

**Information aux usagers :** Le DSRC OncoPaca-Corse décline sa responsabilité concernant les contenus publiés sur d'autres sites web prétendant être liés à notre structure ou utilisant sans autorisation, en tout ou partie, nos dénominations, noms de domaine et marques "OncoPaca" et "OncoPaca-Corse".



## VALYM

### Etude de phase II en ouvert évaluant le valemestostat tosylate en monothérapie chez des patients atteints d'un lymphome à cellules B en rechute ou réfractaire

**Phase :** II

**Type d'essai :** Académique / Institutionnel

**Etat de l'essai :** Ouvert

## Objectif principal

---

Evaluer l'efficacité du valemestostat tosylate (DS-3201b) en monothérapie chez des patients ayant un lymphome à cellules B en rechute ou réfractaire, répartis en six cohortes.

Cohorte 1 : Lymphome à cellules B agressif (lymphome diffus à grandes cellules B non spécifié autrement, lymphome médiastinal primitif à cellules B, lymphome B de haut grade non spécifié autrement et lymphome B de haut grade avec réarrangement MYC et BCL2 et/ou BCL6, lymphome indolent transformé et lymphome folliculaire de grade 3b) (avec au moins 8 patients avec mutation EZH2).

Cohorte 2 : Lymphome Folliculaire (grade 1, 2, 3a) (LF) EZH2 non muté.

Cohorte 2bis : Lymphome Folliculaire (grade 1, 2, 3a) (LF) EZH2 muté.

Cohorte 3 : Lymphome à Cellules du Manteau (LCM).

Cohorte 4 : Lymphome de la Zone Marginale (LZM) et autres Lymphomes Indolents (Macrobulinémie de Waldenström).

Cohorte 5 : Lymphome Hodgkinien (LH).

## Objectifs secondaires

---

Déterminer :

Taux de réponse complète.

Survie sans Progression.

Durée de la réponse.

Délai de réponse au traitement.

Tolérance.

Evaluer la pharmacocinétique plasmatique du valemestostat tosylate (DS-3201b) et de son principal métabolite (CALZ-1809a).

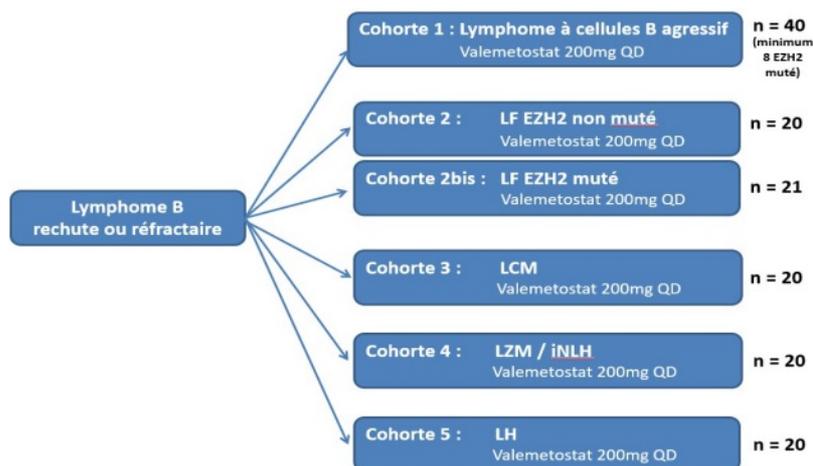
## Résumé / Schéma de l'étude

Cette étude comprendra six cohortes de patients dont 2 conduites sur la base de paramètres biologiques.

141 patients au total seront inclus et répartis dans les six cohortes : 40 patients avec un lymphome B agressif (dont au moins 8 avec mutation EZH2), 20 avec un lymphome folliculaire (LF) non muté, 21 avec un LF muté, 20 avec un lymphome à cellules du manteau (LCM), 20 avec d'autres lymphomes indolents et 20 avec un lymphome de Hodgkin (LH).

Le traitement valemestostat tosylate (DS-3201b) sera pris en continu à la dose de 200mg (comprimés) en une seule prise par jour jusqu'à progression de la maladie, retrait de consentement, toxicité inacceptable liée au produit à l'étude, patient perdu de vue, déviation majeure au protocole, survenue d'une grossesse, ou arrêt de l'étude par le promoteur selon ce qui produit en premier.

Chaque cycle de traitement sera de 28 jours.



## Critères d'inclusion

1 Patient ayant un Lymphome agressif à cellules B, confirmé par le diagnostic histologique (Lymphome diffus à grandes cellules B non spécifié autrement, lymphome médiastinal primitif à cellules B, lymphome B de haut grade non spécifié autrement, lymphome B de haut grade avec réarrangement MYC et BCL2 et/ou BCL6, lymphome indolent transformé et lymphome folliculaire de grade 3b), un LF (grade 1, 2, 3a), un LCM, un LZM ou autre lymphome (Macrobulinémie de Waldenström, lymphome lymphoplasmocytaire) ou un LH selon les critères de la classification OMS 2016.

2 Patient en progression ou sans réponse (réponse complète ou partielle) à un précédent traitement systémique, ou en rechute/en progression après un précédent traitement systémique.

3 Lésion mesurable selon les critères de Lugano (supérieure à 1,5 cm dans leur plus grand diamètre pour les lésions nodales et/ou supérieure à 1,0 cm dans leur plus long diamètre pour les lésions extranodales).

4 Patient ayant reçu un traitement standard avec au moins : (NB : les patients ayant reçu une thérapie par CAR-T cells sont éligibles) :

1. Pour un lymphome B agressif : 2 lignes de traitement (pour un lymphome indolent transformé, le patient doit avoir reçu au moins une ligne de traitement contenant des anthracyclines avant ou après transformation) comportant un anticorps anti-CD20 et des anthracyclines (à moins qu'une thérapie par anthracycline soit contre-indiquée) et patient inéligible à la chimiothérapie à haute dose et à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques sur la base de l'évaluation du médecin ou d'âge  $\geq 65$  ans ou d'index de comorbidité HCT-CI

- (Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index)  $\geq 3$ . Dans l'intérêt du patient, le médecin devra s'assurer qu'une thérapie par CAR-T cells a été discutée avant d'envisager une inclusion dans cette étude.
2. Pour les LF, LZM et les autres lymphomes indolents Non Hodgkiniens : 2 lignes de traitement systémique avec au moins une thérapie par anticorps monoclonal anti-CD20. La radiothérapie locale n'est pas considérée comme une ligne de traitement précédente. Les patients avec un antécédent d'ASCT ou CAR-T cells sont éligibles. Dans l'intérêt du patient, le médecin devra s'assurer qu'une thérapie par CAR-T cells a été discutée avant d'envisager une inclusion dans cette étude. NB: en cas de Lymphome Splénique de la Zone Marginale, la splénectomie est considérée comme une ligne de traitement; en cas de Lymphome Extranodal de la Zone Marginale le traitement d'éradication d'*Helicobacter pylori* n'est pas considéré comme une ligne de traitement, les lymphomes indolents (c.-à-d. LF ou LZM) en rechute après un lymphome à cellules B agressif peuvent être inclus et les lignes de traitement antérieures pour le lymphome agressif sont prises en compte dans critères d'inclusion).
  3. Pour les lymphomes du manteau : 2 lignes de traitement avec au moins une chimioimmunothérapie et une par inhibiteur de la BTK.
  4. Pour les lymphomes de Hodgkin : 3 lignes de traitement avec au moins une chimiothérapie avec anthracycline (à moins qu'une thérapie par anthracycline soit contre-indiquée) une chimiothérapie avec du brentuximab-vedotin et une contenant un anticorps anti-PD1 ou anti-PDL1 et patient inéligible à la chimiothérapie à haute dose et à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques sur la base de l'évaluation du médecin ou d'âge  $\geq 65$  ans ou d'index de comorbidité HCT-CI (Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index)  $\geq 3$ .
  - 5 Score de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) compris entre 0 et 2.
  - 6 Fonction rénale adéquate : clairance de la créatinine  $\geq 40$  mL/min selon la formule de Cockcroft and Gault.
  - 7 Fonction médullaire adéquate :
    1. Neutrophiles  $> 1000/\text{mm}^3$  ( $\geq 1 \times 10^9/\text{L}$ ) sans facteur de croissance (G-CSF) pendant au moins 7 jours.
    2. Plaquettes  $\geq 75,000/\text{mm}^3$  ( $\geq 75 \times 10^9/\text{L}$ ) sans support transfusionnel durant les 7 jours précédents.
    3. Hémoglobine  $> 8.0$  g/dL sans support transfusionnel durant les 7 jours précédents.
  - 8 Fonction hépatique adéquate :
    1. Bilirubine totale  $< 1.5 \times \text{LSN}$  (à l'exception d'hyperbilirubinémie libre due à un Syndrome de Gilbert).
    2. Phosphatase alcaline (ALP) (en l'absence de maladie osseuse), alanine aminotransférase (ALT) et aspartate aminotransférase (AST)  $< 3 \times \text{LSN}$  (ou  $< 5 \times \text{LSN}$  si le patient a une atteinte hépatique due au lymphome).
  - 9 Matériel tumoral suffisant (exérèse chirurgicale recommandée) pour revue pathologique centralisée et caractérisation biologique.
  - 10 Patients dont l'évaluation de la mutation EZH2 a été réalisée avec succès (uniquement pour les cohortes 1, 2 et 2 bis).
  - 11 Les patients avec des antécédents d'hépatites B ou C sont éligibles si la fonction hépatique est adéquate, l'Ag HBs est négatif et si= l'ADN HBV et l'ARN HCV sont indétectables.
  - 12 Les femmes en âge de procréer doivent accepter d'utiliser des moyens de contraception hautement efficace 28 jours avant le début du traitement, pendant toute la durée du traitement et trois mois minimum après la dernière administration du traitement.
  - 13 Les hommes dont les partenaires sont en âge de procréer doivent accepter d'utiliser des moyens de contraception hautement efficace pendant l'étude et jusqu'à trois mois après la dernière administration du traitement.
  - 14 Patient homme ou femme âgé de plus de 18 ans à la signature du consentement éclairé.
  - 15 Patient affilié à un régime de sécurité sociale (uniquement pour la France).
  - 16 Patient qui comprend et parle une des langues officielles du pays.
  - 17 Patient ayant donné son consentement écrit pour participer à l'étude.

## Critères de non-inclusion

---

- 1 Patient ayant déjà reçu un inhibiteur d'EZH2.
- 2 Envahissement symptomatique du système nerveux central au screening.
- 3 Toxicités liées à des traitements antérieurs (chimiothérapie, immunothérapie, radiothérapie) cliniquement significatives et non résolues à  $\leq$  Grade 1 du CTCAE version 5.0 ou toxicités liées à des traitements antérieurs cliniquement instables et significatives à l'inclusion.

- 4 Chirurgie majeure dans les 4 semaines précédant la première prise du traitement à l'étude.
- 5 Incapacité à prendre un traitement par voie orale ou syndrome de malabsorption ou tout autre désordre gastro-intestinal (nausée, diarrhée ou vomissements) qui pourrait altérer la biodisponibilité du traitement à l'étude.
- 6 Patients prenant un traitement connu pour être inducteur modéré ou fort du CYP3A oEn cas d'utilisation, le traitement doit être arrêté au moins 14 jours avant la première prise du traitement à l'étude. La prise d'un produit alternatif non inducteur du CYP3A est possible en fonction du besoin médical.
- 7 Administration d'un vaccin vivant atténué dans les 6 mois précédant la première prise du traitement à l'étude (à l'exception du vaccin COVID).
- 8 Prise de produit anticancéreux commercialisé ou expérimental dans les 4 semaines ou dans un délai inférieur à 5 demi-vies du produit (délai le plus court des deux).
- 9 Thérapie par cellules CAR-T dans les 30 jours précédant la première prise du traitement à l'étude.
- 10 Allogreffe ou auto greffe de cellules souches dans les 90 jours précédant la première prise du traitement à l'étude.
- 11 Prise de corticostéroïdes dans les deux semaines précédant la première prise du traitement à l'étude (sauf si  $\leq$  10mg /j de prednisone ou d'un équivalent).
- 12 Déficience cardiovasculaire significative : antécédent d'insuffisance cardiaque de grade supérieur au stade II de la classification NYHA, hypertension artérielle non contrôlée, angine de poitrine instable, infarctus du myocarde dans les six mois précédant la première prise du traitement à l'étude ou une arythmie ventriculaire.
- 13 Patients ayant un cancer autre qu'un Lymphome à cellules B à l'exception des patients en rémission depuis 2 ans (les patients ayant un antécédent de cancer de la peau hors mélanome ou d'un carcinome in situ avec ablation chirurgicale complète sont éligibles).
- 14 Sérologie VIH positive.
- 15 QTcF prolongé > 470 millisecondes (msec) (sur la moyenne de 3 ECGs).
- 16 Patient présentant une thrombose veineuse ou une embolie pulmonaire non traitée.
- 17 Patients présentant des complications de cirrhose hépatique, de pneumonie interstitielle ou de fibrose pulmonaire.
- 18 Hypersensibilité connue ou suspectée à la substance active ou à l'un des excipients.
- 19 Patient présentant une infection aiguë nécessitant un traitement systémique.
- 20 Patiente enceinte (test de grossesse sérologique positif au screening) ou allaitante.
- 21 Patient jugé inapte à participer à l'étude, par l'investigateur.

## Calendrier prévisionnel

---

Lancement de l'étude : Juin 2021

Fin estimée des inclusions : Juin 2024

Nombre de patients à inclure : 141

## Etablissement(s) participant(s)

---

### > Institut Paoli-Calmettes (IPC)

(13) BOUCHES-DU-RHÔNE

Dr. Jean-Marc SCHIANO DE COLELLA  
Investigateur principal

**> Centre Hospitalier d'Avignon Henri Duffaut**

(84) VAUCLUSE

Dr. Hacène ZERAZHI  
Investigateur principal

**Coordonnateur(s)**

---

Pr. Franck MORSCHHAUSER  
CHU - Lille

**Promoteur(s)**

---

**The Lymphoma Academic Research Organisation (LYSARC)**

*Dernière mise à jour le 10 février 2022*

---

**< PRÉCÉDENT**

**RETOUR AUX RÉSULTATS**

**SUIVANT >**