

Critères d'inclusion

1. 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 « *l'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 le PTI Une numération plaquettaire moyenne inférieure à 30,000/ μ L Pour les patients recevant une dose constante d'un ou de traitements pour la PTI autorisées une numération plaquettaire moyenne inférieure à 50,000 / μ L sans numération supérieure à 55,000/ μ L.
La numération plaquettaire doit être déterminée sur la base de deux numérations plaquettaires dont une obtenue dans les 7 jours ou moins avant la première dose de PRTX-100 et l'autre dans les 30 jours ou moins avant l'administration de la première dose de PRTX-100.
6. En cas de prise de corticostéroïdes, une dose inférieure ou égale à de 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, dapsone 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 :
- h. Être stérile par intervention chirurgicale (ligature bilatérale des trompes, hystérectomie)
- i. Être post-ménopausée avec les dernières règles remontant à plus de 24 mois
- J. Être pré-ménopausée et utiliser une forme acceptable de contraception. Les formes acceptables de contraception sont entre autres : les contraceptifs hormonaux (dispositifs implantables, oraux, patchs) 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

- 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 aspirat 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 (ex 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. Hémoglobine $< 10 \text{ g/dl}$
 - d. Alanine transaminase ou aspartate transaminase $> 2 \times$ la limite supérieure de la normale (LSN)
 - e. Lactate déshydrogénase $> 3 \times$ LSN
 - f. Bilirubine totale $> 1,5 \times$ 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

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

Nom du principe actif

PRTX-100 (protéine A du staphylocoque)

Population de patients

Patients adultes atteints de thrombocytopénie immune (PTI ou immune thrombocytopenia, ITP) persistante/chronique et soit une numération plaquettaire $< 30,000/\mu$ L si le patient ne reçoit pas de traitement pour la PTI ou une numération plaquettaire $< 50,000 /\mu$ L si le patient reçoit une dose constante d'un traitement pour la PTI autorisée.

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 (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.

Objectif principal

Caractériser la sécurité d'emploi de cinq niveaux de dose du PRTX-100

Objectifs secondaires

- Évaluer l'efficacité de l'administration intraveineuse (IV) du PRTX-100
- réponse plaquettaire globale
 - réponse plaquettaire complète
 - temps écoulé avant la réponse plaquettaire durable de la réponse plaquettaire
 - utilisation concomitante de médicaments contre le PTI
- Évaluer l'immunogénicité du PRTX-100 après des doses répétées
- Évaluer la pharmacocinétique du PRTX-100 après des doses répétées

Médicaments autorisés

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

Schéma thérapeutique

Les patients seront assignés à des cohortes de doses de PRTX-100 consécutives 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 A,B,C,D,E respectivement 3.6.12.18.24 μ g/Kg. 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). Note : Début des inclusions en cohorte B.

Période de l'étude	Sélection	Traitement et suivi										LT Suivi [16]	
		1		2	3	4	5	6	7	8	12		16
Semaine		1	3	8	15	22	29	36	43	50	78	106 (Fin de l'étude)	169 et 337
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	
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	
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	
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