang périphérique est $< 10\%$.</p>		
<p>Pour le traitement en monothérapie :</p>		
<p>11. Participants ayant déjà été traités par des inhibiteurs de JAK (intolérants, résistants, réfractaires ou ayant perdu la réponse à un inhibiteur de JAK) pendant au moins 12 semaines.</p>		
<p>12. Participants ayant un score DIPSS MF de degré intermédiaire-2 ou élevé (selon les critères IWG-MRT).</p>		
<p>Pour le traitement en association avec le ruxolitinib :</p>		
<p>13. Les participants devront avoir reçu du ruxolitinib selon un schéma thérapeutique stable (c.-à-d. que la dose et le schéma posologique de ruxolitinib, administré en traitement de la MF, n'auront été modifiés à aucun moment) pendant au moins 12 semaines consécutives juste avant la première dose du traitement à l'étude.</p>		
<p>14. Participants ayant un score DIPSS MF de degré intermédiaire-1, intermédiaire-2 ou</p>		

élevé (conformément aux critères IWG-MRT).		
--	--	--

Critères d'exclusion	O	N
1. Avoir effectué une greffe antérieure de cellules souches allogéniques ou autologue, ou être candidat à ce type de greffe.		
2. Toute intervention chirurgicale importante dans les 28 jours précédant la première dose du traitement à l'étude.		
3. Toute chimiothérapie, traitement médicamenteux immunomodulateur, traitement immunosuppresseur, thérapie biologique, thérapie endocrinienne, thérapie ciblée, anticorps ou agent hypométhyléant antérieur(e) pour traiter la maladie, à l'exception seule du ruxolitinib en TGB, du participant dans les 5 demi-vies ou 28 jours (selon la période la plus courte) avant la première dose du traitement à l'étude.		
4. Suivre un traitement avec un autre médicament expérimental ou avoir été traité(e) avec un médicament expérimental dans les 28 jours précédant la première dose du traitement à l'étude.		
5. Suivre un traitement avec un inhibiteur ou inducteur fort/puissant du CYP3A4/5 dans les 28 jours ou les 5 demi-vies (selon la période la plus longue) avant la première dose du médicament à l'étude ou avoir prévu de recevoir un tel traitement pendant l'étude.		
6. Toute radiothérapie antérieure dans les 28 jours précédant la première dose du traitement à l'étude. La radiothérapie palliative sur des sites isolés ou des petits champs est autorisée, avec une fenêtre thérapeutique d'au moins une semaine avant la première dose du traitement à l'étude.		
7. Présence de toute tumeur maligne hématologique autre que la MFP, la MF-PPV ou la MF-PET, le cas échéant.		
8. Tumeur maligne active invasive au cours des 5 dernières années. Les exceptions comprennent les participants atteints d'un cancer de la peau basocellulaire ou épidermoïde au stade précoce, d'un carcinome intraépithélial du col de l'utérus complètement réséqué ou de cancers papillaires de la thyroïde et folliculaires de la thyroïde complètement réséqués, qui peuvent être éligibles à participer, à la discrétion de l'investigateur. Les participants atteints de tumeurs malignes au comportement indolent, comme le cancer de la prostate traité par radiothérapie ou par chirurgie, peuvent être inclus à condition qu'ils aient un espoir raisonnable d'être guéris grâce à la modalité de traitement reçue.		
9. Maladie active connue impliquant le SNC.		
10. Antécédents de maladie cardiaque cliniquement significative ou non contrôlée, y compris angor instable ou infarctus du myocarde aigu récent (au cours des 12 derniers		

<p>mois), ou insuffisance cardiaque congestive de classe III ou IV selon la New York Heart Association, ou arythmies cliniquement significatives non contrôlées par des médicaments. Les participants ayant un stimulateur cardiaque et un rythme bien contrôlé depuis au moins 1 mois avant la première dose du médicament à l'étude seront autorisés.</p>		
<p>11. Antécédents ou présence d'un ECG anormal qui, selon l'investigateur, est cliniquement significatif. Un intervalle QTc de sélection > 450 millisecondes est exclu, sauf si le moniteur médical du promoteur l'approuve (voir la Section 8.3.5). Pour les participants présentant un retard de conduction intraventriculaire (intervalle QRS de 120 millisecondes), un intervalle JT corrigé peut être utilisé à la place du QTc avec l'approbation du promoteur. Les participants présentant un bloc de branche gauche sont exclus. Les participants présentant un allongement de l'intervalle QTc dû à un stimulateur cardiaque peuvent être inclus, avec l'approbation préalable du moniteur médical du promoteur.</p>		
<p>12. Présence d'une maladie infectieuse active chronique ou actuelle nécessitant un traitement antibiotique, antifongique ou antiviral systémique. Les participants atteints d'une infection aiguë nécessitant un traitement antibiotique, antifongique ou antiviral doivent reporter la sélection/l'inclusion jusqu'à ce que le traitement antibiotique, antifongique ou antiviral soit terminé et que l'infection ne soit plus active.</p>		
<p>13. Participants avec un diagnostic de maladie chronique du foie (par exemple, maladie chronique alcoolique du foie, hépatite auto-immune, cholangite sclérosante, cirrhose biliaire primitive, hémochromatose, stéatohépatite non alcoolique).</p>		
<p>14. Participants ayant une infection active et connue à l'hépatite A, au VHB, au VHC, ou séropositifs.</p>		
<p>15. Refus de recevoir une transfusion de composants sanguins, y compris les transfusions de concentrés de globules rouges et de plaquettes.</p>		
<p>16. Toute affection que l'investigateur juge susceptible d'entraver la pleine participation à l'étude (par exemple, incapacité, improbabilité ou refus de se conformer au schéma posologique et aux évaluations de l'étude), y compris l'administration du traitement à l'étude et la participation aux visites de l'étude requises, de présenter un risque important pour le participant ou d'interférer avec l'interprétation des données de l'étude.</p>		
<p>17. Une dépendance active à l'alcool ou à la drogue qui interférerait avec sa capacité à se conformer aux exigences de l'étude.</p>		
<p>18. Reflux gastro-œsophagien pathologique non contrôlé par des médicaments (c'est-à-dire symptômes actuels ou signes endoscopiques d'œsophagite) dans les 28 jours précédant la première dose du traitement à l'étude.</p>		
<p>19. Toute toxicité non résolue de grade ≥ 2 du traitement précédent, sauf pour les toxicités chroniques stables (grade ≤ 2) qui ne devraient pas se résorber, comme la</p>		

neuropathie périphérique stable de grade 2.		
20. Hypersensibilité connue, réaction sévère ou toute contre-indication connue à l'utilisation de l'une des substances actives ou des excipients figurant dans l'INCB000928 ou dans le ruxolitinib, selon le groupe de traitement du participant.		
21. Femmes enceintes ou qui allaitent.		
22. Incapacité à avaler et à retenir les médicaments par voie orale.		
23. Utilisation actuelle de médicament interdits répertoriés ci-dessous : <ul style="list-style-type: none"> • Tout médicament expérimental autre que INCB000928. L'utilisation de ces médicaments dans les 28 jours ou 5 demi-vies, selon la période la plus longue, avant la première dose du traitement à l'étude et pendant l'étude pendant la visite de suivi de sécurité est interdite. • L'utilisation d'hydroxyurée, d'interféron, de thalidomide, de busulfan, de lénalidomide ou d'anagrélide n'est autorisée à aucun moment pendant la participation à l'étude. • L'aspirine à des doses supérieures à 150 mg par jour est interdite. • Les inducteurs et inhibiteurs puissants du CYP3A4 / 5 ne sont pas autorisés à l'exception du kétoconazole topique, en raison de sa faible biodisponibilité globale. • Les agents stimulant l'érythropoïèse. 		
24. Participants présentant des valeurs biologiques à la sélection telles que définies ci-dessous : <ul style="list-style-type: none"> • Plaquettes $< 75 \times 10^9/l$ sans l'aide de facteurs de croissance, de facteurs thrombopoïétiques ou de transfusions de plaquettes • NAN $< 1,0 \times 10^9/l$ • ALAT $\geq 2,5 \times$ LSN • ASAT $\geq 2,5 \times$ LSN • Bilirubine directe $> 2,0 \times$ LSN • PAL $\geq 3 \times$ LSN • Clairance de la créatinine < 30 ml/min selon la formule de Cockcroft-Gault • Taux de ferritine sérique > 1000 ng/ml et surcharge en fer cliniquement significative documentée par IRM ou biopsie du foie. 		
25. Participants traités par agents stimulant l'érythropoïèse, par facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) ou de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages (GM-CSF), par romiplostine par ou eltrombopag à quelque moment que ce soit dans les 4 semaines avant la première dose du traitement à l'étude.		

M19-753-ENVOLOP

**Etude Ouverte de Phase 1 Evaluant la Sécurité,
la Tolérance et la Pharmacocinétique du
Navitoclax en Monothérapie et en Association
avec le Ruxolitinib chez des Patients atteints
de Syndromes Myéloprolifératifs**

Investigateur principal : Jean-Jacques KILADJIAN

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04041050>

Population cible :

MF associée à un NMP (MFP, MF post-PV ou MF post-TE) nécessitant un traitement et avoir présenté un échec ou une intolérance à au moins un traitement antérieur et être inéligible à une allogreffe de cellules souches un échec ou une intolérance à au moins un traitement antérieur et être inéligible à une allogreffe de cellules souches

Traitement à l'étude :

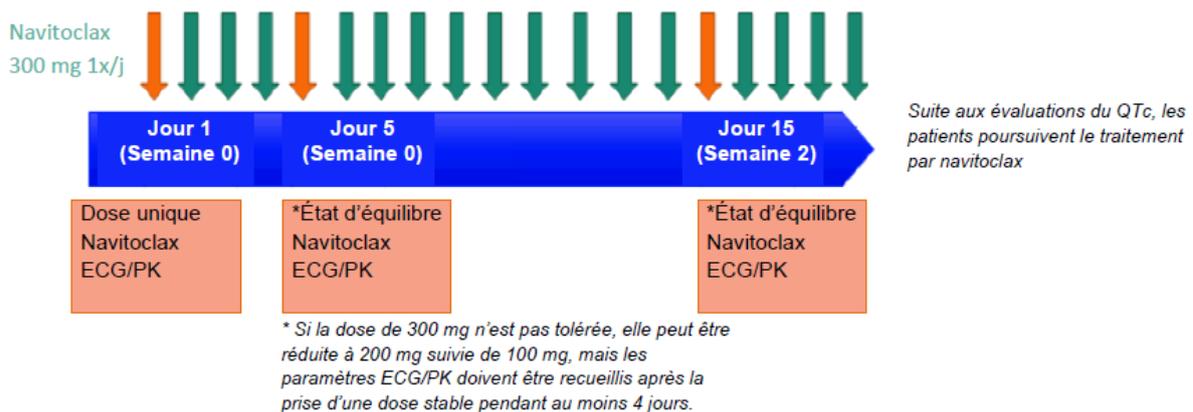
- Navitoclax (ABT-263) – inhibiteur BCL2
- célécoxib –

Schéma de traitement : prise oral du navitoclax

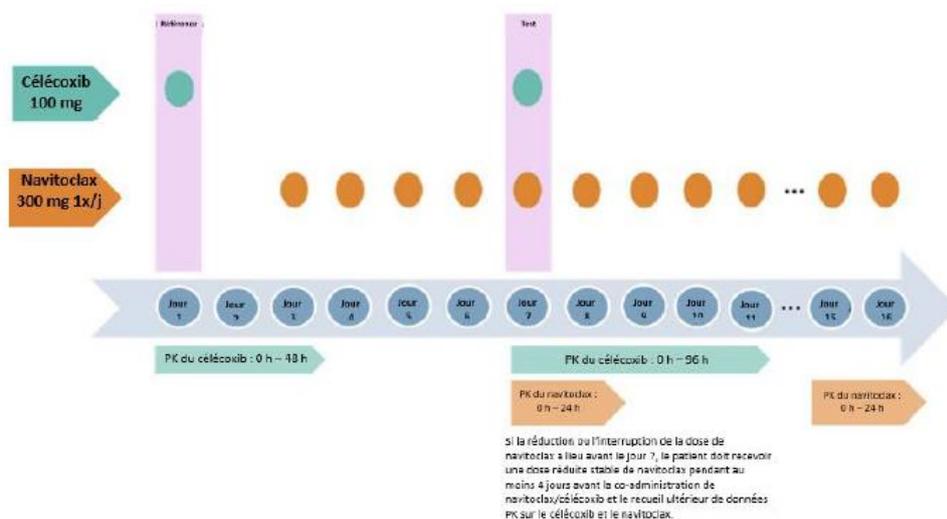
Partie 3 : le navitoclax sera administré à la dose de 300 mg 1x/j.

Partie 4 : le navitoclax sera administré à la dose de 300 mg 1x/j et le célécoxib à une dose unique de 100 mg avec et sans co-administration de navitoclax.

Partie 3



Partie 4



Protocole M19-753 (ENVOLOP)

Rythme des visites :

Partie 3

Calendrier des procédures - PARTIE 3

Période	Sélection	Traitement															Toutes les 12 semaines (Après la Semaine 24) (± 4)	VFT	Suivi à 30 jours (± 3)	Visites Post-Traitement	Suivi de la survie (± 3 sem)
Semaine		0	0	0	1	2	3	4	6	8	12	16	20	24	32						
Jour	1	2	5	8	15	± 1j	22	29	43	57	85	113	141	169	± 1 sem						

- J1, J2 J8 et J15, J21 puis tous les 2 semaines jusqu'à la semaine 8.
- Tous les 4 semaines de la semaine 8 à la semaine 24.
- Tous les 12 semaines à partir de la semaine 24.

Partie 4

Calendrier des procédures - PARTIE 4

Période	Sélection	Traitement																		Toutes les 12 semaines (après sem 24)	VFT	Suivi à 30 jours	Visites Post-Traitement	Suivi de la survie (± 3sem)		
Semaine		0	0	0	0	0	1	1	1	1	2	2	3	4	6	8	12	16	20						24	32
Jour	1	2	3	4	7	8	9	10	11	15	16	± 1j	22	29	43	57	85	113	141	169	± 1 sem					

critères d'inclusion et de non-inclusion	O	N
Partie 3		
1. Les patients doivent volontairement dater et signer un formulaire de consentement éclairé (ou leur représentant légal peut dater et signer ce consentement éclairé dès lors que le patient l'a compris, si la réglementation locale l'autorise) approuvé par un comité d'éthique indépendant (CEI)/comité de protection des personnes (CPP) avant le début de toute procédure de sélection ou de l'étude.		
2. Patient âgé de ≥ 18 ans		
3. Les patients doivent avoir reçu un diagnostic documenté de MF primitive ou secondaire, de TE, de PV ou de LMMC, telle que définie par la classification de l'OMS.		
4. Le patient doit nécessiter un traitement et avoir présenté un échec ou une intolérance à au moins un traitement antérieur et être inéligible à une allogreffe de cellules souches. Les patients qui refusent les traitements standard ne peuvent être recrutés que dans les régions où la réglementation locale l'autorise.		
5. Le patient doit présenter un indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≤ 2 .		

Protocole M19-753 (ENVOLOP)

<p>6. Le patient ne doit pas présenter de transformation leucémique (> 10 % de blastes dans le sang périphérique ou dans la ponction et biopsie médullaires).</p>		
<p>7. Toutes les patientes en mesure de procréer doivent avoir un test de grossesse sérique négatif pendant la période de sélection (dans les 10 à 14 jours précédant le début du traitement par les médicaments à l'étude) et un test de grossesse urinaire négatif dans les 24 heures précédant la première administration des médicaments à l'étude.</p>		
<p>8. Les femmes doivent soit être ménopausées, soit avoir subi une stérilisation chirurgicale définitive, soit être en mesure de procréer et utiliser au moins une méthode contraceptive spécifiée par le protocole qui est efficace dès au moins 30 jours avant le début du traitement par les médicaments à l'étude et jusqu'à au moins 30 jours après la dernière dose de médicament à l'étude (se reporter à la Section 5.4 du protocole).</p>		
<p>9. Les patientes ne doivent pas être enceintes, allaiter ou planifier une grossesse ou un allaitement pendant l'étude et pendant au moins 30 jours après la dernière administration de navitoclax.</p> <p>Remarque : les femmes qui cessent d'allaiter avant de participer à l'étude (en signant le consentement) peuvent être incluses, à condition qu'elles acceptent de cesser d'allaiter pendant jusqu'à au moins 30 jours après la dernière administration de navitoclax.</p>		
<p>10. Les patients de sexe masculin ayant des relations sexuelles avec une partenaire en mesure de procréer doivent accepter d'utiliser des préservatifs, même en cas de vasectomie réussie, à partir du jour 1 de la semaine 0 et pendant au moins 90 jours après la dernière administration de navitoclax.</p>		
<p>11. Les hommes ne doivent pas envisager de concevoir un enfant ou de faire un don de sperme au cours de l'étude et pendant au moins 90 jours après la dernière administration de navitoclax.</p> <p>Évaluations de laboratoire et critères ECG</p>		
<p>12. Les patients doivent répondre aux critères suivants pour les paramètres biologiques, selon les valeurs de référence du laboratoire local durant la sélection, avant l'administration du médicament à l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Réserves médullaires suffisantes (en l'absence de transfusion de facteurs de croissance ou de facteurs thrombopoïétiques ou bien de transfusions plaquettaires au cours des 14 derniers jours au moins) <p>o Numération plaquettaire $\geq 150 \times 10^9/l$</p> <p>o Nombre absolu de neutrophiles (NAN) $\geq 1 \times 10^9/l$</p>		

Protocole M19-753 (ENVOLOP)

<ul style="list-style-type: none"> • Fonction rénale : clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min (calculée par la formule de Cockcroft/Gault ou clairance de la créatinine selon le recueil des urines de 24 heures). • Fonction et enzymes hépatiques : <ul style="list-style-type: none"> o ASAT et ALAT $\leq 3,0 \times$ la limite supérieure de la normale (LSN) o Bilirubine $\leq 1,5 \times$ LSN (exception : les patients présentant un syndrome de Gilbert peuvent présenter une bilirubine $> 1,5 \times$ LSN) • Coagulation : TCA et temps de prothrombine/ INR $\leq 1,5 \times$ LSN <p>Niveaux de potassium sérique, magnésium sérique et calcium dans les limites de référence normales</p>		
<p>13. Lors de la sélection ou de l'inclusion (avant la dose du jour 1), intervalle QTc selon la formule de Fridericia (QTcF) ≤ 450 msec.</p>		
<p>14. Le patient ne doit pas avoir d'anomalie cliniquement significative à l'ECG pendant la phase de sélection et avant l'administration du médicament à l'étude (ou antécédents connus au cours des 3 mois précédant l'entrée dans l'étude), notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Signe de bloc AV de 2e ou 3e degré ; • Retard de conduction intraventriculaire avec durée QRS > 120 msec (tels qu'un bloc de branche droit ou gauche complet, ou un retard de conduction intraventriculaire non spécifique) • Anomalies morphologiques de l'ECG (telles que des arythmies, un bloc cardiaque ou un stimulateur cardiaque) qui rendent l'évaluation du QTc difficile. 		
<p>15. Le patient ne doit pas présenter d'antécédent de tumeur maligne active autre qu'un syndrome myéloprolifératif au cours des 2 années précédant l'inclusion dans l'étude, sauf :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cancer du col de l'utérus <i>in situ</i> traité de façon adéquate • Carcinome cutané basocellulaire ou carcinome cutané spinocellulaire localisé traité de façon adéquate • Cancer de la prostate asymptomatique en l'absence de métastases connues et sans nécessité de traitement. 		
<p>16. Le patient ne doit pas présenter de résultat positif à la recherche d'anticorps du VIH lors de la sélection.</p>		
<p>17. Le patient ne doit pas présenter d'infection active chronique par le VHB ou VHC nécessitant un traitement.</p>		
<p>18. Le patient ne doit pas présenter de signe d'autres affections cliniquement significatives non contrôlées, incluant, mais sans s'y limiter :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infection systémique (virale, bactérienne ou fongique) en cours • Neutropénie fébrile 		

Protocole M19-753 (ENVOLOP)

19. Le patient ne doit présenter aucune maladie cardiovasculaire, endocrinienne, hépatique, immunologique, métabolique, neurologique (notamment l'épilepsie), psychiatrique, pulmonaire, rénale ou autre trouble qui, de l'avis de l'investigateur, pourrait exercer un impact négatif sur la participation du patient à l'étude (y compris sur sa capacité de consentement) ou l'interprétation des résultats de l'étude.		
20. Le patient présente une pression artérielle systolique de 80 à 140 mmHg, une pression artérielle diastolique de 45 à 100 mmHg et une fréquence cardiaque de 50 à 100 battements par minute pendant la phase de sélection et avant l'administration du médicament à l'étude.		
21. Le patient ne doit pas présenter d'antécédent significatif de maladie cardiovasculaire, notamment : <ul style="list-style-type: none"> • syndrome du QT long congénital, Arythmie ventriculaire , myocardite, angor d'effort, ou angor instable, cardiomyopathie idiopathique, amyloïdose, tumeur cardiaque, sarcoïdose, sclérodermie, syncope inexpliquée ou cardiomyopathie hypertonique ; • Ischémie ou infarctus du myocarde, événement thrombotique ou thromboembolique au cours des 3 derniers mois ; • Autre maladie cardiaque cliniquement significative susceptible de fausser les analyses ultérieures. 		
22. Le patient ne doit avoir reçu aucun traitement antérieur par un BH3 mimétique.		
23. Le patient ne doit pas participer actuellement à une autre étude clinique interventionnelle.		
24. Le patient ne doit présenter aucune infection active connue à SARS-CoV-2. S'il présente des signes/symptômes suggérant une infection à SARS-Cov-2, le patient doit présenter un test moléculaire négatif (PCR par exemple) ou 2 résultats de test antigéniques négatifs réalisés à 24 heures d'intervalle minimum. Note : Les tests de diagnostic au SARS-CoV-2 doivent être réalisés selon les recommandations et requis locaux. Les patients qui ne répondent pas aux critères de participation relatifs à l'infection à SARS-CoV-2 doivent être considérés comme des échecs de sélection et peuvent faire l'objet d'une nouvelle sélection pour l'étude dès lors qu'ils répondent aux directives locales définissant aux critères de clairance virale du SARS-CoV-2.		
25. Le patient ne doit pas prendre actuellement de médicaments qui interfèrent avec la coagulation (tels que la warfarine) ou la fonction plaquettaire, à l'exception de		

Protocole M19-753 (ENVOLOP)

<p>l'aspirine à faible dose (jusqu'à 100 mg) et des héparines de bas de bas poids moléculaire (HBPM).</p>		
<p>26. Le patient ne doit pas avoir reçu d'inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A au cours des 28 jours ou 5 demi-vies (la durée la plus courte prévaut) précédant la première administration de navitoclax.</p>		
<p>27. Le patient ne doit pas avoir reçu d'inducteur puissant du CYP3A au cours des 10 jours précédant la première administration de navitoclax.</p>		
<p>28. Le patient ne doit pas avoir consommé un ou plusieurs des produits suivants au cours des 3 jours précédant la première administration du médicament à l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pamplemousse ou produits à base de pamplemousse • Oranges amères (y compris les confitures contenant de l'orange amère) • Carambole 		
<p>29. Le patient ne doit pas consommer les produits suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tabac ou produits contenant de la nicotine au cours des 12 heures précédant l'administration du médicament à l'étude ou pendant l'étude, en raison d'effets perturbateurs sur l'évaluation de l'intervalle QT/QTc • Alcool au cours de la journée précédant les ECG en triple/le prélèvement d'échantillons pour analyses PK de l'étude • Caféine au cours de la journée précédant les ECG en triple/le prélèvement d'échantillons pour analyses PK de l'étude, 		
<p>30. Le patient ne doit pas avoir reçu de médicament associé à un risque connu d'allongement de l'intervalle QT ou de torsades de pointes dans les 7 jours ou 5 demi-vies (la durée la plus longue prévaut) précédant la première administration du médicament à l'étude (Annexe J du protocole).</p>		
<p>31. Le sujet ne doit pas avoir reçu de vaccin vivant dans les 4 semaines précédant la première dose de médicament à l'étude, ou avoir un besoin attendu de vaccin vivant pendant la participation à l'étude, y compris au moins 4 semaines après la dernière dose du médicament à l'étude.</p>		

critères d'inclusion et de non-inclusion

Partie 4

- | | | |
|---|--|--|
| <p>1. Les patients doivent volontairement dater et signer un formulaire de consentement éclairé (ou leur représentant légal peut dater et signer ce consentement éclairé dès lors que le patient l'a compris, si la réglementation locale l'autorise) approuvé par un comité d'éthique indépendant (CEI)/comité de protection des personnes (CPP) avant le début de toute procédure de sélection ou de l'étude.</p> | | |
| <p>2. Les patients doivent avoir ≥ 18 ans lors de la sélection.</p> | | |
| <p>3. Les patients doivent avoir reçu un diagnostic documenté de MF primitive ou secondaire, de TE, de PV ou de LMMC, telle que définie par la classification de l'OMS.</p> | | |
| <p>4. Le patient doit nécessiter un traitement et avoir présenté un échec ou une intolérance à au moins un traitement antérieur et être inéligible à une allogreffe de cellules souches. Les patients qui refusent les traitements standard ne peuvent être recrutés que dans les régions où la réglementation locale l'autorise.</p> | | |
| <p>5. Le patient doit présenter un indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≤ 2.</p> | | |
| <p>6. Le patient ne doit pas présenter de transformation leucémique ($> 10\%$ de blastes dans le sang périphérique ou dans la ponction et biopsie médullaires).</p> | | |
| <p>7. Toutes les patientes en mesure de procréer doivent avoir un test de grossesse sérique négatif pendant la période de sélection (dans les 10 à 14 jours précédant le début du traitement par les médicaments à l'étude) et un test de grossesse urinaire négatif dans les 24 heures précédant la première administration des médicaments à l'étude.</p> | | |
| <p>8. Les femmes doivent soit être ménopausées, soit avoir subi une stérilisation chirurgicale définitive, soit être en mesure de procréer et utiliser au moins une méthode contraceptive spécifiée par le protocole qui est efficace dès au moins 30 jours avant le début du traitement par les médicaments à l'étude et jusqu'à au moins 30 jours après la dernière dose de médicament à l'étude (se reporter à la Section 5.4 du protocole).</p> | | |

<p>9. Les patientes ne doivent pas être enceintes, allaiter ou planifier une grossesse ou un allaitement pendant l'étude et pendant au moins 30 jours après la dernière administration de navitoclax.</p> <p>Remarque : les femmes qui cessent d'allaiter avant de participer à l'étude (en signant le consentement) peuvent être incluses, à condition qu'elles acceptent de cesser d'allaiter pendant jusqu'à au moins 30 jours après la dernière administration de navitoclax.</p>		
<p>10. Les patients de sexe masculin ayant des relations sexuelles avec une partenaire en mesure de procréer doivent accepter d'utiliser des préservatifs, même en cas de vasectomie réussie, à partir du jour 1 de la semaine 0 et pendant au moins 90 jours après la dernière administration de navitoclax.</p>		
<p>11. Les hommes ne doivent pas envisager de concevoir un enfant ou de faire un don de sperme au cours de l'étude et pendant au moins 90 jours après la dernière administration de navitoclax.</p> <p>12. Les patients doivent répondre aux critères suivants pour les paramètres biologiques, selon les valeurs de référence du laboratoire local durant la sélection, avant l'administration du traitement à l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Réserves médullaires suffisantes (en l'absence de transfusion de facteurs de croissance ou de facteurs thrombopoïétiques ou bien de transfusions plaquettaires au cours des 14 derniers jours au moins) : <ul style="list-style-type: none"> o Numération plaquettaire $\geq 150 \times 10^9/l$ o Nombre absolu de neutrophiles (NAN) $\geq 1 \times 10^9/l$ • Fonction rénale : clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min (calculée par la formule de Cockcroft/Gault ou clairance de la créatinine selon le recueil des urines de 24 heures) • Fonction et enzymes hépatiques : <ul style="list-style-type: none"> o ASAT et ALAT $\leq 3,0 \times$ la limite supérieure de la normale (LSN) o Bilirubine $\leq 1,5 \times$ LSN (exception : les patients présentant un syndrome de Gilbert peuvent présenter une bilirubine $> 1,5 \times$ LSN) • Coagulation : TCA et temps de prothrombine/ INR $\leq 1,5 \times$ LSN 		
<p>13. Aucune anomalie cliniquement significative à l'ECG, notamment ECG avec intervalle QT corrigé pour le rythme cardiaque (QTc) en utilisant la formule de Fridericia (QTcF) > 450 msec (hommes) ou >470 (femmes).</p>		
<p>14. Le patient ne doit pas présenter d'antécédent de tumeur maligne active autre qu'un syndrome myéloprolifératif au cours des 2 années précédant l'inclusion dans l'étude, sauf :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cancer du col de l'utérus in situ traité de façon adéquate 		

Protocole M19-753 (ENVOLOP)

<ul style="list-style-type: none"> • Carcinome cutané basocellulaire ou carcinome cutané spinocellulaire localisé traité de façon adéquate • Cancer de la prostate asymptomatique en l'absence de métastases connues et sans nécessité de traitement. 		
<p>15. Le patient ne doit pas présenter de résultat positif à la recherche d'anticorps du VIH lors de la sélection.</p>		
<p>16. Le patient ne doit pas présenter d'infection active chronique par le VHB ou VHC nécessitant un traitement.</p>		
<p>17. Le patient ne doit pas présenter de signe d'autres affections cliniquement significatives non contrôlées, incluant, mais sans s'y limiter :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infection systémique (virale, bactérienne ou fongique) en cours • Neutropénie fébrile 		
<p>18. Le patient ne doit présenter aucune maladie cardiovasculaire, endocrinienne, hépatique, immunologique, métabolique, neurologique, psychiatrique, pulmonaire, rénale, aucun ulcère gastroduodéal actif ou aucune autre oesophagite/gastrite hémorragique, ni aucune autre affection qui, de l'avis de l'investigateur, pourrait exercer un impact négatif sur la participation du patient à l'étude (y compris sur sa capacité à donner son consentement) ou l'interprétation des résultats de l'étude</p>		
<p>19. Le patient ne doit avoir reçu aucun traitement antérieur par un BH3 mimétique.</p>		
<p>20. Le patient ne doit pas présenter d'hypersensibilité connue (par ex. réactions anaphylactiques et réactions cutanées graves) au célécoxib, à l'un des composants du médicament ou aux sulfamides.</p>		
<p>21. Le patient ne doit jamais avoir présenté un asthme, une urticaire ou d'autres réactions de type allergique suite à la prise d'aspirine ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).</p>		
<p>22. Le patient ne doit pas participer actuellement à une autre étude clinique interventionnelle.</p>		

<p>23. Le patient ne doit présenter aucune infection active connue à SARS-CoV-2. S'il présente des signes/symptômes suggérant une infection à SARS-Cov-2, le patient doit présenter un test moléculaire négatif (PCR par exemple) ou 2 résultats de test antigéniques négatifs réalisés à 24 heures d'intervalle minimum. Note : Les tests de diagnostic au SARS-CoV-2 doivent être réalisés selon les recommandations et requis locaux. Les patients qui ne répondent pas aux critères de participation relatifs à l'infection à SARS-CoV-2 doivent être considérés comme des échecs de sélection et peuvent faire l'objet d'une nouvelle sélection pour l'étude dès lors qu'ils répondent aux directives locales définissant aux critères de clairance virale du SARS-CoV-2.</p>		
<p>24. Le patient ne doit pas prendre actuellement de médicaments qui interfèrent avec la coagulation (tels que la warfarine) ou la fonction plaquettaire, à l'exception de l'aspirine à faible dose (jusqu'à 100 mg) et des héparines de bas poids moléculaire (HBPM).</p>		
<p>25. Le patient ne doit pas avoir reçu d'inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A au cours des 28 jours ou 5 demi-vies (la durée la plus courte prévaut) précédant la première administration des médicaments à l'étude.</p>		
<p>26. Le patient ne doit pas avoir reçu d'inhibiteur du CYP2C9 au cours des 28 jours ou 5 demi-vies (la durée la plus courte prévaut) précédant la première administration des médicaments à l'étude.</p>		
<p>27. Le patient ne doit pas avoir reçu d'inducteur puissant du CYP3A au cours des 10 jours précédant la première administration des médicaments à l'étude.</p>		
<p>28. Le patient ne doit pas avoir reçu d'inducteur du CYP2C9 au cours des 10 jours précédant la première administration des médicaments à l'étude.</p>		
<p>29. Le patient ne doit pas avoir consommé un ou plusieurs des produits suivants au cours des 3 jours précédant la première administration du médicament à l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pamplemousse ou produits à base de pamplemousse • Oranges amères (y compris les confitures contenant de l'orange amère) • Carambole 		

<p>30. Le patient ne doit pas avoir consommé</p> <ul style="list-style-type: none">• De suppléments à base de plantes, ou vitamines dans les 14 jours précédant la première administration du médicament à l'étude• D'alcool, de tabac, ou produits contenant de la nicotine dans les 24 heures avant chaque administration de celecoxib (jour 1 et jour 7).		
<p>31. Le sujet ne doit pas avoir reçu de vaccin vivant dans les 4 semaines précédant la première dose de médicament à l'étude, ou avoir un besoin attendu de vaccin vivant pendant la participation à l'étude, y compris au moins 4 semaines après la dernière dose du médicament à l'étude.</p>		

Étude de phase III sur le rusfertide (PTG-300), mimétique de l'hepcidine, chez des patients atteints de polyglobulie de Vaquez

Investigateur principal : Jean-Jacques KILADJIAN

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05210790>

Population cible :

La population étudiée est constituée de sujets féminins ou masculins atteints de PV qui nécessitent des phlébotomies fréquentes pour contrôler leur hématoците.

Traitement à l'étude :

Le rusfertide (également appelé PTG-300), médicament expérimental qui abaisse le taux de fer.

Schéma de traitement :

Le rusfertide sera fourni sous forme de poudre lyophilisée dans un flacon en verre avec un autre flacon de diluant pour la reconstitution.

Les dosages suivants sont fournis : 10 mg, 20 mg, 30 mg, 45 mg et 60 mg de rusfertide. La dose quotidienne maximale est de 90 mg. La dose hebdomadaire totale maximale de rusfertide dans les parties 1a et 1b est de 90 mg et la dose hebdomadaire totale maximale dans la partie 2 est de 120 mg.

Le médicament à l'étude sera administré sous forme d'injections sous-cutanées (SC).

Durée du traitement :

Chaque patient participera à cette étude pendant 164 semaines maximum comme suit :

- Sélection : jusqu'à 4 semaines
- Partie 1a - en double aveugle : 32 semaines (semaine 0 à semaine 32)
- Partie 1b - en ouvert : 20 semaines (semaine 32 à semaine 52)
- Partie 2 - extension à long terme : 104 semaines (semaine 52 à semaine 156)
- Suivi de la sécurité d'emploi après traitement : 4 semaines

Les patients seront contactés environ 6 et 12 mois après l'administration de la dernière dose de rusfertide pour déterminer si un ou plusieurs nouveaux cancers se sont développés.

Rythme des visites :

Vous prendrez le médicament à l'étude **une fois par semaine** à l'aide d'une injection sous la peau réalisée dans votre abdomen (près du nombril) ou dans les cuisses. Au départ, les doses seront administrées **au centre** par le personnel de l'étude jusqu'à ce que vous-même ou votre accompagnant soit à l'aise pour administrer avec succès le médicament à l'étude à domicile

- Mois 32 : Evaluation de la réponse
- Mois 52 : Evaluation de réponse durable

Critères d'inclusion	O	N
1. Patients hommes et femmes âgés de 18 ans ou plus (ou l'âge minimal de consentement du pays s'il est >18).		
2. Le/La patient(e) comprend les procédures de l'étude, est disposé(e) à respecter les exigences de l'étude et en mesure de le faire et accepte de participer à l'étude en donnant son consentement éclairé par écrit.		

3. Répondre aux critères révisés de 2016 de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) relatifs au diagnostic de la polyglobulie de Vaquez		
<p>4. Nécessité de phlébotomies selon la définition suivante :</p> <p>a. Au moins 3 phlébotomies dues à un contrôle insuffisant de l'hématocrite dans les 6 mois précédant la randomisation ou au moins 5 phlébotomies dues à un contrôle insuffisant de l'hématocrite pendant 1 année avant la randomisation, et</p> <p>b. Dernière phlébotomie due à un contrôle insuffisant de l'hématocrite dans les 3 mois précédant la randomisation, et</p> <p>c. Aucune phlébotomie au cours des 6 jours précédant la randomisation.</p> <p>Remarque : les phlébotomies réalisées dans un délai de 8 jours seront comptées comme une phlébotomie simple.</p>		
<p>5. Valeurs de la NFS juste avant la randomisation :</p> <p>a. Hématocrite <45%</p> <p>b. GB 4000/μL à 20 000/μL (compris) et</p> <p>c. Plaquettes 100 000/μL à 1 000 000/μL (compris).</p>		
6. Présenter un indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0, 1 ou 2.		
7. Les femmes aptes à procréer (FAP) doivent accepter d'utiliser des méthodes de contraception acceptées sur le plan médical (taux d'échec annuel <1%) au cours de l'étude et pendant les 30 jours suivant la dernière dose du médicament à l'étude (Annexe 2).		
8. Une patiente doit accepter de ne pas faire de dons d'ovules (ou d'ovocytes) à des fins de reproduction assistée pendant l'étude et pendant une période de 30 jours après avoir reçu la dernière dose du médicament à l'étude.		
9. Les hommes dont les partenaires sont aptes à procréer doivent accepter d'utiliser des méthodes de contraception acceptées sur le plan médical (taux d'échec annuel <1%) au cours de l'étude et pendant les 90 jours suivant la dernière dose du médicament à l'étude (Annexe 2). De plus, les hommes doivent utiliser un préservatif pendant 90 jours, que leur partenaire soit apte à procréer ou non.		
10. Un patient doit accepter de ne pas faire de dons de sperme à des fins de reproduction assistée pendant l'étude et pendant une période minimale de 90 jours après avoir reçu la dernière dose du médicament à l'étude.		
11. Les patients recevant une thérapie cytoréductrice lors de la randomisation doivent suivre le traitement de la PV à une posologie stable comme suit :		

<ul style="list-style-type: none"> a. Hydroxy urée – au moins 2 mois b. Inhibiteur JAK – au moins 2 mois c. Interféron – au moins 6 mois. 		
<p>12. Les patients traités seulement par des phlébotomies lors de la randomisation doivent avoir arrêté :</p> <ul style="list-style-type: none"> a. L'hydroxyurée au moins 2 mois avant la sélection b. Les Inhibiteurs de JAK au moins 2 mois avant la sélection c. Interféron au moins 6 mois avant la sélection 		

Critères de non-inclusion	O	N
<p>1. Anomalies biologiques cliniquement significatives à la sélection, y compris mais sans s'y limiter :</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) < 15 ml/min/1,73 m² b. Alanine aminotransférase (ALAT) ou aspartate aminotransférase (ASAT) ≥ 2,5 x limite supérieure de la normale (LSN) ou bilirubine totale > 1,5 x LSN. <p><u>Remarque</u> : Les tests biologiques donnant des résultats anormaux à la sélection (s'ils sont considérés par l'investigateur comme passagers et incohérents avec l'état clinique du/de la patient(e)) peuvent être répétés pendant la fenêtre de sélection pour confirmer les anomalies. Si les résultats sont compris dans les limites acceptables du protocole pendant la période de sélection, le/la patient(e) peut être inclus(e) dans l'étude. Utiliser les laboratoires locaux pour la NFS et les laboratoires centraux pour toutes les autres analyses biologiques d'éligibilité.</p>		
2. Patients nécessitant une phlébotomie à des taux d'hématocrite inférieurs à 45 %.		
3. Femmes enceintes ou allaitantes.		
4. Thrombose cliniquement significative (par exemple, thrombose veineuse profonde ou thrombose de la veine splénique) dans les 2 mois précédant la randomisation.		
5. Hémorragie active ou chronique dans les 2 mois précédant la randomisation.		
6. Répondre aux critères de myélofibrose post-polyglobulie de Vaquez selon la définition du Groupe de travail « International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment » (IWG-MRT).		
7. Toute infection nécessitant un traitement systémique à 1 mois de l'administration, sauf VIH et hépatite C contrôlés. Les traitements		

prophylactiques sont autorisés.		
8. Toute affection médicale grave ou instable (par ex. infection par le VIH mal contrôlée) ou affection psychiatrique non contrôlée qui, selon le jugement de l'investigateur, perturberait la capacité du/de la patient(e) à participer à l'étude.		
9. Procédure chirurgicale majeure dans les 2 mois précédant la randomisation à moins que le patient ne se soit complètement remis de l'opération ou chirurgie élective majeure programmée pendant l'étude.		
10. Antécédents d'affections malignes invasives durant les 5 dernières années, sauf : a. cancer de la prostate et cancer du col de l'utérus localisés et soignés ; b. carcinome épidermoïde ou carcinome basocellulaire in situ ou de stade 1, ou mélanome in situ localisés et soignés		
11. Patients atteints d'un carcinome épidermoïde in situ ou de stade 1, d'un carcinome basocellulaire in situ ou de stade 1, ou d'un mélanome in situ, identifié lors de la sélection, à moins que le cancer ne soit convenablement traité avant la randomisation		
12. Patients ayant une consommation active d'alcool ou de drogue susceptible d'interférer avec leur capacité à respecter les exigences de l'étude.		
13. Patients qui n'ont pas terminé au moins 4 jours d'évaluation du formulaire d'évaluation des symptômes de la myélofibrose MFSAF v4.0 (Myelofibrosis Symptom Assessment Form version 4.0) dans la semaine précédant la randomisation.		
14. Administration de tout agent expérimental dans les 2 mois ou 5 demi-vies, selon la dernière échéance, avant la randomisation.		
15. Administration de busulfan, pipobroman ou phosphore ³² dans les 7 mois précédant la sélection.		
16. Patients présentant une hypersensibilité au rufertide ou à l'un de ses excipients, ou au placebo.		

**AVAJAK: Apixaban/rivaroxaban Versus
Aspirine en prévention primaire
des complications thromboemboliques des
néoplasies myéloprolifératives mutées pour
JAK2V617F**

Investigateur principal : Jean-Jacques KILADJIAN

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05198960>

Population cible :

Patients diagnostiqués pour PV ou ET ou PreMF au cours des 12 derniers mois avant l'éligibilité bilan de l'étude, sans événement thrombotique depuis le diagnostic.

Traitement à l'étude :

AOD à faible dose (Rivaroxaban ou Apixaban), AOD choisit par le médecin.

Schéma de traitement :

- Rivaroxaban 10 mg 1 comprimé/jour ou Apixaban 2.5 mg x2 comprimés/jours

Rythme des visites : Screening = M0, une visite 3 mois après, puis tous les 6 mois jusqu'à M24

- Mois 24 : Evaluation de la réponse
-

A l'issue des 24 mois de l'étude, il sera laissé à la libre appréciation de votre médecin de continuer à Dispenser le traitement (vous pourrez rester sous votre traitement de randomisation ou en changer).

Après l'arrêt du traitement (ou après 24 mois de suivi protocolaire prévu), vous continuerez à être Suivi(e) pour votre maladie mais en dehors de ce protocole.

Critères d'inclusion	O	N
1. Patients avec un diagnostic de PV ou ET ou PreMF en accord avec les classifications internationales (pas de BOM obligatoire).		
2. Patients mutés pour JAK2V617F (seuil de charge allélique >1%).		
3. Patients considérés à haut-risque : - du fait de l'âge > 60 ans - du fait d'un antécédent thrombotique (mais compatible avec la randomisation anti-thrombotique) et d'âge ≥18 ans		
4. Diagnostic de néoplasies myéloprolifératives datant de moins d'un an.		

Critères de non-inclusion	O	N
1. Contre-indication à l'aspirine ou à l'AOD pour allergie ou antécédent D'hémorragie majeure récente		
2. Indication formelle à traiter par aspirine ou AOD avant l'inclusion		
3. Incapacité à donner son consentement éclairé.		
4. Personne en curatelle ou tutelle.		

5. Utilisation concomitante d'un puissant inhibiteur ou inducteur du CYP3A4 (comme le ruxolitinib).		
6. Insuffisance hépatique chronique.		
7. Insuffisance rénale chronique avec une clairance < 30 ml/mn selon la formule de Cockcroft et Gault.		
8. Patient considéré à haut-risque d'hémorragie : patients présentant des saignements gastro-intestinaux ou cérébraux en cours ou récents, majeurs ou cliniquement significatifs.		
9. Projet de grossesse dans les 24 mois		
10. Absence de contraception adaptée (hormonale oestrogénique ou sans contraception) ou femme allaitante.		
11. Performans status > 2 ou espérance de vie < 12 mois.		

