

Étude de phase III, multicentrique, à un bras,
visant à évaluer l'efficacité et la sécurité du
ropeginterféron alfa-2b chez des patients atteints
de thrombocytémie essentielle, intolérants,
réfractaires ou non éligibles aux autres
traitements cytoréducteurs

Investigateur principal : Jean-Jacques KILADJIAN



Population cible :

Des patients atteints de TE, intolérants, réfractaires ou non éligibles aux autres traitements cytoréducteurs

Traitement à l'étude :

Médicament : ropeginterféron alfa-2b (nom commercial : BESREMI®) 250 µg/0,5 ml ou 500 µg/0,5 ml, solution injectable en stylo prérempli

Substance active : ropeginterféron alfa-2b

Classe pharmacothérapeutique : immunostimulants,

Posologie et mode d'administration :

Le ropeginterféron alfa-2b sera administré par voie sous-cutanée (s.c.) toutes les deux semaines, à la dose de 125 µg par injection pendant une durée maximale de 36 mois. Si la réponse optimale de la maladie (plaquettes $\leq 400 \times 10^9 /l$ et globules blancs $< 10 \times 10^9 /l$) n'est pas obtenue 3 mois après l'instauration du traitement, la dose devra être remplacée par une dose unique de 250 µg, injectée toutes les deux semaines. Si la réponse optimale de la maladie n'est pas obtenue 6 mois après l'instauration du traitement, la dose devra être remplacée par une dose maximale recommandée de 500 µg, injectée toutes les deux semaines. En cas de toxicité ou d'intolérance médicamenteuse, le traitement pourra être interrompu et/ou la dose pourra être progressivement réduite, à la discrétion de l'investigateur. Après 12 mois, le médicament expérimental peut être administré, à la discrétion de l'investigateur, soit toutes les deux semaines soit toutes les quatre semaines

Schéma de traitement :

Phase de l'étude	Sélection	Phase de traitement						Visite de fin de traitement (FdT)
		Jusqu'à la 6 ^e visite (± 3 jours) ; à compter de la 7 ^e visite (± 15 jours)						
Semaine		S0	S2	S4	S6	S8	Mois 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30	Mois 36
Visites	Visite de sélection (-28/-1 j) ¹	Visite 1 ¹	Visite 2	Visite 3	Visite 4	Visite 5	Visites 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12	Visite 13/FdT
Jour		1	15					

Critères d'inclusion	O	N
1. Consentement éclairé écrit des patients et capacité des patients à se conformer aux exigences de l'étude		
2. Hommes ou femmes âgés de 18 ans ou plus		
3. Patients ayant reçu un diagnostic de TE conformément aux critères de 2016 de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) (accompagné d'un résultat de biopsie de moelle osseuse datant au plus tard de 5 ans) et nécessitant un traitement cytoréducteur, mais intolérants ou réfractaires ou non éligibles à tous les traitements cytoréducteurs approuvés pour le traitement de la TE		

<p>(c'est-à-dire, l'HU, l'ANA, le BUS et le PBO F 1). Les patients doivent avoir épuisé toutes les options susmentionnées.</p> <p>La résistance ou l'intolérance des patients résistants/intolérants à l'HU doit être documentée, telle que définie par les critères modifiés du réseau ELN (Barosi, et al. 2007), et au moins l'un des critères suivants doit être rempli :</p> <p>a) Nombre de plaquettes > 600 x 10⁹ /l à 2 g/jour ou plus (ou 2,5 g/jour ou plus si poids corporel > 80 kg) ou à la dose maximale tolérée si < 2 g/jour ou à la dose maximale selon la pratique locale après au moins 3 mois d'HU</p> <p>b) Nombre de plaquettes > 400 x 10⁹ /l et nombre de globules blancs < 2,5 x 10⁹ /l, quelles que soient la dose et la durée du traitement par l'HU</p> <p>c) Nombre de plaquettes > 400 x 10⁹ /l et hémoglobine (Hb) < 10 g/dl, quelles que soient la doses et la durée du traitement par l'HU d) Présence de toxicités associées à l'HU, quelles que soient la dose et la durée du traitement (par ex., ulcères de jambe, manifestations cutanéomuqueuses, pneumopathie infectieuse ou fièvre liée à l'HU)</p> <p>Les patients résistants/intolérants à l'ANA, au BUS ou au PB doivent impérativement répondre à au moins l'un des critères suivants :</p> <p>a) Patients ne présentant aucune réponse selon le principal critère d'évaluation de l'efficacité de ce protocole (critères modifiés du réseau ELN) après au moins 3 mois de traitement, malgré le recours à la posologie recommandée, telle que définie dans le RCP ou dans la pratique locale</p> <p>b) Présence de toxicités associées au traitement, quelle que soit la dose et la durée du traitement</p> <p>Patients non éligibles au traitement par l'HU : présentant une contre-indication telle que définie dans le RCP de l'HU disponible localement, ou désignée comme telle par l'investigateur en raison de préoccupations liées au rapport bénéfice-risque (par ex., patients présentant des signes de myélosuppression toxique, préoccupations tératogènes/leucémogènes/cancérigènes, patients en âge de procréer ne souhaitant pas ou ne pouvant pas utiliser de contraception efficace)</p> <p>Patients non éligibles au traitement par l'ANA : présentant une contre-indication telle que définie dans le RCP de l'ANA disponible localement, ou désignée comme telle par l'investigateur en raison de préoccupations liées au rapport bénéfice-risque (par ex., facteurs de risque cardiovasculaire, y compris une insuffisance cardiaque, un allongement de l'intervalle QT, un risque de progression vers une myélofibrose)</p> <p>Patients non éligibles au traitement par le BUS et le PB (dans les pays où le BUS et le PB sont disponibles et approuvés pour le traitement de la TE) : présentant une contre-indication telle que définie dans le RCP du BUS/PB disponible localement, ou désignée comme telle par l'investigateur en raison de préoccupations liées au rapport bénéfice-risque (par ex., des préoccupations tératogènes/leucémogènes/cancérigènes, patients en âge de procréer ne souhaitant pas ou ne pouvant pas utiliser de contraception efficace)</p>		
<p>4. Si un patient a reçu un traitement cytoréducteur antérieur pour sa TE, la période d'élimination entre la dernière administration du traitement et la première administration du médicament à l'étude devra être d'au moins 14 jours ou plus. (Si la période d'élimination n'est pas terminée au moment de la sélection des premiers patients, la période d'élimination peut avoir lieu après l'obtention du FCE au cours de la phase de sélection de 28 jours.)</p>		
<p>5. Patients n'ayant reçu aucun interféron par le passé</p>		

6. Fonction hépatique adéquate définie par une bilirubine $\leq 1,5$ x de la limite supérieure de la normale (LSN), un rapport normalisé international $\leq 1,5$ x LSN, une albumine $> 3,5$ g/dl, une alanine aminotransférase $\leq 2,0$ x LSN, une aspartate aminotransférase $\leq 2,0$ x LSN lors de la sélection		
7. Score entre 0 et 7 sur les deux sous-échelles de l'échelle d'anxiété et de dépression à l'hôpital (HAD)		
8. Les patients ayant un score HAD entre 8 et 10 (inclus) sur l'une des sous-échelles (ou les deux) peuvent être éligibles, suite à une évaluation psychiatrique qui exclut la signification clinique des symptômes observés dans le contexte d'un traitement éventuel par interféron alfa.		

Critères d'exclusion	O	N
1. Patients nécessitant un représentant légal		
2. Toute hypersensibilité aux IFN- α		
3. Maladie thyroïdienne préexistante, si elle n'est pas en rémission ou si elle n'est pas contrôlée par un traitement conventionnel		
4. Existence ou antécédents de troubles psychiatriques graves, en particulier de dépression grave, d'idées suicidaires ou de tentatives de suicide		
5. Maladie cardiaque majeure (y compris une insuffisance cardiaque congestive de classe III-IV de la New York Heart Association et des arythmies cliniquement significatives) et hypertension pulmonaire		
6. Antécédents de maladie auto-immune (en dehors de la thyroïdite d'Hashimoto contrôlée)		
7. Receveurs de greffe immunodéprimés		
8. Traitement par la telbivudine en concomitance		
9. Cirrhose décompensée (Child Pugh B/C)		
10. Insuffisance rénale terminale (DFG < 15 ml/min)		
11. Splénomégalie symptomatique (selon le jugement de l'investigateur)		
12. Patients présentant tout autre problème médical significatif qui, selon l'investigateur, compromettrait les résultats de l'étude ou pourrait nuire au respect des exigences du protocole, y compris, entre autres :		

<p>a) Antécédents de tumeur maligne au cours des 5 dernières années (à l'exception de la leucémie lymphoïde chronique de stade 0, du carcinome basocellulaire, du carcinome épidermoïde et du mélanome superficiel)</p> <p>b) Infections avec manifestations systémiques (par ex., infection bactérienne, infection fongique ou infection par le virus de l'immunodéficience humaine [VIH], à l'exception des infections par l'hépatite B [VHB] et/ou l'hépatite C [VHC], au moment de la sélection)</p> <p>c) Signes de rétinopathie sévère (par ex., rétinite à cytomégalovirus, dégénérescence maculaire) ou trouble ophtalmologique cliniquement pertinent (en raison d'un diabète sucré ou d'une hypertension)</p> <p>d) Antécédents d'abus d'alcool ou de drogues au cours de l'année écoulée</p>		
<p>13. Utilisation d'un médicament expérimental moins de 4 semaines avant la première administration du médicament à l'étude, ou effets/symptômes persistants dus à l'administration antérieure de tout agent expérimental</p>		
<p>14. Score HAD de 11 ou plus sur l'une des sous-échelles (ou les deux), et/ou développement ou aggravation d'une dépression ou d'idées suicidaires cliniquement significatives</p>		
<p>15. Patientes enceintes ou qui allaitent</p>		