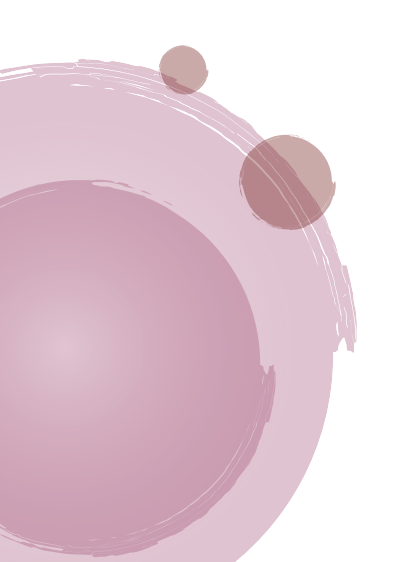


**Étude de phase 1/2 en ouvert, multicentrique,
portant sur l'INCB000928 administré en
monothérapie ou en association avec le
ruxolitinib à des participants atteints d'anémie
due à des troubles myéloprolifératifs**

Investigateur principal : Jean-Jacques KILADJIAN

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



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

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

Schéma de traitement :

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

Rythme des visites : 1 cycle = 28 jours

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

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

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

14. Participants ayant un score DIPSS MF de degré intermédiaire-1, intermédiaire-2 ou élevé (conformément aux critères IWG-MRT).

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

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

19. Toute toxicité non résolue de grade ≥ 2 du traitement précédent, sauf pour les toxicités chroniques stables (grade ≤ 2) qui ne devraient pas se résorber, comme la neuropathie périphérique stable de grade 2.		
20. Hypersensibilité connue, réaction sévère ou toute contre-indication connue à l'utilisation de l'une des substances actives ou des excipients figurant dans l'INCB000928 ou dans le ruxolitinib, selon le groupe de traitement du participant.		
21. Femmes enceintes ou qui allaitent.		
22. Incapacité à avaler et à retenir les médicaments par voie orale.		
23. Utilisation actuelle de médicament interdits répertoriés ci-dessous : • Tout médicament expérimental autre que INCB000928. L'utilisation de ces médicaments dans les 28 jours ou 5 demi-vies, selon la période la plus longue, avant la première dose du traitement à l'étude et pendant l'étude pendant la visite de suivi de sécurité est interdite. • L'utilisation d'hydroxyurée, d'interféron, de thalidomide, de busulfan, de lénalidomide ou d'anagrélide n'est autorisée à aucun moment pendant la participation à l'étude. • L'aspirine à des doses supérieures à 150 mg par jour est interdite. • Les inducteurs et inhibiteurs puissants du CYP3A4 / 5 ne sont pas autorisés à l'exception du kétoconazole topique, en raison de sa faible biodisponibilité globale. • Les agents stimulant l'érythropoïèse.		
24. Participants présentant des valeurs biologiques à la sélection telles que définies ci-dessous : • Plaquettes $< 75 \times 10^9/l$ sans l'aide de facteurs de croissance, de facteurs thrombopoïétiques ou de transfusions de plaquettes • NAN $< 1,0 \times 10^9/l$ • ALAT $\geq 2,5 \times$ LSN • ASAT $\geq 2,5 \times$ LSN • Bilirubine directe $> 2,0 \times$ LSN • PAL $\geq 3 \times$ LSN • Clairance de la créatinine < 30 ml/min selon la formule de Cockcroft-Gault • Taux de ferritine sérique > 1000 ng/ml et surcharge en fer cliniquement significative documentée par IRM ou biopsie du foie.		
25. Participants traités par agents stimulant l'érythropoïèse, par facteur de stimulation des colonies de granulocytes (GCSF) ou de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages (GM-CSF), par romiplostin par ou eltrombopag à quelque moment que ce soit dans les 4 semaines avant la première dose du traitement à l'étude.		