



## RÉSUMÉ

Étude 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 (blastés < 30 %) en rechute après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (Étude VENTOGRAFT)

Étude de phase I/II, non randomisée, ouverte et multicentrique

**N° EUDRACT 2021-000632-56**

**Promoteur :**

**Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM)**

Service Hématologie Séniors  
Hôpital Saint-Louis / Université Paris 7  
1, Avenue Claude Vellefaux  
75475 Paris cedex 10  
France

**Financement de la recherche :**

AbbVie

Rôle dans l'essai	Noms	Adresses
<b>Investigateur Coordinateur</b>	Pr. Thomas CLUZEAU	CHU de Nice - Hôpital L'archet Service d'Hématologie clinique 151 route Saint Antoine de Ginestière 06200 NICE ☎ : +33(0)4 92 03 58 39 📠 : +33(0)4 92 03 58 95 <b>Email</b> : <a href="mailto:cluzeau.t@chu-nice.fr">cluzeau.t@chu-nice.fr</a>
<b>Analyse Statistique / Data Management</b>	Dr. Eric FONTAS	Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation CHU de Nice ☎ : +33(0)4 92 03 40 11 <b>Email</b> : <a href="mailto:fontas.e@chu-nice.fr">fontas.e@chu-nice.fr</a>
<b>Study Manager</b>	Fatiha CHERMAT	Hôpital Saint-Louis Service Hématologie Séniors 1 avenue Claude Vellefaux 75475 Paris cedex 10 ☎ : +33(0)1 71 20 70 59 📠 : +33(0)1 71 20 70 38 <b>Email</b> : <a href="mailto:fatiha.chermat-ext@aphp.fr">fatiha.chermat-ext@aphp.fr</a>

Titre	Étude de phase I-II évaluant le vénétoclax en association avec l'azacitidine et des perfusions de lymphocytes du donneur chez des patients atteints de SMD ou de LAM (avec blastes médullaires < 30%) en rechute après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (Étude VENTOGRAFT)
Promoteur	GRUPE FRANCOPHONE DES MYELOYDYSPLASIES (GFM)
Contacts	<b>Pr. Thomas CLUZEAU</b> CHU de Nice - Hôpital L'archet Service d'hématologie clinique 151 route Saint Antoine de Ginestière 06200 NICE ☎ : +33(0)4 92 03 58 39 📠 : +33(0)4 92 03 58 95 Email: <a href="mailto:cluzeau.t@chu-nice.fr">cluzeau.t@chu-nice.fr</a>
Titre abrégé	VENTOGRAFT
Produit	VENETOCLAX
Essai	Etude de Phase I/II
Indication	SMD ou LAM (avec blastes médullaires < 30%) en rechute après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques
Schéma de l'essai	Ouvert, multicentrique, non randomisé, prospectif
Objectifs	<b>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 &lt; 30% (néoplasmes myéloïdes) en rechute après une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques.</b>  <b>Phase I :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Évaluer le profil de sécurité du vénétoclax en association avec l'AZA/DLI.</li><li>- Déterminer la dose recommandée pour la phase II.</li></ul> <b>Phase II :</b> Déterminer l'efficacité du vénétoclax en association avec l'AZA/DLI.
Critères d'évaluation primaires	Phase I : déterminer le profil de toxicité et de sécurité de l'association. Phase II : taux de réponse hématologique globale du vénétoclax en combinaison avec l'AZA/DLI.  L'évaluation de la réponse sera effectuée pour les SMD selon les critères modifiés de l'IWG 2006 et pour les LAM selon les critères ELN (European LeukemiaNet).

Critères d'évaluation secondaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Profil de toxicité et de sécurité selon NCI CTCAE 5.0</li> <li>✓ Taux de GVHD aiguë et chronique</li> <li>✓ Durée de la réponse</li> <li>✓ Survie globale</li> <li>✓ Survie sans progression</li> <li>✓ Survie sans événement</li> </ul>																
Critère d'évaluation exploratoire	<p>Étudier :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La corrélation entre le statut mutationnel global du patient avant le traitement et la réponse</li> <li>- L'impact pronostique de la MRD sur le résultat</li> </ul>																
Critères d'inclusion	<p>Les patients doivent remplir tous les critères suivants pour participer à l'étude :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1- Rechute documentée d'un SMD ou d'une LAM avec blastes médullaires &lt; 30% (avec un nombre de globules blancs &lt; 15000/mm<sup>3</sup>) après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.</li> <li>2- Age ≥ 18 ans au moment de la signature du consentement.</li> <li>3- ECOG ≤ 2.</li> <li>4- Le patient doit avoir une fonction rénale et hépatique adéquate, comme l'indiquent les résultats de laboratoire suivants :</li> </ol> <table border="1" data-bbox="501 1146 1407 1756" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Système</th> <th style="text-align: center;">Valeur de laboratoire</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" style="background-color: #cccccc;"><b>Rénal</b></td> </tr> <tr> <td>Créatinine sérique</td> <td>&lt; 2 mg/dl</td> </tr> <tr> <td><b>OU</b> Clairance calculée<sup>a</sup></td> <td><b>OU</b> (≥ 30 mL/min) pour les patients avec créatininémie &gt; 1.5 x LSN</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="background-color: #cccccc;"><b>Hépatique</b></td> </tr> <tr> <td>Bilirubine totale</td> <td>≤ 2,5 x LSN <b>OU</b> bilirubine directe ≤ LSN pour les patients avec bilirubine totale ≥ 2 mg/dL</td> </tr> <tr> <td>AST (SGOT) et ALT (SGPT)</td> <td>≤ 2,5 x LSN</td> </tr> <tr> <td>Phosphatase alcaline</td> <td>≤ 5 x LSN Si &gt; 2,5 x LSN, la fraction hépatique doit être ≤ 2,5 x LSN</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>a</sup> La clairance de la créatinine doit être calculée selon la norme institutionnelle.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>5- Patient non-réfractaire aux transfusions de plaquettes.</li> </ol>	Système	Valeur de laboratoire	<b>Rénal</b>		Créatinine sérique	< 2 mg/dl	<b>OU</b> Clairance calculée <sup>a</sup>	<b>OU</b> (≥ 30 mL/min) pour les patients avec créatininémie > 1.5 x LSN	<b>Hépatique</b>		Bilirubine totale	≤ 2,5 x LSN <b>OU</b> bilirubine directe ≤ LSN pour les patients avec bilirubine totale ≥ 2 mg/dL	AST (SGOT) et ALT (SGPT)	≤ 2,5 x LSN	Phosphatase alcaline	≤ 5 x LSN Si > 2,5 x LSN, la fraction hépatique doit être ≤ 2,5 x LSN
Système	Valeur de laboratoire																
<b>Rénal</b>																	
Créatinine sérique	< 2 mg/dl																
<b>OU</b> Clairance calculée <sup>a</sup>	<b>OU</b> (≥ 30 mL/min) pour les patients avec créatininémie > 1.5 x LSN																
<b>Hépatique</b>																	
Bilirubine totale	≤ 2,5 x LSN <b>OU</b> bilirubine directe ≤ LSN pour les patients avec bilirubine totale ≥ 2 mg/dL																
AST (SGOT) et ALT (SGPT)	≤ 2,5 x LSN																
Phosphatase alcaline	≤ 5 x LSN Si > 2,5 x LSN, la fraction hépatique doit être ≤ 2,5 x LSN																

	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>8- Adhésion au programme de suivi de l'étude.</p> <p>9- Le patient doit comprendre et signer volontairement le consentement éclairé indiquant la nature expérimentale de l'étude.</p> <p>10- Le patient est capable d'avaler des capsules.</p>
Critères d'exclusion	<p>Tout patient remplissant un des critères suivants ne peut être inclus dans l'étude :</p> <p>1- Le patient présente une infection active et non contrôlée.</p> <p>2- Le patient présente une GVHD aiguë ou chronique active.</p> <p>3- Le patient reçoit plus de 1 mg/kg/jour de prednisolone.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>6- Le patient présente une infection connue par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou une tumeur maligne liée au VIH.</p>

	<p>7- Le patient présente une infection cliniquement active par l'hépatite B ou l'hépatite C.</p> <p>8- Le patient présente une allergie ou une hypersensibilité connue à l'un des composants du VENETOCLAX ou de l'AZA.</p> <p>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%.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>12- Signes d'atteinte du SNC par la maladie.</p> <p>13- Antécédent de maladie ou de chirurgie digestive pouvant interférer avec l'absorption ou la déglutition du médicament à l'étude.</p> <p>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.</p> <p>15- Patient incapable de prendre et/ou de tolérer des médicaments oraux de façon continue.</p> <p>16- Femme enceinte, susceptible de l'être ou en cours d'allaitement.</p> <p>17- Patient présentant un syndrome de malabsorption ou d'une autre affection qui empêche l'administration d'un traitement par voie entérale.</p> <p>18- Absence de couverture sociale.</p>
--	--

Schéma de traitement	<p>Il s'agit d'une étude de phase I/II ouverte et multicentrique.</p> <p>Les patients seront traités par VENETOCLAX pendant 14 jours en association avec AZA à 75 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant 5 jours par cycle ou 50 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant 5 jours par cycle si la rechute est survenue moins de 4 mois après la greffe de cellules souches hématopoïétiques.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p><b>Niveaux de dose pour le traitement en phase I</b></p> <table border="1"><thead><tr><th>Niveau de dose</th><th>VENETOCLAX</th><th>Azacitidine (mg/m<sup>2</sup>)</th></tr></thead><tbody><tr><td>-1</td><td>50 mg*</td><td>75 (50 si rechute &lt; 4 mois)</td></tr><tr><td>1 (dose initiale)</td><td>100 mg*</td><td>75 (50 si rechute &lt; 4 mois)</td></tr><tr><td>2</td><td>200 mg*</td><td>75 (50 si rechute &lt; 4 mois)</td></tr><tr><td>3</td><td>400 mg*</td><td>75 (50 si rechute &lt; 4 mois)</td></tr></tbody></table> <p>*le VENETOCLAX sera administré une fois par jour par voie orale pendant 14 jours.</p> <p>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.</p> <p>Au cycle 1, la dose de VENETOCLAX doit être augmentée progressivement comme indiqué dans le tableau ci-dessous :</p>	Niveau de dose	VENETOCLAX	Azacitidine (mg/m <sup>2</sup> )	-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)
Niveau de dose	VENETOCLAX	Azacitidine (mg/m <sup>2</sup> )														
-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)														

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.

La DLI sera perfusée tous les deux cycles (C2, C4, C6, C8) à J15 en l'absence de GVHD comme suit, et au moins 8 semaines après l'arrêt du traitement immunosuppresseur. Si le chimérisme du receveur est supérieur à 90%, la DLI ne sera pas effectuée.

	Dosage DLI
ID de la fratrie ou ID du donneur non apparenté 10/10	0,5 x 10 <sup>7</sup> CD3/kg 1 x 10 <sup>7</sup> CD3/kg 0,5 x 10 <sup>8</sup> CD3/kg 1 x 10 <sup>8</sup> CD3/kg
ID du donneur non apparenté 9/10	1 x 10 <sup>6</sup> CD3/kg 5 x 10 <sup>6</sup> CD3/kg 1 x 10 <sup>7</sup> CD3/kg 0,5 x 10 <sup>8</sup> CD3/kg

PRODUITS	<p><b>Vénétoclax</b> Le vénétoclax sera administré aux doses définies pour la cohorte à laquelle un sujet donné est affecté lors du screening.</p> <p>Chaque dose de vénétoclax doit être prise avec environ 240 ml d'eau dans les 30 minutes suivant la fin d'un repas (de préférence le petit-déjeuner). Des exceptions peuvent s'appliquer si la nourriture n'est pas autorisée pour des procédures médicales. Les comprimés doivent être avalés entiers et ne doivent pas être brisés, mâchés ou écrasés. La dose doit être administrée à la même heure chaque jour.</p> <p>Les jours d'administration concomitante d'azacitidine, le vénétoclax doit être administré avant l'azacitidine.</p>
----------	--



	<b>Azacitidine</b> L'azacitidine sera administrée à la dose de 75 mg/m <sup>2</sup> /jour pendant 5 jours par cycle ou de 50 mg/m <sup>2</sup> /jour pendant 5 jours par cycle si la rechute est survenue moins de 4 mois après la greffe de cellules souches hématopoïétiques. L'azacitidine devra être préparée conformément aux instructions fournies dans le résumé des caractéristiques du produit (SmPC) et sera administrée, par perfusion IV ou injection SC.
ÉTUDES BIOLOGIQUES	<b>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)</b>  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).
Nombre de patients	Un maximum de 48 patients seront inclus dans cette étude.
Durée de l'étude	<b>Période de screening : 28 jours</b> <b>Durée des inclusions : 24 mois</b> <b>Durée du traitement : 12 mois</b> <b>Période de suivi : 6 mois</b> <b>Durée de l'étude : 42 mois</b>