

NMP – CA011-023

**Etude de phase 1b évaluant le BMS-986158 en
monothérapie et en association avec le
ruxolitinib ou le fedratinib chez des patients
présentant un score DIPSS de risque
intermédiaire ou élevé de myélofibrose**

Investigateur principal : Jean-Jacques KILADJIAN

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04817007>

Population cible :

Le patient doit avoir un diagnostic de myélofibrose primitive (PMF) selon les critères de L'Organisation mondiale de la santé (OMS) de 2017 ou un diagnostic de myélofibrose post-ET ou post-PV selon les critères de l'IWG-MRT 2007 confirmé par le rapport de pathologie local le plus récent.

Traitement à l'étude :

BMS-986158 / Ruxolitinib / Fedratinib

Schéma de traitement :

Cette étude se déroulera en 2 parties et a pour but d'évaluer la sécurité d'emploi et la tolérance du BMS-986158 seul et en association avec le ruxolitinib ou le fedratinib.

- Partie 1 : Phase d'escalade de dose

- o Partie 1A : BMS-986158 + ruxolitinib (environ 30 patients)
- o Partie 1B : BMS-986158 + fedratinib (environ 36 patients)

- Partie 2 : Phase d'expansion

- o Partie 2A : BMS-986158 + ruxolitinib (environ 36 patients)
- o Partie 2B (partie randomisée ratio 2:1) :
 - Partie 2B1 : BMS-986158 + fedratinib (environ 36 patients)
 - Partie 2B2 : BMS-986158 en monothérapie (environ 18 patients)

Rythme des visites :

- Visite de sélection.
- Cycle 1 : J1, J2, J3, J5, J8, J12, J15 et J22.
- Cycle 2 : J1, J2, J8, J12, J15 et J22.
- Cycle 3 et + : J1 et J15.
- Visite de fin de traitement.
- Visites de suivi de sécurité et de survie.

Critères d'inclusion	O	N
1. Le patient doit comprendre et signer volontairement le formulaire de consentement éclairé avant toute évaluation ou procédure liée à l'étude.		
2. Le patient est disposé et capable de respecter le calendrier des visites et les autres exigences du protocole.		
3. Hommes et femmes âgés de 18 ans ou plus au moment de la signature du formulaire de consentement éclairé.		
4. Le patient doit avoir un diagnostic de myélofibrose primitive (PMF) selon les critères de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de 2017 ou un diagnostic de myélofibrose post-ET ou post-PV selon les critères de l'IWG-MRT 2007 confirmé par le rapport de pathologie local le plus récent.		

5. Les toxicités liées au traitement antérieur du patient doivent être de Grade 1 ou au niveau de baseline avant le traitement ou être déterminées comme irréversibles avant le traitement de l'étude.		
6. Pour la partie 2 uniquement le patient doit avoir à la visite de sélection un score total de symptômes mesurable (≥ 1) selon le formulaire d'évaluation des symptômes de la myélofibrose version 4.0.		
7. Score de performance (PS) selon le Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≤ 2 .		
8. Pour les parties 1A, 1B et 2B, le patient doit avoir un score DIPSS de risque intermédiaire-1 avec symptômes, intermédiaire-2 ou élevé.		
9. Pour la partie 2A, le patient doit avoir un score DIPSS de risque intermédiaire-2 ou élevé.		
10. Partie 1 et 2 : le patient doit donner son consentement pour réaliser une biopsie ou une aspiration de la moelle osseuse pendant la période de sélection et pendant le traitement. Un échantillon de biopsie de moelle osseuse collecté dans les 10 jours précédant la période de sélection et pour des raisons non liées à l'étude est accepté.		
11. Le patient doit présenter une splénomégalie mesurable pendant la période de sélection, avec un volume de la rate ≥ 450 cm ³ par IRM ou par scanner.		
12. Dans les parties 1A et 2A (ruxolitinib) : les participants ne doivent pas avoir été traités avec des inhibiteurs JAK2 avant de commencer le traitement par le BMS-986158 en association avec le ruxolitinib.		
13. Dans la partie 1B et partie 2B1 (association au fedratinib), et dans la Partie 2B2 (BMS-986158 seul): le patient doit avoir été traité par le ruxolitinib, et présenter au moins un des critères suivants (i et/ou ii) i) Traitement par ruxolitinib ≥ 3 mois avec une réponse insuffisante (réfractaire) définie comme une réduction du volume de la rate inférieure à 10 % par IRM/Scanner ou inférieure à 30% par palpation par rapport au début de l'étude, ou une nouvelle augmentation (rechute) de ces paramètres après une réponse splénique initiale), selon les critères IWG-MRT 2013. ii) Traitement par ruxolitinib ≥ 28 jours compliqué par l'un des éléments suivants (intolérant) : - Développement d'un besoin de transfusion de globules rouges (au moins 2 unités/mois pendant 2 mois) ou - Thrombocytopénie, anémie, hématome et/ou hémorragie de Grade ≥ 3 pendant le traitement par ruxolitinib.		
14. Le patient ne doit pas être éligible à une greffe de cellules souches allogéniques (allogreffe) ou l'avoir refusée.		

Critères d'exclusion	O	N
1. Femme enceinte ou allaitant à la sélection.		
2. Toute maladie médicale significative ou chronique non contrôlée.		
3. Toute intervention chirurgicale majeure dans les 4 semaines qui précèdent l'administration du médicament à l'étude.		
4. Toute chirurgie gastro-intestinale qui pourrait avoir un impact sur l'absorption du médicament à l'étude.		
5. Incapacité à tolérer les médicaments par voie orale.		
6. Incapacité de se faire ponctionner et/ou de supporter un accès veineux.		
7. Toute raison médicale, psychiatrique et/ou sociale selon l'opinion de l'investigateur (par exemple, infection active ou non contrôlée, maladie hépatique ou rénale), anomalie de laboratoire ou maladie psychiatrique qui empêcherait le patient de participer (ou compromettrait la participation) à l'étude ou le placerait dans une situation de risque inacceptable s'il/elle devait participer à l'étude.		
8. Patient ayant une pathologie qui compromet la capacité d'interprétation des données de l'étude.		
9. Patient ayant déjà subi une splénectomie.		
10. Dans les parties 1A et 2A (association au ruxolitinib) et dans la partie 2B2 (BMS-986158 seul) : utilisation de produits pharmaceutiques, d'agents à base de plantes ou d'aliments connus pour être des inducteurs puissants du Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) dans les 2 semaines précédentes ou 5 demi-vies (la durée la plus longue est retenue), ou des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou de la P-gp dans la semaine précédente ou 5 demi-vies (la durée la plus longue est retenue).		
11. Dans les parties 1B et 2B1 (association au fedratinib) et dans la partie 2B2 (BMS-986158 seul) : i) Antécédents d'encéphalopathie de Wernicke (WE). ii) Signes ou symptômes d'encéphalopathie, notamment l'encéphalopathie de Wernicke (WE) (par exemple, ataxie sévère, paralysie oculaire ou signes cérébelleux) sans exclusion de l'encéphalopathie documentée par le taux de thiamine et une IRM cérébrale. iii) Carence en thiamine, définie par des taux de thiamine dans le sang inférieur à la normale et non corrigés avant l'inclusion dans l'étude iv) Utilisation de produits pharmaceutiques, d'agents à base de plantes ou d'aliments connus pour être des inducteurs puissants du Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) dans les 2 semaines précédentes ou 5 demi-vies (la durée la plus longue est retenue), ou		

<p>d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou de la P-gp dans la semaine précédente ou 5 demi-vies (la durée la plus longue est retenue), ou de substrats sensibles du CYP3A4, du Cytochrome P450 2C19 (CYP2C19) ou du Cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) avec une gamme thérapeutique étroite.</p> <p>v) Patient ayant reçu du ruxolitinib dans les 14 jours précédant le début du traitement par BMS-986158 seul ou en association avec le fedratinib.</p> <p>vi) Patient ayant déjà été exposé à un ou plusieurs inhibiteurs JAK2 autres que le ruxolitinib.</p>		
12. Exposition à l'hydroxyurée (par exemple Hydrea) dans les 28 jours précédant le début du traitement par le BMS-986158 en monothérapie ou en association avec le ruxolitinib ou le fedratinib.		
13. Traitement par facteur de croissance myéloïde (par exemple, facteur stimulant des colonies de granulocytes [G-CSF]) dans les 28 jours précédant le début du traitement.		
14. Exposition antérieure à un inhibiteur BET.		
15. Incapacité à avaler des gélules ou des comprimés.		
16. Participation à une étude avec un médicament expérimental (médicament, produit biologique, dispositif) dans les 30 jours précédant l'inclusion.		
17. Patient ayant une espérance de vie inférieure à 6 mois à la sélection.		
18. Antécédent d'une allogreffe d'organe ou transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques (HSCT).		
19. Pancréatite symptomatique aiguë ou chronique connue.		
20. Participant ayant une maladie chronique du foie (par exemple, maladie alcoolique chronique du foie, hépatite auto-immune, cholangite sclérosante, cirrhose biliaire primitive, hémochromatose, stéatohépatite non alcoolique).		
21. Patient présentant une autre tumeur maligne autre que la maladie de l'étude, à moins que le patient n'ait plus besoin de traitement pour cette tumeur depuis au moins 3 ans avant l'inclusion dans l'étude. Toutefois, les patients présentant les maladies suivantes traitées avec succès peuvent être inclus dans l'étude : cancer de la peau non invasif, cancer in situ du col de l'utérus, carcinome in situ du sein, découverte histologique fortuite d'un cancer de la prostate (T1a ou T1b selon la classification clinique de la tumeur, des ganglions, des métastases [TNM]), ou patients exempts de maladie et qui ne suivent qu'un traitement hormonal.		
<p>22. Patient ayant une fonction cardiaque altérée ou présentant une des maladies cardiaques cliniquement significatives suivantes :</p> <p>i) Fraction d'éjection ventriculaire gauche (LVEF) < 45 % déterminée par scintigraphie cardiaque (MUGA) ou échocardiogramme (ECHO).</p>		

<p>ii) Bloc de branche gauche ou bloc bifasciculaire.</p> <p>iii) Antécédents ou actuel syndrome du QT long congénital.</p> <p>iv) Arythmies ventriculaires persistantes ou cliniquement significatives (telles que tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire). La fibrillation auriculaire contrôlée n'est pas un critère d'exclusion.</p> <p>v) Antécédents de facteurs de risque supplémentaires pour les Torsades de pointes (TdP) (par exemple, insuffisance cardiaque, hypokaliémie, antécédents familiaux de syndrome du QT long).</p> <p>vi) Coronaropathie active, angine de poitrine instable ou infarctus du myocarde ≤ 6 mois avant la première prise du BMS-986158 en monothérapie ou en association avec le ruxolitinib ou le fedratinib.</p> <p>vii) Autres maladies cardiaques cliniquement significatives, telles que l'insuffisance cardiaque congestive nécessitant un traitement (classification 3 ou 4 de la New York Heart Association, voir annexe 15) ou une hypertension non contrôlée (pression artérielle $\geq 160/95$ mm Hg).</p> <p>viii) Preuve de dysfonctionnement d'un organe ou de tout écart cliniquement significatif par rapport à la normale dans l'examen physique, les signes vitaux, l'ECG ou les analyses de laboratoire et qui ne serait pas compatible avec la population cible.</p> <p>ix) Présence d'un des éléments suivants sur un électrocardiogramme (ECG) à 12 dérivations avant l'administration du médicament à l'étude, confirmé par une répétition de l'examen et une évaluation centralisée :</p> <p style="text-align: center;">(1) QRS ≥ 120 msec</p> <p style="text-align: center;">(2) QTcF ≥ 460 msec</p>		
<p>23. Patient présentant un trouble endocrinien non contrôlé, y compris une maladie de la thyroïde ou une fonction thyroïdienne inadéquate</p> <p><u>Note</u> : L'hypothyroïdie subclinique (hormone de stimulation de la thyroïde < 10 mUI/mL) ou l'hypothyroïdie contrôlée avec une supplémentation sont acceptables si les valeurs de laboratoire sont négatives pour la thyroglobuline, les anticorps de la peroxydase thyroïdienne et l'immunoglobuline stimulant la thyroïde.</p>		
<p>24. Test positif des anticorps de l'hépatite C, de l'antigène de surface de l'hépatite B ou des anticorps 1 et 2 du virus de l'immunodéficience humaine (VIH)</p> <p>i) Les patients qui sont séropositifs en raison de la vaccination contre le VHB sont éligibles.</p> <p>ii) Les patients qui n'ont pas d'infection virale active et qui sont sous prophylaxie adéquate contre la réactivation du VHB sont éligibles.</p>		
<p>25. Antécédents d'événements thromboemboliques ou de diathèse hémorragique médicalement significatifs au cours des 6 derniers mois, tel qu'un accident vasculaire cérébral (y compris les accidents ischémiques transitoires), embolie pulmonaire, hémorragie pulmonaire > 10 mL/24H ou hémorragie pulmonaire répétée.</p>		

26. Patient sous anticoagulants ou agents antiplaquettaires à des doses thérapeutiques.		
27. Antécédents de thrombocytopénie auto-immune.		
28. Patient atteint d'une maladie gastro-intestinale actuelle ou récente (dans le mois précédant l'administration du médicament à l'étude), telle que des ulcères symptomatiques ou non contrôlés (gastriques ou duodénaux), en particulier les patients présentant des antécédents et/ou un risque de perforation et d'hémorragie du système gastro-intestinal, une diarrhée chronique ou intermittente, ou des troubles non contrôlés qui augmentent le risque de diarrhée comme des maladies inflammatoires de l'intestin. Les affections non chroniques (par exemple, la diarrhée infectieuse) complètement résolues au moins 2 semaines avant le début du traitement de l'étude ne sont pas exclusives.		
29. Infection par le SARS-CoV-2 dans les 10 jours précédant le cycle 1 jour 1 pour une infection légère ou asymptomatique, dans les 20 jours précédant le cycle 1 jour 1 pour une infection sévère ou critique. <u>Note</u> : Les symptômes aigus doivent avoir disparus et, selon l'évaluation de l'investigateur en consultation avec le moniteur médical du promoteur, il n'y a pas de séquelle qui pourrait faire courir au patient un risque plus élevé de recevoir le traitement de l'étude.		
30. Vaccin contre le SARS-CoV-2 effectué dans les 14 jours précédant la première administration du traitement.		
31. Incapacité à respecter les restrictions et traitements interdits énumérés à la section 7.7 « Concomitant Therapy ».		
32. Traitement antinéoplasique systémique antérieur (chimiothérapie, immunothérapie, standard ou expérimental) \leq 5 demi-vies ou dans les 4 semaines précédant le début du traitement par BMS-986158 en association ou en monothérapie (la période la plus courte sera retenue).		
33. Antécédents d'allergie au ruxolitinib, fedratinib ou à d'autres inhibiteur JAK ou inhibiteur BET.		
34. Prisonniers ou patients involontairement incarcérés.		
35. Incapacité à respecter les restrictions définies dans la section 6.3 « Lifestyle restrictions ».		