

VENTOGRAFT

Etude de phase I/II visant à évaluer le vénétoclax en association avec l'azacitidine et des perfusions de lymphocytes du donneur chez des patients atteints de SMD ou de LAM (blastes < 30 %) en rechute après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Phase : II, Précoce

Type d'essai : Académique / Institutionnel

Etat de l'essai : Ouvert

Objectif principal

Les objectifs de cette étude sont d'évaluer l'innocuité et l'efficacité du vénétoclax en association avec l'AZA/DLI chez des patients atteints de SMD ou de LAM avec un taux de blastes < 30% (néoplasmes myéloïdes) en rechute après une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques.

Phase I :

- Évaluer le profil de sécurité du vénétoclax en association avec l'AZA/DLI.
- Déterminer la dose recommandée pour la phase II.

Phase II : Déterminer l'efficacité du vénétoclax en association avec l'AZA/DLI.

Objectifs secondaires

Profil de toxicité et de sécurité selon NCI CTCAE 5.0.

Taux de GVHD aiguë et chronique.

Durée de la réponse.

Survie globale.

Survie sans progression.

Survie sans événement.

Résumé / Schéma de l'étude

Les patients seront traités par VENETOCLAX pendant 14 jours en association avec AZA à 75 mg/m²/jour pendant 5 jours par cycle ou 50 mg/m²/jour pendant 5 jours par cycle si la rechute est survenue moins de 4 mois après la greffe de

cellules souches hématopoïétiques.

Les patients qui répondent aux critères d'éligibilité recevront VENETOCLAX par voie orale à la dose de départ dans la partie phase I et à la dose maximale tolérée (MTD) dans la partie II.

Dans la partie phase I, le VENETOCLAX sera administré une fois par jour de J1 à J14 par voie orale à des doses croissantes en commençant par le niveau de dose 1 (défini ci-dessous) en association avec l'AZA +/- DLI. Les patients recevront au moins 8 cycles de VENETOCLAX/AZA/DLI sauf en cas de progression. La réponse sera évaluée après 4, 6 et 8 cycles de VENETOCLAX + AZA. Les patients obtenant une réponse pourront poursuivre le protocole avec VENETOCLAX + AZA jusqu'à 12 cycles maximum puis avec AZA seul. En l'absence de réponse, les patients arrêteront le traitement.

Niveaux de dose pour le traitement en phase I

Niveau de dose	VENETOCLAX	Azacitidine (mg/m ²)
-1	50 mg*	75 (50 si rechute < 4 mois)
1 (dose initiale)	100 mg*	75 (50 si rechute < 4 mois)
2	200 mg*	75 (50 si rechute < 4 mois)
3	400 mg*	75 (50 si rechute < 4 mois)

*le VENETOCLAX sera administré une fois par jour par voie orale pendant 14 jours.

Dans la partie phase II, le VENETOCLAX sera administré une fois par jour par voie orale à la dose maximale tolérée (MTD) définie dans la partie phase I de l'étude en association avec AZA/DLI. Les patients recevront au moins 8 cycles de VENETOCLAX/AZA/DLI sauf en cas de progression. La réponse sera évaluée après 4, 6 et 8 cycles de VENETOCLAX + AZA. Les patients obtenant une réponse pourront continuer le protocole avec VENETOCLAX + AZA jusqu'à 12 cycles maximum puis AZA seul. En l'absence de réponse, les patients arrêteront le traitement.

Au cycle 1, la dose de VENETOCLAX doit être augmentée progressivement comme indiqué dans le tableau ci-dessous :

Niveau de dose	VENETOCLAX C1J1	VENETOCLAX C1J2	VENETOCLAX A partir de C1J3
-1	10 mg*	20 mg*	50 mg*
1 (dose initiale)	20 mg*	50 mg*	100 mg*
2	50 mg*	100 mg*	200 mg*
3	100 mg*	200 mg*	400 mg*

*le VENETOCLAX sera administré une fois par jour par voie orale

Pendant les 3 premiers jours du cycle 1 (période d'augmentation progressive de la dose de VENETOCLAX), la prise d'un inhibiteur du CYP3A est interdite.

Critères d'inclusion

- 1 Rechute documentée d'un SMD ou d'une LAM avec blastes médullaires < 30% (avec un nombre de globules blancs < 15000/mm³) après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.
- 2 Age ≥ 18 ans au moment de la signature du consentement.
- 3 ECOG ≤ 2.
- 4 Le patient doit avoir une fonction rénale et hépatique adéquate, comme l'indiquent les résultats de laboratoire suivants :
 1. Créatinine sérique < 2 mg/dl ou Clairance calculée (≥ 30 mL/min) pour les patients avec créatininémie > 1.5 x LSN.
 2. Bilirubine totale ≤ 2,5 x LSN ou bilirubine directe ≤ LSN pour les patients avec bilirubine totale ≥ 2 mg/dL.
 3. AST (SGOT) et ALT (SGPT) ≤ 2,5 x LSN.
 4. Phosphatase alcaline ≤ 5 x LSN. Si > 2,5 x LSN, la fraction hépatique doit être ≤ 2,5 x LSN.
- 5 Patient non-réfractaire aux transfusions de plaquettes

- 6 Les femmes en âge de procréer doivent accepter une contraception efficace durant toute la période de traitement (y compris pendant les périodes de réduction de doses ou d'arrêt temporaire) jusqu'à au moins 30 jours après la dernière dose de vénétoclax et jusqu'à 3 mois après la dernière dose d'AZA.
- 7 Les hommes doivent accepter de ne pas concevoir pendant le traitement et d'utiliser une contraception efficace durant la période de traitement (y compris pendant les périodes de réduction de doses ou d'arrêt temporaire) jusqu'à au moins 30 jours après la dernière dose de vénétoclax et jusqu'à 3 mois après la dernière dose d'AZA si leur partenaire est en âge de procréer.
- 8 Adhésion au programme de suivi de l'étude.
- 9 Le patient doit comprendre et signer volontairement le consentement éclairé indiquant la nature expérimentale de l'étude.
- 10 Le patient est capable d'avaler des capsules.

Critères de non-inclusion

- 1 Le patient présente une infection active et non contrôlée.
- 2 Le patient présente une GVHD aiguë ou chronique active.
- 3 Le patient reçoit plus de 1 mg/kg/jour de prednisolone.
- 4 Le patient présente une maladie intercurrente non contrôlée ou des circonstances qui pourraient limiter la conformité à l'étude, y compris, mais sans s'y limiter, les éléments suivants : insuffisance cardiaque congestive symptomatique, angine de poitrine instable, arythmie cardiaque non contrôlée, pancréatite, ou conditions psychiatriques ou sociales qui pourraient interférer avec la conformité du patient.
- 5 Le patient participe actuellement ou a participé à un essai thérapeutique avec une molécule expérimentale dans les 30 jours précédant l'administration initiale du médicament à l'étude.
- 6 Le patient présente une infection connue par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou une tumeur maligne liée au VIH.
- 7 Le patient présente une infection cliniquement active par l'hépatite B ou l'hépatite C.
- 8 Le patient présente une allergie ou une hypersensibilité connue à l'un des composants du VENETOCLAX ou de l'AZA.
- 9 Cancer actif ou antécédents de pathologie maligne autre que le SMD (à l'exception du carcinome basocellulaire, d'un carcinome épidermoïde ou d'un carcinome in situ du col de l'utérus ou du sein) sauf si le patient est resté indemne de la pathologie depuis plus de 5 ans ou si le médecin considère que le risque de rechute est inférieur à 30%.
- 10 Patient traité par érythropoïétine (EPO), granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) ou tout autre agent non cytotoxique (y compris une chimiothérapie orale à faible dose) dans les 30 jours avant inclusion. Patient traité par un agent cytotoxique dans les 3 mois précédant l'inclusion.
- 11 Patient sous corticoïde systématique non stabilisé avec une dose inférieure ou égale à 10 mg de prednisone par jour dans les 30 jours précédant l'inclusion.
- 12 Signes d'atteinte du SNC par la maladie.
- 13 Antécédent de maladie ou de chirurgie digestive pouvant interférer avec l'absorption ou la déglutition du médicament à l'étude.
- 14 Patient inclus dans une cohorte d'escalade de dose ayant reçu des inhibiteurs forts ou modérés du CYP3A dans les 3 jours précédant la première dose du médicament à l'étude.
- 15 Patient incapable de prendre et/ou de tolérer des médicaments oraux de façon continue.
- 16 Femme enceinte, susceptible de l'être ou en cours d'allaitement.
- 17 Patient présentant un syndrome de malabsorption ou d'une autre affection qui empêche l'administration d'un traitement par voie entérale.
- 18 Absence de couverture sociale.

Calendrier prévisionnel

Lancement de l'étude : Juin 2023
Fin estimée des inclusions : Juin 2025
Nombre de patients à inclure : 48

Informations complémentaires

Etudes biologiques :

Analyse mutationnelle (Laboratoire d'hématologie, CHRU de Lille) Et Analyse immunologique (Laboratoire d'immunologie, hôpital Saint Louis, Paris et INSERM U1065, centre méditerranéen de médecine moléculaire, Nice).

Lors du screening et du suivi (après 4 et 8 cycles de vénétoclax + AZA et à la fin de l'étude), la présence de toutes les mutations identifiées sera étudiée avec la même technique. Toutes les amorces et sondes spécifiques des mutations seront conçues par Biorad (Hercules, CA).

Etablissement(s) participant(s)

> CHU de Nice

(06) ALPES-MARITIMES

Pr. Thomas CLUZEAU
Investigateur principal

Coordonnateur(s)

Pr. Thomas CLUZEAU
CHU de Nice - Hôpital L'archet

Promoteur(s)

Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM)

Dernière mise à jour le 09 février 2024

< PRÉCÉDENT

RETOUR AUX RÉSULTATS

SUIVANT >