

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

Investigateur principal : Jean-Jacques KILADJIAN

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

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

Traitement à l'étude : Pacritinib

Schéma de traitement :

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

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

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

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

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

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