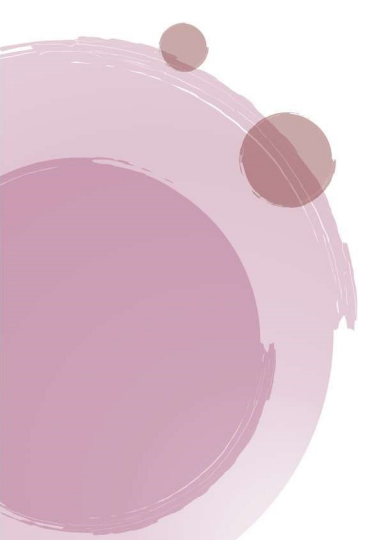


**Étude de phase 2 ouverte et multicentrique de
TL-895 chez des sujets atteints de
myélofibrose récidivante ou réfractaire, de
myélofibrose intolérante aux inhibiteurs des
Janus kinases et de myélofibrose non éligible à
un traitement par inhibiteurs des Janus kinases**

Investigateur principal : Jean-Jacques KILADJIAN



<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04655118>

Population cible : MF récidivante/réfractaire, intolérante ou inéligible aux inhibiteurs de des Janus Kinase

Traitement à l'étude : TL-895 – inhibiteur BTK et BMX

Schéma de traitement :

- Pris oral de 150 mg 1 ou 2 fois par jour.

Rythme des visites : 1 cure = 28 jours

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

Critères d'inclusion	O	N
1. Patient âgé de ≥ 18 ans		
2. Diagnostic confirmé de MFP, de MF post-PV ou de MF post-TE, tel qu'évalué par le médecin traitant selon les critères de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS)		
3. Risque élevé, risque intermédiaire 2 ou risque intermédiaire 1, défini par DIPSS		
4. <u>Cohorte 1 (MF récidivante/réfractaire)</u> - Doit avoir une MF récidivante/réfractaire après le traitement par JAKi. <u>La MF récidivante est définie comme l'un des cas suivants :</u> a. Augmentation du volume de la rate ≥ 25 % par imagerie radiographique à partir du NADIR b. Augmentation ≥ 100 % de la distance palpable sous la marge costale inférieure gauche (MCIG), pour une splénomégalie initiale de 5 à 10 cm c. Augmentation ≥ 50 % de la distance palpable sous la MCIG, pour une splénomégalie initiale > 10 cm d. Régénération après avoir obtenu une réponse complète <u>La MF réfractaire est définie comme l'un des cas suivants après ≥ 12 semaines de traitement par JAKi :</u> e. Réduction du volume de la rate < 10 % par imagerie radiographique f. Diminution de < 30 % de la taille de la rate par palpation par rapport à la valeur initiale		
5. <u>Cohorte 2 (MF résistante aux JAKi)</u> - Doit avoir reçu le traitement par JAKi pendant au moins 28 jours, complexifié par l'un des critères suivants pendant le traitement : a. Besoin de transfusion de globules rouges (≥ 2 unités par mois pendant 2 mois)		

b. Thrombocytopénie, anémie, hématome et/ou hémorragie de grade ≥ 3		
6. Cohorte 3 (MF non éligible au traitement par JAKi) - Doit être non éligible au traitement par JAKi défini par une numération plaquettaire $\leq 50 \times 10^9/l$		
7. Rate palpable mesurant ≥ 5 cm sous le MCIg ou volume de la rate $\geq 450 \text{ cm}^3$ par IRM ou tomodensitométrie		
8. Symptômes de MF tels que définis en ayant au moins 2 symptômes avec un score d'au moins 1 chacun sur le MFSAF v4.0		
9. Indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ≤ 2		
10. Fonction hématologique adéquate indépendante du support du facteur de croissance pendant au moins 7 jours, à l'exception du G-CSF pégylé et de la darbépoétine qui nécessitent au moins 21 jours, définis comme : a. Nombre absolu de neutrophiles (NAN) $\geq 1,0 \times 10^9/l$ b. Numération plaquettaire $\geq 75 \times 10^9/l$ pour les Cohortes 1 et 2, et $\geq 25 \times 10^9/l$ pour la Cohorte 3		
11. Fonction hépatique adéquate définie comme suit : a. Bilirubine totale dans les limites normales ; si la bilirubine totale est $>$ la limite supérieure de la normale (LSN), les sujets sont éligibles si la bilirubine directe est $\leq 2,0 \times \text{LSN}$ b. Aspartate aminotransférase (AST) $\leq 2,5 \times \text{LSN}$ et alanine aminotransférase (ALT) $\leq 2,5 \times \text{LSN}$.		
12. Fonction rénale adéquate définie par une clairance de la créatinine estimée ≥ 30 ml/min. selon la formule de Cockcroft & Gault		
13. Les femmes en âge de procréer et leurs partenaires masculins ou les hommes qui ont des partenaires féminines en âge de procréer doivent tous utiliser une méthode de contraception efficace au cours de l'étude et continuer à utiliser la contraception pendant 60 jours après la dernière dose du médicament de l'étude. Le préservatif constitue une contraception efficace chez l'homme. Une contraception efficace chez la femme est notamment (a) une contraception hormonale combinée contenant des œstrogènes et des progestatifs (orale, intravaginale, transdermique) ; (b) un dispositif intra-utérin combiné à une méthode barrière ; (c) un système de libération d'hormones intra-utérin combiné à une méthode barrière ; (d) une occlusion/ligature bilatérale des trompes ; (e) un partenaire vasectomisé ; (f) l'abstinence sexuelle lorsque cela est conforme au mode de vie préféré et habituel du sujet. L'abstinence périodique (méthodes du calendrier, symptothermique, ovulatoire ou post-ovulatoire, par exemple) et le retrait ne sont pas des méthodes de contraception acceptables. Remarque : Les médicaments commercialisés administrés de façon concomitante dans le cadre de cette étude peuvent avoir des exigences différentes en matière de contraception, y compris la durée requise d'utilisation de la contraception. Pour tous les médicaments concomitants administrés dans le cadre de cette étude, il convient de		

respecter les exigences en matière de contraception énoncées dans les informations de prescription (IP) ou le résumé des caractéristiques du produit (RCP).		
---	--	--

Critères d'exclusion	O	N
1. Traitement antérieur par inhibiteurs de TKB, BMX, BCR-ABL, phosphoinositide 3-kinase (PI3K), cible de la rapamycine chez les mammifères (mTOR), domaine bromodomaine et extraterminal (BET) ou tyrosine kinase splénique (Syk)		
2. Cohortes 1 et 2 - Traitement antérieur par JAKi dans les 21 jours suivant l'IRM/TDM de sélection. Les sujets de la Cohorte 3 ne doivent pas avoir reçu de JAKi		
3. Splénectomie antérieure ou irradiation splénique dans les 24 semaines précédant la première dose du traitement de l'étude		
4. Traitement antérieur par : a. Traitement anticancéreux par chimiothérapie, immunomodulation, traitement biologique, radiothérapie ou par tout autre traitement anticancéreux dans les 28 jours précédant la première dose du traitement à l'étude (à l'exception de JAKi [voir exclusion n° 2]). L'hydroxyurée peut être prise le jour 1 suivant la première dose du traitement à l'étude. b. Tout agent expérimental dans les 28 jours ou 5 demi-vies, la durée la plus longue étant retenue, avant la première dose du traitement de l'étude. Il est autorisé de participer à une étude observationnelle. c. Greffe allogénique de cellules souches au cours des 6 derniers mois ou maladie active du greffon contre l'hôte après greffe allogénique, ou greffe autologue de cellules souches au cours des 3 mois précédant la première dose du traitement à l'étude		
5. Sujets aux antécédents de diathèse hémorragique ou d'hémorragie majeure (non traumatique) dans les 6 mois précédant la première dose du traitement de l'étude.		
6. Intervention chirurgicale majeure dans les 28 jours précédant la première dose du traitement de l'étude ou antécédents de greffe d'organe majeure.		
7. Antécédents de déglutition difficile, chirurgie gastrique ou de l'intestin grêle avec antécédents de malabsorption ou autres maladies ou conditions gastro-intestinales chroniques pouvant entraver l'observance et/ou l'absorption du traitement de l'étude		
8. Maladie intercurrente non contrôlée incluant, mais sans s'y limiter, une maladie cardiaque cliniquement significative (classe III ou IV de la New York Heart Association) ; insuffisance cardiaque congestive symptomatique ; angine de poitrine instable ; arythmie ventriculaire instable ; maladie psychiatrique/situations sociales qui limiteraient l'observance des exigences de l'étude		

9. Allongement de l'intervalle QTc de grade 2 ou plus (> 480 millisecondes par le National Cancer Institute Common Terminology of Adverse Events [v 5.0])		
10. Sujets présentant une infection bactérienne, fongique, parasitaire ou virale incontrôlée. Les sujets atteints d'infections bactériennes aiguës nécessitant l'utilisation d'antibiotiques ne doivent pas s'inscrire tant que l'infection n'est pas stable, de l'avis du médecin traitant ; ces sujets peuvent être sous antibiotiques au moment de la sélection.		
11. Sujets porteurs du virus actif de l'hépatite B (VHB) ou du virus de l'hépatite C (VHC)		
12. Sujets avec antécédents connus de virus de l'immunodéficience humaine (VIH)		
13. Autres tumeurs malignes au cours des 3 dernières années, autres que cancer de la peau à cellules basales ou épidermoïde traité curativement, carcinome in situ du col de l'utérus, cancer de la prostate non métastatique confiné à un organe ou traité avec un antigène prostatique spécifique normal, carcinome du sein in situ après résection chirurgicale complète ou carcinome superficiel de la vessie à cellules transitionnelles		
14. Nécessite un traitement par inhibiteurs de la pompe à protons (par ex. oméprazole, ésoméprazole, lansoprazole, dexlansoprazole, rabéprazole ou pantoprazole). Les sujets recevant des inhibiteurs de la pompe à protons qui passent à des antagonistes des récepteurs H2 ou des antiacides sont éligibles à l'enrôlement dans cette étude		
15. Femmes enceintes ou allaitantes.		