

Résumé du protocole

Nom du Promoteur Protalex, Inc.	Code de promoteur PRTX-100-203
Nom du principe actif PRTX-100 (protéine A du staphylocoque)	Phase clinique Phase 1b
Titre de l'étude Etude de phase 1b, en ouvert, d'administration à doses progressives de PRTX-100 chez des patients adultes atteints de thrombocytopénie immune persistante/chronique	
Centres d'étude Jusqu'à 6 centres en France	
Population de patients Patients adultes atteints de thrombocytopénie immune (PTI ou immune thrombocytopenia, ITP) persistante/chronique et : <ul style="list-style-type: none"> - soit une numération plaquettaire < 30,000/μL (si le patient ne reçoit pas de traitement pour la PTI), ou - une numération plaquettaire < 50,000/μL (si le patient reçoit une dose constante d'un traitement pour la PTI autorisé). 	
Taille de l'échantillon Jusqu'à 30 patients seront inclus dans l'étude. Tous les patients recevront le PRTX-100.	
Durée de l'étude La participation des patients à l'étude sera d'environ 19 semaines, comprenant 3 semaines pour la sélection aux fins de l'étude, 4 semaines de traitement et 12 semaines de surveillance et de suivi des plaquettes. La période d'inclusion dans l'étude devrait être approximativement de 48 semaines (douze mois) pour une durée totale d'environ 67 semaines (environ 17 mois). Cela n'inclut pas un suivi d'évaluation à long terme à 24 puis à 48 semaines après l'initiation du traitement à l'étude.	
Objectifs <i>Objectif principal</i> <ul style="list-style-type: none"> • Caractériser la sécurité d'emploi de cinq niveaux de dose du PRTX-100 <i>Objectifs secondaires</i> <ul style="list-style-type: none"> • Évaluer l'efficacité de l'administration intraveineuse (IV) du PRTX-100 <ul style="list-style-type: none"> ○ réponse plaquettaire globale ○ réponse plaquettaire complète ○ temps écoulé avant la réponse plaquettaire ○ durabilité de la réponse plaquettaire ○ utilisation concomitante de médicaments contre le PTI 	

- Evaluer l'immunogénicité du PRTX-100 après des doses répétées
- Evaluer la pharmacocinétique du PRTX-100 après des doses répétées

Schéma thérapeutique

Le médicament de l'étude est fourni dans des flacons à usage unique de 10 ml contenant chacune 500 µg de PRTX-100 stérile, lyophilisé qui est reconstitué dans de l'eau stérile pour injection (SWFI, USP ou Ph Eur) et dilué dans du chlorure de sodium 0,9 % stérile pour injection avant la perfusion.

Les patients seront assignés à des cohortes de doses de PRTX-100 consécutives (voir tableau ci-dessous) au fur et à mesure qu'ils sont enrôlés dans l'étude. Le traitement sera initié à des niveaux d'escalade de dose définis par la cohorte comme indiqué ci-dessous. Les patients peuvent recevoir jusqu'à quatre perfusions hebdomadaires de PRTX-100 au cours de la période de traitement à l'étude (voir **Conception de l'étude**).

Cohorte de dose	Dose de PRTX-100 (µg/kg)	Nombre de patients par cohorte	Durée de la perfusion	Durée d'observation après arrêt de la perfusion	Durée totale d'immobilisation lors du traitement
A	3	3-6	30 minutes si la dose totale à injecter est inférieure à 500 microgrammes	au minimum 4 heures après le début de la perfusion de PRTX-100	au minimum 4 heures après le début de la perfusion de PRTX-100 (pour tous les patients)
B	6	3-6			
C	12	3-6			
D	18	3-6	60 minutes si la dose totale à injecter est supérieure à 500 microgrammes		
E	24	3-6			

Les doses de PRTX-100 ≤ 500 µg seront administrées par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes. Les doses de PRTX-100 > 500 µg seront administrées par perfusion pendant 60 minutes. Pour tous les patients, la tubulure de perfusion sera maintenue pour une période additionnelle de 30 minutes après la fin de la perfusion de PRTX-100. Les patients doivent rester en observation pour les réactions suite à la perfusion pendant au moins 4 heures après le début de la perfusion de PRTX-100.

Médicaments concomitants autorisés pour l'ITP

Les patients peuvent recevoir des corticostéroïdes, de la ciclosporine, de l'azathioprine, du danazol, de la dapsonne ou le mycophénolate, pendant l'étude dès lors qu'ils reçoivent des doses stables pendant la durée de l'étude spécifiée dans le protocole.

Design de l'étude

Les patients feront l'objet d'un dépistage pour déterminer l'activité de la maladie et les critères d'éligibilité jusqu'à 21 jours avant la première dose de PRTX-100.

Une fois inclus, les patients devront participer aux visites de l'étude : à l'entrée dans l'étude (Jour 1) et aux Jours 3, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50 et 78 et participeront à une visite de fin d'étude le Jour 106. La numération plaquettaire sera surveillée à chaque visite de l'étude. Les patients recevront le PRTX-100 les Jours 1, 8, 15, et 22 et ces jours-là, une numération plaquettaire devra être obtenue et examinée par l'investigateur avant l'administration de la dose. Une numération plaquettaire pourra être obtenue et examinée par l'investigateur 1 jour avant l'administration de PRTX-100.

Critères d'éligibilité :

Critères d'inclusion

Les patients doivent satisfaire les critères suivants pour être inclus dans l'étude :

1. Avoir la volonté et être en mesure de fournir un consentement éclairé par écrit avant l'initiation de toute procédure liée à l'étude.
2. Homme ou femme âgé(e) d'au moins 18 ans.
3. PTI qui persiste depuis plus de 3 mois. Le PTI doit être diagnostiquée conformément aux directives fondées sur la pratique en matière de thrombocytopénie 2011 de « *The American Society of Hematology 2011 Evidence-based Practice Guideline for Immune Thrombocytopenia* » (Neunert et al. 2011, voir Annexe C) ou « *The International Consensus Report on The Investigation and Management of Primary Immune Thrombocytopenia* » (Provan et al. 2010, voir Annexe C), selon les pratiques locales.
4. Avoir reçu au moins un traitement pour le traitement du PTI. La splénectomie est considérée comme un traitement.
5. Pour les patients ne recevant pas de traitement pour la PTI, une numération plaquettaire moyenne inférieure à 30,000/ μ L,
Pour les patients recevant une dose constante d'un ou de traitement(s) pour la PTI autorisé(s) : une numération plaquettaire moyenne inférieure à 50,000/ μ L, sans numération supérieure à 55,000/ μ L.

Note : La numération plaquettaire doit être déterminée sur la base de deux numérations plaquettaires dont une obtenue dans les 7 jours ou moins suivant la première dose de PRTX-100 et l'autre dans les 30 jours ou moins suivant l'administration de la première dose de PRTX-100.

6. En cas de prise de corticostéroïdes, une dose inférieure ou égale à 1 mg/kg de prednisone qui a été stable pendant une durée supérieure ou égale à 21 jours avant la première dose de PRTX-100. Une thérapie stéroïdienne par impulsion administrée à haute dose n'est PAS autorisée dans les 14 jours précédant la première dose de PRTX-100.
7. Si le sujet est sous thérapie auxiliaire épargneur de stéroïdes par ciclosporine, azathioprine, danazol, dapsonne ou mycophénolate, la dose doit avoir été stable pendant au moins 30 jours avant la première dose de PRTX-100 et devrait rester stable jusqu'au Jour d'étude 29, à moins

que la réduction de dose ne soit nécessaire à cause des toxicités. Le traitement par d'autres agents cytotoxiques (ex. : cyclophosphamide, vincristine) n'est pas autorisé dans les trois mois précédant la première dose de PRTX-100.

8. Tout traitement préalable par le rituximab ou tout autre agent anti-CD20 doit avoir été pris plus de 6 mois avant la première dose de PRTX-100.
9. Si le sujet est une femme, elle ne doit pas être enceinte (confirmation faite par un test de grossesse négatif (un test de grossesse sera réalisé dans un laboratoire local chez toutes les femmes en âge de procréer)), ne doit pas allaiter et doit remplir l'un des critères suivants :
 - a. Être stérile par intervention chirurgicale (ligature bilatérale des trompes, hystérectomie)
 - b. Être post-ménopausée avec les dernières règles remontant à plus de 24 mois
 - c. Être pré-ménopausée et utiliser une forme acceptable de contraception. Les formes acceptables de contraception sont entre autres : les contraceptifs hormonaux (dispositifs implantables, oraux, patches) utilisés pendant au moins deux mois avant la sélection ou des méthodes à double barrière (toute combinaison de deux méthodes parmi les suivantes : dispositif intra-utérin [DIU], préservatifs masculin ou féminin avec gel spermicide, diaphragme, éponge, cape cervicale). Toutes les femmes ménopausées doivent avoir un test urinaire de grossesse négatif à la sélection et le Jour 1 avant le premier traitement au PRTX-100.

Critères d'exclusion

Un patient ne sera pas éligible pour participer à cette étude s'il répond à l'un des critères suivants :

1. Splénectomie \leq 90 jours avant la première dose de PRTX-100
2. Exposition à la TPO-R dans les 2 semaines précédant l'inclusion
3. Précédent traitement par le rituximab moins de 6 mois avant la première dose de PRTX-100
4. Score hémorragique \geq 8 (Khellaf M et al. Haematologica 2005)
5. Coronaropathie instable ou autre état pathologique (par exemple le diabète de type 1) qui, de l'avis de l'investigateur, peut accroître le risque pour le patient
6. Preuve d'infection active nécessitant une thérapie antibiotique au moins 14 jours après la première dose de PRTX-100
7. Syndrome myélodysplasique. En cas d'existence d'une anémie cliniquement significative ou de pancytopenie, la documentation d'un aspirât de moelle osseuse dans les 24 mois précédant la première dose de PRTX-100 n'indiquant aucune preuve de myélodysplasie est nécessaire.
8. Les antécédents médicaux de lupus érythémateux systémique ou toute cause d'ITP secondaire
9. Antécédent de tout traitement du cancer au cours des deux années passées autre que le carcinome des cellules basales ou des cellules squameuses de la peau qui ont été traités de façon curative
10. Séropositif eu égard au virus de l'immunodéficience humaine
11. Antécédents d'hépatite B ou C sévère/chronique et/ou porteurs d'hépatite B ou C (positif pour l'antigène de surface de l'hépatite B ou test positif d'anticorps anti-hépatite C) et preuve d'une infection en cours ou active (par exemple par le test ARN VHC)
12. Des antécédents d'abus de substances

13. Des anomalies cliniquement significatives dans les tests de dépistage en laboratoire, y compris :
 - a. Nombre absolu de neutrophiles < $1,0 \times 10^9/L$
 - b. Nombre absolu de lymphocytes < $0,8 \times 10^9/L$
 - c. Hémoglobininémie < 10 g/dl
 - d. Alanine transaminase ou aspartate transaminase > 2 x la limite supérieure de la normale (LSN)
 - e. Lactate déshydrogénase > 3 x LSN
 - f. Bilirubine totale > 1,5 x LSN
 - g. Niveau sérique de créatinine supérieur à 1,6 mg/dL (0,14 mmol/L) chez les hommes ou 1,4 mg/dL (0,12 mmol/L) chez les femmes
14. Traitement par immunoglobuline intraveineuse (IVIG) dans les 14 jours au plus précédant la première dose de PRTX-100
15. Traitement par un agent antigène anti-Rh D (ex. : WinRho®) dans les 14 jours au plus précédant la première dose de PRTX-100
16. Utilisation d'un médicament expérimental dans les 30 jours ou 5 demi-vies au plus du médicament expérimental (selon la durée la plus longue) avant la première dose de PRTX-100

Critères d'évaluation

Sécurité d'emploi

La sécurité d'emploi sera décrite par les EI, EIG, aux réactions à la perfusion, les examens cliniques de laboratoire (hématologie, biochimie sanguine, et analyse d'urine), signes vitaux, résultats cliniques et ECG. La gravité de l'EI sera notée en fonction des critères de classification de la toxicité issus des standards publiés (voir Annexe B). Un comité de surveillance de la sécurité (Safety Monitoring Committee, SMC) examinera les énumérations des EI et résultats de laboratoire de façon continue.

Efficacité

- Réponse plaquettaire globale définie comme une numération plaquettaire supérieure ou égale à 30 000/ μ L et au moins un doublement de la numération plaquettaire de référence (déterminée le Jour 1 avant l'administration du PRTX-100) chez des patients ayant une numération plaquettaire de référence inférieure à 30 000/ μ L. Chez les patients recevant un traitement pour la PTI autorisé avec une numération plaquettaire de référence \geq 30 000/ μ L et $<$ 50 000/ μ L, une augmentation de la numération plaquettaire à 50,000/ μ L avec un doublement de la numération plaquettaire de référence ou une augmentation de la numération plaquettaire $>$ à 100,000/ μ L, seront considérées comme une réponse plaquettaire.
- Réponse plaquettaire complète définie comme numération plaquettaire supérieure ou égale à 100,000/ μ L
- Temps écoulé avant la réponse plaquettaire définie comme le nombre moyen de jours à compter de la première dose de PRTX-100 jusqu'à la réponse plaquettaire
- Durabilité de la réponse plaquettaire définie comme le nombre de jours entre la première réponse plaquettaire et la première numération plaquettaire en deçà des critères de réponse plaquettaire
- Utilisation concomitante de médicaments contre l'ITP (fréquence et quantité). Les médicaments contre l'ITP comprennent les corticostéroïdes, les thérapies auxiliaires épargneurs de stéroïdes (ex. : ciclosporine, azathioprine, danazol, dapsone, mycophénolate), et tout médicament de secours contre l'ITP (ex. : IVIG), reçus au cours des périodes de sélection et de traitement.

Suivi à long terme

Une évaluation de suivi de la sécurité d'emploi à long terme sera effectuée 24 semaines après la première dose de PRTX-100. Les EIG (à l'exception des hospitalisations programmées), les EI modérés ou sévères continus, et des états pathologiques chroniques seront enregistrés. Des évaluations de suivi à long terme seront effectuées avec les patients répondants 24 et 48 semaines après la première dose de PRTX-100. Les données à long terme seront rapportées comme supplément au rapport d'étude clinique.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du PRTX-100 sera évaluée par pic (C_{max}) et concentrations minimales de pré-dose les Jours 1, 8, 15 et 22. Les concentrations minimales le Jour 29 seront évaluées pour toutes les cohortes.

Immunogénicité

Les critères d'évaluation de l'immunogénicité comprennent les niveaux d'anticorps anti-médicament (ou anti-drug antibody en anglais, ADA) de l'immunoglobuline (Ig) G et IgE, déterminés à partir des échantillons obtenus avant l'administration du PRTX-100 les jours de traitement, le Jour 50, et à la visite de fin d'étude.

Évaluations

Veillez vous référer au calendrier des évaluations (0pour un aperçu des évaluations de l'étude).

ANNEXE A. CALENDRIER DES EVALUATIONS

Période de l'étude	Sélection	Traitement et suivi											LT Suivi [16]
		1		2	3	4	5	6	7	8	12	16	24 et 48
Semaine													
Jour	-21 à -2	1 Entrée dans l'étude	3	8	15	22	29	36	43	50	78	106 (Fin de l'étude)	169 et 337
Fenêtre des visites (jours)		0	0	0	± 1	± 1	± 2	± 2	± 2	± 3	± 3	± 3	± 7
Consentement éclairé [1]	X												
Critères d'inclusion/exclusion	X	X											
Données démographiques et antécédents médicaux	X												
Sérologies virales [2]	X												
Signes vitaux [3]	X	X		X	X	X	X	X	X	X		X	
Examen clinique complet [4]	X	X										X	
Bref examen clinique [4]				X	X	X	X	X	X	X			
Taille et poids [5]	X	X		X	X	X						X	

CONFIDENTIEL

Période de l'étude	Sélection	Traitement et suivi											LT Suivi [16]
		1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	24 et 48	
Semaine													
Jour	-21 à -2	1 Entrée dans l'étude	3	8	15	22	29	36	43	50	78	106 (Fin de l'étude)	169 et 337
Fenêtre des visites (jours)		0	0	0	± 1	± 1	± 2	± 2	± 2	± 3	± 3	± 3	± 7
ECG (12 dérivations) [6]	X	X		X	X	X						X	
Test de grossesse [7]	X	X		X	X	X						X	
Analyse d'urine [8]	X	X		X	X	X	X	X	X	X		X	
Biochimie sanguine [9]	X	X		X	X	X	X	X	X	X		X	

CONFIDENTIEL

**ANNEXE A. CALENDRIER DES EVALUATIONS
(SUITE)**

Période de l'étude	Sélection	Traitement et suivi											LT Suivi [16]
		1	2	3	4	5	6	7	8	12	16	24 et 48	
	-21 à -2	1 Référence	3	8	15	22	29	36	43	50	78	106 (Fin de l'étude)	169 et 337
Fenêtre de visites (jours)		0	0	0	± 1	± 1	± 2	± 2	± 2	± 3	± 3	± 3	± 7
Hématologie [10]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Immunogénicité		X		X	X	X				X		X	
Échantillon de tryptase de mastocyte [11]		X	si indiqué										
Médicaments concomitants	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Événements indésirables [12]	X	X		X	X	X	X	X	X	X		X	X
Échantillonnage PK [13]		X		X	X	X	X						
Coagulation [14]		X											
Perfusion du PRTX-100 [15]		X		X	X	X							
Durée estimée des visites (heures)	2	6 – 6.5	1	6 – 6.5	6 – 6.5	6 – 6.5	2	2	2	2	2	2	1

1. Le consentement éclairé doit être obtenu avant que le patient ne suive quelconque procédure spécifique à l'étude.
2. Les tests de sérologie virale incluront l'antigène de l'hépatite B, l'anticorps anti-hépatite C et les anticorps anti-virus de l'immunodéficience humaine (VIH)
3. Les signes vitaux incluront la pression artérielle systolique en position assise, la pression artérielle diastolique, le rythme cardiaque et la température corporelle. Les enregistrements de la pression artérielle et du rythme cardiaque s'effectueront après que le patient ait été en position assise ou en semi-allongé et au repos pendant au moins 5 minutes. Pendant les visites d'administration, les signes vitaux seront enregistrés à 15 ± 5 minutes avant l'administration et 5 ± 5 , 20 ± 5 et 60 ± 5 minutes après la fin de la perfusion de PRTX-100. Pendant toutes les autres visites de l'étude, les signes vitaux seront examinés à la suite.
4. Un examen clinique complet inclut une évaluation de la tête, des yeux, des oreilles, du nez, de la gorge, et des systèmes cardiovasculaire, dermatologique, musculo-squelettique, respiratoire, gastrointestinal, génito-urinaire, et neurologique. Un bref examen clinique consiste en des examens limités, centrés sur les symptômes. Toute anomalie identifiée à l'entrée dans l'étude doit être enregistrée dans le formulaire de demande de recueil des données électroniques en tant que conditions de référence. De nouvelles anomalies, ou l'aggravation d'anomalies cliniquement importantes présentes à l'entrée dans l'étude, doivent être enregistrées comme EI dans le formulaire de recueil des données d'observation électronique approprié.
5. La taille sera enregistrée à la visite d'entrée dans l'étude uniquement. Le poids sera la référence et enregistré au Jour 1 et à la visite de fin d'étude.
6. Les ECG 12 dérivations sont enregistrées numériquement peu après la perfusion du PRTX-100. Les ECG doivent être effectués avant la PK ou tout autre échantillonnage sanguin. Consulter la section 4.5.7 du protocole complet pour en savoir plus.
7. Un test urinaire de grossesse sera effectué chez toutes les femmes en âge de procréer et évalué à la sélection et avant chaque administration de PRTX-100. Les examens d'urine positifs seront réévalués avec un test de grossesse par analyse de sang. Le test de grossesse doit être négatif avant l'administration.
8. Le spécimen d'urine sera obtenu pour déterminer la bilirubine, la clarté, la couleur, le glucose, les cétones, les leucocytes, le nitrite, le pH, les protéines, la gravité spécifique, l'urine, le sang et l'urobilinogène. L'examen microscopique des sédiments d'urine sera effectué si les résultats de l'analyse d'urine sont anormaux pour les bactéries, les fontes, les cellules épithéliales, les érythrocytes ou leucocytes.

9. L'analyse de la biochimie sanguine inclura l'albumine, la phosphatase alcaline, l'alanine aminotransférase (ALT ou SGPT), l'aspartate transaminase (AST ou SGOT), la bilirubine (totale), l'azote uréique sanguin, le calcium, le chlorure, le cholestérol (total), la créatine kinase, la créatinine, le glucose, LDH, le phosphore, le potassium, les protéines (totales), le sodium, les triglycérides, l'urée et l'acide urique.
10. L'échantillon doit être prélevé avant l'administration et une numération plaquettaire demandée pour statistique. La numération plaquettaire doit être examinée par l'investigateur au cours de la visite d'étude et avant l'administration du médicament à l'étude. Hématologie inclura également une formule sanguine complète (FSC) comprenant la concentration moyenne d'hémoglobines globulaires, le volume globulaire moyen des érythrocytes, l'hématocrite, l'hémoglobine, la numération érythrocytaire, et la numération leucocytaire en plus des numérations absolues de monocytes, neutrophiles, basophiles, et éosinophiles.
11. Un échantillon sanguin sera prélevé comme valeur de référence pour l'évaluation de la tryptase des mastocytes chez tous les patients et également chez les patients qui connaissent une réaction à la perfusion avec tout signe ou symptôme supérieur ou égal à une réaction à la perfusion de niveau 2.
12. Pendant la sélection, seuls les événements indésirables graves (EIG) liés à une procédure spécifique de l'étude seront enregistrés. Les EI comprenant des saignements seront classés en fonction des critères de classification de la toxicité en Annexe B. Les patients doivent être surveillés pendant au moins 4 heures après le début de la perfusion de PRTX-100 avant le congé au centre médical. Pour tous les EI de grade supérieur ou égal 2 continuant à la fin de l'étude, le suivi continuera jusqu'à ce que l'événement ait été résolu jusqu'à l'état de gravité de référence, que l'événement soit considéré comme stable par l'Investigateur, que le patient soit perdu de vue ou que le patient retire son consentement.
13. Aux jours d'administration, les échantillons pharmacocinétiques (PK) seront prélevés avant l'administration (10 ± 5 minutes avant l'administration de la dose) et ± 5 minutes après la fin de la perfusion. Au cours de la visite du Jour 29, un seul échantillon PK sera prélevé au même moment que les échantillons d'examen de laboratoire à cette visite.
14. Le test de coagulation inclura le RIN et le TCA.
15. Suivant l'examen de la numération plaquettaire et *les règles de modification et d'arrêt de dose individuelle par patient* (voir [Section 3.6](#)), le PRTX-100 sera administré par perfusion IV en 30 minutes pour des doses de PRTX-100 inférieures ou égales à 500 µg et en 60 minutes pour les doses supérieures à 500 µg. La tubulure à perfusion principale sera maintenue pendant 30 autres minutes après la fin de l'administration du PRTX-100. Les patients doivent rester en observation pour les réactions suite à la perfusion pendant au moins 4 heures après le début de la perfusion de PRTX-100.

16. Une évaluation de suivi de la sécurité d'emploi à long terme sera effectuée 169 jours (24 semaines) après la première dose de PRTX-100. Les EIG (à l'exception des hospitalisations programmées), les EI continus liés ou probablement liés de grade supérieur ou égal à 2, et des états pathologiques chroniques seront enregistrés. Des évaluations de suivi à long terme seront effectuées avec les patients répondants 24 et 48 semaines après la première dose de PRTX-100.