

**Étude de phase III, randomisée, en double
aveugle, contrôlée contre placebo, visant à
évaluer l'association Parsaclisib, un inhibiteur
de la PI3K δ , plus Ruxolitinib chez des patients
atteints de myélofibrose**

Investigateur principal : Jean-Jacques KILADJIAN

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04551066>

Population cible : Patients atteints d'une MF primaire ou secondaire appartenant à la catégorie de risque DIPSS intermédiaire ou élevée, qui ont besoin d'un traitement pour la MF et qui sont naïfs de toute thérapie antérieure par inhibiteur de JAK et par inhibiteur de PI3K.

Traitement à l'étude : Association Parsaclisib (INCB050465) + Ruxolitinib ou Association Placebo + Ruxolitinib.

Schéma de traitement :

Les patients recevront des doses quotidiennes de Parsaclisib ou de placebo correspondant de 5 mg en association avec le Ruxolitinib. La phase du critère d'évaluation principal du traitement à l'étude court du Jour 1 jusqu'à la fin de la Semaine 24.

Période d'extension : après 24 semaines, les participants peuvent prendre part à la période d'extension de l'étude. Le traitement se poursuivra tant que le schéma est toléré et que le participant ne répond pas aux critères d'interruption.

Rythme des visites :

- Visite de sélection et visite d'inclusion
- Jour 1
- Visites de Fin des semaines 2 ; 4 ; 8 ; 12 ; 16 ; 20 et 24
- Visites d'extension toutes les 12 semaines après la semaine 24 (si applicable)
- Visite de Fin de traitement
- Visite de suivi de sécurité et visite de suivi de la survie

Critères d'inclusion	O	N
1. Patient âgé de ≥ 18 ans		
2. Diagnostic de MFP, MF-PPV ou MF-PTE.		
3. Catégorie de risque DIPSS intermédiaire-1, intermédiaire-2 ou élevé.		
4. Signes de besoin de traitement d'une MF (à la fois a et b doivent être satisfaits) : a. Rate palpable ≥ 5 cm sous la marge costale gauche à l'examen physique lors de la visite de sélection. b. Symptômes actifs de MF lors de la visite de sélection, comme en témoigne la présence d'un STS ≥ 10 à l'aide du formulaire d'évaluation des symptômes à la sélection (voir Annexe C).		
5. Participants présentant un score de performance ECOG de 0, 1 ou 2.		
6. Échantillon de biopsie de moelle osseuse de sélection prélevé au cours des 2 derniers mois et rapport(s) de pathologie disponible(s) ou volonté d'effectuer une biopsie de moelle osseuse à la sélection/inclusion ; volonté d'effectuer une biopsie de moelle osseuse en Semaine 24 et toutes les 24 semaines par la suite. L'échantillon de biopsie à la sélection/inclusion doit présenter un diagnostic de MF.		

7. Espérance de vie d'au moins 24 semaines.		
8. Volonté d'éviter toute grossesse ou de concevoir des enfants sur la base des critères ci-dessous. a. Les participantes non aptes à procréer (à savoir ayant fait l'objet d'une stérilisation chirurgicale avec hystérectomie et/ou ovariectomie bilatérale OU ≥ 12 mois d'aménorrhée et âgées d'au moins 50 ans) sont éligibles. b. Les participantes aptes à procréer doivent présenter un test de grossesse sérique négatif à la sélection et un test de grossesse urinaire négatif avant la première dose le Jour 1. Elles doivent en outre accepter de prendre les précautions appropriées pour éviter toute grossesse (d'une efficacité minimale de 99 %) de la sélection au suivi de l'innocuité. Les méthodes contraceptives autorisées qui sont efficaces à au moins 99 % doivent être communiquées aux participantes, qui doivent confirmer avoir bien compris ce point. c. Les participants masculins aptes à procréer doivent accepter de prendre les précautions appropriées afin d'éviter de concevoir des enfants (d'une efficacité minimale de 99 %) à partir de la sélection et jusqu'à 93 jours après la dernière dose du médicament à l'étude, et doivent s'abstenir de faire don de sperme durant cette période. Les méthodes contraceptives autorisées qui sont efficaces à au moins 99 % doivent être communiquées aux participants, qui doivent confirmer avoir bien compris ce point.		

Critères d'exclusion	O	N
1. Utilisation antérieure de tout inhibiteur de JAK.		
2. Traitement antérieur par tout médicament inhibant la PI3K (parmi les médicaments ciblant cette voie figurent INCB040093, idélalisib, duvelisib, buparlisib, copanlisib et umbralisib).		
3. Utilisation d'un traitement médicamenteux expérimental contre la MF ou tout autre médicament standard (par ex. le danazol et l'hydroxyurée) utilisé contre la MF dans les 3 mois précédant la première administration du médicament à l'étude et/ou absence de rétablissement de toutes les toxicités d'un traitement antérieur à un grade ≤ 1 .		
4. Incapacité à avaler des aliments ou toute affection du tractus gastro-intestinal supérieur qui empêche l'administration de médicaments oraux.		
5. Antécédents récents de réserve de moelle osseuse insuffisante, comme en témoignent les éléments suivants : a. Numération des plaquettes $< 50 \times 10^9/l$ dans les 4 semaines précédant la sélection ou transfusion(s) de plaquettes dans les 8 semaines précédant la sélection. b. Numération absolue des neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/l$ dans les 4 semaines précédant la		

<p>sélection.</p> <p>c. Numération des blastes dans le sang périphérique > 10 % lors des bilans hématologiques à la sélection ou à l'inclusion dans l'étude.</p> <p>d. Refus de recevoir des transfusions de globules rouges pour traiter de faibles taux d'hémoglobine.</p>		
<p>6. Fonction hépatique inadéquate lors de la visite de sélection, comme le démontrent les éléments suivants :</p> <p>a. Bilirubine directe $\geq 2,0 \times$ LSN. (Remarque : la bilirubine directe ne sera déterminée que si la bilirubine totale $\geq 2,0 \times$ LSN.)</p> <p>b. ALAT ou ASAT $> 2,5 \times$ LSN.</p>		
<p>7. Fonction rénale inadéquate lors de la sélection démontrée par une clairance de la créatinine ≤ 50 ml/min. estimée à partir de la formule de Cockcroft-Gault. Les valeurs limites de l'insuffisance rénale légère, modérée et sévère, selon la formule de Cockcroft-Gault, sont respectivement entre 60 et 90 ml/min., entre 30 et 59 ml/min. et entre 0 et 29 ml/min. Si l'investigateur préfère, il peut utiliser la clairance de la créatinine mesurée plutôt que la clairance de la créatinine estimée.</p>		
<p>8. Infection bactérienne, fongique, parasitaire ou virale active nécessitant un traitement. Les participants atteints d'infections aiguës nécessitant un traitement doivent retarder la sélection/l'inclusion jusqu'à ce que le traitement soit terminé et que l'événement soit considéré comme résolu. Les antibiotiques prophylactiques seront autorisés.</p>		
<p>9. Infection active à VHB ou VHC nécessitant un traitement ou risque de réactivation du VHB.</p> <p>L'ADN du virus de l'hépatite B et l'ARN du VHC doivent être indétectables au dépistage. Un risque de réactivation du VHB est défini comme un résultat positif pour l'antigène de surface de l'hépatite B ou un résultat positif pour l'anticorps anti-HBc. Le cytomégalovirus doit être indétectable par amplification en chaîne par polymérase.</p>		
<p>10. Infection à VIH connue.</p>		
<p>11. Cardiopathie non contrôlée, grave ou instable qui, de l'avis de l'investigateur, peut compromettre la sécurité du participant ou le respect du Protocole.</p>		
<p>12. Tumeur maligne invasive active au cours des 2 dernières années, à l'exception des carcinomes basocellulaires ou épidermoïdes de la peau traités, du carcinome intra-épithélial du col de l'utérus complètement réséqué et des cancers papillaires et folliculaires de la thyroïde complètement réséqués. Les participants atteints de tumeurs malignes à comportement indolent comme un cancer de la prostate traité par radiothérapie ou chirurgie peuvent être inclus tant qu'ils présentent une chance de guérison raisonnable avec la forme de traitement reçue.</p>		

13. Irradiation splénique dans les 6 mois précédant la première administration du médicament à l'étude.		
14. Utilisation concomitante de tout médicament prohibé (voir la rubrique 6.8.4 pour les médicaments prohibés spécifiques et la période de temps correspondante pendant laquelle ils sont prohibés).		
15. Dépendance active à l'alcool ou aux drogues qui nuirait à la capacité de se conformer aux exigences de l'étude.		
16. Utilisation de tout inhibiteur ou inducteur puissant du CYP3A4 dans les 14 jours ou les 5 demi-vies (l'échéance la plus longue étant retenue) avant la première administration du médicament à l'étude ou prévue pendant l'étude.		
17. Rétablissement inadéquat d'une toxicité et/ou des complications d'une chirurgie majeure avant de commencer le traitement.		
18. Allaité ou est enceinte actuellement.		
19. Toute condition qui, de l'avis de l'investigateur, perturberait la pleine participation à l'étude, y compris l'administration du médicament à l'étude et la participation aux visites de l'étude requises, présenterait un risque important pour le participant ou affecterait l'interprétation des données de l'étude.		
20. Incapacité à comprendre ou refus de signer le FCE.		
21. Antécédents d'effets indésirables liés à l'immunité de grade 3 ou 4 à la suite d'une immunothérapie. a. Tout effet indésirable lié à l'immunité de grade 1 ou 2 doit être résolu avant de recevoir la première dose du médicament à l'étude.		
22. Administration de tout vaccin vivant dans les 30 jours précédant la première administration du médicament à l'étude.		
23. Immédiatement admissible à une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques, selon l'avis de l'investigateur.		