

**Étude de phase 3, randomisée, en ouvert,
comparant l'iméteostat (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

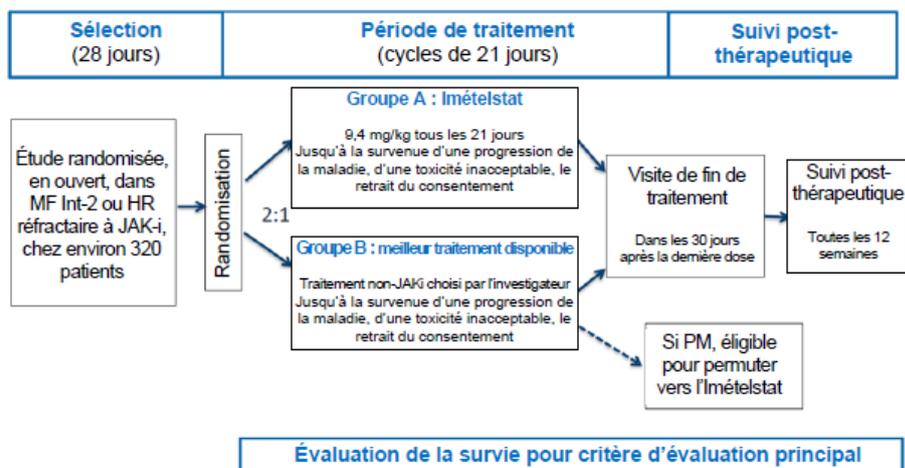
Schéma de traitement :

- 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.		

<p>b. absence de diminution de la taille de la rate (< 30 % par palpation) depuis début 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</p>		

donner de sperme pendant et après l'étude. Pour les femmes, ces restrictions 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 humaine) 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'imételstat, 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.		