

**CENTRE D'INVESTIGATIONS
CLINIQUES**

APHP – INSERM CIC 1427

CLIP² SAINT-LOUIS PARIS NORD

**ESSAIS
CLINIQUES
HEMATOLOGIE***

MARS 2025

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 (MCU PH)
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

ESSAIS CLINIQUES NMP

- Myélofibrose non précédemment traité avec un inhibiteur de JAK avec splénomégalie **KRT-232-115 / XPORT-MF-034**
 - Myélofibrose non précédemment traité avec un inhibiteur de JAK et de thrombocytopénie modérée. **XPORT– MF-044**
 - Myélofibrose intolérante ou réfractaire au ruxolitinib avec splénomégalie – **GERON**
 - Myélofibrose thrombopénique et avec splénomégalie – **PACIFICA**
 - Myélofibrose 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 . **BBI-TP-3654-102**
 - Néoplasies myéloprolifératives avec mutation CALR. **INCA 33989-101**
 - Myélofibrose intolérante ou résistante ou inéligible aux inhibiteurs de JAK avec mutations du gène CALR _ **88549968MPN1001**
 - Thrombocytémie Essentielle, n'ayant jamais reçu de traitement cytoréducteur. **MK-3453-007**
 - Thrombocytémie Essentielle, intolérante, résistante ou réfractaire à hydroxyurée (HU) avec mutations du gène **CALR 88549968MPN1001**
- 

- Thrombocytémie Essentielle avec Réponse Inadéquate ou Intolérants à l'Hydroxyurée. **MK-3543-006**
- Thrombocytémie Essentielle ou Polyglobulie de Vaquez à haut risque_ JAK2 muté et sans événement thrombotique depuis le diagnostic _ **AVAJAK**
- Polyglobulie de Vaquez de haut risque _ première ligne– **MITHRIDATE**
- Polyglobulie de Vaquez de haut risque. **GIV-IN PV**



KRT-232-115

Étude de phase 3, randomisée, en double aveugle, visant à évaluer la sécurité et l'efficacité du navtemadlin par rapport au placebo, comme thérapie complémentaire au ruxolitinib, chez des patients atteints de myélofibrose et ayant présenté une réponse sous-optimale au ruxolitinib

Investigateur principal : Jean-Jacques KILADJIAN

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06479135>



Population cible :

Adultes âgés d'au moins 18 ans présentant une MF (MF primaire [MFp], MF post-polyglobulie essentielle [PE] ou MF post-thrombocytopenie essentielle [TE]) mais n'ayant jamais été traités à l'aide d'un inhibiteur de JAK

Traitement à l'étude :

Le produit étudié dans le cadre de cette étude est le navtemadlin, évalué en tant que thérapie complémentaire du traitement de référence : le ruxolitinib.

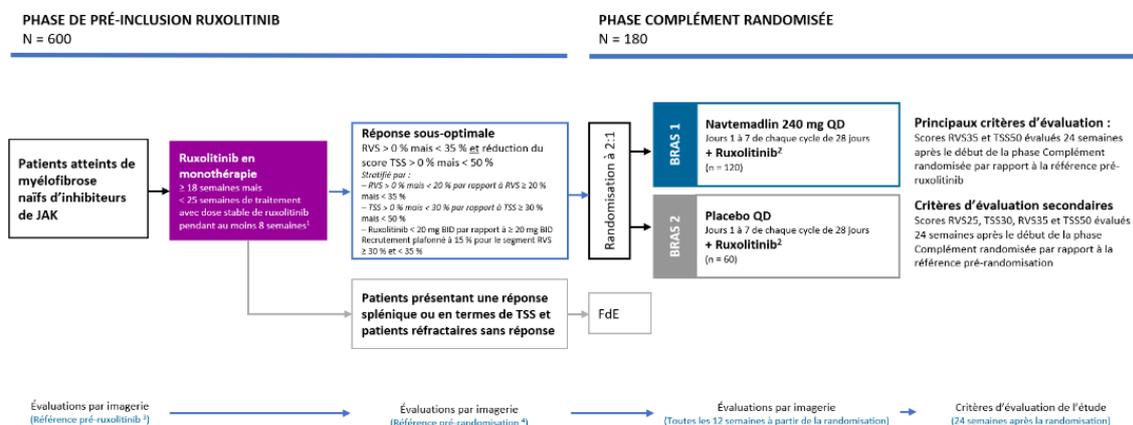
Le navtemadlin se présente sous la forme de comprimés pelliculés de 30, 60, 120 ou 180 mg ; chaque dose est associée à une couleur qui lui est propre.

Schéma de traitement et Rythme des visites :

Le navtemadlin 240 mg sera administré par voie orale QD, avec un verre d'eau, les Jours 1 à 7, suivis de 21 jours sans (cycles thérapeutiques de 28 jours). Les comprimés ne doivent pas être écrasés, mâchés ou dissous dans l'eau ; ils peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.

Les jours où il faudra administrer le navtemadlin ainsi que le ruxolitinib, les comprimés de navtemadlin et de ruxolitinib devront être pris l'un après l'autre avec un verre d'eau.

Les patients continueront à prendre le traitement jusqu'à la progression de la maladie, une toxicité inacceptable, jusqu'au décès ou au retrait du consentement.

Figure 1 : Schéma de l'étude

Remarque : chaque cycle thérapeutique dure 28 jours.

¹ Définition d'une dose de ruxolitinib stable : dose de ruxolitinib ≥ 5 mg BID n'ayant pas nécessité une interruption du traitement ou un ajustement de la dose au cours des 8 semaines précédant la thérapie complémentaire par navtemadlin.

² Le ruxolitinib continuera à être administré à la dose stable de ruxolitinib.

³ L'évaluation de la référence de la phase de pré-inclusion a lieu avant le début de l'administration du ruxolitinib en monothérapie.

⁴ Chez les patients ayant reçu une dose stable de ruxolitinib pendant au moins 6 semaines consécutives (c.-à-d. une dose ≥ 5 mg BID n'ayant pas nécessité une interruption du traitement ou un ajustement de la dose), on évaluera la réponse au ruxolitinib en monothérapie après une durée de traitement ≥ 18 semaines mais < 25 semaines. Une dose stable de ruxolitinib, administrée pendant au moins 8 semaines consécutives, est nécessaire pour la randomisation. Une évaluation de la réponse pourra être réalisée de façon anticipée pendant la phase de pré-inclusion, après administration d'une dose stable pendant au moins 6 semaines consécutives.

Abréviations : BID = deux fois par jour ; FdE = fin de l'étude ; JAK = Janus kinase ; MF = myélofibrose ; QD = une fois par jour ; RVS = réduction du volume splénique ; TSS = score total des symptômes [total symptom score].

Critères d'inclusion	O	N
<i>Phase de pré-inclusion avec ruxolitinib</i>		
1. Adultes âgés d'au moins 18 ans, capables de donner un consentement éclairé.		
2. Diagnostic confirmé de MFP, de MF post-PV ou de MF post-ET, telle qu'évaluée par le médecin traitant conformément aux critères de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (Annexe 2).		
3. Catégories de risque selon le score IPSS : Intermédiaire 1, Intermédiaire 2 ou Élevé		
4. Rate d'un volume ≥ 450 cm ³ d'après l'IRM ou la TDM (avec examen centralisé).		
5. Symptômes de la MF tels que définis par un score TSS de référence ≥ 10 . Le score TSS de référence sera calculé sous la forme d'une moyenne sur 7 jours, conformément à la v4.0 du MFSAF.		
6. Indice de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 à 2.		
7. Fonctions hématologique, hépatique et rénale adéquates (conformément à la définition du protocole, au cours des 28 jours précédant la première dose de ruxolitinib en monothérapie) :		
a. Hématologie :		
i. Numération Absolue des Neutrophiles (NAN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$ en l'absence de facteurs de croissance myéloïdes au cours des 28 jours précédents.		
ii. Numération plaquettaire $\geq 100 \times 10^9/l$.		
iii. Numération des globules blancs $\leq 50 \times 10^9/l$.		
b. Hépatologie :		
i. Bilirubine sérique totale située dans les limites normales. Si la bilirubine totale est supérieure à la Limite Supérieure de la Normale (LSN), les patients sont admissibles si la bilirubine directe est $\leq 2,0$ LSN, à moins qu'un syndrome de Gilbert ne soit documenté.		
ii. Aspartate Amino-Transférase / Transaminase glutamino-oxalo-acétique sérique (ASAT/SGOT) et Alanine Amino-Transférase / Transaminase glutamique pyruvique (ALAT/SGPT) $\leq 2,5$ LSN.		
c. Néphrologie :		
estimation de la clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min d'après la formule de Cockcroft-Gault.		
8. Les femmes en âge de procréer ainsi que leurs partenaires masculins, et les hommes ayant des partenaires féminines en âge de procréer, doivent tous deux utiliser une méthode de contraception extrêmement efficace au cours de l'étude. En outre, après la dernière dose du médicament de l'étude, les femmes doivent continuer à utiliser une méthode de contraception extrêmement efficace pendant un mois et une semaine ; et les hommes doivent continuer à utiliser une méthode de contraception extrêmement efficace pendant trois mois et une semaine. Une femme est considérée comme pouvant procréer (c.-à-d. fertile) à partir de ses premières règles et jusqu'à ce qu'elle soit effectivement ménopausée, à moins qu'elle ne soit stérile (voir l'Annexe 9).		
<i>Phase randomisée</i>		
1. MFP, MF post-PV ou MF post-ET avec TP53WT telle qu'évaluée lors d'analyses centralisées.		

2. Indice de performance ECOG de 0 à 2		
Traitement par ruxolitinib en monothérapie \geq 18 semaines mais $<$ 25 semaines (tel que décrit à la Rubrique 3.1), et dose stable de ruxolitinib pendant les		
8 semaines consécutives précédant le traitement de l'étude.		
a. Une dose stable est définie comme une dose de ruxolitinib ne nécessitant pas une interruption du traitement ou un ajustement de la dose.		
b. Les patients doivent prendre une dose stable de ruxolitinib \geq 5 mg BID.		
4. La réponse sous-optimale au traitement de référence par ruxolitinib en monothérapie, est définie comme suit : RVS $>$ 0 % mais $<$ 35 % et réduction du score TSS $>$ 0 % mais $<$ 50 %, évaluée au début de la phase de pré-inclusion (référence) jusqu'à la fin de la phase de pré-inclusion.		
5. Fonctions hématologique, hépatique et rénale adéquates (conformément à la définition du protocole, au cours des 14 jours précédant la première dose du traitement de l'étude) :		
a. Hématologie :		
i. NAN \geq $1,5 \times 10^9/l$ en l'absence de facteurs de croissance myéloïdes au cours des 28 jours précédents.		
ii. Numération plaquettaire \geq $100 \times 10^9/l$.		
b. Hépatologie :		
i. Bilirubine sérique totale située dans les limites normales. Si la bilirubine totale est supérieure à la LSN, les patients sont admissibles si la bilirubine directe est \leq 2,0 LSN, à moins qu'un syndrome de Gilbert ne soit documenté.		
ii. ASAT/SGOT et ALAT/SGPT \leq 2,5 LSN.		
c. Néphrologie : estimation de la clairance de la créatinine \geq 30 ml/min d'après la formule de Cockcroft-Gault.		
6. Les femmes en âge de procréer ainsi que leurs partenaires masculins, et les hommes ayant des partenaires féminines en âge de procréer, doivent tous deux utiliser une méthode de contraception extrêmement efficace au cours de l'étude. En outre, après la dernière dose du médicament de l'étude, les femmes doivent continuer à utiliser une méthode de contraception extrêmement efficace pendant un mois et une semaine ; et les hommes doivent continuer à utiliser une méthode de contraception extrêmement efficace pendant trois mois et une semaine. Une femme est considérée comme pouvant procréer (c.-à-d. fertile) à partir de ses premières règles et jusqu'à ce qu'elle soit effectivement ménopausée, à moins qu'elle ne soit stérile (voir l'Annexe 9).		

Critères de non-inclusion	O	N
Phase de pré-inclusion avec ruxolitinib		
1. Participation à une autre étude clinique interventionnelle au cours des quatre semaines précédant la première dose de ruxolitinib en monothérapie (la participation à des études observationnelles est autorisée).		
2. Traitement antérieur avec un inhibiteur de JAK, quel qu'il soit.		
3. Traitement antérieur avec inhibiteurs de BCL-XL, BET, MDM2, PI3K, PIM ou XPO1 ; traitement antérieur ciblant p53. Les patients doivent avoir arrêté de prendre tous les médicaments administrés pour traiter leur MF (y compris l'hydroxyurée) au minimum 28 jours avant la première dose de ruxolitinib en monothérapie. Les facteurs de croissance érythroïdes, le danazol (ou androgène équivalent) ou la prednisone (ou corticostéroïde équivalent) sont autorisés si le patient prend une dose stable depuis au moins deux mois avant de commencer le ruxolitinib.		
4. Splénectomie antérieure.		
5. Radiothérapie de la rate au cours des trois mois précédant la première dose de ruxolitinib en monothérapie.		
6. Radiothérapie ne touchant pas la rate mais destinée à traiter la MF, ou intervention chirurgicale majeure ou intervention chirurgicale majeure programmée, au cours des 28 jours précédant la première dose de ruxolitinib en monothérapie.		
7. Allogreffe de cellules souches antérieure ou patient(e) admissible à une allogreffe de cellules souches. Les patients qui sont admissibles à une greffe de cellules souches mais la refuse ne seront pas exclus.		
8. Numération des blastes du sang périphérique ou de la moelle osseuse $\geq 10\%$, à n'importe quel moment au cours des 28 jours précédant la première dose de ruxolitinib en monothérapie.		
9. Femmes enceintes ou qui allaitent.		
10. Antécédents de greffe(s) d'organe(s).		
11. Infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH).		
12. Infection active par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C (voir Tableau 7).		
13. Infections actives et graves dues à des virus, mycobactéries, parasites, champignons et bactéries ; notamment : hépatite A aiguë, zona et Leucoencéphalopathie Multifocale Progressive (LEMP). Les infections actives graves doivent être guéries avant le recrutement. Le recrutement des patients présentant une infection aiguë nécessitant l'administration d'un antibiotique systémique doit être reporté jusqu'à ce que le traitement par antibiotique soit terminé.		
14. Patients présentant une maladie intercurrente non contrôlée ; notamment, mais pas seulement : cardiopathie cliniquement significative (Classe III ou IV de la New York Heart		

Association), insuffisance cardiaque congestive symptomatique, angine de poitrine instable, arythmie ventriculaire ; ou patients présentant une maladie psychiatrique / une situation sociale susceptible de limiter leur respect des consignes liées à l'étude ; ou patients placés dans une institution par une instance judiciaire ou administrative.		
15. Saignement actif ou chronique au cours des 28 jours précédant la première dose de ruxolitinib en monothérapie.		
16. Patients présentant une fièvre active (température supérieure à 38,2 °C) au cours des 14 jours précédant la première dose de ruxolitinib en monothérapie.		
17. Autre pathologie maligne au cours des trois dernières années, autre qu'un carcinome épidermoïde ou basocellulaire traité de façon curative, qu'un carcinome in situ du col de l'utérus ; un cancer de la prostate non métastatique circonscrit à l'organe ou traité, avec antigène spécifique à la prostate normal ; cancer du sein in situ après résection chirurgicale complète ; ou carcinome de la vessie superficiel ou non invasif à cellules transitionnelles.		
18. Prolongation du QTc de Grade 2 ou supérieur (> 480 millisecondes, conformément aux critères CTCAE version 5.0 du NCI).		
19. Antécédents de déglutition difficile, d'intervention chirurgicale touchant l'estomac ou l'intestin grêle avec antécédents de malabsorption ou autres pathologies gastro-intestinales chroniques susceptibles d'entraver l'observance et / ou l'absorption du traitement de l'étude.		
20. Antécédents d'hypersensibilité grave à l'un des composants du navtemadlin ou du ruxolitinib, ou à l'un des excipients, ou à la prophylaxie nécessaire.		
21. Antécédents d'AVC, d'anomalie neurologique ischémique réversible ou d'accident ischémique transitoire au cours des six mois précédant la première dose de ruxolitinib en monothérapie.		
22. Patients porteurs de drains chirurgicaux à demeure (par ex. péritonéaux, du SNC ou pleuraux).		
23. Patients présentant une ascite symptomatique ou nécessitant une paracentèse.		
24. Patients présentant une plaie ou un ulcère ouvert(e).		
Phase randomisée		
1. Numération des globules blancs répondant aux deux critères suivants :		
a. Multipliée par deux (donc, doublée) ou plus au cours du traitement par ruxolitinib en monothérapie (comparaison de la référence établie avant la phase de pré-inclusion avec celle établie avant la randomisation), et		
b. Supérieure à 50 x 10 ⁹ /l lors de la pré-randomisation.		
2. Traitement actif par inhibiteurs de BCL-XL, BET, MDM2, PI3K, PIM ou XPO1 ; ou traitement ciblant p53.		

3. Radiothérapie de la rate au cours des trois mois précédant la première dose du traitement de l'étude.		
4. Radiothérapie ne touchant pas la rate mais destinée à traiter la MF, ou intervention chirurgicale majeure ou intervention chirurgicale majeure programmée, au cours des 28 jours précédant la première dose du traitement de l'étude.		
5. Admissible à une allogreffe de cellules souches. Les patients qui sont admissibles à une greffe de cellules souches mais la refuse ne seront pas exclus.		
6. Numération des blastes du sang périphérique ou de la moelle osseuse $\geq 10\%$, à n'importe quel moment au cours des 28 jours précédant la première dose du traitement de l'étude.		
7. Femmes enceintes ou qui allaitent.		
8. Antécédents de greffe(s) d'organe(s).		
9. Infection par le VIH.		
10. Infection active par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C (voir Tableau 7).		
11. Infections actives et graves dues à des virus, mycobactéries, parasites, champignons et bactéries ; notamment : hépatite A aiguë, zona et Leucoencéphalopathie Multifocale Progressive (LEMP). Les infections actives graves doivent être guéries avant la sélection / randomisation. Il faut reporter la		
sélection / randomisation des patients présentant une infection aiguë nécessitant l'administration d'un antibiotique systémique, jusqu'à ce que le traitement antibiotique soit terminé.		
12. Patients présentant une maladie intercurrente non contrôlée ; notamment, mais pas seulement : cardiopathie cliniquement significative (Classe III ou IV de la New York Heart Association), insuffisance cardiaque congestive symptomatique, angine de poitrine instable, arythmie ventriculaire ; ou patients présentant une maladie psychiatrique / une situation sociale susceptible de limiter leur respect des consignes liées à l'étude ; ou patients placés dans une institution par une instance judiciaire ou administrative.		
13. Saignement actif ou chronique au cours des 28 jours précédant la première dose du traitement de l'étude.		
14. Patients présentant une fièvre active (température supérieure à 38,2 °C) au cours des 14 jours précédant la première dose du traitement de l'étude.		
15. Patients porteurs de drains chirurgicaux à demeure (par ex. péritonéaux, du SNC ou pleuraux).		
16. Patients présentant une ascite symptomatique ou nécessitant une paracentèse.		
17. Toute maladie ou affection concomitante susceptible de rendre le/la patient(e) inapte à la participation à l'étude.		

18. Patients présentant une plaie ou un ulcère ouvert(e).		
---	--	--

**A PHASE 1/3 STUDY TO EVALUATE THE
EFFICACY AND SAFETY OF SELINEXOR, A
SELECTIVE INHIBITOR OF NUCLEAR EXPORT,
IN COMBINATION WITH RUXOLITINIB IN
TREATMENT-NAÏVE PATIENTS WITH
MYELOFIBROSIS**

Investigateur principal : Jean-Jacques KILADJIAN

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04562389>

Study population:

Phase 3: Approximately 300 to 450 treatment-naïve patients with MF will be enrolled for the primary analysis.

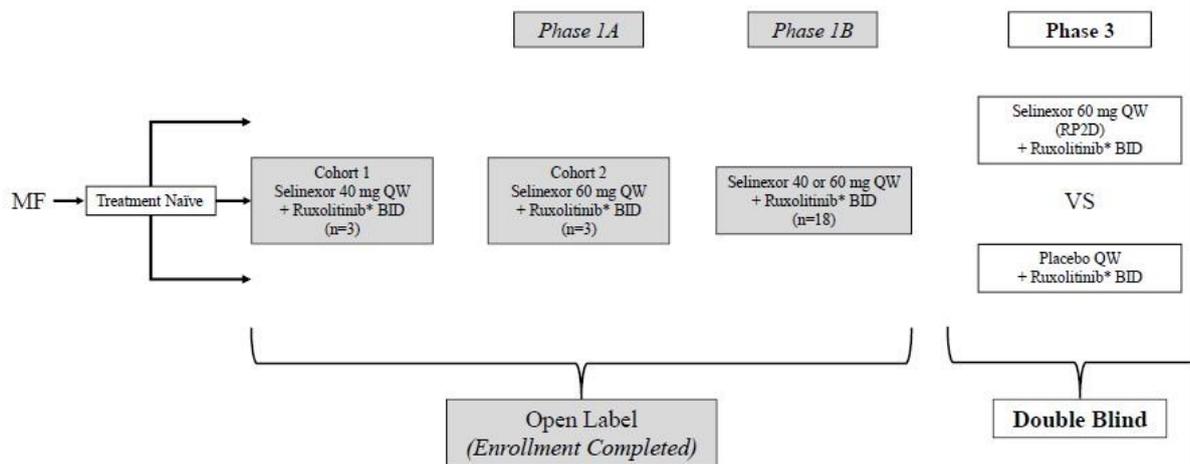
Study Treatment:

In the Phase 1 part of the study, the RP2D of selinexor was established as 60 mg QW in combination with ruxolitinib dosing (per local product label).

In Phase 3 of the study, selinexor at dose of 60 mg QW or matching placebo, will be administered to the patients in combination with ruxolitinib (per local product label).

Schéma de traitement :

Figure 1: Study XPORT-MF-034 Overview



BID=twice daily; QW=once weekly; MF=myelofibrosis.

*Ruxolitinib dose is based on the patient's baseline platelet count (per local product label):

- $>200 \times 10^9/L$: 20 mg BID
- $100 \text{ to } 200 \times 10^9/L$: 15 mg BID

Rate of visits: 1 cycle = 28D.

In Phase 3 of the study, selinexor at dose of 60 mg QW or matching placebo, will be administered to the patients in combination with ruxolitinib (per local product label).

Critères d'inclusion	O	N
1. Un diagnostic de MF, de MF post-thrombocytémie essentielle ou de MF post-polycythémie vraie selon la classification des MPN de 2016 de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (Appendix 2), confirmé par le plus récent rapport de pathologie local.		
2. Splénomégalie mesurable au cours de la période de sélection, démontrée par un volume de rate $\geq 450 \text{ cm}^3$ par IRM ou tomodensitométrie (les résultats d'une IRM ou d'une tomodensitométrie réalisée dans les 28 jours précédant le dépistage sont acceptables)		
3. Patients présentant une catégorie de risque DIPSS intermédiaire-1, intermédiaire-2 ou à haut risque.		
4. Patients âgés de 18 ans ou plus.		
5. Indice de performance ECOG ≤ 2 (Appendix 3).		
6. Nombre de plaquettes $\geq 100 \times 10^9 / \text{l}$ sans transfusion de plaquettes		
7. Nombre absolu de neutrophiles $\geq 1,0 \times 10^9 / \text{l}$ sans qu'il soit nécessaire de recourir à des facteurs de croissance dans les 7 jours précédant le C1J1.		
8. Fonction hépatique adéquate, définie comme suit : aspartate transaminase et alanine aminotransférase $\leq 2,5 \times$ limite supérieure normale (LSN) et bilirubine sérique totale $\leq 2 \times$ LSN.		
9. Clairance de la créatinine calculée $> 15 \text{ ml/min}$ selon la formule de Cockcroft et Gault..		
10. Les patients porteurs du virus de l'hépatite B actif sont admissibles si un traitement antiviral contre l'hépatite B a été administré pendant plus de 8 semaines et si la charge virale est $< 100 \text{ UI/ml}$.		
11. Les patients ayant des antécédents d'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) sont éligibles s'ils ont reçu un traitement curatif anti-VHC adéquat et si leur charge virale en VHC est inférieure à la limite de quantification.		
12. Les patients ayant des antécédents d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine sont admissibles s'ils présentent un taux de lymphocytes T cluster de différenciation (CD)4+ $\geq 350 \text{ cellules}/\mu\text{l}$, une charge virale négative et aucun antécédent d'infection opportuniste définissant le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) au cours de l'année écoulée et doivent suivre un traitement antirétroviral établi pendant au moins 4 semaines		

<p>13. Les patientes en mesure de procréer doivent présenter un test de grossesse sérique négatif lors de la Sélection et dans les 3 jours précédant la première dose de C1J1 et accepter d'utiliser des méthodes de contraception hautement efficaces pendant toute la durée du traitement par le sélinexor et pendant les 90 jours suivant la dernière dose de sélinexor. Elles doivent accepter de s'abstenir de faire des dons d'ovocytes à partir de la première dose de sélinexor et jusqu'à au moins trois mois après la dernière dose de sélinexor. Une femme est considérée comme étant en mesure de procréer, c'est-à-dire fertile, de ses premières menstruations à la post-ménopause, à moins qu'elle ne soit stérile de façon permanente. Les méthodes de stérilisation permanentes comprennent l'hystérectomie, la salpingectomie bilatérale et l'ovariectomie bilatérale. La ménopause est définie comme l'absence de menstruations pendant 12 mois sans autre cause médicale.</p>		
<p>14. Les patients de sexe masculin qui sont sexuellement actifs doivent utiliser une méthode de barrière en plus de méthodes de contraception hautement efficaces pendant toute la durée du traitement de l'étude et pendant les 90 jours suivant la dernière dose de sélinexor. Les patients de sexe masculin doivent accepter de ne pas faire de don de sperme pendant la durée du traitement de l'étude et pendant au moins 90 jours après la dernière dose de sélinexor.</p>		
<p>15 Les patients doivent signer un consentement éclairé écrit conformément aux directives fédérales, locales et institutionnelles. Les patients doivent être en mesure de fournir de leur plein gré un consentement éclairé conformément aux règles en vigueur et aux politiques de l'établissement avant la réalisation de toute procédure de l'étude. Aucun(e) patient(e) en situation d'incapacité ne sera recruté(e) pour participer à l'étude. Dans le cas où le/la patient(e) n'est pas en mesure de signer le formulaire de consentement éclairé en raison d'une incapacité physique, un témoin impartial sera désigné.</p>		
<p>16. Symptômes actifs de la MF, déterminés par la présence d'au moins 2 symptômes avec un score moyen ≥ 5 ou un score total moyen ≥ 12 lors de la Sélection (7 jours consécutifs précédant immédiatement le C1J1) à l'aide du MFSAF V4.0.</p>		
<p>17. Patient actuellement non éligible à une greffe de cellules souches</p>		
<p>18. Les patients doivent fournir des échantillons de biopsie de moelle osseuse (les échantillons prélevés jusqu'à 3 mois avant le C1J1 sont autorisés) lors de la Sélection et pendant l'étude..</p>		
<p>1. Espérance de vie supérieure à 6 mois selon l'avis de l'investigateur.</p>		
<p>20. Patients ne présentant aucune autre affection maligne concomitante ou aucun antécédent d'une autre affection maligne dans les 2 ans précédant le C1J1, à l'exception d'un carcinome basocellulaire ou épidermoïde de la peau traité de manière adéquate, d'un carcinome in situ du sein ou du col de l'utérus ou d'un cancer de la prostate confiné à un organe traité de manière adéquate, ou d'une polycythémie vraie ou d'une thrombocythémie essentielle.</p>		

Critères d'exclusion	O	N
1. Plus de 10 % de blastes dans le sang périphérique ou la moelle osseuse (phase accélérée ou blastique).		
2. Traitement antérieur avec des inhibiteurs de la JAK		

3. Traitement antérieur avec du sélinexor ou d'autres inhibiteurs de la XPO1.		
4. Altération de la fonction gastro-intestinale (GI) ou maladie gastro-intestinale susceptible de modifier de manière significative l'absorption du sélinexor (par exemple, vomissements ou diarrhée de grade 2 ou supérieur selon les critères de terminologie commune pour les événements indésirables [Common Terminology Criteria for Adverse Events v 5.0) et toxicité oculaire non contrôlée ou actuellement en progression.		
5. Administration de puissants inhibiteurs du cytochrome P450 3A (CYP3A) ≤ 7 jours avant l'administration du sélinexor OU des inducteurs puissants du CYP3A ≤ 14 jours avant l'administration du sélinexor (patients de phase I uniquement).		
6. Chirurgie majeure < 28 jours avant le C1J1.		
7. Infection non contrôlée (c'est-à-dire cliniquement instable) nécessitant des antibiotiques, des antiviraux ou des antifongiques par voie parentérale dans les 7 jours précédant le C1J1 ; toutefois, l'utilisation prophylactique de ces agents est acceptable (y compris parentérale).		
8. Toute maladie potentiellement mortelle, tout état pathologique ou tout dysfonctionnement du système organique qui, de l'avis de l'investigateur, pourraient compromettre la sécurité du patient, l'empêcher de donner un consentement éclairé, de se conformer aux procédures de l'étude ou de compromettre la capacité d'interpréter les résultats de l'étude.		
9. Female patients who are pregnant or lactating.		
10. Splénectomie ou radiothérapie splénique/embolisation splénique antérieure dans les 6 mois précédant le C1J1.		
11. Incapacité ou réticence à subir une tomodensitométrie/une IRM ou une biopsie de moelle osseuse conformément au protocole.		
12. Patients présentant des contre-indications ou une hypersensibilité connue au sélinexor, au ruxolitinib ou à des excipients.		
13. Antécédents d'hypertension pulmonaire		
14. Antécédents d'infarctus du myocarde, d'angor instable, d'angioplastie coronarienne transluminale percutanée ou de pontage aortocoronarien, d'accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire, d'arythmies ventriculaires, ou d'insuffisance cardiaque congestive de classe supérieure à 2 selon la New York Heart Association dans les 6 mois précédant le C1J1.		
15. Patients incapables de tolérer deux formes d'antiémétiques avant chaque dose pendant au moins 2 cycles.		

**Etude de phase 2 visant à évaluer
l'efficacité et la sécurité de la
monothérapie au selinexor chez des
sujets atteints de myélofibrose nïve à
l'inhibiteur jak et de thrombocytopénie
modérée**

Investigateur principal : Jean-Jacques KILADJIAN

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT2024-511309-47-00>

XPORT-MF-044

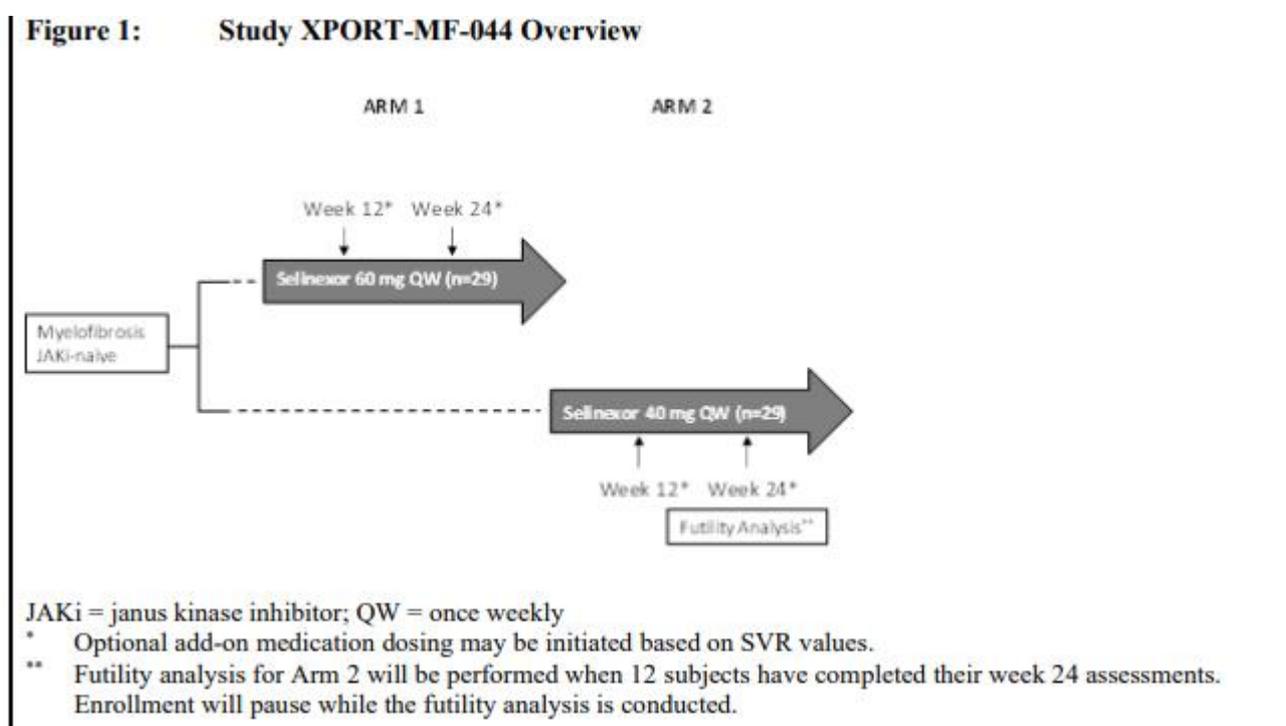
Overall Study Design:

This is a 2-arm, sequential, multicenter, open-label, Phase 2 study to evaluate the efficacy of selinexor in up to 58 JAKi-naïve subjects with MF and moderate thrombocytopenia. In Arm 1, approximately 29 subjects will receive selinexor 60 mg QW. In Arm 2, approximately 29 additional subjects will receive selinexor 40 mg QW. Arm 2 will commence following the initial dosing of the last subject enrolled in Arm 1. Safety and efficacy data will be reviewed on an ongoing basis throughout the study. The study design is presented in Figure 1.

Number of Subjects (planned): Up to 118 subjects with JAKi-naïve MF and moderate thrombocytopenia are to be enrolled.

Study Population: Eligible subjects for the study must fulfill all inclusion criteria and none of the exclusion criteria for study entry.

Study Treatment Cohorts and Dosing: Subjects will receive open-label selinexor at a fixed oral dose of 60 mg QW in Arm 1 or 40 mg QW in Arm 2. Optional add-on medication may be initiated for subjects whose SVR is



XPORT-MF-044

Inclusion Criteria	O	N
1. A diagnosis of MF or post-ET or post-PV MF according to the 2016 World Health Organization (WHO) classification of MPN in Appendix 2 (Arber 2016), confirmed by the most recent local pathology report.		
2. Measurable splenomegaly during the screening period as demonstrated by spleen volume of ≥ 450 cm ³ by MRI or CT scan (results from MRI or CT imaging performed within 28 days prior to screening are acceptable)		
3. Subjects with DIPSS risk category of intermediate-1 with symptoms, or intermediate-2, or high risk.		
4. Subjects ≥ 18 years of age.		
5. ECOG Performance Status ≤ 2 , see Appendix 3 (Oken 1982).		
6. Platelet count of 50 to $< 100 \times 10^9$ /L without platelet transfusion within 7 days prior to the first dose of selinexor		
7. Absolute neutrophil count (ANC) $\geq 1.0 \times 10^9$ /L without need for growth factors within 7 days prior to the first dose of selinexor.		
8. Adequate liver function as defined by the following: aspartate transaminase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) $\leq 2.5 \times$ upper limit normal (ULN) and serum total bilirubin $\leq 3 \times$ ULN.		
9. Calculated creatinine clearance (CrCl) > 15 mL/min based on the Cockcroft and Gault formula.		
10. Subjects with active hepatitis B virus (HBV) are eligible if antiviral therapy for hepatitis B has been given for > 8 weeks and the viral load is		
11. Subjects with history of hepatitis C virus (HCV) are eligible if they have received adequate curative anti-HCV treatment and HCV viral load is below the limit of quantification.		
12. Subjects with history of human immunodeficiency virus (HIV) are eligible if they have cluster of differentiation 4 (CD4) + T-cell counts ≥ 350 cells/ μ L, negative viral load, and no history of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-defining opportunistic infections in the last year and should be on established antiretroviral therapy (ART) for at least 4 weeks.		
13. male subjects of childbearing potential must have a negative serum pregnancy test at screening and within 3 days prior to first dose on C1D1 and agree to use highly effective methods of contraception throughout the selinexor treatment period and for 90 days following the last dose of selinexor treatment. A woman is considered of childbearing potential, i.e., fertile, following menarche and until becoming post-		

XPORT-MF-044

menopausal unless permanently sterile. Permanent sterilization methods include hysterectomy, bilateral salpingectomy, and bilateral oophorectomy. A postmenopausal state is defined as no menses for 12 months without an alternative medical cause.		
14. Male subjects who are sexually active must use a barrier method in addition to highly effective methods of contraception throughout the study treatment period and for 90 days following the last dose of selinexor treatment. Male subjects must agree not to donate sperm during the study treatment period and for at least 90 days after the last dose of selinexor treatment.		
15. Subjects must sign written informed consent in accordance with federal, local, and institutional guidelines		
16. Active symptoms of MF as determined by presence of at least 2 symptoms with a score ≥ 3 or total score of ≥ 10 at screening using the MFSAF V4.0.		
17. Subjects must provide bone marrow biopsy samples (samples obtained up to 3 months prior to C1D1 are permitted) at screening and during the study.		
18. Life expectancy of greater than 6 months in the opinion of the Investigator.		
19. Subjects with no other concomitant malignancies or history of another malignancy within 2 years prior to C1D1 except for adequately treated early-stage basal cell or squamous cell carcinoma of skin, adequately treated carcinoma in situ of breast or cervix or organ confined prostate cancer, or PV or ET.		
20. Subject is currently not a candidate for stem cell transplantation.		
21. Subjects must be willing to complete the MFSAF V4.0 daily during the study for evaluating the symptom response (i.e., TSS50).		
22. Subjects must be able to voluntarily provide written informed consent per all relevant rules and institutional policies before any study procedures are performed. In instances where subjects cannot provide written informed consent, an authorized representative may be utilized as permitted by local law		
Exclusion Criteria		
1. More than 10% blasts in peripheral blood or bone marrow (accelerated or blast phase).		
2. Previous treatment with JAK inhibitors for MF.		
3. Previous treatment with selinexor or other XPO1 inhibitors.		
4. Impairment of gastrointestinal (GI) function or GI disease that could significantly alter the absorption of selinexor (e.g., vomiting or diarrhea > Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] v5.0 Grade 2 or higher), Grade 3 or higher hyponatremia, Grade 3 or higher fatigue, or Grade 2 or higher ocular toxicity.		

XPORT-MF-044

5. Major surgery		
6. Uncontrolled (i.e., clinically unstable) infection requiring parenteral antibiotics, antivirals, or antifungals within 7 days prior to C1D1; however, prophylactic use of these agents is acceptable (including parenteral).		
7. Any life-threatening illness, medical condition, or organ system dysfunction which, in the Investigator's opinion, could compromise the subject's safety, prevent the subject from giving informed consent, or being compliant with the study procedures, or confound the ability to interpret study results.		
8. Female subjects who are pregnant or lactating.		
9. Prior splenectomy, or splenic radiation within 6 months prior to C1D1.		
10. Unable or unwilling to undergo CT scan or MRI per protocol.		
11. Subjects with contraindications or known hypersensitivity to selinexor or excipients.		
12. History of myocardial infarction, unstable angina, percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) or coronary artery bypass graft (CABG), cerebrovascular accident (stroke or transient ischemic attack [TIA]), ventricular arrhythmias, congestive heart failure New York Heart Association (NYHA) class >2 within 6 months of C1D1.		
13. Subjects unable to tolerate two forms of antiemetics prior to each dose for the first two cycles.		

**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

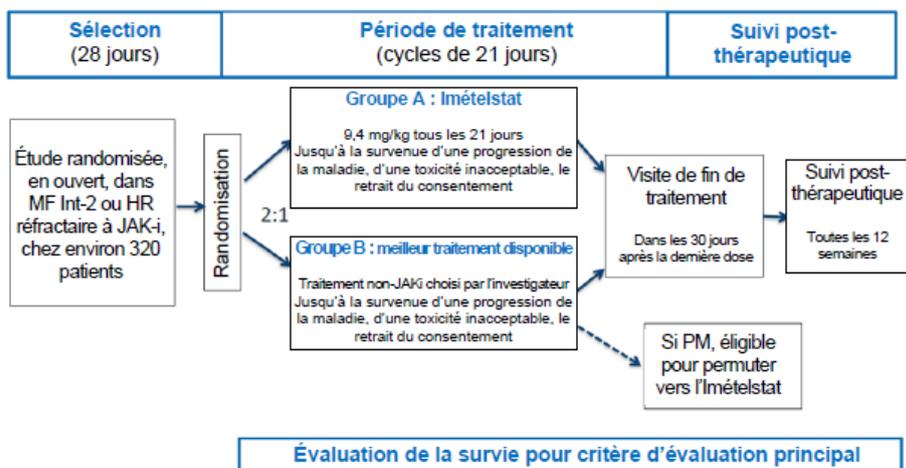
Schéma de traitement :

- 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. 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>4.3: Following maximum tolerated doses of JAK inhibitor therapy for ≥ 3 months duration, having documented relapsed disease defined as either:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Increase in spleen volume from time of best response by 25% measured by MRI or CT, or • Increase in spleen size by palpation, CT, or ultrasound <p>o For splenomegaly of 5-10 cm at the start of JAK inhibitor treatment, at least 100% increase in palpable spleen size from time of best response;</p> <p>o For splenomegaly of > 10 cm at the start of JAK inhibitor treatment, at least 50% increase in palpable spleen size from time of best response; AND not a candidate for further JAK inhibitor at screening per investigator.</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) $\geq 1,5 \times 10^9/l$ (c'est-à-dire $\geq 1500/mm^3$) indépendamment d'un soutien par facteurs de croissance ET • plaquettes $\geq 75 \times 10^9/l$ (c'est-à-dire $\geq 75\,000/mm^3$) 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) $\leq 2,5$ x limite supérieure de la normale (LSN) ; • Phosphatases alcalines (PAL) ≤ 5 x LSN ; 		

<ul style="list-style-type: none"> • Créatininémie $\leq 2 \times$ LSN ; • Bilirubine totale $\leq 3 \times$ LSN et bilirubine directe $\leq 2 \times$ LSN (sauf en raison d'un syndrome de Gilbert ou de la MF sous-jacente). 		
9. Score du bilan de performances ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0, 1 ou 2.		
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 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'iméltastat ou ses excipients (se reporter à la BI actuelle).		
3. Traitement antérieur par iméltastat.		
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. 		

<ul style="list-style-type: none"> • 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. 		
<p>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).</p>		
<p>8. Antécédents connus d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine ou toute infection systémique active non contrôlée nécessitant une antibiothérapie IV.</p>		
<p>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.</p>		
<p>10. Intervention chirurgicale majeure dans les 28 jours précédant la randomisation.</p>		
<p>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.</p>		
<p>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.</p>		
<p>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.</p>		

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 270 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		
10. Antécédents de saignement récents importants définis comme étant de grade ≥ 2 selon les critères terminologiques communs du National Cancer Institute pour les événements indésirables (CTCAE) dans les 3 mois précédant le jour 1 du traitement, à moins qu'ils ne soient précipités par un événement déclencheur (par exemple, une intervention chirurgicale, un traumatisme ou une blessure).		
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		

<p>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.</p>		
---	--	--

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. Thrombocytopénie sévère due à une carence en vitamine B12, à une carence en folate ou à une infection virale selon l'avis de l'investigateur		
22. Séropositivité connue pour le virus de l'immunodéficience humaine		
23. Infection active connue par le virus de l'hépatite A, B ou C		
24. Femmes enceintes ou allaitantes		
25. Inscription simultanée à un autre essai interventionnel		
26. Toute contre-indication ou hypersensibilité à l'un des comparateurs ou au lopéramide ou à un médicament antidiarrhéique équivalent ainsi qu'aux excipients de la formulation du médicament à l'étude.		
27. Personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative		
28. Les personnes soumises à des mesures de protection juridique ou hors de l'État doivent exprimer leur consentement		

29. Personnes temporairement incapables		
30. Hypersensibilité connue au pacritinib ou à l'un des ingrédients inactifs suivants : cellulose microcristalline, polyéthylène glycol et stéarate de magnésium ; toute contre-indication au médicament « choisi par le médecin » sélectionné par l'investigateur pour être utilisé comme comparateur ou au lopéramide ou à un médicament antidiarrhéique équivalent		

BBI-TP-3654-102

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

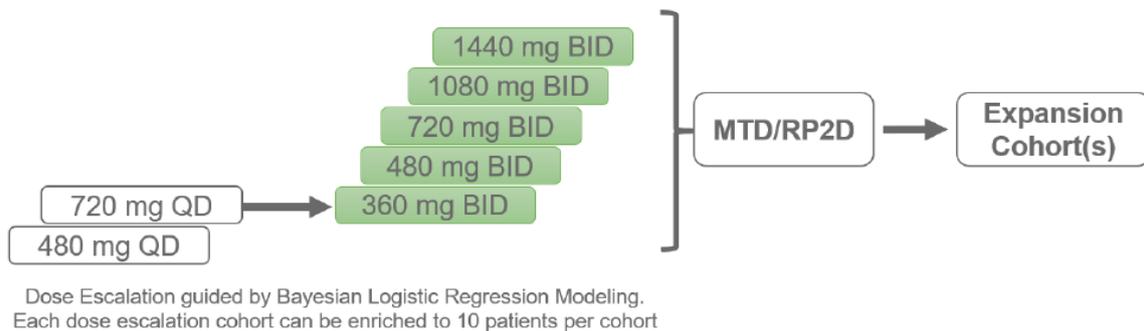
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04176198>

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. 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		
5. Taux de blastes sanguins périphériques $< 10\%$		
6. Score de performance du Groupe coopératif d'oncologie de l'Est (ECOG) ≤ 2		
7. Espérance de vie ≥ 6 mois		
8. 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)		
9. 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)		
10. 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.		
11. 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.		
12. 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).		
13. Présenter au moins 2 symptômes mesurables (score ≥ 1) en utilisant le Formulaire d'évaluation des symptômes de la myélofibrose (MFSAF), v4.0.		
14. 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. Greffe de cellules souches autologues ou allogéniques antérieure dans les 6 derniers mois.		
5. 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.		
6. Actuellement sous traitement avec un médicament interdit qui ne peut pas être arrêté au moins une semaine avant le début du traitement		
7. 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.		
8. 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.		
9. Intervalle QT corrigé (en utilisant la formule de correction de Fridericia) > 450 msec chez les hommes et > 470 msec chez les femmes.		
10. Prior or concurrent malignancy whose natural history or treatment would have a significant potential to interfere with the safety or efficacy assessments of the investigational regimen		
11. Known history of chronic liver disease (eg, portal hypertension or any of its complications, cirrhosis, Child-Pugh C, auto-immune hepatitis, alpha-1 anti-trypsin deficiency, Wilson's disease, etc)		

12. Infections bactériennes, virales ou fongiques actives et non contrôlées, nécessitant un antimicrobien systémique dans les 14 jours.		
13. Chronic active or acute viral hepatitis A, B, or C infection (testing for hepatitis B and C are required)		
14. Actuellement sous traitement avec un autre agent expérimental.		
15. Exhibited allergic reactions or sensitivity to TP-3654, or any structurally similar compound, biological agent, or to any component of the formulation		
16. 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.		
17. Utilisation d'hydroxyurée ou d'anagrélide dans les 24 heures précédant la première dose.		
18. 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).		
19. Known clinically significant anemia due to iron, vitamin B12, or folate deficiencies, or autoimmune or hereditary hemolytic anemia, or thalassemia, or severe GI bleeding		
20. Pregnant (as evidenced by a positive serum or urine pregnancy test) or is breastfeeding		

Étude de phase 1, multicentrique, en ouvert, portant sur l'INCA033989 administré en monothérapie ou en association avec le ruxolitinib chez des participants atteints de néoplasmes myéloprolifératifs

Investigateur principal : Jean-Jacques KILADJIAN

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05936359>

Population cible :

L'INCA033989 est une molécule qui a la capacité de cibler les cellules porteuses de modifications génétiques spécifiques qui entraînent la maladie chez une sous-catégorie de participants atteints de MF ou de TE

Traitement à l'étude :

L'INCA033989 est une molécule qui a la capacité de cibler les cellules porteuses de modifications génétiques spécifiques qui entraînent la maladie chez une sous-catégorie de participants atteints de MF ou de TE

Schéma de traitement :

Il est prévu d'administrer l'INCA033989 tous les 15 jours par perfusion intraveineuse (c'est-à-dire un moyen d'administrer un liquide dans une veine). La fréquence peut passer à une fois par mois en fonction des informations recueillies pendant l'étude. L'INCA033989 sera administré jusqu'à ce que l'un des événements suivants se produise :

- la maladie du participant s'aggrave ;
- un nouveau traitement anticancéreux doit être administré au participant ;
- le participant ne peut plus tolérer le traitement ;
- la participante débute une grossesse ;
- le participant ne souhaite plus participer à l'étude ;
- un événement significatif oblige le participant à cesser de prendre l'INCA033989 ;
- l'étude prend fin.

Rythme des visites :

Critères d'inclusion	O	N
1. Ability to comprehend and willingness to sign a written ICF for the study		
2. Aged 18 years or older at the time of signing the ICF.		
3 ECOG performance status score of the following: • 0 or 1. • 0, 1, or 2 for the dose-expansion parts (Parts 1b and 1c). In the EU, enrollment of participants with ECOG performance status score of 2 will commence only after the regulatory agency's approval. An interim report (including but not limited to safety, PK, pharmacodynamics, and preliminary efficacy data and the foreseen RDE[s]) will be submitted for review before dose expansion parts are initiated in one treatment group		
4. Life expectancy is greater than 6 months.		
5. Willingness to undergo a pretreatment and regular on-study BM biopsies and aspirates (as appropriate to disease).		
6. Willingness to avoid pregnancy or fathering children based on the criteria below:		
a. Male participants with reproductive potential must agree to take appropriate precautions to avoid fathering children from screening through 90 days (a		

spermatogenesis cycle) after the last dose of study treatment and must refrain from donating sperm during this period. Permitted methods in preventing pregnancy (see Appendix A) should be communicated to the participants and their understanding confirmed.		
b. Female participants who are WOCBP must have a negative serum pregnancy test at screening and a negative urine pregnancy test before the first dose on Day 1 and must agree to take appropriate precautions to avoid pregnancy from screening through the last safety follow-up visit and must refrain from donating oocytes during this period. Highly effective contraception methods (failure rate of < 1% per year) must be used (see Appendix A). They should be communicated to the participants and their understanding confirmed.		
c. Female participants not considered to be of childbearing potential as defined in Appendix A are eligible.		
7. Existing documentation from a qualified local laboratory of CALR exon-9 mutation (preferably obtained by next-generation targeted sequencing or PCR).		
For participants with MF:		
8. Histologically confirmed diagnosis of PMF or post-ET MF according to the 2022 WHO criteria (see Appendix B).		
9. Myeloblast count < 10% in the BM (or in the peripheral blood if BM is not evaluable)		
10. Evidence of evaluable residual burden of disease:		
<ul style="list-style-type: none"> • Radiologic confirmation of splenomegaly (spleen volume \geq 450 mL per MRI or CT). 		
or		
<ul style="list-style-type: none"> • Palpable spleen of > 5 cm below the left subcostal margin on physical examination at the screening visit. 		
11. As applicable:		
a. TGA-MF: Participants with MF who have been previously treated with JAK inhibitors for \geq 12 weeks and are resistant, refractory, intolerant to, or lost response to JAK inhibitor treatment or have intermediate- or high-risk DIPSS MF and are ineligible for JAK inhibitor treatment.		
b. TGB-MF SubOpt R:		
Intermediate- or high-risk DIPSS MF (according to IWG-MRT criteria, Passamonti et al 2010).		
Must have been on a therapeutic regimen of ruxolitinib (ie, dose and dose regimen of ruxolitinib between 5 and 25 mg BID to treat MF) for at least 12 weeks and at least 8		

consecutive weeks on a stable dose immediately preceding the first dose of study treatment (see Section 6.1).		
Unlikely to benefit from further ruxolitinib monotherapy in the opinion of the investigator, and meet the criteria for evidence of evaluable residual burden of disease as defined in Inclusion Criterion 10.		
c. TGA-MF TxN and TGB-MF TxN:		
– Intermediate-2 or high-risk DIPSS MF (according to IWG-MRT criteria, Passamonti et al 2010)		
– Must be JAK inhibitor–naive (TxN) and have an indication for initiation of ruxolitinib treatment		
For participants with ET:		
12. Confirmed diagnosis of ET according to the 2022 WHO criteria (see Appendix B).		
13. High risk, defined as follows:		
• Age ≥ 60 years at the time of signing the ICF.		
or		
• History of thrombosis (arterial or venous)		
Or		
• History of major bleeding (related to the underlying ET disease)		
or		
• Bleeding risk, defined as platelet count > 1.5 × 10 ¹² /L or platelet count > 1 × 10 ¹² /L with documented von Willebrand disease		
14. Documented resistance/intolerance to at least 1 line of prior cytoreductive therapy as determined by the investigator (including but not limited to hydroxyurea, interferon, thalidomide, busulfan, lenalidomide, or anagrelide) (Barosi et al 2007)		
15. Platelet count > 450 × 10 ⁹ /L.		

Critères de non-inclusion	O	N
1. Presence of any hematological malignancy other than ET, PMF, or post-ET MF.		
2. History or presence of an abnormal ECG that, in the investigator's opinion, is clinically		

<p>meaningful. If the screening QTcF interval is > 450 milliseconds for male participants or > 470 milliseconds for female participants, the ECG should be repeated twice and the mean QTcF of the 3 ECGs should be ≤ 450 milliseconds for male participants or ≤ 470 milliseconds for female participants; if the QTcF is > 450 milliseconds for male participants or > 470 milliseconds for female participants, the participant is excluded. For participants with an intraventricular conduction delay (QRS interval > 120 milliseconds), the JTc interval may be used in place of the QTcF with sponsor approval. The JTc must be ≤ 340 milliseconds if JTc is used in place of the QTcF. Participants with left bundle branch block are excluded. Participants with QTcF prolongation due to a pacemaker may be enrolled after discussion with the sponsor's medical monitor.</p>																																	
<p>3. Prior history of major bleeding, or thrombosis within the last 3 months prior to study enrollment.</p>																																	
<p>4. Participants with laboratory values at screening as defined in Table 7.</p>																																	
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Laboratory Parameter</th> <th>Exclusion Criterion</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Hematology</td> </tr> <tr> <td>a</td> <td>Platelets</td> <td>TGA-ET: < 450 × 10⁹/L TGA-MF: < 50 × 10⁹/L TGBs: < 75 × 10⁹/L without the assistance of growth factors, thrombopoietic factors, or platelet transfusions.</td> </tr> <tr> <td>b</td> <td>ANC</td> <td>< 1.0 × 10⁹/L</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Hepatic</td> </tr> <tr> <td>c</td> <td>ALT</td> <td>≥ 2.5 × ULN</td> </tr> <tr> <td>d</td> <td>AST</td> <td>≥ 2.5 × ULN</td> </tr> <tr> <td>e</td> <td>Total/direct bilirubin</td> <td>≥ 2.0 ULN, unless conjugated (direct) bilirubin ≤ 1.5 ULN. If there is no institutional ULN, then direct bilirubin must be < 40% of total bilirubin. Note: In no case can the total bilirubin exceed 3 × ULN (except participants with Gilbert syndrome may have total bilirubin > 3.0 mg/dL).</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Renal</td> </tr> <tr> <td>f</td> <td>Creatinine clearance/eGFR</td> <td>< 30 mL/min according to Cockcroft-Gault formula < 30 mL/min/1.73 m² according to CDK-EPI 2021</td> </tr> </tbody> </table>		Laboratory Parameter		Exclusion Criterion	Hematology			a	Platelets	TGA-ET: < 450 × 10 ⁹ /L TGA-MF: < 50 × 10 ⁹ /L TGBs: < 75 × 10 ⁹ /L without the assistance of growth factors, thrombopoietic factors, or platelet transfusions.	b	ANC	< 1.0 × 10 ⁹ /L	Hepatic			c	ALT	≥ 2.5 × ULN	d	AST	≥ 2.5 × ULN	e	Total/direct bilirubin	≥ 2.0 ULN, unless conjugated (direct) bilirubin ≤ 1.5 ULN. If there is no institutional ULN, then direct bilirubin must be < 40% of total bilirubin. Note: In no case can the total bilirubin exceed 3 × ULN (except participants with Gilbert syndrome may have total bilirubin > 3.0 mg/dL).	Renal			f	Creatinine clearance/eGFR	< 30 mL/min according to Cockcroft-Gault formula < 30 mL/min/1.73 m ² according to CDK-EPI 2021		
Laboratory Parameter		Exclusion Criterion																															
Hematology																																	
a	Platelets	TGA-ET: < 450 × 10 ⁹ /L TGA-MF: < 50 × 10 ⁹ /L TGBs: < 75 × 10 ⁹ /L without the assistance of growth factors, thrombopoietic factors, or platelet transfusions.																															
b	ANC	< 1.0 × 10 ⁹ /L																															
Hepatic																																	
c	ALT	≥ 2.5 × ULN																															
d	AST	≥ 2.5 × ULN																															
e	Total/direct bilirubin	≥ 2.0 ULN, unless conjugated (direct) bilirubin ≤ 1.5 ULN. If there is no institutional ULN, then direct bilirubin must be < 40% of total bilirubin. Note: In no case can the total bilirubin exceed 3 × ULN (except participants with Gilbert syndrome may have total bilirubin > 3.0 mg/dL).																															
Renal																																	
f	Creatinine clearance/eGFR	< 30 mL/min according to Cockcroft-Gault formula < 30 mL/min/1.73 m ² according to CDK-EPI 2021																															
<p>5. Unwillingness to be transfused with blood components including RBC packs and platelet transfusions.</p>																																	
<p>6. Has undergone any prior allogenic or autologous stem-cell transplantation or such transplantation is planned.</p>																																	
<p>7. Active invasive malignancy over the previous 2 years.</p> <p>Note: Participants with the following may be eligible to participate at the investigator's discretion:</p>																																	

<ul style="list-style-type: none"> • Early-stage basal cell or squamous cell skin cancer • Completely resected intraepithelial carcinoma of the cervix • Completely resected papillary thyroid and follicular thyroid cancers <p>Participants with malignancies with indolent behavior, such as prostate cancer treated with radiation or surgery, may be enrolled as long as they have a reasonable expectation to have been cured with the treatment modality received.</p>		
<p>8. History of clinically significant or uncontrolled cardiac disease, including recent (within the last 12 months) unstable angina or acute myocardial infarction, or New York Heart Association Class III or IV congestive heart failure, or clinically significant arrhythmias not controlled by medication. Participants with a pacemaker and well-controlled rhythm for at least 1 month before the first dose of study treatment will be allowed.</p>		
<p>9. Any major surgery within 28 days before the first dose of study treatment.</p>		
<p>10. Active HBV (or at risk of reactivation), defined as follows: positive HBsAg result (laboratory test required at screening), and/or positive total anti-HBc result (laboratory test required at screening), and/or quantitative HBV-DNA test result greater than the lower limits of detection of the assay (if known; laboratory test not required for eligibility purpose, but can be done as part of screening if available locally).</p> <p>Note: Participants with no prior history of HBV infection who have been vaccinated against HBV and who have a positive anti-HBs as the only evidence of prior exposure may participate in the study.</p>		
<p>11. Active HCV, defined as follows: positive anti-HCV result (laboratory test required at screening) and quantitative HCV-RNA test result greater than the lower limits of detection of the assay (laboratory test only required if anti-HCV–positive, can be done as part of screening if available locally).</p> <p>Note: Anti-HCV–positive participants who received and completed treatment for HCV that was intended to eradicate the virus may participate if HCV-RNA levels are undetectable at least 12 weeks after the last dose of therapy. Anti-HCV–positive participants with no available confirmatory negative HCV-RNA test results will be excluded.</p>		
<p>12. Any condition or circumstance that would, in the investigator's judgment, interfere with full participation in the study (eg, unable, unlikely, or unwilling to comply with the dose schedule and study evaluations, active alcohol or drug addiction), including administration of study treatment and attending required study visits; pose a significant risk to the participant; or interfere with interpretation of study data</p>		
<p>13. Women who are pregnant (including women who may possibly be pregnant based on medical interview by investigators in Japan) or breastfeeding. Women must also refrain from breastfeeding during the course of study and for 60 days after the last dose of study treatment. For Japan, women who are breastfeeding and wish to enroll must discontinue breastfeeding at least 30 days before receiving study treatment.</p>		

<p>14. Presence of chronic or current active infectious disease requiring systemic antibiotic, antifungal, or antiviral treatment. Participants with acute infection requiring antibiotic, antifungal, or antiviral treatment use should delay screening/enrollment until the course of antibiotic antifungal, or antiviral therapy has been completed and the infection is not active anymore.</p> <p>Note: If a participant has a positive screening test result for SARS-CoV-2 infection, they should be excluded until test normalization and clinical recovery.</p>		
<p>15. Any prior chemotherapy, immunomodulatory drug therapy, immunosuppressive therapy, biological therapy, endocrine therapy, targeted therapy, antibody, or hypomethylating agent used to treat the participant's disease (see Section 6.8), with the exception of ruxolitinib for TGBs only, within 5 half-lives or 28 days (whichever is shorter) before the first dose of study treatment.</p>		
<p>16. Any prior radiation therapy within 28 days before the first dose of study treatment. Palliative radiation therapy to single sites or small fields is allowed with at least a 1-week washout period before the first dose of study treatment.</p>		
<p>17. Known hypersensitivity, severe reaction, or any known contraindications to the use of any of the active substances or excipients in INCA033989 drug product or ruxolitinib as appropriate to the relevant treatment group.</p>		
<p>18. Has any unresolved toxicity \geq Grade 2 from previous therapy except for stable chronic toxicities (Grade 2) not expected to resolve, such as stable Grade 2 peripheral neuropathy.</p>		
<p>19. Undergoing treatment with another investigational medication or has been treated with an investigational medication within 28 days or 5 half-lives of this medication (whichever is longer) before the first dose of study treatment.</p>		
<p>20. For TGBs only: Undergoing treatment with a potent/strong inhibitor or inducer of CYP 3A4/5 (see Appendix G) within 14 days or 5 half-lives (whichever is longer) before the first dose of study treatment, or expected to receive such treatment during the study.</p>		
<p>21. Current use of prohibited medication described in Section 6.8.3.</p>		
<p>22. Participants undergoing treatment with G-CSF, GM-CSF, or TPO-R agonists at any time within 4 weeks before the first dose of study treatment.</p>		
<p>23. The following participants are excluded in France: vulnerable populations according to article L.1121-6 of the French Public Health Code and adults under legal protection, or who are unable to express their consent per article L.1121-8 of the French Public Health Code, not affiliated to a social security per article L.1121-8-1 of the French Public Health code.</p>		
<p>24. Known history of HIV (1/2 antibodies)</p>		

88549968MPN1001

Étude de première administration chez l'homme évaluant la sécurité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du JNJ-88549968, un anticorps bispécifique de redirection des lymphocytes T dans le traitement des néoplasies myéloprolifératives NMP porteuses de mutations du gène CALR.

Investigateur principal : Jean-Jacques KILADJIAN

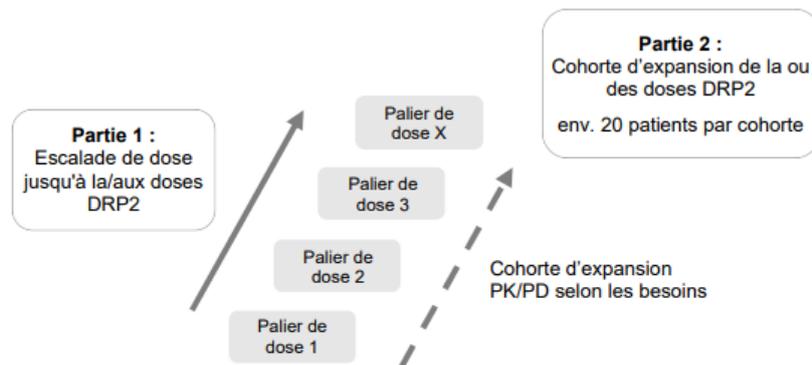
<https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06150157>

Population cible :

Il s'agit d'une étude de première administration chez l'homme, réalisée en ouvert, visant à caractériser la sécurité d'emploi et à déterminer la ou les doses DRP2 putatives ainsi que le ou les schémas posologiques optimaux du JNJ-88549968 chez des patients âgés de ≥ 18 ans atteints de néoplasies myéloprolifératives (NMP) et porteurs de mutation CALRmut diagnostiqués comme thrombocytémie essentielle ou myélofibrose

Traitement à l'étude :

Le JNJ-88549968 est un anticorps bispécifique de redirection des lymphocytes T, qui reconnaît l'antigène CD3 sur les lymphocytes T et la mutation de la calréticuline (CALRm) sur un clone de NMP. Le mécanisme d'action du JNJ-88549968 est d'agir comme un pont entre les cellules cancéreuses du NMP et les lymphocytes T cytotoxiques (LTC).

Schéma de traitement :

Abréviations : PD = pharmacodynamique ; PK = pharmacocinétique ; DRP2 = dose recommandée en phase II.

Rythme des visites :

L'étude commencera par une dose qui n'est pas ajustée au poids (« dose fixe ») et avec une injection SC pour la voie d'administration. L'escalade de dose commencera à une dose initiale de 0,6 mg en SC administrée tous les 21 jours. Sur la base de l'examen du SET des données apparues sous traitement, d'autres schémas posologiques (p. ex. un intervalle de 2 semaines) pourront être envisagés. La ou les escalades de dose pourront être mises en place selon leur propre calendrier pour atteindre la dose cible.

RÉFÉRENCE DANS LE PROTOCOLE	SÉLECTION	TRAITEMENT					POST-TRAITEMENT
		Escalade de dose et première dose cible		Doses cible	Fin du traitement		
	≤ 30 jours avant la première dose	Administration du jour 1	+24h (± 2h)	+48h (± 2h)	± 48h	30 (± 14) jours après la dernière dose	60 (± 14) jours après la dernière dose
Visite au centre	X	X	X	X	X	X	X

Critères d'inclusion	Y	N
1. Be ≥ 18 years of age (or the legal age of majority in the jurisdiction in which the study is taking place, whichever the greater) at the time of informed consent.		
<p>2. Criterion modified per EEA-3:</p> <p>2.1 Have a diagnosis of either ET or MF as defined by the 2022 WHO criteria (WHO Classification of Tumours Editorial Board 2022) that meets the stated risk criteria:</p> <p>Essential Thrombocythemia</p> <p>High-risk of thrombosis or hemorrhage, defined as any 1 of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Age >60 years - Platelet count $>1500 \times 10^9 /L$ at any point during the participant's disease - Previous documented thrombosis (including transient ischemic attack [TIA]), erythromelalgia, or migraine (severe, recurrent, requiring medications, and felt to be secondary to the MPN) either after diagnosis or within 10 years before diagnosis and considered to be disease-related. - Previous hemorrhage related to ET - Diabetes mellitus or hypertension requiring pharmacological therapy >6 months <p>AND</p> <p>Intolerant or resistant or refractory to hydroxyurea (HU), defined as any 1 of the following according to NCCN Guidelines Version 1.2023:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Platelet count $>600 \times 10^9 /L$ after 3 months of at least 2 g/day or maximum tolerated dose (MTD) of HU (2.5 g/day in participants with a body weight >80 kg) -Platelet count $>400 \times 10^9/L$ and WBC $<2.5 \times 10^9/L$ at any dose of HU (for a period of at least 3 months) -Platelet count $>400 \times 10^9/L$ and hemoglobin <10 g/dL at any dose of HU (for a period of at least 3 months) -Presence of leg ulcers or other unacceptable mucocutaneous manifestations at any dose of HU -HU-related fever <p>Myelofibrosis (primary or post-ET)</p> <p>Primary Myelofibrosis : Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS; Table 25; Passamonti 2010) Intermediate 1-2 or High-Risk with a blast percentage not consistently exceeding 20% in blood or bone marrow</p> <p>Post-ET MF : MYSEC-PM (Table 26; Passamonti 2017) Intermediate 1-2 or High-Risk with a blast percentage not consistently exceeding 20% in blood or bone marrow</p> <p>AND</p> <p>Ineligible for Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT)</p>		

<p>AND</p> <p>Ineligible or intolerant or resistant / refractory to JAKi therapy</p> <p><u>Ineligible</u></p> <p>JAKi contraindicated due to prior history of severe infections such as tuberculosis, progressive multifocal leukoencephalopathy, and skin malignancies that are known to be associated or exacerbated by JAKi, or other significant considerations as documented by the treating physician.</p> <p><u>Intolerant</u></p> <p>a) Hematologic toxicity - platelet count $<50 \times 10^9/L$ and/or neutrophils $\leq 0.5 \times 10^9/L$ despite recommended dose adjustments and interruptions;</p> <p><u>or</u></p> <p>b) \geq Grade 3 nonhematologic toxicity as per the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0, 2017</p> <p><u>Resistant / Refractory</u></p> <p>Evidence would include:</p> <p>a) persistent splenomegaly</p> <p>or</p> <p>b) lack of symptom improvement</p> <p>or</p> <p>c) persistent leukoerythroblastosis</p> <p>or</p> <p>d) anemia $<10g/dL$</p> <p>or</p> <p>e) leukocytosis $>11 \times 10^9 /L$</p>		
<p>3. Positive for a CALR driver mutation of ET or MF</p>		
<p>4. Have received prior therapy(ies):</p> <p><u>Essential Thrombocythemia</u></p> <p>At least 2 lines of prior cytoreductive therapy, at least 1 of which must have been HU.</p> <p><u>Myelofibrosis</u></p> <p>At least 1 prior JAK inhibitor (JAKi) therapy unless ineligible as described in Criterion 2</p>		
<p>5. Have discontinued concurrent use of the following therapies:</p> <p><u>Essential Thrombocythemia</u></p> <p>Interferon-α (pegylated or standard preparation), anagrelide, busulfan. Exception: HU is</p>		

permitted.		
<p><u>Myelofibrosis</u></p> <p>JAKi, immunomodulatory drug therapy (such as thalidomide), danazol, or other therapy intended to lead to disease modification</p>		
6. Criterion modified per Amendment EEA-1: 6.1 Have an ECOG performance status grade of 0 or 1		
<p>7. Have the following clinical hematology laboratory values predose:</p> <p>a. Hemoglobin ≥ 8.0 g/dL</p> <p>b. Neutrophils $\geq 0.75 \times 10^9$ /L without the assistance of granulocyte growth factors within 4 weeks of the first dose of study drug</p> <p>c. Platelets $\geq 50 \times 10^9$ /L without the assistance of thrombopoietic factors or transfusions</p>		
<p>8. Participants should have the following clinical chemistry laboratory values predose:</p> <p>a. ALT: ≤ 3 x ULN</p> <p>b. AST: ≤ 3 x ULN</p> <p>c. Direct bilirubin: ≤ 1.5 x ULN</p> <p>d. Renal function: Estimated or measured glomerular filtration rate ≥ 40 mL/min per MDRD formula (See Appendix 9.)</p>		
<p>9. Known HIV-positive participants are eligible if they meet all of the following:</p> <p>a. No detectable viral load (ie, 300 cells/mm³ at screening</p> <p>b. CD4+ count >300 cells/mm³ at screening</p> <p>c. No AIDS-defining opportunistic infection within 6 months of screening</p> <p>d. Receiving highly active antiretroviral therapy (HAART). Any changes in HAART due to resistance/progression should occur at least 3 months prior to screening. A change in HAART due to toxicity is allowed up to 4 weeks prior to screening.</p> <p>Note: HAART that could interfere with study treatment is excluded (consult the sponsor for a review of medications prior to enrollment).</p>		
10. A participant of childbearing potential must have a negative highly sensitive serum (eg, beta-human chorionic gonadotropin [β -hCG]) pregnancy test at screening and within 72 hours of the first dose of study treatment and must agree to further serum or urine pregnancy tests during the study.		
<p>11. A participant of childbearing potential must practice at least 1 highly effective method of contraception (details in Appendix 5) throughout the study and at least 90 days after the last dose of study treatment.</p> <p>Note: If the participant becomes of childbearing potential after the start of the study, the participant must comply with this criterion.</p>		

12. A participant using oral contraceptives must use an additional barrier contraceptive method (details in Appendix 5).		
13. A participant must agree not to be pregnant, breastfeeding, or planning to become pregnant while enrolled in this study or within 90 days after the last dose of study treatment.		
14. A participant must agree not to donate gametes (ie, eggs or sperm) or freeze for future use for the purposes of assisted reproduction during the study and for a period of 6 months after receiving the last dose of study treatment. Participants should consider preservation of gametes prior to study treatment as anticancer treatments may impair fertility.		
15. A participant must wear a condom when engaging in any activity that allows for passage of ejaculate to another person during the study and for at least 90 days after receiving the last dose of study treatment. If a participant's partner is of childbearing potential, the participant must use condoms (with or without spermicide) and the partner must also be practicing a highly effective method of contraception (see Appendix 5). A vasectomized male participant must still use a condom (with or without spermicide), but the partner is not required to use contraception		
16. A participant must agree not to plan to father a child while enrolled in this study or within 3 months after the last dose of study treatment.		
17. Must sign an ICF indicating that the participant understands the purpose of, and procedures required for, the study and is willing to participate in the study.		
18. Be willing and able to adhere to the lifestyle restrictions specified in this protocol		

Critères d'exclusion	Y	N
1. Known allergies, hypersensitivity, or intolerance to the excipients of the study treatment.		
2. Chemotherapy, cytoreductive therapy, targeted therapy, or immunotherapy at 5 half-lives or 2 weeks, whichever is shorter, prior to the planned first dose of study treatment. EXCEPTIONS: a. HU is permitted on study b. JAK inhibitor withdrawal to be tapered with 1 week washout as per Section 6.8.4.1		
3. Criterion modified per EEA-1: 3.1 Any prior treatment with CALRmut-targeted therapy		
4. Concurrent or recently diagnosed or treated malignancies present at the time of participant screening. Exceptions are squamous and basal cell carcinoma of the skin, carcinoma in situ of the cervix, and any malignancy that is considered cured or has minimal risk of recurrence within 1 year of first dose of study treatment in the opinion of both the investigator and		

sponsor's medical monitor. Participants cured of another malignant disease with no sign of relapse ≥ 3 years after treatment ended are allowed to enter the study		
5. Prior solid organ transplantation.		
6. Either of the following regarding hematopoietic stem cell transplantation: a. Prior treatment with allogenic stem cell transplant ≤ 6 months before the first dose of JNJ88549968 or b. Evidence of graft versus host disease (GVHD) that requires immunosuppressant therapy		
7. Active autoimmune disease that requires systemic immunosuppressive medications (eg, chronic corticosteroid, methotrexate, or tacrolimus)		
8. Toxicities from previous anticancer therapies that have not resolved to baseline levels, or to Grade 1 or less, or to Grade ≤ 2 for alopecia, peripheral neuropathy, and vitiligo.		
9. History of clinically significant cardiovascular disease within 6 months prior to the first dose of study treatment including, but not limited to: a. Myocardial infarction b. Severe or unstable angina c. Clinically significant ventricular arrhythmias or unexplained syncope, not believed to be vasovagal in nature or due to dehydration d. History of severe non-ischemic cardiomyopathy e. Congestive heart failure (New York Heart Association class III-IV) f. Uncontrolled (persistent) hypertension: systolic blood pressure >159 mm Hg OR diastolic blood pressure >99 mm Hg g. Stroke or transient ischemic attack h. Pericarditis or clinically significant pericardial effusion i. Myocarditis j. Endocarditis k. Acute ischemic limb		
10. Clinically significant pulmonary compromise, particularly the need for supplemental oxygen use to maintain adequate oxygenation..		
11. Criterion modified per EEA-1: 11.1 Evidence of active viral (including chronic EBV), bacterial, or uncontrolled systemic fungal infection requiring systemic treatment within 14 days before the first dose of study treatment		
12. Fever (body temperature $\geq 38.0^{\circ}\text{C}/100.4^{\circ}\text{F}$) in the 48 hrs prior to first dose of study treatment		
13. Trauma or major surgery (eg, requiring general anesthesia) within 28 days prior to the first dose of study treatment. Note: Participants with planned surgical procedures to be conducted under local anesthesia may participate		

14. Any serious underlying medical or psychiatric condition (eg, alcohol or drug abuse), dementia or altered mental status; or any issue that would impair the ability of the participant to receive or tolerate the planned treatment at the investigational site, to understand informed consent, or that in the opinion of the investigator would contraindicate the participation in the study or confound the protocol-specified assessments or results of the study.		
15. A prohibited medication that cannot be discontinued or substituted, or temporally interrupted during the study. Prohibited therapies are described in Section 6.8.4.		
16. Vaccination with a live, attenuated vaccine within 4 weeks before the first administration of study treatment.		
17. Body weight is <40 kg at screening and/or at the time of their first administration of study treatment		
<p>18. Active infective hepatitis:</p> <p>-Seropositive for hepatitis B: defined by a positive test for hepatitis B surface antigen (HBsAg). Participants with resolved infection (ie, participants who are HbsAg negative with antibodies to total hepatitis B core antigen [anti-HBc] with or without the presence of hepatitis B surface antibody [anti-HBs]) must be screened using real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) measurement of hepatitis B virus (HBV) DNA levels. Those who are RT-PCR positive will be excluded. Participants with serologic findings suggestive of HBV vaccination (anti-HBs positivity as the only serologic marker) AND a known history of prior HBV vaccination, do not need to be tested for HBV DNA by RT-PCR. (See Appendix 11.)</p> <p>-Known hepatitis C infection or positive serologic testing for hepatitis C virus (anti-HCV antibody).</p> <p>Positive hepatitis C antibody test result at screening or within 3 months prior to starting study treatment. NOTE: Participants with positive hepatitis C antibody due to prior resolved disease can be enrolled only if a confirmatory negative hepatitis C RNA test is obtained.</p> <p>Positive hepatitis C RNA test result at screening or within 3 months prior to first dose of study treatment. NOTE: Test is optional and participants with negative hepatitis C antibody test are not required to also undergo hepatitis C RNA testing.</p> <p>-Other known clinically active liver disease of infectious origin.</p>		
19. Criterion added per Amendment EEA-1: History of pneumonitis or interstitial lung disease		
20. Criterion added per Amendment EEA-1: Those without evidence of stable anticoagulant therapy, defined as ≥ 4 weeks of unmodified anticoagulant therapy prior to the first administration of study treatment.		
21. Criterion added per Amendment EEA-1: History of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH)/Macrophage Activation Syndrome (MAS)		

**A Phase 3, Randomized, Double-blind,
Active-Comparator-Controlled Clinical
Study to Evaluate the Efficacy and Safety
of Bomedemstat (MK-3543) versus
Hydroxyurea in Cytoreductive Therapy
Naïve Essential Thrombocythemia
Participants**

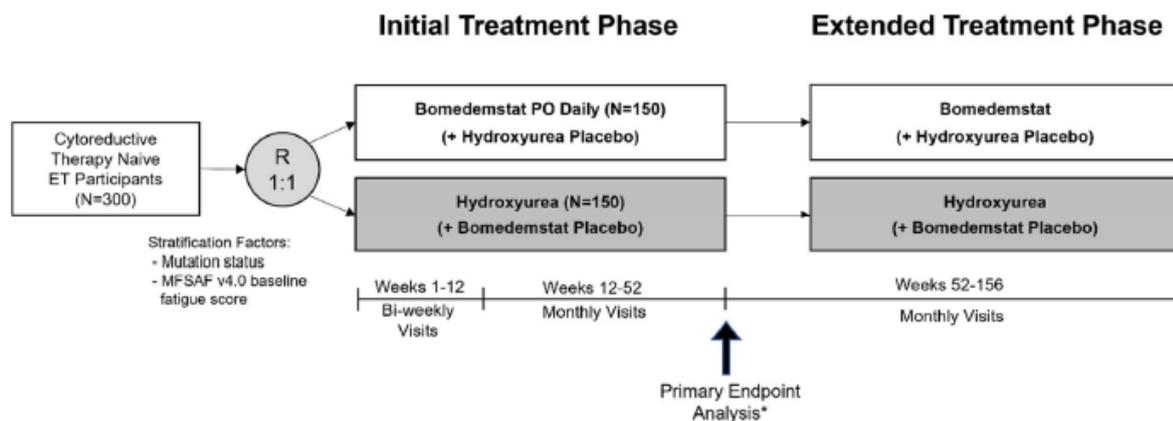
Investigateur principal : Jean-Jacques KILADJIAN

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT06456346?term=MK-3543-007&rank=1>

Population cible :

In participants at least 18 years of age with cytoreductive therapy naïve essential thrombocythemia but for whom cytoreductive therapy is indicated

Schéma de traitement :



Traitement à l'étude et durée du traitement :

Arm Name	Intervention Name	Unit Dose Strength(s)	Dosage Level(s)	Route of Administration	Regimen/ Treatment Period/ Vaccination Regimen	Use
Arm A	Bomedemstat	10 mg, 15 mg, 20 mg, 50 mg	Variable	Oral	QD for up to approximately 3 Years	Test Product
Arm B	Hydroxyurea	500 mg	Variable	Oral	Per Approved Product Label and/or Local or Institutional Guidelines/Practice for up to approximately 3 Years	Comparator

Rythme de visite :

Study Period	Screening Phase			Initial Treatment Phase							
	Limited Screening	Full Screening	Rescreening	Study Intervention							
Visit Name	1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10-19
Treatment Day / Week				Day 1	Day 15 Week 2	Day 29 Week 4	Day 43 Week 6	Day 57 Week 8	Day 71 Week 10	Day 85 Week 12	Every 4 Weeks – Week 16 through Week 52
Scheduling Window (Days):					±2	±2	±2	±2	±2	±2	±3

Study Period	Extended Treatment Phase	EOT/DC	Posttreatment Phase	
			Safety Follow-up	Pregnancy/Breastfeeding Exposure Follow-up
Visit Number / Name	20+			
Treatment Day / Week	Every 4 Weeks – Week 56, 60... etc. through Week 152	At time of DC	30 days post last dose	180 days post last dose
Scheduling Window (Days):	±7	±7	±7	±7

Critères d'inclusion	Y	N
1. Based on the WHO diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms (Appendix 8), has a diagnosis of ET and an indication for cytoreductive therapy. Indications for cytoreductive therapy include: <ul style="list-style-type: none"> • High-risk patients (history of thrombosis at any age; or age >60 years with JAK2 V617F mutation), • Acquired VWD and/or disease-related major bleeding, • Splenomegaly, • Progressive thrombocytosis and/or leukocytosis, • Disease-related symptoms (eg, pruritis, fatigue, night sweats), and • Vasomotor/microvascular disturbances not responsive to ASA (eg, erythromelalgia, headaches/chest pain). 		
2. Has a bone marrow fibrosis score of Grade 0 or Grade 1, as per a modified version of the European Consensus Criteria for Grading Myelofibrosis (Appendix 10)		
3. Has received no prior cytoreductive treatment for their ET.		

4. Has a platelet count of $>450 \times 10^9/L$ ($450k/\mu L$) assessed up to 72 hours before first dose of study intervention.		
5. Has an ANC $\geq 0.75 \times 10^9/L$ assessed up to 72 hours before first dose of study intervention		
6. Has a life expectancy of >52 weeks in the opinion of the investigator.		
7. Is an individual of any sex/gender, at least 18 years of age, at the time of providing the informed consent		
<p>8. If capable of producing sperm, the participant agrees to the following during the intervention period and for at least the time needed to eliminate the study intervention after the last dose of study intervention. The length of time required to continue contraception for the study intervention is: 6 months.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Refrains from donating sperm <p>PLUS either:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abstains from penile-vaginal intercourse as their preferred and usual lifestyle (abstinent on a long-term and persistent basis) and agrees to remain abstinent OR • Uses contraception as detailed below unless confirmed to be azoospermic (vasectomized or secondary to medical cause, documented from the site personnel's review of the participant's medical records, medical examination, or medical history interview) as detailed below: <ul style="list-style-type: none"> - Uses a penile/external condom when having penile-vaginal intercourse with a nonparticipant of childbearing potential who is not currently pregnant PLUS partner use of an additional contraceptive method, as a condom may break or leak. <p>Note: Participants capable of producing ejaculate whose partner is pregnant or breastfeeding must agree to use a penile/external condom during each episode of sexual activity in which the partner is at risk of drug exposure via ejaculate.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Contraceptive use by participants capable of producing sperm should be consistent with local regulations regarding the methods of contraception for those participating in clinical studies. If the contraception requirements in the local label for any of the study interventions are more stringent than the requirements above, the local label requirements are to be followed. 		
<p>9. A participant assigned female sex at birth is eligible to participate if not pregnant or breastfeeding, and at least one of the following conditions applies:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Is not a POCBP <p>OR</p> <ul style="list-style-type: none"> • Is a POCBP and: <ul style="list-style-type: none"> - Uses a contraceptive method that is highly effective (with a failure rate of $<1\%$ per year), with low user dependency, or is abstinent from penile-vaginal intercourse as their preferred and usual lifestyle (abstinent on a long-term and persistent basis), as described in Appendix 5 during the intervention period and for at least the time needed to eliminate the study intervention after the last dose of study intervention. The participant agrees not to donate eggs (ova, 		

<p>oocytes) to others or freeze/store eggs during this period for the purpose of reproduction. The length of time required to continue contraception for the study intervention is: 6months.</p> <ul style="list-style-type: none"> - The investigator should evaluate the potential for contraceptive method failure (ie, noncompliance, recently initiated) in relationship to the first dose of study intervention. Contraceptive use by POCBPs should be consistent with local regulations regarding the methods of contraception for those participating in clinical studies. If the contraception requirements in the local label for any of the study interventions are more stringent than the requirements above, the local label requirements are to be followed. - Has a negative highly sensitive pregnancy test (urine or serum) as required by local regulations within 24 hours (for a urine test) or 72 hours (for a serum test) before the first dose of study intervention. If a urine test cannot be confirmed as negative (eg, an ambiguous result), a serum pregnancy test is required. In such cases, the participant must be excluded from participation if the serum pregnancy result is positive. Additional requirements for pregnancy testing during and after study intervention are in Section 8.3.5. - Abstains from breastfeeding during the study intervention period and for at least 180 days after study intervention. - Medical history, menstrual history, and recent sexual activity has been reviewed by the investigator to decrease the risk for inclusion of a POCBP with an early undetected pregnancy. 		
<p>10. The participant (or legally acceptable representative) has provided documented informed consent and the participant has provided documented assent, when applicable, for the study. The participant (or legally acceptable representative) may also provide consent and the participant may provide documented assent, when applicable, for FBR. However, the participant may participate in the study without participating in FBR.</p>		
<p>11. Is able to swallow capsules</p>		
<p>12. Is eligible to receive hydroxyurea in the opinion of the investigator in accordance with local and/or institutional guidelines or product labeling.</p>		
<p>13. Has an ECOG Performance Status of 0 to 1 assessed within 7 days before the start of study intervention</p>		
<p>14. HIV-infected participants must have well controlled HIV on ART, defined as:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Participants on ART must have a CD4+ T-cell count ≥ 350 cells/mm³ at the time of screening b. Participants on ART must have achieved and maintained virologic suppression defined as confirmed HIV RNA level below 50 or the LLOQ (below the limit of detection) using the locally available assay at the time of screening and for at least 12 weeks before screening c. It is advised that participants must not have had any AIDS-defining opportunistic infections within the past 12 months 		

<p>d. Participants on ART must have been on a stable regimen, without changes in drugs or dose modification, for at least 4 weeks before study entry (Day 1) and agree to continue ART throughout the study</p> <p>e. The combination ART regimen must not contain any antiretroviral medications that interact with CYP3A4 inhibitors/inducers/substrates (https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-druginteractions-table-substrates-inhibitors-and-inducers)</p>																												
<p>15. Adequate organ function as defined in the following table (Table 3). Specimens must be collected within 3 days before the start of study intervention.</p> <p style="text-align: center;">Table 3 Adequate Organ Function Laboratory Values</p> <table border="1" data-bbox="188 703 1337 1303"> <thead> <tr> <th>System</th> <th>Laboratory Value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Hematological</td> </tr> <tr> <td>Hemoglobin (or hematocrit)</td> <td>10 to 16 g/dL (and hematocrit <45%)^a</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Renal</td> </tr> <tr> <td>Measured or calculated creatinine clearance^b</td> <td>≥30 mL/min</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Hepatic</td> </tr> <tr> <td>Total bilirubin</td> <td>≤1.5 × ULN OR direct bilirubin ≤ULN for participants with total bilirubin levels >1.5 × ULN</td> </tr> <tr> <td>AST (SGOT) and ALT (SGPT)</td> <td>≤2.5 × ULN</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Coagulation</td> </tr> <tr> <td>International normalized ratio (INR) OR prothrombin time (PT) Activated partial thromboplastin time (aPTT)</td> <td>≤1.5 × ULN unless participant is receiving anticoagulant therapy as long as PT or aPTT is within therapeutic range of intended use of anticoagulants</td> </tr> <tr> <td colspan="2">ALT (SGPT)=alanine aminotransferase (serum glutamic pyruvic transaminase); AST (SGOT)=aspartate aminotransferase (serum glutamic oxaloacetic transaminase); GFR=glomerular filtration rate; ULN=upper limit of normal.</td> </tr> <tr> <td colspan="2">^a Transfusion and/or phlebotomy to reach threshold not permitted.</td> </tr> <tr> <td colspan="2">^b Cockcroft-Gault CrCl formula = $[[140 - \text{age (yr)}] \times \text{weight(kg)}] / [72 \times \text{serum Cr (mg/dL)} \times 0.85 \text{ for females}]$. Creatinine clearance or eGFR is acceptable.</td> </tr> </tbody> </table>	System	Laboratory Value	Hematological		Hemoglobin (or hematocrit)	10 to 16 g/dL (and hematocrit <45%) ^a	Renal		Measured or calculated creatinine clearance ^b	≥30 mL/min	Hepatic		Total bilirubin	≤1.5 × ULN OR direct bilirubin ≤ULN for participants with total bilirubin levels >1.5 × ULN	AST (SGOT) and ALT (SGPT)	≤2.5 × ULN	Coagulation		International normalized ratio (INR) OR prothrombin time (PT) Activated partial thromboplastin time (aPTT)	≤1.5 × ULN unless participant is receiving anticoagulant therapy as long as PT or aPTT is within therapeutic range of intended use of anticoagulants	ALT (SGPT)=alanine aminotransferase (serum glutamic pyruvic transaminase); AST (SGOT)=aspartate aminotransferase (serum glutamic oxaloacetic transaminase); GFR=glomerular filtration rate; ULN=upper limit of normal.		^a Transfusion and/or phlebotomy to reach threshold not permitted.		^b Cockcroft-Gault CrCl formula = $[[140 - \text{age (yr)}] \times \text{weight(kg)}] / [72 \times \text{serum Cr (mg/dL)} \times 0.85 \text{ for females}]$. Creatinine clearance or eGFR is acceptable.			
System	Laboratory Value																											
Hematological																												
Hemoglobin (or hematocrit)	10 to 16 g/dL (and hematocrit <45%) ^a																											
Renal																												
Measured or calculated creatinine clearance ^b	≥30 mL/min																											
Hepatic																												
Total bilirubin	≤1.5 × ULN OR direct bilirubin ≤ULN for participants with total bilirubin levels >1.5 × ULN																											
AST (SGOT) and ALT (SGPT)	≤2.5 × ULN																											
Coagulation																												
International normalized ratio (INR) OR prothrombin time (PT) Activated partial thromboplastin time (aPTT)	≤1.5 × ULN unless participant is receiving anticoagulant therapy as long as PT or aPTT is within therapeutic range of intended use of anticoagulants																											
ALT (SGPT)=alanine aminotransferase (serum glutamic pyruvic transaminase); AST (SGOT)=aspartate aminotransferase (serum glutamic oxaloacetic transaminase); GFR=glomerular filtration rate; ULN=upper limit of normal.																												
^a Transfusion and/or phlebotomy to reach threshold not permitted.																												
^b Cockcroft-Gault CrCl formula = $[[140 - \text{age (yr)}] \times \text{weight(kg)}] / [72 \times \text{serum Cr (mg/dL)} \times 0.85 \text{ for females}]$. Creatinine clearance or eGFR is acceptable.																												
<p>16. Participants who are HbsAg positive are eligible if they have received HBV antiviral therapy for at least 4 weeks and have undetectable HBV viral load before randomization.</p> <p>Note: Participants should remain on antiviral therapy throughout study intervention and follow local guidelines for HBV antiviral therapy post completion of study intervention.</p> <p>Hepatitis B screening tests are not required unless:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Known history of HBV infection • As mandated by local health authority 																												
<p>17. Participants with history of HCV infection are eligible if HCV viral load is undetectable at screening.</p> <p>Note: Participants must have completed curative antiviral therapy at least 4 weeks before randomization.</p> <p>Hepatitis C screening tests are not required unless:</p>																												

<ul style="list-style-type: none"> • Known history of HCV infection • As mandated by local health authority <p>Refer to Appendix 7 for country-specific requirements.</p>		
---	--	--

Critères de non-inclusion	Y	N
1. Known immediate or delayed hypersensitivity reaction or idiosyncrasy to any study intervention and/or their excipients, or to drugs chemically related to bomedemstat or LSDi (ie, MAOIs) that contraindicates participation.		
2. History of any illness/impairment of GI function that might interfere with drug absorption (eg, chronic diarrhea or history of gastric bypass surgical procedure), confound the study results or pose an additional risk to the patient by participation in the study		
3. Evidence at the time of Screening of increased risk of bleeding, including any of the following: <ul style="list-style-type: none"> • History of severe thrombocytopenia or platelet dysfunction unrelated to a myeloproliferative disorder or its treatment. • Known hereditary bleeding disorder (eg, dysfibrinogenemia, factor IX deficiency, hemophilia, VWD, disseminated intravascular coagulation, fibrinogen deficiency, or other clotting factor deficiency). • Active or chronic bleeding within 8 weeks before randomization. • An autoimmune disorder causing bleeding. 		
4. History of a malignancy, unless potentially curative treatment has been completed with no evidence of malignancy for 2 years. Note: The time requirement does not apply to participants who underwent successful definitive resection of basal cell carcinoma of the skin, squamous cell carcinoma of the skin, or carcinoma in situ, excluding carcinoma in situ of the bladder.		
5. HIV-infected participants with a history of Kaposi's sarcoma and/or Multicentric Castleman's Disease.		
6. Use of prohibited medication within 14 days of first dose of study intervention (eg, all hematopoietic growth factors, MAOIs, strong inhibitors and inducers of CYP3A4, drugs such as chloroquine whose metabolites are known to inhibit CYP3A4, Class 1c antiarrhythmics such as propafenone that are known to cause thrombocytopenias, etc.) or expected to require any of these medications during study treatment (See Section 6.5).		
7. Has received an investigational agent or has used an investigational device		

within 4 weeks prior to study intervention administration.		
8. Has an active infection requiring systemic therapy		
9. Has had major surgery ≤ 4 weeks prior to first dose of study intervention or has not recovered from side effects of major surgery >4 weeks prior to first dose.		
10. Has a history or current evidence of any condition, therapy, laboratory abnormality, or other circumstance that might confound the results of the study or interfere with the individual's ability to cooperate with the requirements of the study, such that it is not in the best interest of the individual to participate, in the opinion of the treating investigator. Refer to Appendix 7 for country-specific requirements.		

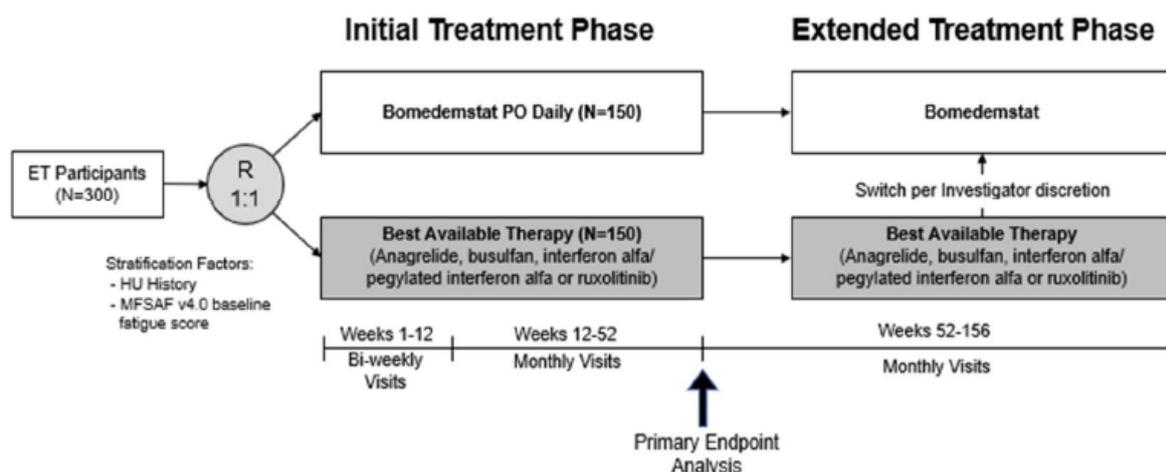
**Etude de Phase 3, Randomisée en
ouvert évaluant la Sécurité et l'Effacité
du Bomedemstat (MK-3543/IMG-7289)
versus le Meilleur Traitement Disponible
chez des patients Atteints de
Thrombocytémie Essentielle qui ont une
Réponse Inadéquate ou Intolérants à
l'Hydroxyurée.**

Investigateur principal : Jean-Jacques KILADJIAN

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT06079879?term=MK-3543-006&rank=1>

Population cible :

Participants with essential thrombocythemia who have an inadequate response to or are intolerant of hydroxyurea.

Schéma de traitement :**Traitement à l'étude et durée du traitement :**

Arm Name	Intervention Name	Unit Dose Strength(s)	Dosage Level(s)	Route of Administration	Regimen/ Treatment Period	Use
Arm A	Bomedemstat	10 mg, 15 mg, 20 mg, 50 mg	Variable	Oral	QD for 3 Years	Test Product
Arm B	Anagrelide	0.5 mg	Variable	Oral	Per Approved Product Label for 3 Years	Comparator
Arm B	Busulfan	2 mg	Variable	Oral	Per Approved Product Label for 3 Years	Comparator
Arm B	Interferon alfa/pegylated interferon alfa	90 µg or 180 µg	Variable	SC	Per Approved Product Label for 3 Years	Comparator
Arm B	Ruxolitinib	5 mg or 20 mg	Variable	Oral	Per Approved Product Label for 3 Years	Comparator

Rythme de visite :

Study Period	Screening Phase			Initial Treatment Phase							
	Limited Screening	Full Screening	Rescreening	1	2	3	4	5	6	7	8-17
Visit Number / Name				1	2	3	4	5	6	7	8-17
Treatment Day / Week				Day 1	Day 15 Week 2	Day 29 Week 4	Day 43 Week 6	Day 57 Week 8	Day 71 Week 10	Day 85 Week 12	Every 4 Weeks – Week 16 through Week 52
Scheduling Window (Days):	-38 to -28	-28 to -1	-14 to -1		±3	±3	±3	±3	±3	±3	±3

Study Period	Extended Treatment Phase	EOT/DC	Posttreatment Phase	
			Safety Follow-up	Pregnancy/Breastfeeding Exposure Follow-up
Visit Number / Name	18+			
Treatment Day / Week	Every 4 Weeks – Week 56, 60... etc. through Week 152	At time of DC	30 days post last dose	180 days post last dose*
Scheduling Window (Days):	±7	±7	±7	±7

Critères d'inclusion	Y	N
1. Has a diagnosis of ET per WHO 2016 diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms (Appendix 9).		
2. Has a bone marrow fibrosis score of Grade 0 or Grade 1, as per a modified version of the European Consensus Criteria for Grading Myelofibrosis (Appendix 11)		
3. Has a history of inadequate response to or intolerance of hydroxyurea per at least 1 of the following criteria, based on modified ELN criteria for hydroxyurea resistance or intolerance [Barosi, G., et al 2007] <ul style="list-style-type: none"> • Hydroxyurea Resistance (or Inadequate Response): <ul style="list-style-type: none"> - Platelet count >600 × 10⁹/L after 3 months of at least 2 g/day or MTD of hydroxyurea, or - Platelet count >400 × 10⁹/L and WBC <2.5 × 10⁹/L at any dose and duration of hydroxyurea, or - Platelet count >500 × 10⁹/L and Hb < 10 g/dL at any dose and duration of hydroxyurea, or - Platelet count >450 × 10⁹/L after at least 3 months at any dose of hydroxyurea 		

<p>if the above criteria are not met.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hydroxyurea Intolerance: <ul style="list-style-type: none"> - ANC $<1 \times 10^9/L$, or platelet count $<150 \times 10^9/L$, or Hb $<10 \text{ g/dL}$ at the lowest dose of hydroxyurea to achieve a hematologic remission, defined as platelet count $\leq 400 \times 10^9/L$ and WBC $<10 \times 10^9/L$ - Unacceptable hydroxyurea-related non-hematologic toxicities (eg, pulmonary toxicities such as pneumonitis, fibrosis and allergic alveolitis; hepatotoxicity; hemolytic anemia; vasculitic toxicities; mucocutaneous manifestations; precancerous or cancerous skin lesions; gastrointestinal symptoms; or fever) at a dose of hydroxyurea needed to achieve CHR defined as: <ul style="list-style-type: none"> . Toxicity that recurred after rechallenge with hydroxyurea . Toxicity requiring permanent discontinuation of hydroxyurea . Toxicity with intensity of Grade 4 (CTCAE v5.0) lasting >1 week . Toxicity with intensity of Grade 3 (CTCAE v5.0) lasting >2 weeks 		
<p>4. Has an inadequate or loss of response to their most recent prior ET therapy, requiring a change of cytoreductive therapy, as demonstrated by one of the following [National Comprehensive Cancer Network 2022]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intolerance or inadequate response to hydroxyurea, formulations of interferon alfa or anagrelide • New thrombosis or disease-related major bleeding (eg, acquired Von Willebrand's disorder) • Progressive thrombocytosis (platelet count $>600 \times 10^9/L$) • Progressive leukocytosis (WBC $>11 \times 10^9/L$) • Uncontrolled disease-related symptoms (for study purposes this has been defined as a single symptom score of MFSAF v4.0 ≥ 4) • Vasomotor/microvascular disturbances not responsive to aspirin (eg, headaches, chest pain or erythromelalgia) 		
<p>5. Has a platelet count $> 450 \times 10^9/L$ ($450 \text{ k}/\mu\text{L}$) assessed up to 72 hours before first dose of study intervention</p>		
<p>6. Has an ANC $\geq 0.75 \times 10^9/L$ assessed up to 72 hours before first dose of study intervention</p>		
<p>7. Has a life expectancy of >52 weeks</p>		
<p>8. Participants may have received up to 3 prior lines of therapy including hydroxyurea</p>		
<p>9. Is an individual of any sex/gender, at least 18 years of age, at the time of providing the informed consent.</p>		
<p>10. If capable of producing sperm, the participant agrees to the following during the intervention period and for at least the time needed to eliminate each study intervention after the last dose of study intervention. The length of time required to continue contraception for each study intervention is:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Busulfan: 6 months 		

<ul style="list-style-type: none"> - Bomedemstat: 30 days - Interferon alfa/pegylated interferon alfa: 30 days - Anagrelide: 30 days - Ruxolitinib: 30 days • Refrains from donating sperm <p>PLUS either:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abstains from penile-vaginal intercourse as their preferred and usual lifestyle (abstinent on a long-term and persistent basis) and agrees to remain abstinent <p>OR</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uses contraception as detailed below unless confirmed to be azoospermic (vasectomized or secondary to medical cause, documented from the site personnel's review of the participant's medical records, medical examination, or medical history interview) as detailed below: - Uses a penile/external condom when having penile-vaginal intercourse with a nonparticipant of childbearing potential who is not currently pregnant PLUS partner use of an additional contraceptive method, as a condom may break or leak. <p>Note: Participants capable of producing ejaculate whose partner is pregnant or breastfeeding must agree to use a penile/external condom during each episode of sexual activity in which the partner is at risk of drug exposure via ejaculate.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Contraceptive use by participants capable of producing sperm should be consistent with local regulations regarding the methods of contraception for those participating in clinical studies. If the contraception requirements in the local label for any of the study interventions are more stringent than the requirements above, the local label requirements are to be followed. 		
<p>11. A participant assigned female sex at birth is eligible to participate if not pregnant or breastfeeding, and at least one of the following conditions applies:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Is not a POCBP <p>OR</p> <ul style="list-style-type: none"> • Is a POCBP and: - Uses a contraceptive method that is highly effective (with a failure rate of <1% per year), with low user dependency, or is abstinent from penile-vaginal intercourse as their preferred and usual lifestyle (abstinent on a long-term and persistent basis), as described in Appendix 5 during the intervention period and for at least the time needed to eliminate each study intervention after the last dose of study intervention. The participant agrees not to donate eggs (ova, oocytes) to others or freeze/store eggs during this period for the purpose of reproduction. The length of time required to continue contraception for each study intervention is: • Busulfan: 6 months • Bomedemstat: 30 days • Interferon alfa/pegylated interferon alfa: 30 days • Anagrelide: 30 days • Ruxolitinib: 30 days - The investigator should evaluate the potential for contraceptive method failure (ie, noncompliance, recently initiated) in relationship to the first dose of 		

<p>study intervention. Contraceptive use by POCBPs should be consistent with local regulations regarding the methods of contraception for those participating in clinical studies. If the contraception requirements in the local label for any of the study interventions are more stringent than the requirements above, the local label requirements are to be followed.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Has a negative highly sensitive pregnancy test (urine or serum) as required by local regulations within 24 hours (for a urine test) or 72 hours (for a serum test) before the first dose of study intervention. If a urine test cannot be confirmed as negative (eg, an ambiguous result), a serum pregnancy test is required. In such cases, the participant must be excluded from participation if the serum pregnancy result is positive. Additional requirements for pregnancy testing during and after study intervention are in Section 8.3.5. - Abstains from breastfeeding during the study intervention period and for at least the following number of days after study intervention. <ul style="list-style-type: none"> - Busulfan: 6 months - Bomedemstat: 30 days - Interferon alfa/pegylated interferon alfa: 30 days - Anagrelide: 30 days - Ruxolitinib: 30 days - Medical history, menstrual history, and recent sexual activity has been reviewed by the investigator to decrease the risk for inclusion of a POCBP with an early undetected pregnancy. 		
<p>12. The participant (or legally acceptable representative) has provided documented informed consent for the study. The participant may also provide consent/assent for FBR. However, the participant may participate in the study without participating in FBR.</p>		
<p>13. Is able to swallow capsules</p>		
<p>14. Is eligible to receive at least 1 of the protocol-defined BAT regimens in the opinion of the investigator in accordance with local and/or institutional guidelines or product labeling.</p>		
<p>15. Has an ECOG Performance Status of 0 to 1 assessed within 7 days before the start of study intervention</p>		
<p>16. Adequate organ function as defined in the following table (Table 3). Specimens must be collected within 3 days before the start of study intervention.</p>		

Table 3 Adequate Organ Function Laboratory Values

System	Laboratory Value
Hematological	
Hemoglobin (or hematocrit)	10 to 16 g/dL (and hematocrit <45%) ^a
Renal	
Measured or calculated creatinine clearance ^b	≥30 mL/min
Hepatic	
Total bilirubin	≤1.5 × ULN OR direct bilirubin ≤ULN for participants with total bilirubin levels >1.5 × ULN
AST (SGOT) and ALT (SGPT)	≤2.5 × ULN
Coagulation	
International normalized ratio (INR) OR prothrombin time (PT) Activated partial thromboplastin time (aPTT)	≤1.5 × ULN unless participant is receiving anticoagulant therapy as long as PT or aPTT is within therapeutic range of intended use of anticoagulants
ALT (SGPT)=alanine aminotransferase (serum glutamic pyruvic transaminase); AST (SGOT)=aspartate aminotransferase (serum glutamic oxaloacetic transaminase); GFR=glomerular filtration rate; ULN=upper limit of normal.	
^a Transfusion and/or phlebotomy to reach threshold not permitted.	
^b Cockcroft-Gault CrCl formula = $[(140 - \text{age (yr)}) \times \text{weight(kg)}] / [72 \times \text{serum Cr (mg/dL)} \times 0.85 \text{ for females}]$. Creatinine clearance or eGFR is acceptable.	

17. Participants who are HbsAg positive are eligible if they have received HBV antiviral therapy for at least 4 weeks and have undetectable HBV viral load before randomization.

Note: Participants should remain on antiviral therapy throughout study intervention and follow local guidelines for HBV antiviral therapy post completion of study intervention.

Hepatitis B screening tests are not required unless:

- Known history of HBV infection
- As mandated by local health authority

18. Participants with history of HCV infection are eligible if HCV viral load is undetectable at screening.

Note: Participants must have completed curative antiviral therapy at least 4 weeks before randomization.

Hepatitis C screening tests are not required unless:

- Known history of HCV infection
- As mandated by local health authority

19. HIV-infected participants must have well controlled HIV on ART, defined as:

- a. Participants on ART must have a CD4+ T-cell count ≥350 cells/mm³ at the time of screening.
- b. Participants on ART must have achieved and maintained virologic suppression defined as confirmed HIV RNA level below 50 or the LLOQ (below the limit of detection) using the locally available assay at the time of screening and for at least 12 weeks before screening.
- c. It is advised that participants must not have had any AIDS-defining

<p>opportunistic infections within the past 12 months.</p> <p>d. Participants on ART must have been on a stable regimen, without changes in drugs or dose modification, for at least 4 weeks before study entry (Day 1) and agree to continue ART throughout the study.</p> <p>e. The combination ART regimen must not contain any antiretroviral medications that interact with CYP3A4 inhibitors/inducers/substrates (https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-druginteractions-table-substrates-inhibitors-and-inducers).</p> <p>Refer to Appendix 7 for country specific requirements.</p>		
---	--	--

Critères de non-inclusion	Y	N
1. Known immediate or delayed hypersensitivity reaction or idiosyncrasy to drugs chemically related to bomedemstat or LSDi (ie, MAOIs) or the chosen best available therapy (including anagrelide, interferon alfa/pegylated interferon, ruxolitinib, or busulfan) that contraindicates participation.		
2. History of any illness/impairment of GI function that might interfere with drug absorption (eg, chronic diarrhea or history of gastric bypass surgical procedure), confound the study results or pose an additional risk to the individual by participation in the study		
3. Evidence at the time of Screening of increased risk of bleeding, including any of the following: <ul style="list-style-type: none"> - History of severe thrombocytopenia or platelet dysfunction unrelated to a myeloproliferative disorder or its treatment. - Known hereditary bleeding disorder (eg, dysfibrinogenemia, factor IX deficiency, hemophilia, VWD, disseminated intravascular coagulation, fibrinogen deficiency, or other clotting factor deficiency). - Active or chronic bleeding within 8 weeks before randomization. - An autoimmune disorder causing bleeding. 		
4. History of a malignancy, unless potentially curative treatment has been completed with no evidence of malignancy for 2 years. Note: The time requirement does not apply to participants who underwent successful definitive resection of basal cell carcinoma of the skin, squamous cell carcinoma of the skin, or carcinoma in situ, excluding carcinoma in situ of the bladder.		
5. Participants with known risk factors for QT interval prolongation, such as congenital long QT syndrome, a known history of QTc prolongation, taking medicinal products that can prolong QTc interval and hypokalemia should not receive anagrelide.		
6. HIV-infected participants with a history of Kaposi's sarcoma and/or Multicentric Castleman's Disease.		

7. Use of prohibited medication within 14 days of first dose of study intervention (eg, all hematopoietic growth factors, MAOIs, strong inhibitors and inducers of CYP3A4, drugs such as chloroquine whose metabolites are known to inhibit CYP3A4, Class 1c antiarrhythmics such as propafenone that are known to cause thrombocytopenias, etc.) or expected to require any of these medications during study treatment (See Section 6.5).		
8. Has received prior treatment for their ET within 1 week (4 weeks for interferon) before first dose of study intervention.		
9. Has received prior treatment with bomedemstat.		
10. Has received an investigational agent or has used an investigational device within 4 weeks prior to study intervention administration.		
11. Has an active infection requiring systemic therapy.		
12. Has had major surgical procedure ≤ 4 weeks before first dose of study intervention or has not recovered from side effects of major surgical procedure >4 weeks before first dose.		
13. Has a history or current evidence of any condition, therapy, laboratory abnormality, or other circumstance that might confound the results of the study or interfere with the individual's ability to cooperate with the requirements of the study, such that it is not in the best interest of the individual to participate, in the opinion of the treating investigator. Refer to Appendix 7 for country specific requirements		

**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
- Dispensation des traitements tous les 6 mois pour 24 mois

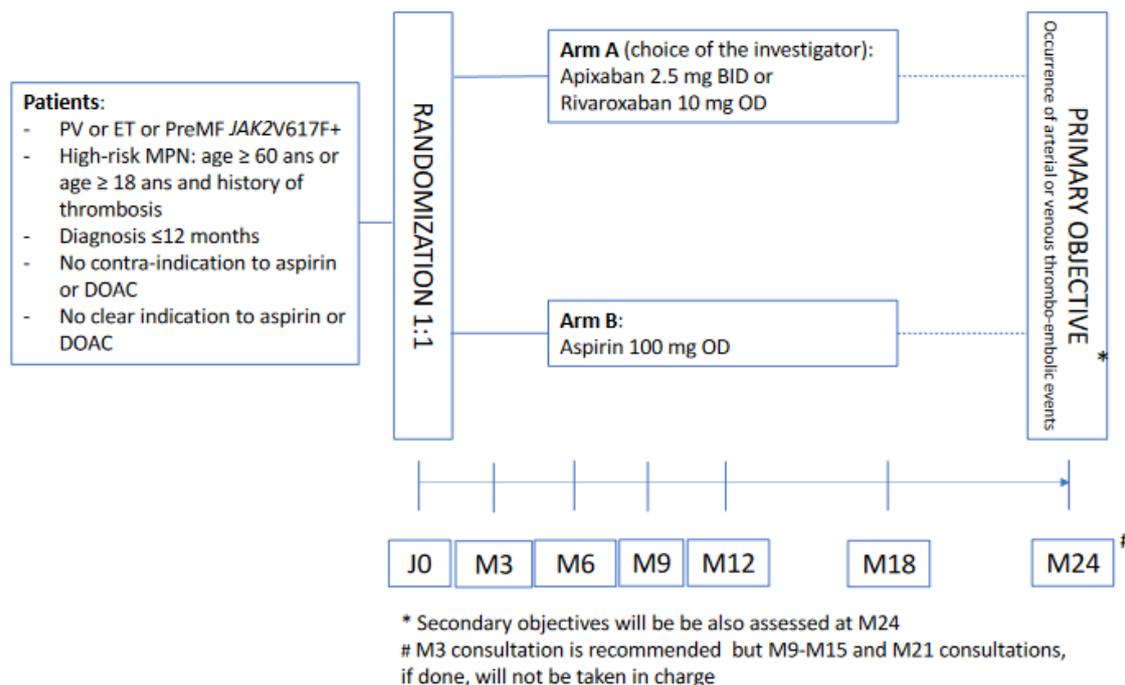
Rythme des visites : Screening = M0, une visite 3 mois après, puis tous les 6 mois jusqu'à M24

- 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.

5.1.2. Study design



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 <i>JAK2V617F</i> (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.		

**Un essai international de phase III, randomisé,
en ouvert, multicentrique comparant le
ruxolitinib avec l'hydroxycarbamide ou
l'interféron alpha comme traitement de
première ligne dans la polyglobulie de Vaquez
de haut risque**

Investigateur principal : Jean-Jacques KILADJIAN

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04116502?term=mithridate&rank=1>

Population cible :

PV de haut risque définie par une numération leucocytaire > 11G/L* ET au moins UN des éléments suivants :

- Âge > 60 ans
- Antécédent de thrombose ou d'hémorragie
- Numération plaquettaire > 1000 G/L*.
- Hypertension ou diabète nécessitant un traitement pharmacologique

*À tout moment depuis le diagnostic

Traitement à l'étude :

Le ruxolitinib , l'hydroxyurée et l'interféron alpha sont considérés comme des médicaments expérimentaux (IMP) aux fins de l'essai.

Bras A : « traitement expérimental » :Ruxolitinib

Bras B : « traitements habituels » :L'hydroxyurée ou l'interféron alpha

Durée de l'étude :

L'essai recrutera pendant environ 6 ans. Les patients poursuivront leur traitement jusqu'à ce que le dernier patient ait bénéficié d'un suivi de 3 ans. Les patients continueront à suivre le traitement qui leur a été attribué dans le cadre de l'étude jusqu'à ce que le critère d'évaluation principal soit atteint ou que le comité de surveillance des données et de la sécurité de l'essai considère qu'il est peu probable que l'essai atteigne son objectif. Nous estimons que les patients recevront le traitement de l'étude pendant une durée moyenne de 3 ans. Durée de l'étude au total : 9 ans

Rythme des visites :

Time point:	Screening/ Baseline ⁸	Randomisation	Treatment Day 1 ⁸	Year 1 ⁹							
	Week number (visit dates should be scheduled from the day the patient is randomised e.g. week 2 = day 14)				2 ³	4 ³	8 ³	12 ³	24 ³	36 ⁴	52 ⁴
	Day -28 to Day -3	Day -3 to Day 1	Day 1								

Year 2 ⁹				Year 3 ⁹				>3yrs ⁹
Month number (visit dates should be scheduled from the day the patient is randomised e.g. month 14 = week 62 = day 434) ⁵								
15 ⁴	18 ⁴	21 ⁴	24 ⁴	27 ⁴	30 ⁴	33 ⁴	36 ⁴	>36 ⁵ onwards

Critères d'inclusion	O	N
1. Patient âgé de ≥18 ans		
2. Diagnostic de PV répondant aux critères de l'OMS fait au cours des 15 dernières années.		
3. Répond aux critères de PV à haut risque* (voir ci-dessus pour la population spécifique).		
4. Hémoglobine au screening >8g/dl.		
5. Les patients peuvent avoir reçu des agents antiplaquettaires et des saignées.		
6. Les patients peuvent avoir reçu un traitement cytoréducteur pour la PV depuis moins de 10 ans (MAIS ils ne doivent pas être résistants ou intolérants à ce traitement).		
7. Capable de fournir un consentement éclairé écrit.		

Critères de non-inclusion	O	N
1. Diagnostic de PV de plus de 15 ans		
2. Absence de toute mutation de JAK2		
3. Patients présentant des contre-indications à l'un des produits médicaux expérimentaux.		
4. Traitement avec > 1 traitement cytoréducteur OU une durée de traitement cytoréducteur supérieure à 10 ans OU résistance/intolérance à de traitement.		
5. Infection active, y compris hépatite B, hépatite C, hépatite auto-immune et tuberculose. HIV		
6. Patientes enceintes ou allaitantes.		
7. Toutes les femmes en âge de procréer (selon la définition de l'annexe 8)		
8. Score d'état de performance ECOG ≥ 3		
9. Fibrillation auriculaire rapide ou paroxystique non contrôlée, angor non contrôlé ou instable, infarctus du myocarde récent (dans les 6 derniers mois) ou syndrome coronarien aigu ou toute autre maladie cardiaque cliniquement significative > Classe II de la NYHA (New York Heart Association)		
10. Patients qui ont présenté une transformation en myélofibrose		

11. Traitement antérieur par ruxolitinib		
12. Numération plaquettaire antérieure (au cours des 12 derniers mois) ou actuelle <100 G/L ou numération des neutrophiles < 1 G/L non liées au traitement		
13. Fonction hépatique inadéquate, définie par un taux d'ALAT/ASAT > 2,0 x ULN.		
14. Fonction rénale inadéquate, définie par un DFGe < 30 ml/min.		
15. Patients souffrant d'allergies ou d'hypersensibilités au lactose, ou de problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou de malabsorption du glucose et du galactose.		
16. Maladie neuropsychiatrique non contrôlée		
17. Cancer cutané non contrôlé		
18. Incapacité à donner un consentement éclairé		
19. Aucune affiliation avec le système de santé français		
20. Personnes majeures faisant l'objet d'une mesure de protection légale (tutelle, curatelle et sauvegarde de justice)		
21. Personnes faisant l'objet de soins psychiatriques qui empêcherait la compréhension du consentement éclairé ainsi que le traitement et le suivi optimal.		
22. Patients privés de liberté par une décision judiciaire ou administrative		

**Randomized, open-label, multicenter phase 3
study to assess the efficacy and safety of
GIVinostat versus hydroxyurea in JAK2^{V617F} -
positive high-risk Polycythemia Vera patients:
the GIV-IN PV trial**

Investigateur principal : Jean-Jacques KILADJIAN

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT06093672>

Population cible :

Patients atteints de Polycythemia Vera (PV) JAK2^{V617F}-positif à haut risque (HR).

Traitement à l'étude :

- Givinostat
- Hydroxyurée

Schéma de traitement et rythme des visites :

L'étude comporte 4 phases :

- Phase de sélection : effectuée au cours d'une ou plusieurs visites au centre de l'étude pour déterminer si le patient est éligible à l'étude et pour réaliser les évaluations de référence.
- Phase de randomisation : avant l'administration de la dose, tous les patients qui remplissent l'ensemble des critères d'inclusion et qui ne répondent à aucun critère d'exclusion seront répartis de manière aléatoire via le système automatique IRT dans l'un des bras de traitement (c'est-à-dire givinostat ou HU).
- Phase de traitement jusqu'à la Semaine 48. Cette phase se compose de 2 parties :
 - Partie 1 : jusqu'à la Semaine 24, les patients seront répartis de manière aléatoire et traités par givinostat ou HU. L'objectif de la Partie 1 est de titrer correctement le médicament à l'étude : la dose sera optimisée en fonction des critères d'inefficacité et d'innocuité décrits dans le protocole.
 - Partie 2 : de la Semaine 25 à la Semaine 48, les patients continueront de recevoir le traitement attribué dans la Partie 1 (soit givinostat, soit HU).

L'objectif de la Partie 2 est d'évaluer l'efficacité.

À la suite de la visite de la Semaine 48, les patients éligibles pourront poursuivre le traitement par givinostat dans le cadre d'une étude à long terme portant sur l'innocuité.

- Calendriers de fin de l'étude et phase de suivi : une visite de suivi sera effectuée 4 semaines après la dernière administration du médicament (pour les patients qui se retirent prématurément de l'étude) ou à la Semaine 52 (c'est-à-dire 4 semaines après la Semaine 48) pour les patients qui terminent l'étude et qui ne continuent pas dans l'étude à long terme portant sur l'innocuité.

Critères d'inclusion	O	N
1. Les patients doivent être en mesure de fournir un consentement éclairé et être disposés à signer un FCE.		
2. Les patients doivent être âgés de 18 ans ou plus.		
3. Les patients doivent avoir reçu un diagnostic de PV selon les critères de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de 2016 dans les 3 ans précédant la randomisation.		
4. Les patients doivent être atteints d'une maladie présentant une mutation JAK2V617F.		
5. Les patients atteints de PV doivent répondre à la définition de haut risque de thrombose (c'est-à-dire HR) lors de la sélection, comme suit : <ul style="list-style-type: none"> – Âge ≥ 60 ans, et/ou – Thrombose antérieure. 		

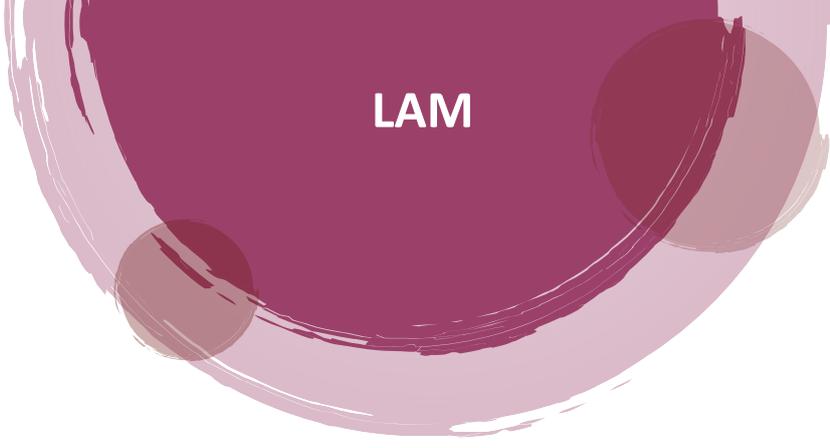
<p>6. Les patients doivent avoir besoin d'un traitement au moment de la sélection, ce qui se définit par la présence d'au moins l'un des éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - HCT \geq 45 % ou HCT < 45 % avec au moins 1 phlébotomie réalisée dans les 3 mois précédant la sélection, ou - NGB > $10 \times 10^9/l$, ou - Numération plaquettaire > $400 \times 10^9/l$. <p>De plus, les patients prétraités par HU ne doivent pas présenter d'antécédents documentés de résistance ou d'intolérance à l'HU (voir le critère d'exclusion 1).</p>		
<p>7. Les patients doivent avoir une HCT normalisée (c.-à-d. une HCT < 45 %) lors de la randomisation.</p>		
<p>8. Les patients doivent afficher un indice de performance ECOG \leq 2 lors de la sélection.</p>		
<p>9. Les patients doivent présenter un taux de blastes dans le sang périphérique de 0 % lors de la sélection.</p>		
<p>10. Les patientes de sexe féminin doivent être soit ménopausées, soit stérilisées ou, si elles sont en âge de procréer et sexuellement actives, elles doivent utiliser une méthode de contraception hautement efficace (c'est-à-dire avec un taux d'échec < 1 % lors d'une utilisation régulière et correcte) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - contraception hormonale à progestatif seul associée à l'inhibition de l'ovulation, par voie orale, injectable ou implantable ; - dispositif intra-utérin ; - système intra-utérin à libération d'hormones ; - occlusion bilatérale des trompes ; - partenaire vasectomisé/stérilisé ; - abstinence sexuelle. <p>D'après les critères d'admissibilité médicale pour l'utilisation de contraceptifs de l'OMS, en raison du risque accru d'événements thrombotiques chez les patients atteints de PV, les contraceptifs à progestatif seul et le lévonorgestrel sont les méthodes préférées.</p>		
<p>11. Les patientes en âge de procréer doivent accepter d'utiliser une méthode de contraception hautement efficace pendant l'étude et pendant au moins 6 mois après l'administration de la dernière dose du traitement à l'étude si elles ont reçu de l'hydroxyurée. Pour les patientes recevant le givinostat, il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode de contraception hautement efficace après l'administration de la dernière dose du traitement à l'étude.</p>		
<p>12. Les patients de sexe masculin doivent utiliser des préservatifs et s'assurer qu'eux-mêmes ou leur(s) partenaire(s) de sexe féminin utilisent une méthode de contraception hautement efficace telle que décrite ci-dessus pendant l'étude et</p>		

pendant au moins 1 an après l'administration de la dernière dose du traitement à l'étude s'ils ont reçu de l'hydroxyurée. Pour les patients recevant le givinostat, il n'est pas nécessaire qu'ils utilisent ou qu'ils s'assurent que leur(s) partenaire(s) de sexe féminin utilise(nt) une méthode de contraception hautement efficace après l'administration de la dernière dose du traitement à l'étude.		
13. Les patients de sexe masculin doivent être disposés à s'abstenir de donner leur sperme pendant l'étude et pendant au moins 1 an après l'administration de la dernière dose du médicament à l'étude s'ils ont reçu de l'hydroxyurée. Les patients recevant le givinostat ne sont pas tenus de s'abstenir de donner leur sperme après l'administration de la dernière dose du traitement à l'étude.		
14. Les patients doivent être disposés à respecter les exigences de l'étude et en mesure de le faire.		

Critères de non-inclusion	O	N
1. Patients prétraités par HU présentant des antécédents documentés de résistance ou d'intolérance à l'HU définis par les critères d'origine de l'ELN comme : – Le besoin de recourir à la phlébotomie pour maintenir un taux d'HCT < 45 % après 3 mois d'au moins 2 g/jour d'HU OU – Une myéloprolifération non contrôlée, définie par une numération plaquettaire > 400 × 10 ⁹ /l et une NGB > 10 × 10 ⁹ /l après 3 mois à raison d'au moins 2 g/jour d'HU OU – L'échec à réduire la splénomégalie massive (définie comme un organe s'étendant sur > 10 cm à partir du rebord costal) de plus de 50 %, tel que mesuré par la palpation après 3 mois à raison d'au moins 2 g/jour d'HU OU – Une NAN < 1 × 10 ⁹ /l ou un taux d'Hb < 100 g/l ou une numération plaquettaire < 100 × 10 ⁹ /l à la plus faible dose d'HU nécessaire pour obtenir une RC ou une RP, selon les critères de réponse de l'ELN OU – La présence d'ulcères à la jambe ou d'autres effets toxiques non hématologiques inacceptables liés à l'HU, par exemple des manifestations muco-cutanées, des symptômes gastro-intestinaux (GI), une pneumopathie ou de la fièvre, quelle que soit la dose d'HU		
2. Patients présentant une infection bactérienne, fongique, parasitaire ou virale cliniquement significative et nécessitant un traitement.		
3. Patients dont le test de dépistage de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B, des anticorps du virus de l'hépatite C (anti-HCV) ou des anticorps du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) s'est révélé positif lors de la sélection.		
4. Patients ayant été diagnostiqués avec des syndromes d'immunodéficience primaire, par exemple l'agammaglobulinémie liée à l'X et le déficit immunitaire variable commun.		

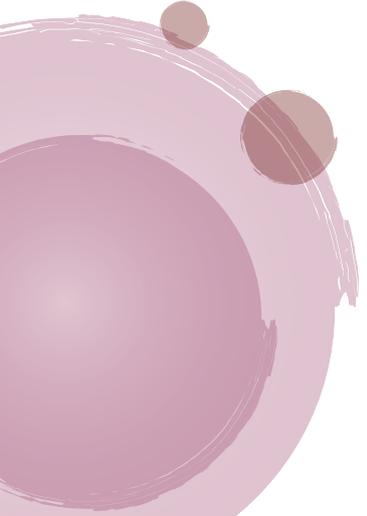
5. Patients présentant une valeur de QTcF > 450 ms pour les hommes et > 460 ms pour les femmes lors de la visite de sélection (moyenne de 3 enregistrements consécutifs à intervalles de 5 minutes lorsque le premier ECG révèle un intervalle QTcF prolongé) ; antécédents congénitaux ou acquis d'allongement de l'intervalle QTc ou d'arythmies ventriculaires, lors de la visite de sélection.		
6. Patients présentant une maladie cardiovasculaire cliniquement significative, notamment une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive de grade III ou supérieur selon la New York Heart Association, des torsades de pointes (TdP) et une hypokaliémie lors de la sélection.		
7. Patients ayant présenté un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral ou une angine de poitrine instable dans les 6 mois précédant la sélection.		
8. Antécédents médicaux de thrombose splanchnique et/ou de thrombose des sinus veineux cérébraux et/ou de splénectomie.		
9. Patients dont la fonction hépatique ou rénale est insuffisante au moment de la sélection, comme en témoigne l'un des éléments suivants : <ul style="list-style-type: none"> – Une encéphalopathie de grade 2 ou plus selon le système Child-Pugh – Une maladie hépatocellulaire connue, notamment une infection active par le virus de l'hépatite B ou le VHC, une cirrhose ou une autre maladie hépatocellulaire – Un taux de bilirubine sérique totale > 1,5 × LSN, sauf en cas de maladie de Gilbert documentée ou de profil compatible avec la maladie de Gilbert (le test peut être renouvelé une fois) – Un taux d'aspartate aminotransférase/d'alanine aminotransférase sérique > 3 × LSN (le test peut être renouvelé une fois) – Un taux de créatinine sérique > 2 × LSN (le test peut être renouvelé une fois) – Un taux de cystatine C sérique > 2 × LSN lors de 2 évaluations consécutives (c'est-à-dire que si la valeur de la cystatine C sérique est > 2 × LSN, le test sera renouvelé une fois, et si la valeur est à nouveau > 2 × LSN, cela devient un critère d'exclusion) 		
10. Numération plaquettaire ≤ 150 × 10 ⁹ /l lors de la sélection (le test peut être renouvelé une fois).		
11. NAN < 1,2 × 10 ⁹ /l lors de la sélection (le test peut être renouvelé une fois).		
12. Hypertriglycémie non contrôlée lors de la sélection, c'est-à-dire triglycérides > 1,5 × LSN (le test peut être renouvelé une fois).		
13. Présence d'une autre maladie cliniquement significative qui, selon le jugement de l'investigateur, pourrait nuire à la sécurité du patient, rendant le traitement ou le suivi irréalisable, ou pourrait nuire à l'évaluation des résultats de l'étude.		
14. Antécédents de transplantation d'un organe majeur.		
15. Patients présentant une maladie GI documentée pouvant altérer de manière significative l'absorption de médicaments par voie orale.		

16. Patients présentant une tumeur maligne active au cours des 5 années précédant la sélection, à l'exception d'une néoplasie intra-épithéliale, d'un carcinome basocellulaire de la peau, d'un carcinome épidermoïde de la peau, d'un carcinome in situ du col de l'utérus ou d'un cancer de la prostate à un stade précoce, traités et considérés comme étant guéris.		
17. Traitement antérieur avec un inhibiteur de JAK2 ou de HDAC ou traitement par phosphore 32 (isotope radioactif).		
18. Patients recevant un traitement par interféron ou pipobroman dans les 5 semaines précédant la sélection.		
19. Patients recevant de l'anagrélide dans les 7 jours précédant la sélection.		
20. Patients recevant du busulfan ou du chlorambucil dans les 2 semaines précédant la sélection.		
21. Patients traités de façon concomitante avec un agent expérimental ou ayant déjà participé à un essai clinique interventionnel dans les 30 jours précédant la sélection ou dans les 5 demi-vies du produit expérimental, la durée la plus longue prévalant.		
22. Patients présentant une hypersensibilité connue aux composants des médicaments à l'étude.		
23. Femmes enceintes ou allaitantes, sachant que la grossesse est définie comme l'état d'une femme après la conception, confirmé par un test sérique positif effectué en laboratoire sur la gonadotrophine chorionique humaine (c'est-à-dire > 5 mUI/ml) et jusqu'à la fin de la gestation.		



LAM

ESSAIS CLINIQUES LAM

- LAM en rechute ou réfractaire présentant un réarrangement du gène KMT2A – **KO-MEN-001**
 - LAM en rechute/réfractaire ou syndromes myélodysplasiques à risque élevé/très élevé, non éligible à une thérapie ciblée intensive ou de nouvelle génération – **ODYSSEY**
 - LAM récidivante ou réfractaire, porteurs d'altérations du gène KMT2A, NPM1, NUP98, ou NUP214. **75276617ALE1001**
 - LAM récidivante ou réfractaire ou de SMD de haut risque **REM-422-102 / SGR-2921-101**
- 

**Etude de phase I chez l'homme
portant sur l'inhibiteur de Menin-
MLL(KMT2A) KO-539 chez des
patients atteints de leucémie
myéloïde aiguë récidivante ou
réfractaire**

Investigateur principal : Lionel ADES

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04067336>

Population cible : LAM récidivante ou réfractaire présentant un réarrangement du gène KMT2A

Traitement à l'étude : KO-539 - inhibiteur de menin-MLL (KMT2A)

Période de l'étude : Les 3 sous-études devraient nécessiter environ 2 ans chacune pour atteindre tous leurs objectifs.

Schéma de traitement : prise orale de KO-539 une fois/jour, dose de départ est de 50mg/jour

Rythme des visites : 1 cycle = 28 jours

- Première cure : J1, J4, J8, J10, J15
 - o 1 nuit d'hospitalisation obligatoire à J1C1
- Puis chaque J1 des cures suivantes

Table 30 Ziftomenib in ALL Sub-study: Schedule of Assessments

Protocol Activity	Screen D-28	Cycle 1						Cycle 2+ ¹		EOT Visit +5d ²	Safety Follow-up (28 Days After Last Dose)	Monthly Follow-up (for At Least 12 Months) ³
		D1	D4 ±1d	D8 ±1d	D10 ±1d	D15 ±3d	D28 ±5d	D1 ±5d ¹	D28 ±5d			
										EOT Visit +28 Days (±5d)		

Critères d'inclusion	O	N
1.R/R ALL that has a documented KMT2A-r (excluding PTD) and defined as those who have failed or are not appropriate for any approved SOC therapies, or HSCT with reappearance of ≥5% blasts in the BM.		
2. Âge ≥ 18 ans.		
3. Le patient doit avoir lu, compris, et fourni un consentement éclairé écrit et, le cas échéant, une autorisation de la loi sur la responsabilité et la portabilité des assurances santé (Health Insurance Portability and Accountability Act, HIPAA) après que la nature de l'étude lui ait été entièrement expliquée, et accepter de se conformer à l'ensemble des exigences et des procédures de l'étude, y compris une série de prélèvements d'échantillons de moelle osseuse et de sang périphérique.		
4. Indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≤ 2, et espérance de vie d'au moins 2 mois.		
5. Fonction d'organes adéquate :		

<p>a) clairance de la créatinine ≥ 50 ml/min en utilisant la formule de Cockcroft-Gault ; b) bilirubine sérique $\leq 1,5 \times$ limite supérieure de la normale (sauf en cas de syndrome de Gilbert connu ou secondaire à une maladie leucémique) ; c) aspartate aminotransférase et alanine aminotransférase $\leq 2,0 \times$ limite supérieure de la normale.</p>		
<p>6. Nombre de globules blancs périphériques $\leq 30\ 000/\mu\text{l}$. Les patients sont autorisés à recevoir de l'hydroxyurée afin de contrôler et maintenir le nombre de globules blancs avant l'inclusion</p>		
<p>7. Les femmes aptes à procréer doivent être disposées à utiliser une méthode de contraception hautement efficace ainsi qu'une méthode barrière (p. ex. un préservatif) pendant toute la durée de l'étude et pendant au moins 187 jours après la dernière dose du traitement à l'étude (consulter la Section 9.3.1.3 et l'Annexe 2). REMARQUE : une femme est considérée comme non apte à procréer si elle satisfait à l'un des critères suivants : a) est ménopausée avec au moins 12 mois d'aménorrhée spontanée ; b) a fait l'objet d'une ovariectomie bilatérale ; c) a fait l'objet d'une salpingectomie bilatérale ; d) a fait l'objet d'une hystérectomie.</p>		
<p>8. Les hommes ayant des partenaires féminines aptes à procréer doivent accepter d'utiliser une méthode de contraception hautement efficace pendant toute la durée de l'étude et pendant au moins 97 jours après la dernière dose du traitement à l'étude (consulter la Section 9.3.1.3 et l'Annexe 2).</p>		

Critères d'exclusion	O	N
<p>1. Diagnostic de leucémie aiguë promyélocytaire ou de leucémie myéloïde chronique en phase de crise blastique.</p>		
<p>2. Perfusion de lymphocytes d'un donneur < 30 jours avant l'entrée dans l'étude.</p>		
<p>3. Leucémie du système nerveux central (SNC) cliniquement active. Un patient est considéré éligible si la leucémie du SNC est contrôlée et si le patient reçoit une thérapie par voie intrathécale à l'entrée dans l'étude. Les patients doivent continuer à recevoir une thérapie par voie intrathécale (ou radiothérapie crânienne) comme indiqué sur le plan clinique.</p>		
<p>4. A subi une GCSH et n'ayant pas présenté un rétablissement hématologique adéquat (le rétablissement hématologique adéquat est défini comme un nombre absolu de neutrophiles [NAN] périphériques $\geq 1 \times 10^9/\text{l}$ et un taux de plaquettes d'au moins $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$ [mais de préférence $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$] et des signes de MO cellulaire).</p>		
<p>5. Les patients sous traitement immunosuppresseur après la GCSH doivent avoir terminé tout traitement immunosuppresseur dans les 2 semaines qui précèdent le Jour 1 du Cycle 1. L'utilisation de corticoïdes topiques pour une réaction du greffon contre l'hôte (graft-versus-host disease, GVHD) cutanée est autorisée et des doses de corticoïdes stables inférieures ou égales à 20 mg de prednisone une fois par jour sont</p>		

autorisées avec l'approbation du moniteur médical de Kura.		
6. GVHD active de grade ≥ 2 , GVHD chronique limitée modérée ou sévère ou GVHD chronique étendue quelle qu'en soit la gravité (Annexe 4).		
7. Traitement antérieur par inhibiteur de la ménine.		
8. A reçu une chimiothérapie, une immunothérapie, une radiothérapie (sauf si elle a été administrée pour la prise en charge de la leucémie du SNC) ou toute thérapie accessoire considérée comme expérimentale (c'est-à-dire utilisée pour une ou des indications non approuvées et dans le contexte d'une étude de recherche) ≤ 14 jours avant la première dose du ziftoménib ou dans les 5 demi-vies du médicament précédant la première dose du médicament à l'étude, la durée la plus courte étant retenue, afin de s'assurer que le temps passé par le patient sans traitement nécessaire contre la LAM est limité de manière appropriée.		
9. Non-rétablissement de toutes les toxicités aiguës à un grade < 2 (selon les critères de terminologie communs pour les événements indésirables (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) de l'institut national du cancer (National Cancer Institute, NCI) v5.0) ou qui ne sont pas considérés comme étant revenus au niveau initial stable.		
10. Nécessité d'un traitement par des médicaments concomitants qui sont de puissants inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4, à l'exception des antibiotiques, antifongiques et antiviraux qui sont utilisés comme SOC ou pour prévenir ou traiter des infections. Les autres médicaments similaires considérés comme absolument essentiels par l'investigateur pour les soins du patient doivent être discutés au cas par cas avec le moniteur médical de Kura.		
11. Infections connues qui présentent une charge virale détectable pour le virus de l'immunodéficience humaine ou le virus de l'hépatite C ou une preuve de présence d'antigène de surface de l'hépatite B, tous ces tests indiquant la présence d'une infection active. Les patients atteints d'une maladie bien gérée ne seront pas exclus de la sélection.		
12. Affection préexistante le prédisposant à une infection grave ou mettant en jeu le pronostic vital (p. ex., mucoviscidose, déficit immunitaire congénital ou acquis, affection hémorragique ou cytopénies non liées à la LAM).		
13. Présence d'une infection fongique, bactérienne, virale chronique ou aiguë, active, non contrôlée, ou d'une autre infection		
14. Maladie cardiovasculaire significative, comprenant l'angor instable, l'hypertension ou des arythmies non contrôlées, des antécédents d'accident vasculaire cérébral, dont accident ischémique transitoire au cours des 6 derniers mois, insuffisance cardiaque congestive (classe III ou IV selon la classification NHYA) liée à une maladie cardiaque		

primitive, maladie cardiaque ischémique ou valvulaire grave, ou infarctus du myocarde dans les 6 mois précédant la première dose du traitement à l'étude.		
15. Intervalle QT corrigé par la formule de Fredericia > 480 ms lors d'un électrocardiogramme en trois exemplaires effectués à 5 minutes d'intervalle. Veuillez-vous reporter à la page Internet de Credible Meds pour obtenir une liste des médicaments qui allongent l'intervalle QT et/ou augmentent le risque de torsades de pointes, https://crediblemeds.org/druglist .		
16. Intervention chirurgicale majeure dans les 4 semaines précédant la première dose du traitement à l'étude. Toute intervention chirurgicale nécessitant une anesthésie locale/péridurale doit être terminée depuis au moins 72 heures avant l'administration du médicament à l'étude et les patients doivent être rétablis.		
17. Affection médicale sous-jacente qui, de l'opinion de l'investigateur principal, rendra l'administration du traitement à l'étude dangereuse ou confondra l'interprétation de la détermination de la toxicité ou des événements indésirables (EI).		
18. Femmes enceintes ou qui allaitent. Toutes les patientes aptes à procréer doivent obtenir un résultat négatif au test de grossesse avant de commencer le traitement.		
19. Abus de drogue, de médicament ou d'alcool, ou dépendance connu(e).		
20. Moderate (Child-Pugh class B) or severe (Child-Pugh class C) hepatic impairment.		

Première étude d'administration à l'homme, en ouvert, avec escalade de dose, visant à évaluer la sécurité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de l'ABD-3001 en monothérapie chez les patients atteints de leucémie aiguë myéloïde en rechute/réfractaire ou de syndromes myélodysplasiques à risque élevé/très élevé, non éligibles à une thérapie ciblée intensive ou de nouvelle génération

Investigateur principal : Lina BENAJIBA

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05601726>

Population cible :

Patients atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) en rechute/réfractaire ou de syndromes myélodysplasiques à risque élevé/très élevé.

Traitement à l'étude :

ABD-3001, candidat médicament qui a été spécifiquement créé pour cibler une famille de protéines, appelée Aldéhyde déshydrogénases de classe I (ALDH1).

Schéma de traitement et rythme des visites :

Les schémas suivants ont été choisis pour la partie MAD :

270 mg/m² QW (une fois par semaine) pendant 3 cycles de 28 jours

270 mg/m² BIW (deux fois par semaine) pendant 3 cycles de 28 jours

405 mg/m² BIW (deux fois par semaine) pendant 3 cycles de 28 jours

Durée du traitement :

Pour un patient donné, l'étude est destinée à durer jusqu'à neuf mois (pour la partie MAD).

Au total, l'étude devrait durer 36 mois en incluant une période de recrutement de 12 mois.

Critères d'inclusion	O	N
1. Capacité à donner un consentement éclairé écrit, qui devra être fourni avant toute procédure liée à l'étude		
2. Patients âgés de 18 ans ou plus		
3. Patients atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) en rechute/réfractaire après l'échec d'au moins un schéma thérapeutique et d'un traitement de rattrapage ou qui ne sont pas éligibles à des schémas thérapeutiques de rattrapage, y compris à une thérapie ciblée : <ul style="list-style-type: none"> - Les lignes de traitement comprennent l'induction initiale (jusqu'à 2 cycles) avec une dose élevée d'Ara-C (HDAC), le cas échéant, et les schémas de rattrapage ultérieurs - Le diagnostic primaire de LAM est basé sur la classification de l'OMS de 2016 avec un taux de blastes dans la moelle osseuse (MO) ou dans le sang périphérique (SP) ≥ 20 % - Les définitions de la LAM en rechute/réfractaire et de - l'inéligibilité au traitement de rattrapage sont basées sur Döhner et al., 2017 		
4. Patients atteints d'un syndrome myélodysplasique (SMD) en rechute/réfractaire inéligibles à un traitement de rattrapage, ayant reçu un diagnostic de risque élevé ou très élevé selon la classification pronostique du système international révisé d'évaluation du pronostic (International Prognostic		

<p>Scoring System Revised, IPSS-R) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients atteints d'un SMD en rechute/réfractaire et n'ayant pas obtenu une réponse complète (RC) ou une réponse partielle (RP), ou toute amélioration hématologique (AH) selon les critères de l'IWG de 2006 après un traitement standard par agents hypométhylants (par ex. azacytidine, decitabine), ou ayant rechuté après une réponse complète (RC), une réponse partielle (RP) ou une amélioration hématologique (AH) quelle qu'en soit la durée 		
<p>5. Patients non éligibles à la transplantation de cellules souches allogéniques selon Elsayw et Sorror 2016 (voir Annexe XVII.6 du protocole)</p>		
<p>6. Numération des globules blancs (GB) $\leq 50 \times 10^9/L$ 48 h avant la Visite 1 (Jour 1, début du traitement à l'étude)</p>		
<p>7. Patient présentant une fonction rénale adéquate : créatinine sérique $\leq 2,0$ mg/dL et clairance de la créatinine ≥ 30 mL/min estimée selon l'équation de Cockcroft-Gault</p>		
<p>8. Patient présentant une bilirubine totale $\leq 1,5$ x limite supérieure de la normale (LSN), une albumine $\geq 2,5$ g/dL, une aspartate aminotransférase (ASAT) et une alanine aminotransférase (ALAT) $\leq 2,5$ x LSN</p>		
<p>9. Score ECOG de 0 à 2 à la Visite 1 (Jour 1, début du traitement à l'étude)</p>		
<p>10. Test de grossesse sanguin ou urinaire négatif (pour les femmes en âge procréer) au Jour 1 avant l'administration (si le test de grossesse effectué pendant la sélection date de > 7 jours, un nouveau test de grossesse doit être réalisé)</p>		
<p>11. Les patientes en âge de procréer et les patients doivent consentir à utiliser une méthode de contraception adéquate et hautement efficace (selon les recommandations CTFG, voir Annexe 17.5 du protocole) pendant l'étude et six mois après la dernière administration du traitement à l'étude pour les femmes et trois mois après la dernière administration du traitement à l'étude pour les hommes.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Remarque : Selon la définition du CTFG (voir Annexe 17.5 du protocole), une femme est considérée comme étant en âge de procréer (WOCBP), c'est-à-dire fertile, après l'apparition des premières règles (ménarche) et jusqu'à ce qu'elle devienne post-ménopausée, à moins qu'elle ne soit définitivement stérile. Les méthodes de contraception définitives comprennent l'hystérectomie, la salpingectomie bilatérale et l'ovariectomie bilatérale. L'état post-ménopausique est défini comme l'absence de menstruations pendant 12 mois sans autre cause médicale. Un taux élevé d'hormone folliculo-stimulante (FSH) compris dans les valeurs post-ménopausique peut être utilisé pour confirmer un état post-ménopausique chez les femmes n'utilisant pas de contraception 		

hormonale ou de traitement hormonal de substitution. Cependant, en l'absence de 12 mois d'aménorrhée, une mesure de FSH seule est insuffisante. Pour les besoins de cette étude, un homme est considéré comme fertile après la puberté, sauf s'il est définitivement stérile suite à une orchidectomie bilatérale.		
12. Affilié(e) au régime général de la Sécurité sociale ou couvert(e) par un régime d'assurance maladie similaire.		

Critères de non-inclusion	O	N
1. Patients atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) avec anomalies des caryotypes Inv(16) MYH11-CBF ou t(8;21) AML-ETO RUNX1-RUNX1 ou (PML/RARA) et éligibles à des thérapies ciblées		
2. Participants présentant des symptômes cliniques évocateurs d'une atteinte leucémique active au niveau du système nerveux central (SNC) ou d'une leucémie connue du SNC		
3. Traitement immunosuppresseur en cours		
4. Greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) réalisée dans les 3 mois précédant la Visite 1 de l'étude (Jour 1, début du traitement à l'étude)		
5. Infection active non contrôlée nécessitant des antibiotiques par voie intraveineuse pendant l'administration d'ABD-3001		
6. Maladies mettant en jeu le pronostic vital différentes de celle étudiée, affections médicales non contrôlées ou dysfonctionnement du système organique qui, de l'avis de l'investigateur, pourraient compromettre la sécurité du patient ou interférer avec sa capacité à se conformer aux activités de l'étude (<i>par ex.</i> hyperleucocytose, détresse respiratoire)		
7. Traitement anti-tumoral dans les 14 jours précédant la Visite 1 de l'étude (Jour 1, début du traitement de l'étude) et pendant la période de traitement <ul style="list-style-type: none"> - Remarque : l'hydroxyurée et la cytarabine sous-cutanée à faible dose (Low Dose of Ara-C subcutaneous, LoDAC) ne seront pas autorisées pendant la période de traitement, et une période sans traitement par LoDAC ou hydroxyurée de 48 heures doit être respectée avant la Visite 1 de l'étude (Jour 1, début du traitement de l'étude) 		
8. Participation antérieure à une étude clinique expérimentale interventionnelle (médicament ou dispositif médical) dans les 21 jours précédant la Visite 1 de l'étude (Jour 1, début du traitement de l'étude) <ul style="list-style-type: none"> - Remarque : les patients sont autorisés à avoir participé, ou à participer actuellement, à une étude non interventionnelle 		

<p>9. Radiothérapie dans les 28 jours précédant la Visite 1 de l'étude (Jour 1, début du traitement de l'étude) ou prévue au cours de la conduite de l'étude</p>		
<p>10. Séropositivité au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou infection active par le virus de l'hépatite C (VHC), le virus de l'hépatite B (VHB), le SARS-CoV-2 (Covid-19), la syphilis, le cytomégalovirus (CMV), le virus Epstein-Barr (EBV) ou le virus T-lymphotrope humain (Human T-Lymphotropic Virus 1, HTLV1)</p>		
<p>11. Antécédents d'autre tumeur maligne au cours des 12 derniers mois précédant la Visite 1 de l'étude (Jour 1, début du traitement de l'étude), à l'exception d'un cancer de la peau basocellulaire ou épidermoïde ou d'un carcinome <i>in situ</i> du col de l'utérus ou du sein</p>		
<p>12. Autre tumeur solide active</p>		
<p>13. Patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive de classe III ou IV selon la New York Heart Association (NYHA) ou présentant une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) < 50 % confirmée par échocardiographie (ECHO) ou ventriculographie isotopique (MUGA) dans les 28 jours précédant la Visite 1 de l'étude (Jour 1, début du traitement de l'étude)</p>		
<p>14. Patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde au cours des 3 derniers mois précédant la Visite 1 de l'étude (Jour 1, début du traitement de l'étude)</p>		
<p>15. Patients présentant un intervalle QT corrigé de la fréquence cardiaque (QTc) ≥ 450 ms ou d'autres facteurs qui augmentent le risque d'allongement de l'intervalle QT ou d'événements arythmiques Patients prenant des médicaments largement connus pour allonger l'intervalle QT sauf si ces médicaments peuvent être changés au moins 5 demi-vies avant l'administration du médicament à l'étude ou si ces médicaments peuvent être correctement surveillés pendant l'essai (si des médicaments équivalents ne sont pas disponibles, l'intervalle QT corrigé devra être surveillé de près)</p>		
<p>16. Intervention chirurgicale majeure dans les 4 semaines précédant la Visite 1 de l'étude (Jour 1, début du traitement à l'étude)</p>		
<p>17. Toute affection jugée par l'investigateur comme susceptible d'interférer avec la capacité du patient à participer à l'essai clinique</p>		
<p>18. Patients privés de liberté par décision judiciaire ou administrative, patients en soins psychiatriques, patients admis dans un établissement de santé ou social et adultes soumis à une mesure de protection légale ou incapables d'exprimer leur consentement conformément aux articles L. 1121-6 et L. 1121-8 du Code de la Santé Publique.</p>		
<p>19. Patient qui était inclus dans la partie SAD et qui a présenté une DLT.</p>		

75276617ALE1001

**Étude de première administration à l'homme de
l'inhibiteur de Menin-KMT2A (MLL1) JNJ-75276617
chez des patients atteints de leucémie aiguë**

Investigateur principal : Dr BENAJIBA Lina

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04811560>

Population cible :

L'étude recrutera des patients adolescents et adultes ayant reçu un diagnostic de leucémie aiguë récidivante ou réfractaire, porteurs d'altérations du gène KMT2A, NPM1, NUP98, ou NUP214.

Traitement à l'étude :

Le JNJ-75276617 est un inhibiteur des interactions protéine-protéine, biodisponible par voie orale, puissant et sélectif de la liaison entre l'histone-lysine N-méthyltransférase 2A ([KMT2A], également appelée leucémie mixte de lignée 1 [MLL1] ; de type sauvage et fusion), et les protéines Menin. Il a une activité dans des lignées cellulaires leucémiques et dans des échantillons de patients atteints de leucémie primaire, qui présentent soit des altérations de KMT2A, notamment des réarrangements de gènes (KMT2A-r), des duplications et une amplification, soit des altérations du gène de la nucléophosmine 1 (NPM1). L'objectif principal de cette étude de première administration à l'homme est d'établir la dose de JNJ-75276617 recommandée pour la phase 2 (RP2D) présentant un profil de sécurité acceptable.

Le JNJ-75276617 sera administré par voie orale soit une fois par jour, approximativement à la même heure chaque jour, soit deux fois par jour, approximativement toutes les 12 heures, au cours de chaque cycle de 28 jours à une dose fixée par le promoteur, conformément à la stratégie d'escalade de dose (Partie 1) ou d'expansion (Partie 2).

Schéma de traitement et rythme des visites :**1.3. Calendrier des activités****Tableau 1 : Calendrier des activités pour les évaluations et procédures de l'étude**

Évaluations/ Procédures	Sélection	Phase de traitement (cycle de 28 jours)						FdT	Suivi post-traitement ^c
		Cycles 1/1a ^b et 2				Cycles 3+ ^d			
Jour de l'étude	≤ 28 jours avant le Jour 1	Jour 1	Jour 2	Jour 8	Jour 15	Jour 22	Jour 1	≤ 30 jours après la dernière dose	Toutes les 12 semaines
Visite sur centre	X	X	X	X	X	X	X	X	
Fenêtre de visite (jours)	--	C2 : ± 1 j	--	± 1 j	± 1 j	± 2 j	± 2 j	--	± 14 j

Durée du traitement :

Les patients continueront de recevoir le traitement à l'étude jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à ce qu'un autre critère d'arrêt défini dans le protocole soit rempli. La fin de l'étude est définie comme la dernière évaluation prévue de l'étude dans le tableau des activités du dernier patient à l'étude.

Critères d'inclusion	O	N
1. Criterion modified as per Amendment 3		
1.1 ≥12 years of age.		
Note: Adolescent participants (defined as ≥12 and <18 years of age) must have body weight of ≥40 kg.		

2. Relapsed or refractory acute leukemia and has exhausted, or is ineligible for, available therapeutic options.		
3. Criterion modified as per Amendment 3		
3.1 Acute leukemia harboring KMT2A (eg, gene rearrangement/translocation), NPM1 (eg, Exon 12 frameshift), or nucleoporin (NUP98 or NUP214; eg, gene rearrangement/translocation)alterations.		
4. Criterion modified as per Amendment 1		
4.1 Criterion modified as per Amendment 2		
4.2 Criterion modified as per Amendment 3		
4.3 Pretreatment clinical laboratory values meeting the following criteria: Hematology		
White blood cell (WBC)count $\leq 20 \times 10^9/L$ (hydroxyurea may be used to lower WBC count at screening and during study; cytoreductive therapy may be considered with sponsor approval; see Section 6.8.1)		
Chemistry		
Aspartate aminotransferase (AST)and		
alanine aminotransferase (ALT)		
$\leq 2.5 \times$ upper limit of normal (ULN)		
Total serum bilirubin $\leq 1.5 \times$ ULN (participants with elevated bilirubinemia, such as Gilbert's syndrome, may enroll if conjugated bilirubin is within clinically acceptable range)		
Renal function Estimated or measured glomerular filtration rate ≥ 50 mL/min/1.73m ² per four variable Modified Diet in Renal Disease (MDRD)equation (Levey 2006) (see Section 10.15)		
5. Criterion modified as per Amendment 1		
5.1 Criterion modified as per Amendment 3		
5.2 ECOG performance status grade of 0 or 1 (Oken 1982).		
Note: Adolescent participants only: Performance status ≥ 70 by Lansky scale (for participants <16 years of age) or ≥ 70 Karnofsky scale (for participants ≥ 16 years of age) (Section 10.17)		
6. Criterion modified as per Amendment 3		
6.1 A participant of childbearing potential must have a negative highly sensitive serum β -human chorionic gonadotropin at screening and within 48 hours prior to the first dose of study treatment.		

7. Criterion modified as per Amendment 3		
7.1 A participant of childbearing potential (as defined in Section 10.5) must agree to all the following during the study and for 6 months after the last dose of study treatment:		
Use a barrier method of contraception		
Use a highly effective preferably user-independent method of contraception (see Section 10.5 for acceptable methods of contraception)		
Not to donate eggs (ova, oocytes) or freeze for future use for the purposes of assisted reproduction		
Not plan to become pregnant		
Not to breast-feed		
8. Criterion modified as per Amendment 3		
8.1 A participant must agree to all the following during the study and for 90 days after the last dose of study treatment:		
Wear a condom when engaging in any activity that allows for passage of ejaculate to another person.		
Not to donate sperm or freeze for future use for the purpose of reproduction.		
In addition, the participant should be advised of the benefit for a female partner to use a highly effective method of contraception as condom may break or leak.		
9. Criterion modified as per Amendment 3		
9.1 Must sign an informed consent form (ICF) indicating participant (or theirLAR) understands the purpose of the study and procedures required for the study and is willing to participate in the study. Consent is to be obtained prior to the initiation of any study-related tests or procedures that are not part of standard of care for the participant's disease.		
Note: Adolescent participants must sign an assent as appropriate indicating that the participant understands the purpose of, and procedures required for, the study and is willing to participate in the study. Parent(s)(preferably both if available or as per local requirements) or their LAR must sign an ICF indicating that they understand the purpose of, and procedures required for, the study and is/are willing to allow the child to participate in the study. Assent is also required of children capable of understanding the nature of the study as described in Informed Consent and Assent Process in Appendix 9, Section 10.3: Regulatory, Ethical, and Study Oversight Considerations. (Section 10.3.3)		
10. Willing and able to adhere to the prohibitions and restrictions specified in this protocol.		

Critères de non-inclusion	O	N
1. Criterion modified per Amendment 3		
1.1 Acute promyelocytic leukemia, diagnosis of Down syndrome associated leukemia or juvenile myelomonocytic leukemia according to WHO 2016 criteria (Arber 2016).		
2. Criterion modified as per Amendment 2		
2.1 Active CNS disease		
3. Prior solid organ transplantation.		
4. Criterion modified as per Amendment 1		
4.1 Criterion modified as per Amendment 2		
4.2 Cardiovascular disease that is uncontrolled, increases the risk for torsades de pointes or that was diagnosed within 6 months prior to the first dose of study treatment including, but not limited to:		
a. Myocardial infarction		
b. Severe or unstable angina		
c. Clinically significant cardiac arrhythmias, including bradycardia (<50 beats per minute)		
d. Uncontrolled (persistent) hypertension: systolic blood pressure >180 mmHg; diastolic blood pressure >100 mmHg		
e. Acute neurologic events such as stroke, transient ischemic attack, intracranial or subarachnoid hemorrhage, and intracranial trauma		
f. Venous thromboembolic events (eg, pulmonary embolism) within 1 month prior to the first dose of study treatment (uncomplicated Grade ≤2 deep vein thrombosis is not considered exclusionary)		
g. Congestive heart failure (NYHA class III to IV) (AHA 1994)		
h. Pericarditis or clinically significant pericardial effusion		
i. Myocarditis		
j. Endocarditis		
k. Clinically significant hypokalemia, hypomagnesemia, hypocalcemia (corrected for hypoalbuminemia)		
5. Criterion modified as per Amendment 1		
5.1 QTc according to Fridericia's formula (QTcF) ≥450 milliseconds for males or ≥470 milliseconds for females. Participants with a family history of Long QT syndrome are excluded.		
NOTE: For participants with documented wide QRS interval (e.g., due to a bundle branch block), alternate methods of calculating a corrected QT interval may be appropriate for eligibility determination if recommended by a consulting cardiologist and approved by the Sponsor, provided there is no evidence or history of a repolarization abnormality.		

6. Criterion modified as per Amendment 1		
6.1 Any toxicity (except for alopecia, stable peripheral neuropathy, thrombocytopenia, neutropenia, anemia) from previous anticancer therapy that has not resolved to baseline or to Grade 1 or less.		
7. Pulmonary compromise that requires the need for supplemental oxygen use to maintain adequate oxygenation.		
8. Reported temperature >100.5°F/38°C within 48 hours prior to the first dose of study treatment.		
9. Known allergies, hypersensitivity, or intolerance to JNJ-75276617 or its excipients.		
10. Criterion modified as per Amendment 110.1 Exclusion criteria related to stem cell transplant:		
a. Willing and able to undergo allogeneic stem cell transplant (if clinically indicated).		
b. Received prior treatment with allogeneic bone marrow or stem cell transplant ≤3 months before the first dose of study treatment.		
c. Has evidence of graft versus host disease.		
d. Received donor lymphocyte infusion ≤1 month before the first dose of study treatment.		
e. Requires immunosuppressant therapy (exception: daily doses ≤10 mg prednisone or equivalent are allowed for adrenal replacement).		
Note: Participants must discontinue calcineurin inhibitors at least 4 weeks before the first dose of study treatment.		
11. Criterion modified as per Amendment 2		
11.1 Criterion modified as per Amendment 3		
11.2 Any prior treatment with a menin-KMT2A inhibitor. (Exception: participants with prior menin-KMT2A inhibitor exposure may be considered for enrollment with Sponsor approval)		
12. Criterion modified as per Amendment 3		
12.1 Prior cancer immunotherapy (ie, CAR-T, inotuzumab, gemtuzumab ozogamicin) within 4 weeks prior to enrollment or blinatumomab within 2 weeks prior to enrollment. Additional prior cancer therapies must not be given within 4 weeks prior to enrollment or 5 half-lives of the agent (whichever is shorter).		
13. Administration of: live-attenuated vaccine within 4 weeks before the first dose of study treatment or planned during the course of study treatment; or investigational vaccine within 2 weeks before the first dose of study treatment. (Note: completion of vaccination with a locally approved/authorized vaccine for COVID-19 within 2 weeks before the first dose of study treatment is permitted.)		
14. Received investigational intervention or used an invasive investigational medical device within 2 weeks before the planned first dose of study treatment or is currently enrolled in an investigational study.		
15. Major surgery (eg, requiring general anesthesia) within 2 weeks prior to first dose of study treatment or has not recovered from surgery. Must not have major surgery planned during the time the participant is receiving study treatment. Participants with recent or planned surgical procedures utilizing only local anesthesia may participate.		
16. Requires a prohibited medication that cannot be discontinued or substituted, or temporarily interrupted during the study (see Section 6.8.2).		

17. Known to be positive or tests positive at screening for human immunodeficiency virus (HIV), unless viral load is undetectable and CD4 count is above 200 on stable highly active antiretroviral therapy (see Section 6.8.2 for prohibited and restricted medications).		
18. Active or chronic hepatitis B or hepatitis C infection (as defined below) or clinically active infectious liver disease:		
a. Positive hepatitis B (hepatitis B virus [HBV]) surface antigen (HBsAg).		
NOTE: Subjects with a prior history of HBV demonstrated by positive hepatitis B core antibody are eligible if they have at screening 1) a negative HBsAg and 2) a HBV DNA (viral load) below the lower limit of quantification, per local testing. Subjects with a positive HBsAg due to recent vaccination are eligible if HBV DNA (viral load) is below the lower limit of quantification, per local testing.		
b. Positive hepatitis C antibody (anti-hepatitis C virus [HCV]).		
NOTE: Subjects with a prior history of HCV, who have completed antiviral treatment and have subsequently documented HCV RNA below the lower limit of quantification per local testing are eligible.		
19. Any serious underlying medical or psychiatric conditions, such as seizure disorder or psychiatric conditions (eg, alcohol or drug abuse), dementia, or altered mental status.		
20. Criterion modified as per Amendment 3		
20.1 Evidence within 7 days prior to the first dose of study treatment of any active or uncontrolled infection.		
21. Inability to take an orally administered drug, or medical disorder or prior surgical resection that may affect the absorption of the study treatment. Such conditions include, but are not limited to, malabsorption syndrome, symptomatic inflammatory bowel disease, partial or complete bowel obstruction, or resection of the stomach or small bowel. If any of these conditions exist, the investigator should discuss with the sponsor to determine participant eligibility.		
22. Any condition for which, in the opinion of the investigator, participation would not be in the best interest of the participant (eg, compromise the well-being) or that could prevent, limit or confound the protocol-specified assessments.		
23. Criterion added as per Amendment 3		
Active malignancies (defined as those progressing or requiring treatment change in the last 24 months) other than the disease being treated under study.		



REM-422-102

Étude de phase 1, multicentrique, ouverte du REM-422, un dégradeur d'ARNm MYB, chez des patients atteints de LAM récidivante ou réfractaire ou de SMD de haut risque

Investigateur principal : Dr ITZYKSON Raphaël

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT06297941?term=REM-422-102&rank=1>



<p>- SMD de haut risque et de très haut risque (THR) (risque plus élevé) selon l'International Prognostic Scoring System-Revised (IPSS-R) et/ou l'International Prognostic Scoring System-Molecular (IPSS-M). Remarque : veuillez consulter mds-risk-model.com pour le calculateur en ligne IPSS-M.</p> <p>i. Le SMD-HR ou le SMD-THR doit avoir échoué à un traitement d'au moins 2 cycles d'un HMA + venetoclax ou d'au moins 4 cycles d'un HMA ou d'un autre traitement standard disponible.</p> <p>Remarque : l'hydroxyurée n'est pas considérée comme un schéma thérapeutique antérieur. Remarque : les patients atteints de LAM ou de SMD de haut risque doivent être déclarés éligibles pour des essais de phase 1 lors d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP)</p>		
<p>4. Le statut de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) doit être de 0 ou 1.</p>		
<p>5. Patient acceptant des prélèvements en série de sang et de moelle osseuse</p>		
<p>6. Les participants doivent avoir terminé un traitement systémique non expérimental au moins 14 jours avant de commencer le traitement par REM-422. L'hydroxyurée est autorisée pour contrôler les blastes leucémiques périphériques avant le recrutement dans l'étude et jusqu'à 28 jours après le début du REM-422</p>		
<p>7. Les toxicités d'un traitement antérieur doivent être stables ou revenues à \leq Grade 1.</p> <p>Remarque : les affections chroniques stables et cliniquement non significatives (\leq Grade 2) dont la guérison n'est pas attendue sont des exceptions (par exemple, neuropathie, myalgie, alopecie, endocrinopathies liées à un traitement antérieur, etc), et les patients atteints de ces affections peuvent être inclus.</p>		
<p>8. Les participants doivent être capables d'avalier et de retenir des médicaments oraux.</p>		
<p>9. Saturation en oxygène > 92 % dans l'air ambiant ou jusqu'à 2 l/min d'oxygène supplémentaire par canule nasale avec dyspnée \leq Grade 1</p>		
<p>10. Les personnes en âge de procréer (POCBP) doivent avoir un résultat négatif au test sérique de la gonadotrophine chorionique humaine.</p>		
<p>11. Les POCBP doivent accepter d'utiliser des méthodes de contraception acceptables et efficaces, comme indiqué à l'Annexe 1 et ne pas donner d'ovules, de la sélection jusqu'à 7 mois après l'arrêt du REM-422. Les femmes qui ont subi</p>		

une stérilisation chirurgicale ou ablative ou qui sont ménopausées depuis ≥ 2 ans ne sont pas considérées comme étant en âge de procréer.		
12. Les hommes doivent accepter d'utiliser des méthodes de contraception acceptables et efficaces, comme indiqué à l'Annexe 1, et doivent accepter de ne pas donner de sperme dès le début du traitement par REM-422 jusqu'à 7 mois après l'arrêt du REM-422		
13. Paramètres de laboratoire adéquats, comme suit : <ul style="list-style-type: none"> • Concentration sérique d'alanine aminotransférase/aspartate aminotransférase (ALAT/ASAT) $\leq 2,5 \times$ la limite supérieure de la normale (LSN) ; $\leq 5,0 \times$ LSN pour les participants présentant des métastases hépatiques documentées. • Clairance de la créatinine calculée ≥ 60 ml/min selon la formule suivante : $DFGe \times$ surface corporelle [BSA]/1,73 m² (selon le calculateur de DFGe de la National Kidney Foundation [Annexe 8]). • Bilirubine totale $\leq 1,5 \times$ LSN ; les participants atteints du syndrome de Gilbert ou d'hyperbilirubinémie d'origine non hépatique (par exemple, hémolyse) peuvent être inclus si leur bilirubine totale est $\leq 3 \times$ LSN 		

Critères de non-inclusion	O	N
1. Leucémie active du système nerveux central (SNC) ou diagnostic confirmé de leucémie du SNC. Une évaluation du liquide céphalorachidien (LCR) lors de la sélection n'est requise que dans les cas où il existe une suspicion clinique d'implication d'une leucémie du SNC.		
2. Patient ayant eu une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) dans les 60 jours précédant la première dose du REM-422 ou recevant un traitement immunosuppresseur après une GCSH au moment de la sélection, ou présentant une GVHD nécessitant un traitement systémique (des stéroïdes topiques pour une GVHD cutanée en cours sont autorisés).		
3. Patient présentant des complications immédiates graves de la leucémie mettant en jeu le pronostic vital, telles qu'une hémorragie incontrôlée, une pneumonie avec hypoxie ou une septicémie, et/ou une coagulation intravasculaire disséminée.		
4. Hypersensibilité connue ou contre-indication à l'un des composants du REM-422 ou aux médicaments chimiquement liés au REM-422 ou à ses excipients.		
5. Infection active cliniquement significative. Remarque : les patients atteints d'infection urinaire simple ou de pharyngite bactérienne non compliquée répondant à un traitement actif peuvent être inclus. Remarque : les patients recevant des antibiotiques par voie intraveineuse (IV) ≤ 7 jours avant l'inclusion sont exclus (les antibiotiques prophylactiques, les antiviraux ou les antifongiques sont autorisés).		
6. Preuve d'une infection active par le VIH.		
7. Preuve d'une infection active par le virus de l'hépatite B (VHB) ou le virus de l'hépatite C (VHC).		

8. Immunodéficience primaire.		
9. Besoin actuel ou attendu d'une corticothérapie systémique quotidienne ≥ 10 mg d'équivalent de prednisone. Remarque : les patients recevant des corticostéroïdes topiques ou inhalés avec une absorption systémique minimale sont admissibles au recrutement et peuvent continuer à utiliser un minimum de corticostéroïdes tant qu'ils reçoivent une dose stable.		
10. Vaccin vivant ≤ 6 semaines avant le début du REM-422.		
11. Utilisation d'inhibiteurs puissants du CYP3A (à l'exception des antifongiques azolés) ou d'inducteurs du CYP3A < 5 demi-vies avant le début de l'administration du REM-422 et pendant l'étude.		
12. Médicaments qui réduisent l'acidité gastrique, tels que les antagonistes des récepteurs H2 (par exemple, la ranitidine, la famotidine) et les inhibiteurs de la pompe à protons (par exemple, l'oméprazole, l'ésooméprazole) < 5 demi-vies avant le début de l'administration du REM-422 ou pendant l'étude.		
13. Patiente actuellement enceinte, ayant l'intention de débuter une grossesse pendant la durée de l'étude, ou allaitante.		
14. Patient présentant une dysphagie, un syndrome de l'intestin court, une gastroparésie ou toute autre affection limitant l'ingestion ou l'absorption gastro-intestinale des médicaments administrés par voie orale.		
15. Utilisation actuelle de médicaments interdits (Section 5.1.2) ≤ 1 semaine avant de commencer le REM-422.		
16. Maladie cardiovasculaire significative sur le plan clinique : <ul style="list-style-type: none"> • Antécédents d'infarctus du myocarde, d'angioplastie cardiaque, de pose de stent, d'angor instable, d'arythmie cliniquement significative ou autre maladie cardiaque cliniquement significative ≤ 6 mois avant l'inclusion. • Hypertension non contrôlée, définie comme une pression artérielle systolique persistante ≥ 150 mm Hg ou une pression artérielle diastolique ≥ 100 mm Hg, malgré le traitement actuel. • Antécédents connus de prolongation marquée de l'intervalle QT/QTc ou intervalle QTc ≥ 470 ms pour les femmes et > 450 ms pour les hommes en utilisant la formule de correction du QT de Fridericia. • Antécédents de facteurs de risque supplémentaires de torsade de pointes, notamment insuffisance cardiaque, hypokaliémie, antécédents familiaux de syndrome du QT long et utilisation de traitements concomitants qui allongent l'intervalle QT/QTc. 		
17. Patient ayant eu une intervention chirurgicale majeure (ouverture d'une barrière mésenchymateuse telle que la cavité pleurale, le péritoine, ou les méninges ou interventions chirurgicales nécessitant une anesthésie générale) < 4 semaines avant l'inclusion.		
18. Antécédents de transplantation d'organe nécessitant l'utilisation d'agents immunosuppresseurs.		
19. Antécédents ou maladie auto-immune actuelle nécessitant un traitement systémique (par exemple, maladie de Crohn, colite ulcéreuse, polyarthrite rhumatoïde, lupus systémique).		
20. Radiothérapie ≤ 7 jours avant le début du REM-422.		

21. Autre tumeur maligne concomitante ou antérieure ≤ 2 ans avant l'inclusion, à l'exception des tumeurs malignes traitées de manière curative, notamment le cancer de la peau basocellulaire ou squameux, le cancer du sein, le néoplasme intraépithélial de la prostate et le carcinome in situ du col de l'utérus.		
22. Patient recevant tout autre traitement expérimental pour toute indication ≤ 3 semaines avant l'inclusion.		
23. Refus ou incapacité de suivre les exigences du protocole.		
24. Toute condition qui, de l'avis de l'investigateur, pourrait interférer avec l'évaluation du REM- 422 ou l'interprétation de la sécurité du participant ou des résultats de l'étude.		

LAM – SGR-2921-101

**A FIRST-IN-HUMAN, PHASE 1, DOSE
ESCALATION STUDY OF SGR-2921 AS
MONOTHERAPY IN SUBJECTS WITH
RELAPSED/REFRACTORY ACUTE MYELOID
LEUKEMIA OR MYELODYSPLASTIC SYNDROME**

Investigateur principal : Lina BENAJIBA

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05961839?term=SR-2921-101&rank=1>

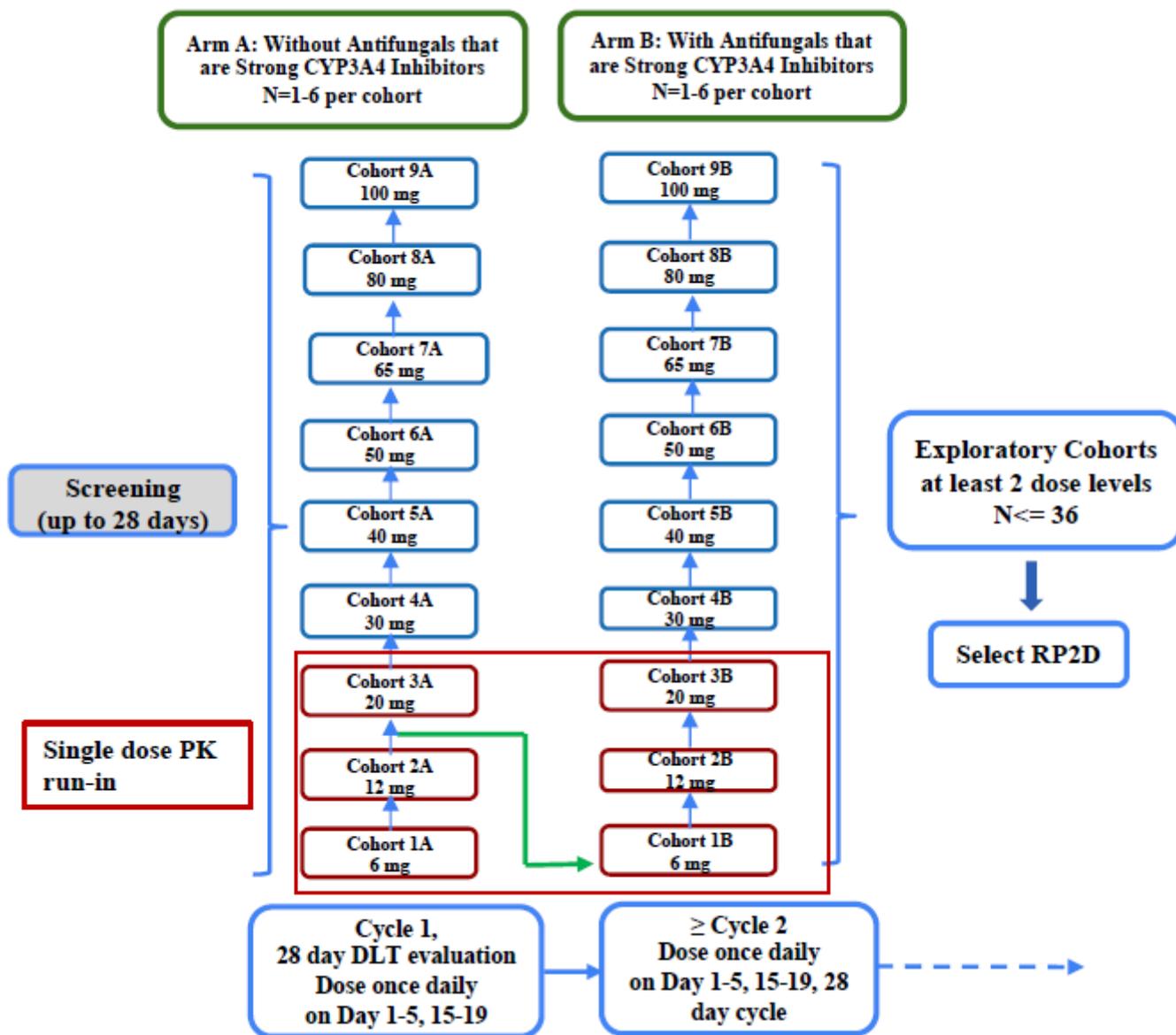
Population cible :

subjects with relapsed or refractory (r/r) acute myeloid leukemia (AML), or high-risk (HR)/very high-risk (VHR) myelodysplastic syndrome (MDS).

Traitement à l'étude :

The investigational study drug, SGR-2921, will be supplied as capsules containing 2, 5, or 20 mg of SGR-2921 drug substance. Study drug will be administered orally, QD, Day -3 (PK run-in cohorts only), Days 1 through 5 and Days 15 through 19 of continuous 28-day cycles. The study drug dose level of 6 mg per day is planned as the initial starting dose.

Schéma de traitement



Durée du traitement :

The total expected trial duration is approximately 42 months, from screening the first subject to the end of study. The study duration does not include close out activities and Clinical Study Report activities.

Study enrollment is expected to last approximately 30 months from first subject in (FPI) to last subject in (LPI). Final analysis will be based on data collected for all subjects who have completed at least one year of treatment and their 28-day safety follow-up, or when the last study subject remaining on study treatment ends participation prematurely for any reason (whichever is earlier). Subjects, who in the judgement of the treating Investigator, continue to experience a clinical benefit beyond the end of the study , may be permitted to continue receiving study drug.

Rythme des visites :

	Screening	Cycle 1							Cycle 2							Cycle 3		≥ Cycle 4	EOT	28-day Safety Follow-Up	Long-term Survival Follow-Up ^k
Visit Day	-28 to -1	-3 ^a	1	2	5	10	15	24	1	5	10	15	19	24	1	15	1	≤28 days after last dose	28 days after last dose	Every 3 month after EOT	
Window (days)	NA	-4	NA	±1	±1	±2	±1	±2	±3	±1	±2	±1	-2	±2	±3	±1	±7	±7	±7	±2 weeks	

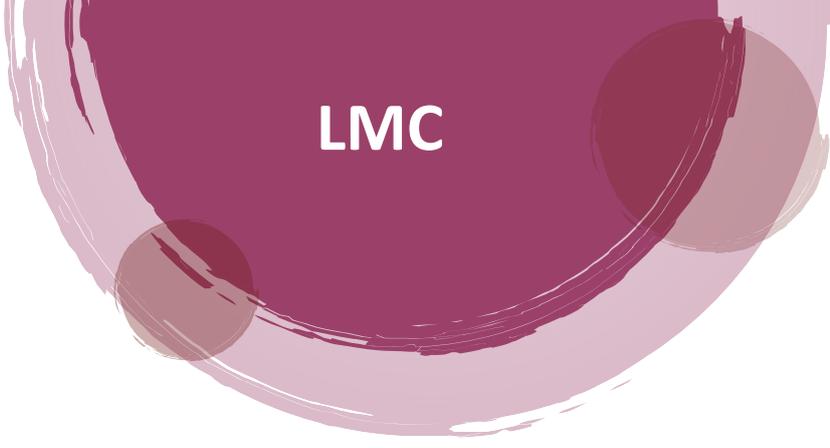
Critères d'inclusion	Y	N
1. Subject must be 18 years of age or older at the time of signing the informed consent form (ICF).		
2. Subject must understand and sign an ICF prior to any study-related assessments or procedures being conducted.		
3. Subject must be able and willing to comply with the study protocol and adhere to the study visit schedule.		
4. Subject must have an expected life expectancy ≥8 weeks.		
5. Subject must have the ability to swallow and retain oral medication.		
6. Subjects with a histologically confirmed diagnosis of either: <ul style="list-style-type: none"> a. Relapsed or refractory (r/r) AML, defined as subjects who have relapsed after transplantation; subjects in first, second or later relapse; subjects who are refractory to initial induction or reinduction treatment; or subjects who are otherwise considered relapsed or refractory in the opinion of the Investigator. <ul style="list-style-type: none"> i. Subjects with prior autologous or allogeneic stem cell transplant are eligible but should have no clear evidence of Graft Versus Host Disease requiring systemic immunosuppression other than chronic low dose of prednisone 10mg/day or equivalent or less. ii. Subjects with AML must have failed treatment with available therapies known to be active or refused standard therapy. Subjects in EU countries will not be permitted to enroll if they have refused standard of care 		

<p>therapy.</p> <ul style="list-style-type: none"> iii. Hydroxyurea is not considered a prior treatment regimen b. High risk (HR) and very high risk (VHR) MDS per IPSS-R (Greenberg 2012) and/or IPSS-M(Bernard E, et al 2022). Note: online calculator can be found at https://mds-risk-model.com/ <ul style="list-style-type: none"> i. Subjects with HR and VHR MDS must have previously failed treatment with at least 4 cycles of a hypomethylating agent (HMA), or other available standard therapy ii. Hydroxyurea is not considered a prior treatment regimen. 		
<p>7. Subject must have white blood cell (leukocytes) count $\leq 25,000$ cells/mL prior to the first dose of SGR- 2921.</p>		
<p>8. Subject must be willing to allow bone marrow and peripheral blood sample collection for baselining the disease assessment, and for exploratory analyses according to the SoA.</p>		
<p>9. Subject must have Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) ≤ 2 (See Appendix 2 for more details).</p>		
<p>10. Subjects must have the following liver, and renal function laboratory values:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alanine aminotransferase (ALT) and Aspartate aminotransferase (AST) ≤ 2.5 x upper limit of normal (ULN) or ≤ 5.0 x ULN for subjects diagnosed with liver metastases. • Serum total bilirubin ≤ 1.5 x ULN, or ≤ 2.5 x ULN for subjects diagnosed with Gilbert’s syndrome. • Calculated creatinine clearance GFR ≥ 60 mL/min, based on Cockcroft-Gault formula or local equivalent method. 		
<p>11. Subjects with a known history of hepatitis B virus (HBV) infection must have a negative serologic or polymerase chain reaction (PCR) test result for HBV. Subjects with active HBV disease (HBsAg positive) must be on suppressive antiviral therapy prior to initiation of study drug and must have a quantitative HBV viral DNA test of $< 2,000$ IU/mL.</p>		
<p>12. Affilié(e) au régime général de la Sécurité sociale ou couvert(e) par un régime d’assurance maladie similaire.</p>		
<p>13. Subjects with known human immunodeficiency virus (HIV) can be enrolled if the CD4+ T-cell (CD4+) counts are >350 cells/μL and are on active treatment for HIV and have no evidence of active viral infection, by PCR testing. The subjects must have an HIV viral RNA of < 400 copies/mL.</p>		
<p>14. Subjects must refrain from gamete donation from the first dose of SGR-2921, throughout the study, and for 3 months after treatment discontinuation.</p>		
<p>15. Males and females of childbearing potential (FCBP) must agree to utilize a highly effective method of contraception for the duration of the study and up to 90 days (males) or 180 days (FCBP) after administration of the last dose of study</p>		

<p>treatment. Refer to Section 4.2 for definition of FCBP. Females of childbearing potential must have a negative serum pregnancy test within 14 days of the first dose of study treatment (during screening), a negative serum or urine pregnancy test within 72 hours of the first dose of study treatment and must agree to ongoing pregnancy testing throughout the study and up to 90 days after administration of the last dose of study treatment. FCBP must also agree to utilize a highly effective method of contraception for the duration of the study and up to 180 days after administration of the last dose of study treatment. The following methods of contraception are permitted during the study:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Combined estrogen and progestogen hormonal contraception associated with inhibition of ovulation <ul style="list-style-type: none"> - oral - intravaginal - transdermal • Progestogen-only hormonal contraception associated with inhibition of ovulation: <ul style="list-style-type: none"> - Oral - injectable - implantable • Intrauterine device (IUD) • Intrauterine hormone-releasing system (IUS) • Bilateral tubal occlusion • Male partner who has undergone a vasectomy or vas-occlusive contraception at least 90 days prior to screening <p>Male subjects must agree to utilize a highly effective method of contraception for the duration of the study and up to 90 days after administration of the last dose of study treatment. The following methods of contraception are permitted for male subjects during the study:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vasectomy or vas-occlusive contraception at least 90 days prior to screening <p>Both male and female subjects may commit to true abstinence in place of the contraception forms listed above.</p>		
--	--	--

Critères d'exclusion	Y	N
<p>1. Subjects with active malignancies within two years prior to the first dose, or requiring ongoing treatment, not related to AML or MDS, with the exception of non-invasive basal cell or squamous cell carcinoma, or in situ tumors with low likelihood of becoming invasive or metastasizing, or other local tumors considered cured.</p>		
<p>2. Subjects with clinical evidence of active central nervous system (CNS) leukemia.</p>		

<p>3. Use of any other experimental drug or therapy within 14 days or 5 half-lives (whichever is shorter) of first dose of study drug.</p>		
<p>4. Subjects who have had anti-cancer therapies within 14 days or 5 half-lives (whichever is shorter) prior to first dose of study drug. Of note, hydroxyurea is permitted for prophylaxis or treatment of leukocytosis, including symptomatic leukostasis, discomfort from massive organomegaly, or as indicated per the treating Investigator.</p>		
<p>5. Subject with chronic medical conditions requiring prohibited medications described below and listed in the Concomitant Medications Section 7.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Subjects receiving treatment with strong CYP3A4 inhibitors in the form of antifungal therapy will be enrolled into Treatment arm B as described in the Study Design, Section 3.1. 		
<p>6. Subjects with any gastrointestinal (GI) surgery or GI medical condition that could impact upon the absorption of the study drug. Any subject who has experienced, within 90 days prior to first dose, active gastrointestinal ulcer, active inflammatory bowel disease or gastrointestinal bleeding.</p>		
<p>7. Subjects with clinically significant cardiac disease (for example, NY Heart Association Class III or IV, Appendix 4)</p>		
<p>8. Subjects with a known allergy to SGR-2921 or its components.</p>		
<p>9. Subjects with QT interval corrected for heart rate per Fridericia’s formula (QTcF) ≥ 470 msec during screening electrocardiogram (ECG). Two additional ECGs may be obtained when a single screening ECG demonstrates a QTcF ≥ 470 msec. In this case, the QTcF can be determined based on the mean of the triplicate recordings. Alternatively, the subject may repeat the ECG on a subsequent date for eligibility. Subjects with an underlying bundle branch block may be eligible upon discussion with the Medical Monitor.</p>		
<p>10. Females of child-bearing potential who are pregnant, breast-feeding or intending to become pregnant during study treatment or up to 180 days after the last dose of study treatment.</p>		
<p>11. Subject has any other medical condition (metabolic dysfunction, physical examination finding, or clinical laboratory finding), significant infection (acute bacterial, viral, or fungal) or any other condition which would interfere with full participation in the study (including administration of study treatment, attending required study visits, or allowing procedures), that in the Investigator’s opinion, places the subject at unacceptable risk of participation in the study.</p>		
<p>12. Subjects who have received strong non-azole CYP3A4 inhibitors within 14 days or 5 half-lives (whichever is shorter) prior to the first dose of study drug.</p>		
<p>13. Subjects who have received BCRP or P-gp inhibitors within 14 days or 5 half-lives (whichever is shorter) prior to the first dose of study drug.</p>		

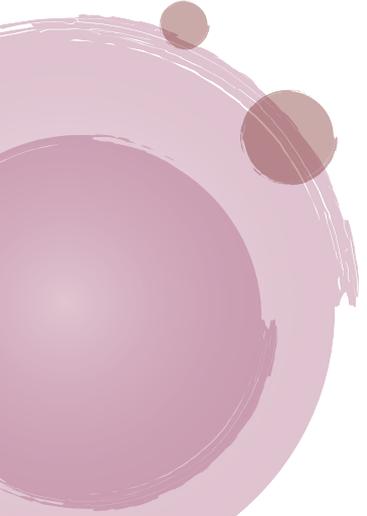


LMC

ESSAIS CLINIQUES LMC

LMC positive au gène BCR::ABL1- **TERN701-1012**

LMC en phase chronique positive pour le chromosome Philadelphie et une positivité du transcrit M BCR-ABL1 au moment du diagnostic. **ACTIW**





TERN701-1012

Essai clinique de phase 1 visant à évaluer la sécurité d'emploi, la tolérance, la pharmacocinétique et l'efficacité du TERN-701 chez des participants atteints de leucémie myéloïde chronique

Investigateur principal : Dr REA Delphine

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT06163430?term=TERN701-1012&rank=1>



Population cible :

Les participants aux deux parties de l'essai doivent avoir un diagnostic cytopathologique confirmé de LMC positive au gène BCR::ABL1. Cette population d'essai, telle que définie dans les critères d'inclusion et d'exclusion, est considérée comme appropriée pour cette évaluation de phase 1 de TERN-701.

Traitement à l'étude :

Le REM-422 est une petite molécule, dégradeur d'ARNm puissant, sélectif et oral qui réduit l'expression du facteur de transcription MYB, PO QD en continu par cycles de 28 jours.

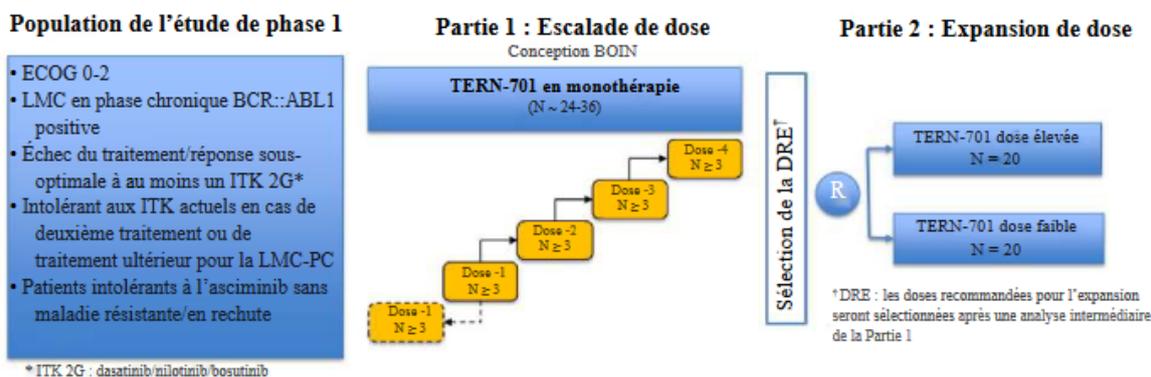
Schéma de traitement et rythme des visites :

La période de traitement dans chaque partie de l'essai (c.-à-d., Partie 1 [escalade de dose] et Partie 2 [expansion de dose randomisée]) consiste en une administration continue de TERN-701 divisée en cycles de 28 jours. Pendant la période de traitement, les participants auront des visites programmées au centre de l'essai au C1J1, C1J2, C1J8, C1J15 et C1J16, puis au Jour 1 des Cycles 2 à 7, et au Jour 1 de tous les 3 cycles par la suite.

Durée du traitement :

Chaque participant recevra le TERN-701 en cycles de 28 jours. Des doses quotidiennes consécutives seront administrées aux participants à partir du Jour 1. Les participants recevront un traitement continu par TERN-701 à partir du C1J1 jusqu'à ce que la progression de la maladie, une toxicité intolérable ou d'autres critères d'arrêt soient remplis. (Veuillez noter que C#J# fait référence au numéro du cycle et au numéro du jour.)

Figure 1 Schéma de l'essai



2G = deuxième génération ; BCR::ABL1 = région de l'amas de points de rupture ::Abelson 1 (breakpoint cluster region::Abelson 1) ; BOIN = intervalle optimal bayésien (Bayesian optimal interval) ; LMC-PC = leucémie myéloïde chronique en phase chronique ; ECOG = groupe d'experts en oncologie de la côte Est des États-Unis (Eastern Cooperative Oncology Group) ; ITK = inhibiteur de la tyrosine kinase ; DRE = dose recommandée pour l'expansion.

Critères d'inclusion		C	N
1. Participants de sexe masculin ou féminin âgés de ≥ 18 ans au moment de la signature du consentement éclairé			

2. Avoir un indice de performance ECOG de 0 à 2			
<p>3. Présenter un diagnostic établi de LMC PC BCR::ABL1 positive confirmé par cytopathologie et satisfaire à au moins l'un des critères suivants :</p> <p>☑ Participants sans T315Im de BCR::ABL1 qui :</p> <ul style="list-style-type: none"> o ont reçu au moins 2 inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) ciblant le site actif et ont présenté un échec du traitement, une réponse sous-optimale ou une intolérance au traitement, selon l'investigateur ; OU o ont présenté un échec du traitement ou une réponse sous-optimale (déterminée par l'investigateur) au traitement de première ligne par dasatinib, nilotinib ou bosutinib et sont inéligibles à d'autres ITK, selon l'investigateur. <p>☑ Dans la Partie 1 uniquement, participants présentant une T315Im de BCR::ABL1 qui ont reçu 1 ou plusieurs ITK ciblant le site actif et qui ont présenté un échec du traitement, une réponse sous-optimale ou une intolérance, selon l'investigateur.</p> <p>☑ Participants qui sont intolérants à l'asciminib et qui ne présentent pas de maladie résistante/en rechute, selon l'investigateur ; les participants présentant des mutations de résistance connues au domaine myristoyl d'ABL1 ne sont pas autorisés.</p>			
4. Fonction adéquate des organes, évaluée par les valeurs biologiques de sélection suivantes obtenues localement :			
Analyse de laboratoire	Valeurs		
<i>Hématologie^a</i>			
NAN	≥ 1 500/mm ³		
Hémoglobine	≥ 8,0 g/dl		
Plaquettes	≥ 100 000/mm ³		
<i>Fonction rénale^b</i>			
ClCr	≥ 60 ml/min (en utilisant la méthode de Cockcroft-Gault)		
<i>Fonction hépatique</i>			
Bilirubine totale sérique	≤ 1,5 × LSN OU bilirubine directe ≤ LSN pour les participants présentant un taux sérique de bilirubine totale > 1,5 × LSN ou > 2,5 × LSN pour les participants atteints du syndrome de Gilbert		
ASAT (SGOT) et ALAT (SGPT)	≤ 2,5 × LSN		
<p>ALAT = alanine aminotransférase ; NAN = numération absolue des neutrophiles ; ASAT = aspartate aminotransférase ; ClCr = clairance de la créatinine calculée ; SGOT = transaminase glutamique oxaloacétique sérique (serum glutamic oxaloacetic transaminase) ; SGPT = transaminase glutamique pyruvique sérique (serum glutamic pyruvic transaminase) ; LSN = limite supérieure de la normale.</p> <p>a Facteurs de croissance, numération des globules rouges et transfusions de plaquettes autorisés ≥ 14 jours avant le Jour 1.</p> <p>b La clairance de la créatinine doit être calculée conformément aux normes de l'établissement. Si aucune directive locale n'est disponible, la ClCr doit être calculée à l'aide de la méthode de Cockcroft-Gault : $ClCr = \frac{[(140 - \text{âge}) \times \text{poids [kg]} \times [0,85 \text{ pour les femmes uniquement}]]}{(72 \times \text{créatinine sérique})}$ </p>			

Critères de non-inclusion	O	N
1. LMC en phase accélérée ou blastique		
2. Pour la Partie 2 uniquement, LMC avec mutation de T315I		
3. Traitement antinéoplasique systémique (y compris ITK, interféron alfa, anticorps thérapeutiques, chimiothérapie antérieurs) ou autre traitement expérimental dans les 7 jours ou 5 demi-vies (selon l'éventualité la plus longue) précédant la première dose de TERN-701 ; l'hydroxyurée, si elle est utilisée pour la leucocytose, doit être sevrée avant la première dose de TERN-701.		
4. Incapacité à avaler le médicament par voie orale		
5. Avoir subi une intervention chirurgicale majeure dans les 2 semaines précédant le début de l'intervention de l'essai		
6. Antécédents de résection significative de l'intestin grêle, de pontage gastrique, d'utilisation de sondes gastriques ou d'autres affections pouvant empêcher une absorption adéquate de l'intervention de l'essai administrée par voie orale		
7. Avoir terminé un traitement anticancéreux antérieur sans résolution de toutes les toxicités cliniquement significatives associées (jusqu'à un grade ≤ 2 ou à la référence) avant l'administration du TERN-701		
8. Tumeur maligne antérieure ou concomitante dont l'histoire naturelle ou le traitement a le potentiel d'interférer avec les évaluations de la sécurité d'emploi ou de l'efficacité, selon l'investigateur		
9. Avoir des antécédents de pancréatite aiguë dans l'année précédant l'entrée dans l'essai ou de pancréatite chronique		
10. Maladie hépatique aiguë ou chronique (y compris encéphalopathie hépatique, syndrome hépatorénal ou cirrhose hépatique de classe Child-Pugh $\geq B$)		
11. Présenter l'une des affections cardiovasculaires suivantes : <input type="checkbox"/> Hypertension sévère non contrôlée (tension artérielle $\geq 180/100$ mmHg à plus d'une occasion à au moins 24 heures d'intervalle) dans les 28 jours précédant la première dose de TERN-701 <input type="checkbox"/> Insuffisance cardiaque congestive symptomatique, définie comme étant de classe $\geq II$ selon la classification fonctionnelle de la New York Heart Association <input type="checkbox"/> Infarctus du myocarde récent (au cours des 3 derniers mois) <input type="checkbox"/> Arythmies cliniquement significatives qui empêcheraient la participation, de l'avis de l'investigateur <input type="checkbox"/> QTc corrigé > 470 ms		
12. Femmes enceintes ou qui allaitent		

THÉRAPIES CANDIDATES EN COMBINAISON OU SÉQUENTIELLEMENT AVEC DES INHIBITEURS DE LA TYROSINE KINASE EN PHASE CHRONIQUE PATIENTS ATTEINTS DE LEUCÉMIE MYÉLOGÈNE CHRONIQUE (LMC-PC) EN RÉPONSE CYTOGÉNÉTIQUE COMPLÈTE SANS OBTENIR UNE RÉPONSE MOLÉCULAIRE PROFONDE : UN ESSAI ADAPTATIF BASÉ SUR UNE CONCEPTION DROP LOSER.

Investigateur principal : Dr REA Delphine

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT02767063?term=ACTIW&rank=1>

Population cible :

Patients aged 18 years and over with Philadelphia positive CML in chronic phase treated by imatinib, dasatinib, nilotinib or bosutinib.

Traitement à l'étude :

La pioglitazone (Actos®) est la première molécule testée dans l'étude ACTIW. Des études menées au laboratoire indiquent que la fréquence de ces cellules résiduelles de la LMC diminue fortement si les inhibiteurs de tyrosine kinase sont associés à la pioglitazone qui entraîne la baisse de synthèse d'une autre enzyme activée, la protéine STAT5. Il s'agit d'un médicament utilisé dans le diabète de type 2..

Schéma de traitement et rythme des visites :

Pendant les 12 mois de l'étude ACTIW, le suivi moléculaire de la LMC sera renforcé avec un test sanguin tous les deux mois (au lieu de tous les 3 mois habituellement). Pour les patients qui seront randomisés dans le bras Pioglitazone, un prélèvement de moelle osseuse au moment de l'inclusion et après 6 et 12 mois, sera réalisé (au lieu d'un prélèvement tous les 1 à 2 ans habituellement). Passé les 12 mois de l'étude, votre surveillance sera celle que vous aviez l'habitude de mettre en place avec votre hématologue. Lors de votre inclusion, à 2 mois, 6 mois et 12 mois plus tard, un dosage plasmatique de l'inhibiteur de tyrosine kinase que vous prenez sera réalisé.

30 mg per day for 12 months. The dose will be increased to 45 mg per day after 2 months in the absence of grade >1 related AE.

Durée du traitement :

standard assessment	Enrolment M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12	EOT ⁷	FU ⁸	EOS
---------------------	-----------------	----	----	----	----	----	----	----	----	----	-----	-----	-----	------------------	-----------------	-----

Critères d'inclusion généraux		
1. Patient aged 18y or more		
2. Signed informed consent		
3. Patient with chronic phase CML and M BCR-ABL1 transcript positivity at diagnosis		
4. Treatment with imatinib, nilotinib, dasatinib or bosutinib for more than 2 years overall		
5. No switch between tyrosine kinase inhibitors within the last 3 months		
6. No dose modification within the last 3 months		
7. Complete cytogenetic response or BCR-ABL1IS ≤ 1%		
8. Detectable BCR-ABL1 with BCR-ABL1IS > 0.0032% (less than MR)		
9. ECOG grade 0 to 2		

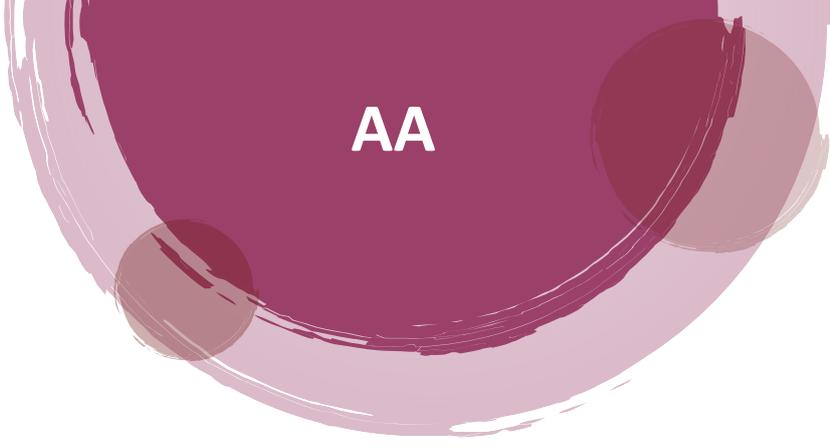
10. ASAT and ALAT \leq 2.5 N		
11. Bilirubin in serum \leq 2.5 N		
12. Men and Women of childbearing potential must be using an adequate method of contraception		

Critères d'inclusion AVELUMAB	C	N
1. Hematologic: a. Absolute neutrophil count (ANC) \geq $1.5 \times 10^9/L$, b. Platelet count \geq $100 \times 10^9/L$, c. Hemoglobin \geq 9 g/dL. (may have been transfused).		
2. Hepatic: a. Total bilirubin level \leq $1.5 \times$ the upper limit of normal (ULN) range		
3. Renal: Estimated creatinine clearance \geq 30 mL/min according to the Cockcroft-Gault formula (or local institutional standard method)		
4. Pregnancy test: Negative serum or urine pregnancy test at screening for women of childbearing potential.		
5. Contraception: Highly effective contraception for both male and female subjects throughout the study and for at least 30 days after last Avelumab treatment administration if the risk of conception exists		
6. No dose modification within the last 3 months		
Critères de non-inclusion généraux	O	N
1. Pregnant or lactating women		
2. Participation in another clinical trial with any investigative drug within 30 days prior to study enrolment,		
3. Prior history of hematopoietic stem cell transplantation (allogenic)		
4. Cardiovascular disease: <input type="checkbox"/> Stage II to IV congestive heart failure (CHF) as determined by the New York Heart Association (NYHA) classification system for heart failure. <input type="checkbox"/> Myocardial infarction within the previous 6 months <input type="checkbox"/> Symptomatic cardiac arrhythmia requiring treatment		
5. Grade III or IV fluid retention		

6. Known BCR-ABL kinase domain mutation		
7. CML patient not in chronic phase at diagnosis		
8. Individuals with an active malignancy		
9. Known HIV-positivity		
Critères de non-inclusion bras PIOGLITAZONE	O	N
1. Known osteoporosis with curative therapy (prophylactic therapy is not an exclusion criteria)		
2. Patient requiring anti-diabetic medication		
Critères de non-inclusion bras AVELUMAB	O	N
1. IMMUNOSUPPRESSANTS: Current use of immunosuppressive medication, EXCEPT for the following: a. intranasal, inhaled, topical steroids, or local steroid injection (e.g., intra-articular injection); b. Systemic corticosteroids at physiologic doses ≤ 10 mg/day of prednisone or equivalent; c. Steroids as premedication for hypersensitivity reactions (e.g., CT scan premedication).		
2. AUTOIMMUNE DISEASE: Active autoimmune disease that might deteriorate when receiving an immuno-stimulatory agent. Patients with diabetes type I, vitiligo, psoriasis, or hypo- or hyperthyroid diseases not requiring immunosuppressive treatment are eligible.		
3. ORGAN TRANSPLANTATION: Prior organ transplantation including allogenic stem-cell transplantation.		
4. INFECTIONS: Active infection requiring systemic therapy		
5. HIV/AIDS: Known history of testing positive for HIV or known acquired immunodeficiency syndrome.		
6. HEPATITIS: Hepatitis B virus (HBV) or hepatitis C virus (HCV) infection at screening (positive HBV surface antigen or HCV RNA if anti-HCV antibody screening test positive)		
7. VACCINATION: Vaccination within 4 weeks of the first dose of Avelumab and while on trials is prohibited except for administration of inactivated vaccines		
8. HYPERSENSITIVITY TO STUDY DRUG: Known prior severe hypersensitivity to investigational product or any component in its formulations, including known severe hypersensitivity reactions to monoclonal antibodies (NCI CTCAE v4.03 Grade ≥ 3)		
9. CARDIOVASCULAR DISEASE: Clinically significant (i.e., active) cardiovascular disease: cerebral vascular accident/stroke (< 6 months prior to enrolment), myocardial infarction (< 6 months prior to enrolment), unstable angina, congestive heart failure (\geq New York Heart Association Classification Class II), or serious cardiac arrhythmia requiring medication.		
10. OTHER PERSISTING TOXICITIES: Persisting toxicity related to prior therapy (NCI CTCAE v. 4.03 Grade > 1); however, alopecia, sensory neuropathy Grade ≤ 2 , or other Grade ≤ 2 not constituting a safety risk based on investigator's judgment are acceptable.		
11. Other severe acute or chronic medical conditions including immune colitis, inflammatory bowel disease, immune pneumonitis, pulmonary fibrosis or psychiatric conditions including recent (within the past year) or active suicidal ideation or behaviour; or laboratory abnormalities that may increase the risk associated with study participation or study treatment		

administration or may interfere with the interpretation of study results and, in the judgment of the investigator, would make the patient inappropriate for entry into this study		
---	--	--

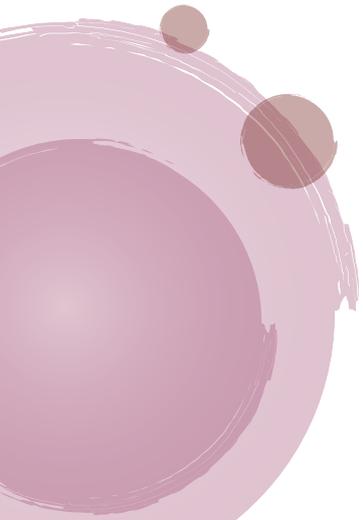
--	--



AA

ESSAIS CLINIQUES Aplasie médullaire

Aplasie médullaire sévère en rechute ou réfractaire - **REGN7257**



AA-REGN7257

**Une étude de phase 1/2 sur REGN7257
(anticorps monoclonal gamma [IL2RG] de la
sous-unité du récepteur anti-interleukine 2)
chez des patients atteints d'anémie aplasique
sévère réfractaire ou en rechute sous
traitement immunosuppresseur**

Investigateur principal : Régis PEFFAULT DE LATOUR

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04409080>

Population cible : patients atteints d'anémie aplasique sévère (AAS) réfractaire ou en rechute sous traitement immunosuppresseur (TSI)

Traitement à l'étude : REGN7257 – anticorps monoclonal anti sous-unité gamma du récepteur de l'interleukine 2 (IL2RG)

Schéma de traitement :

- 40 mg/kg IV Q4W pour un total de 6 administrations.

Rythme des visites :

Une période de Screening (jusqu'à 4 semaines), une période de traitement (environ 26 semaines) puis une période de suivi (environ 52 semaines).

Critères d'inclusion	O	N
1. Age \geq 18 years		
2. SAA that is IST-relapsed		
3. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is not available or suitable as a treatment option or has been refused by the patient (candidacy for HSCT will be determined per local practice)		
4. Adequate hepatic function, defined as: <ul style="list-style-type: none">- Bilirubine totale \leq1,5 x ULN*- Transaminase (ALT, AST) \leq2,5 x ULN- Phosphatase alcaline \leq2,5 x ULN <i>* Patients with documented history of Gilbert syndrome do not need to meet this total bilirubin requirement provided that the total bilirubin is unchanged from the baseline value.</i>		
5. Adequate renal function, defined as: <ul style="list-style-type: none">- Estimated GFR \geq45 mL/min/1.73 m² as calculated by CKD-EPI		
6. Willing and able to comply with clinic visits and study-related procedures		
7. Able to understand and complete study-related procedures		
8. Patient or legally acceptable representative able to provide informed consent		

Critères d'exclusion	O	N
<p>1. Diagnosis of Fanconi anemia or other congenital bone marrow failure syndrome (such as, but not limited to, dyskeratosis congenita or Shwachman-Diamond syndrome).</p> <p>Note: Diagnosis can be excluded based on history alone, but if there is clinical suspicion, a chromosomal breakage test or growth arrest by flow cytometry is required to exclude Fanconi anemia or other constitutional aplastic anemia.</p>		
<p>2. Evidence of myelodysplastic syndrome, defined by the presence of myelodysplastic features, excess of blasts or karyotypic abnormalities typical of MDS (according to revised WHO 2008 criteria) (Vardiman, 2009) or leukemia on cytogenetics. Karyotypic abnormalities that qualify for the diagnosis of MDS.</p>		
<p>3. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) with evidence of clinically significant hemolysis (eg, treatment indicated) or history of PNH-associated thrombosis.</p>		
<p>4. Treatment with a T cell-depleting agent (eg, ATG or alemtuzumab) within 6 months prior to dosing.</p>		
<p>5. Treatment with a calcineurin inhibitor (eg, cyclosporine) within 4 weeks prior to dosing for patients enrolled in Part A.</p> <p>Note: There is no washout period for calcineurin inhibitors for Part B. Please refer to prohibited medications section for considerations regarding calcineurin inhibitor use after first dose.</p>		
<p>6. Treatment with eltrombopag or investigational thrombopoietin receptor agonist within 2 weeks prior to dosing.</p>		
<p>7. Treatment with G-CSF within 2 weeks prior to dosing.</p>		
<p>8. Treatment with an androgen (eg, danazol) within 2 weeks prior to dosing.</p>		
<p>9. Treatment with any investigational immunosuppressive therapy, including REGN7257, within 6 months or the equivalent of 5 half-lives (whichever is longer) prior to dosing.</p>		
<p>10. Underlying malignancy or carcinoma (except local cervical, and local basal cell, local squamous cell, or local melanoma).</p>		
<p>11. HIV, hepatitis B* or hepatitis C† positive by serological testing at the screening visit</p> <p>* Patients who test positive for hepatitis B surface antigen (HBsAg) AND/OR hepatitis B core antibody (HBcAb) at screening will be excluded.</p> <p>† Hepatitis C virus (HCV) antibody-positive patients who successfully completed a prior course of anti-HCV therapy and have undetectable serum HCV RNA by PCR are permitted.</p>		
<p>12. Active tuberculosis, latent tuberculosis infection (LTBI) or history of incompletely-treated tuberculosis or LTBI. Patients will be screened for LTBI by IFNγ release assay and diagnosed according to local guidelines.</p>		

13. Active infection defined as an infection not adequately responding to appropriate therapy or unexplained fever >38°C within 2 weeks prior to dosing* * Note: Screening for COVID-19 will not be performed as part of eligibility assessments. However, individuals with symptoms that could represent COVID-19 or with a recent exposure to an individual with COVID-19 should be assessed for SARS-CoV-2 infection.		
14. Detectable and quantifiable CMV or EBV viremia by PCR at screening		
15. Known hypersensitivity to any component of the formulated product		
16. Treatment/prophylaxis with a live vaccine within 6 weeks prior to dosing		
17. Moribund status or concurrent hepatic, renal, cardiac, neurologic, pulmonary, infectious or metabolic disease of such severity that it would preclude the patient's ability to tolerate protocol therapy		
18. Members of the clinical site study team and/or their immediate family, unless prior approval granted by the Sponsor		
19. Pregnant or breastfeeding women		

20. Women of childbearing potential (WOCBP)[†] who are unwilling to practice highly effective methods of contraception prior to the initial dose/start of the first treatment, during the study, or for at least 12 months after the last dose (whichever is longer)

Highly effective methods of contraceptive measures include:

- a. stable use of combined (estrogen and progestogen containing) hormonal contraception (oral, intravaginal, transdermal) or progestogen-only hormonal contraception (oral, injectable, implantable) associated with inhibition of ovulation initiated 2 or more menstrual cycles prior to screening,
- b. intrauterine device (IUD); intrauterine hormone releasing system (IUS),
- c. bilateral tubal ligation,
- d. vasectomized partner (provided that the male vasectomized partner is the sole sexual partner of the WOCBP study participant and that the vasectomized partner has obtained medical assessment of surgical success for the procedure),
- e. and/or sexual abstinence^{‡,§}.

[†]WOCBP are defined as women who are fertile following menarche until becoming postmenopausal, unless permanently sterile. Permanent sterilization methods include hysterectomy, bilateral salpingectomy, and bilateral oophorectomy.

A postmenopausal state is defined as no menses for 12 months without an alternative medical cause. A high follicle stimulating hormone (FSH) level in the postmenopausal range may be used to confirm a postmenopausal state in women not using hormonal contraception or hormonal replacement therapy. However, in the absence of 12 months of amenorrhea, a single FSH measurement is insufficient to determine the occurrence of a postmenopausal state. The above definitions are according to the Clinical Trial Facilitation Group (CTFG) guidance. Pregnancy testing and contraception are not required for women with documented hysterectomy or tubal ligation.

[‡]Sexual abstinence is considered a highly effective method only if defined as refraining from heterosexual intercourse during the entire period of risk associated with the study drugs. The reliability of sexual abstinence needs to be evaluated in relation to the duration of the clinical trial and the preferred and usual lifestyle of the patient.

[§]Periodic abstinence (calendar, symptothermal, post-ovulation methods), withdrawal (coitus interruptus), spermicides only, and lactational amenorrhea method are not acceptable methods of contraception. Female condom and male condom should not be used together.

21. Sexually active men who are unwilling to use the following forms of medically acceptable birth control during the study drug follow-up period and for 6 months after the last dose of study drug (whichever is longer): vasectomy with medical assessment of surgical success OR consistent use of a condom. Sperm donation is prohibited during the study and for up to 6 months after the last dose of study drug (whichever is longer).

