

BERGAMO trial : Essai de phase II évaluant l'efficacité et la tolérance du Bemcentinib chez les patients présentant un syndrome myélodysplasique de haut risque (IPSS int 2 et élevé) ou une leucémie aigue myéloblastique en échec d'un agent hypométhylant.

EudraCT : N°2017-000750-19



Groupe
Francophone des
Myélodysplasies

RÉSUMÉ

Essai de phase II évaluant l'efficacité et la tolérance du Bemcentinib chez les patients présentant un syndrome myélodysplasique de haut risque (IPSS int 2 et élevé) ou une leucémie aigue myéloblastique en échec d'un agent hypométhylant

**Étude de phase II, multicentrique, internationale, ouverte
Numéro EudraCT : 2017-000750-19**

Promoteur	GWT-TUD GmbH Medical Consulting European MDS Studies Coordination Office (EMSO) Blasewitzer Straße 43 01307 DRESDEN- Germany
Investigateur coordinateur	Pr Lionel ADES Service Hématologie Séniors Hôpital Saint Louis/Université Paris 7 1, avenue Claude Vellefaux 75475 PARIS, France ☎: 33 (0)1 71 20 70 21 ☎: 33 (0)1 71 20 70 20 ✉: lionel.ades@aphp.fr
Monitoring Coordination	GWT-TUD GmbH Medical Consulting Freiberger Str. 33 01067 Dresden / Germany
Analyse statistique/ Data Management	Fatiha CHERMAT Service Hématologie Séniors Hôpital Saint Louis 1, Avenue Claude Vellefaux 75475 Paris Cedex 10 ☎: 01 71 20 70 59 ☎: 01 71 20 70 38 ✉: fatiha.chermat-ext@aphp.fr
ARC coordinateur	ARC coordinateur Habiba ATTALAH Service Hématologie Séniors Hôpital Saint Louis 1, avenue Claude Vellefaux 75475 Paris Cedex 10 ☎: 01 71 20 70 56 ☎: 01 71 20 70 38 ✉: habiba.attalah@aphp.fr

BERGAMO trial : Essai de phase II évaluant l'efficacité et la tolérance du Bemcentinib chez les patients présentant un syndrome myélodysplasique de haut risque (IPSS int 2 et élevé) ou une leucémie aigue myéloblastique en échec d'un agent hypométhylant.
EudraCT : N°2017-000750-19

Résumé

TITRE: Essai de phase II évaluant l'efficacité et la tolérance du Bemcentinib chez les patients présentant un syndrome myélodysplasique de haut risque (IPSS int 2 et élevé) ou une leucémie aigue myéloblastique en échec d'un agent hypométhylant	
TITRE ABREGÉ:	BERGAMO Trial
Numéro EudraCT:	2017-000750-19
PRODUIT:	Bemcentinib
INDICATION:	SMD de haut risque (IPSS int 2 et élevé) et LAM
PHASE:	II
<p>OBJECTIFS DE L'ÉTUDE:</p> <p>Principal: Évaluer l'efficacité du Bemcentinib dans le traitement des patients atteints de LAM et des SMD de haut risque en échec ou réfractaires au traitement de première ligne par les agents hypométhylants</p> <p>Objectifs secondaires</p> <p>Déterminer :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sécurité ; - Taux de Progression; - Echec de traitement 	
<p>SCHÉMA DE L'ÉTUDE:</p> <p>Étude ouverte, multicentrique, internationale, de phase II</p>	
<p>CRITÈRES D'ÉVALUATION:</p> <p>Primaire:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Taux de réponse évalué à la semaine 17 (à l'initiation du cycle 5, V11) de traitement, la réponse pour les MDS sera évalué selon les critères IWG 2006 et pour les LAM selon les critères de European Leukemia Net <p>Secondaires:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Toxicité évaluée selon les critères NCI CTCAE 5.0 ▪ Survie globale ▪ Survie sans progression * ▪ Temps jusqu'à l'échec de traitement 	

BERGAMO trial : Essai de phase II évaluant l'efficacité et la tolérance du Bemcentinib chez les patients présentant un syndrome myélodysplasique de haut risque (IPSS int 2 et élevé) ou une leucémie aigue myéloblastique en échec d'un agent hypométhylant.

EudraCT : N°2017-000750-19

- Durée de la réponse
- Meilleure réponse globale

*Sera évaluée avec le début de suivi après la sortie d'étude

Exploratoire :

- Projet transrationnel évaluant le rôle potentiel des biomarqueurs, par ex. Axl/Gas6 dans les SMD et les LAM

CRITÈRES D'INCLUSION:

- Signature du consentement éclairé ;
- Hommes et femmes ≥ 18 ans;
- Adhésion au schéma de l'étude et toutes les exigences du protocole;
- LAM ou SMD selon la classification WHO 2016 au diagnostic ;
- Au moins 1 cytopénie (PNN $< 1800\mu\text{l}$ ou plaquettes $< 100\ 000\ \mu\text{l}$ ou hémoglobine $< 10\text{g/dl}$) ;
- Traitement préalable par au moins 6 cures d'azacitidine ou 4 cures de Décitabine sans obtention de réponse hématologique (RC, RP, RC médullaire ou HI) effectué dans les 2 dernières années
OU

Rechute après réponse (RC, RP, RC médullaire ou HI) obtenue suite à un traitement préalable pour au moins 6 cures d'azacitidine ou 4 cures de Décitabine effectuées dans les 2 dernières années

OU

Intolérance au traitement par les agents hypométhylants dans les deux dernières années;

- Patients non-éligibles pour une allo-greffe de moelle;
- $\geq 5\%$ de blastes médullaires à la relecture centralisée;
- Absence d'autres traitements contre la LAM/MDS pendant au moins 2 semaines ; G-CSF et érythropoïétine sont autorisés avant et pendant l'étude en cas d'indication clinique;
- ECOG 0-2 ;
- Disponibilité des résultats de numérations sanguines, transfusions, et de l'historique médical dans les deux derniers mois.
- **Les femmes en âge de procréer doivent:**
- Accepter une contraception efficace sans interruption durant toute la durée de l'étude et jusqu'à 3 mois après la fin du traitement.
- Accepter une contraception efficace sans interruption, 4 semaines avant le début de l'étude, durant toute la durée de l'étude (y compris pendant les périodes de réduction de doses) et jusqu'à 3 mois après la fin du traitement.
- **Les hommes doivent:**
- Accepter d'utiliser des préservatifs durant la période de traitement (y compris pendant les périodes de réduction de doses ou d'arrêt temporaire) et jusqu'à 3 mois après la fin du traitement

BERGAMO trial : Essai de phase II évaluant l'efficacité et la tolérance du Bemcentinib chez les patients présentant un syndrome myélodysplasique de haut risque (IPSS int 2 et élevé) ou une leucémie aigue myéloblastique en échec d'un agent hypométhylant.

EudraCT : N°2017-000750-19

si leur partenaire est en âge de procréer.

CRITÈRES D'EXCLUSION

- Traitement préalable par chimiothérapie intensive pour SMD ou LAM ;
- Radiothérapie ou chimiothérapie dans les 14 jours qui précèdent la première dose de Bemcentinib (BGB324) (autre que hydroxyurée);
- Antécédent des atteintes cardiaques suivantes :
 - insuffisance cardiaque de classe de gravité > II selon NYHA;
 - évènement cardiaque ischémique incluant infarctus de myocarde dans les 3 mois qui précèdent la première dose de traitement à l'étude;
 - maladie cardiaque non-contrôlée, incluant l'angor non-stabilisée, l'hypertension non-contrôlée (p. ex. pression artérielle systolique BP>140 mmHg ou diastolique > 90mmHg), ou besoin de changer le traitement dans les 6 semaines précédant la signature du consentement du fait d'un contrôle insuffisant de la maladie ;
 - antécédent ou existence d'une durable bradycardie (≤ 60 BPM), bloc de branche gauche, pacemaker cardiaque ou arythmie ventriculaire

Note : patients avec arythmie supraventriculaire nécessitant un traitement médical, mais avec une fonction ventriculaire normale sont éligibles ;

- antécédents familiaux de syndrome du QTc long; antécédents personnels de syndrome du QTc long ou d'un allongement antérieur du QTc induit par le médicament d'au moins Grade 3 (QTc > 450 ms au départ);
- Fréquence d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) anormale à l'échocardiographie ou la ventriculographie isotopique (MUGA) inférieure à la limite inférieure normale pour un patient de cet âge à l'établissement traitant ou <45%, (selon la plus faible des deux) ;
- Traitement par les agents causant des torsades de pointes, qui ne peut pas être arrêtés (au moins 5 demi-vies ou 2 semaines) avant la première dose du traitement à l'étude ;
- ECG 12-dérivations avec intervalle QTc mesurable selon la correction de Fridericia >450 ms
- Infection active nécessitant un traitement systémique. Les patients qui reçoivent des antibiotiques en prophylaxie ou qui n'ont pas été fébrile dans les 48 heures qui ont suivi l'initiation des antibiotiques sont éligibles;
- Fonction hépatique anormale définie par bilirubine totale ≥ 1.5 fois la limite supérieure de la normale (ULN) ou ASAT/ALAT ≥ 2.5 fois ULN (ou ≥ 5 fois ULN pour ASAT ou ALAT en cas d'implication hépatique causé par la leucémie);
- Les patients avec une hypocalcémie et les patients présentant une QTc > 480ms à l'inclusion
- Intolérance des médicaments oraux;
- Maladie gastro-intestinale qui affecte l'absorption des médicaments, telle que la maladie cœliaque ou la maladie de Crohn;

BERGAMO trial : Essai de phase II évaluant l'efficacité et la tolérance du Bemcentinib chez les patients présentant un syndrome myélodysplasique de haut risque (IPSS int 2 et élevé) ou une leucémie aigue myéloblastique en échec d'un agent hypométhylant.

EudraCT : N°2017-000750-19

- L'intolérance au lactose connue ; carence congénitale en lactase, galactosémie, malabsorption du glucose et du galactose ;
- Traitement par : inhibiteur du récepteur d'histamine 2, inhibiteurs de pompe à protons ou antiacides dans les 3 jours ou 5 demie-vies (la plus longue des deux) avant l'administration Bemcentinib;
- Traitement par plus de 40 mg de prednisolone (ou dose équivalente de corticoïdes systémiques) qui ne peut pas être arrêté au moins 1 semaine avant le début de Bemcentinib;
- Traitement par médicaments qui sont essentiellement métabolisés par CYP3A4 et qui ont un index thérapeutique restreint;
- Antécédent de résection d'intestin qui peut interférer avec l'absorption des médicaments ;
- Fonction rénale anormale défini par une clairance de créatinine < 30 mL/min selon Cockcroft-Gault ;
- Toxicité de grade 2 (CTCAE) non résolue (autre que toxicité stable) causée par une thérapie anticancéreuse antérieure, à l'exception de l'alopécie ;
- Toute affection sévère ou non-contrôlée (ex. défaillance hépatique sévère) ou affection cardiaque ou respiratoire instable ou non-compensée qui rend indésirable la participation du patient à l'étude ou qui pourrait compromettre la compliance au protocole ;
- Maladie du système nerveux central y compris une atteinte du SNC par l'hémopathie, non-contrôlée ;
- Infection connue, active par HIV, hépatite B ou C – screening viral n'est pas requis pour l'inclusion dans l'étude;
- Chirurgie majeure dans les 28 jours qui précèdent le début de Bemcentinib – à l'exception de biopsie cutanée et de procédures pour la pose de stents veineux ;
- Patients qui ne peuvent pas suivre les consignes concernant la contraception (comprenant l'utilisation des préservatifs pour les hommes ayant un partenaire sexuel, et pour les femmes : œstrogène et progestérone (contraception hormonale associée à l'inhibition de l'ovulation : (orale, intravaginale, transdermique), contraception hormonale progestative seule associée à l'inhibition de l'ovulation (orale, injectable, implantable), dispositif intra-utérin (DIU), hormonothérapie intra-utérine, occlusion tubaire bilatérale, partenaire vasectomisé, abstinence sexuelle, stérilisation chirurgicale)) avant l'inclusion et pendant l'étude;
- Patients de sexe féminin en âge de procréer qui n'ont pas un test urinaire β - HCG négatif au screening et dans les 3 jours avant le début de traitement à l'étude ;
- Femmes allaitantes ;
- Période d'exclusion des autres études ou participation simultanée à d'autres études cliniques (à l'exception des études non-interventionnelles/registres) ;
- Critère qui d'après l'opinion de l'investigateur exclu la participation du patient pour des raisons scientifiques, ou de compliance, ou de sécurité du patient ;

BERGAMO trial : Essai de phase II évaluant l'efficacité et la tolérance du Bemcentinib chez les patients présentant un syndrome myélodysplasique de haut risque (IPSS int 2 et élevé) ou une leucémie aigue myéloblastique en échec d'un agent hypométhylant.

EudraCT : N°2017-000750-19

- Relation proche avec le site d'investigation ou avec l'investigateur, ou personne dépendante (ex. employés ou étudiant du centre d'investigation) ;
- Collaborateurs du GWT-TUD GmbH ou du groupe participant.

TRAITEMENT DE L'ETUDE

Premier cycle :

4x 1 capsules de 100 mg par jour (J1, J2, et J3)

Schéma de l'étude :

200 mg/jour de Bemcentinib seront administrés oralement (à jeun) de J1 au J28 de chaque cycle de 4 semaines pendant au moins 4 cycles. Les répondeurs (définis par au moins la maladie stable) sont éligibles aux 5 cycles additionnels selon le même schéma (jusqu'à 9 cycles au total).

Prélèvements biologiques

Laboratoire du centre : hématologie, biochimie et cytogénétique.

Relecture centralisée : prélèvements de moelle osseuse et NFS (Prof. Dr. A. Giagounidis, Düsseldorf / Germany).

NOMBRE DE PATIENTS

Un total de 43 patients dont 15 en France.

DUREE DE L'ÉTUDE:

Inclusions (12 mois): Q2/2018 – Q2/2019

Durée de traitement :

non-répondeurs : 4 mois

répondeurs : 9 mois

Suivi après la sortie d'étude :

Non-répondeurs: 8 mois

Répondeurs: 3 mois

Durée totale de l'étude : 36 mois

PLAN TEMPORAIRE

Première visite du premier patient : 12/2018

Dernière visite du premier patient : 12 /2019

Dernière visite du dernier patient: 12 /2020

Nettoyage de la base de données : Q1/2021

Rapport final : Q3/2021

Soumission aux congrès: ASH, MDS international congrès, EHA, congrès national de la SFH

BERGAMO trial : Essai de phase II évaluant l'efficacité et la tolérance du Bemcentinib chez les patients présentant un syndrome myélodysplasique de haut risque (IPSS int 2 et élevé) ou une leucémie aigue myéloblastique en échec d'un agent hypométhylant.

EudraCT : N°2017-000750-19

