

IFM2017-03 - (dernière mise à jour : 07/07/2020)

<http://archimaid.fr/index.php?action=show&id=894>

Informations générales

Titre de l'étude : Etude de phase III comparant le Lénalidomide et le Daratumumab en injection sous cutanée versus le Lénalidomide et la Dexaméthasone chez des sujets fragiles atteints de myélome multiple en traitement de première ligne et non éligibles à une chimiothérapie à forte dose.

Traitement :

Type d'étude : Hors ciblage moléculaire

Phase : III **Stade :** NA **Ligne(s) :**

Schéma : Il s'agit d'une étude multicentrique et internationale, en ouvert, randomisée en groupes parallèles avec groupe contrôle, menée chez des patients fragiles ? 65 ans atteints d'un myélome multiple non antérieurement traité et non éligibles à une chimiothérapie de forte dose (RIPH catégorie 1).

GROUPES COMPARES ET TRAITEMENT A L'ETUDE

Groupe contrôle (bras A) :

Lenalidomide en combinaison avec la Dexaméthasone, jusqu'à progression:

- Administration du Lenalidomide en PO (25mg): tous les jours du J1 au J21 de chaque cycle de 28 jours
- Administration de la Dexaméthasone en PO (20mg): chaque semaine aux jours 1, 8, 15, 22

Groupe expérimental (bras B):

Daratumumab SC en combinaison avec le Lenalidomide, jusqu'à progression:

- Administration du Daratumumab en SC (1800 mg):
 - o Pour les 2 premiers cycles, chaque semaine aux jours 1, 8, 15, 22
 - o Du cycle 3 au cycle 6, 1 semaine sur 2 aux J1 et J15
 - o Du cycle 7 jusqu'à progression de la maladie, tous les 28 jours à J1
- Administration du Lenalidomide en PO (25mg): tous les jours du J1 au J21 de chaque cycle de 28 jours
- Administration de la Dexaméthasone en PO (20mg): chaque semaine aux jours 1, 8, 15, 22, uniquement les 2 premiers cycles

OBJECTIF PRINCIPAL:

L'objectif principal est de comparer l'efficacité du Daratumumab (R-Dara SC) en combinaison avec le Lenalidomide versus le Lenalidomide en combinaison avec la Dexaméthasone (Rd), en terme de survie sans progression chez des sujets fragiles atteints de myélome multiple non antérieurement traité et non éligibles à une chimiothérapie à forte dose avec greffe de cellules souches autologues.

OBJECTIFS SECONDAIRES:

1. Déterminer le temps jusqu'à échec du traitement
2. Déterminer le temps jusqu'à la ligne de traitement suivante
3. Déterminer la survie sans progression après la ligne de traitement suivante (PFS2)
4. Evaluer la survie globale (OS)
5. Déterminer le taux de réponse complète (CR)
6. Déterminer le taux de très bonne réponse partielle (VGPR) ou mieux
7. Evaluer le taux de réponse global (Réponse complète CR, très bonne réponse partielle VGPR et réponse Partielle PR)
8. Evaluer le taux d'effets indésirables de grade 3 ou plus
9. Evaluer la tolérance du Daratumumab SC en combinaison avec le Revlimid
10. Evaluer la qualité de vie
11. Taux de maladie résiduelle minimale (MRD) négative à 12 mois.
12. Evaluer la survie sans événement (EFS)

OBJECTIFS EXPLORATOIRES:

1. Identifier des biomarqueurs permettant de pronostiquer la réponse ou la résistance au traitement R-Dara SC ou Rd
2. Explorer l'efficacité clinique de l'association R-Dara SC dans les sous-groupes moléculaires à risque élevé

3. Explorer l'impact du R-Dara SC comparé au Rd sur la qualité de vie
4. Comparer les 2 systèmes d'évaluation de score de fragilité des patients : ECOG et IMWG

Spécialités / Localisations

Spécialité n°1 : Tissus lymphoïde, hématopoïétique et apparentés

CIM10 - Localisation n°1 : **C90** - Myélome multiple et tumeurs malignes à plasmocytes

Critères

Critères d'inclusion : 1. Patient âgé de 65 ans ou plus.

2. Patient ayant un myélome multiple documenté selon les critères CRAB et des signes mesurables de la maladie définis par:

a. Présence de plasmocytes monoclonaux dans la moelle osseuse $\geq 10\%$ ou présence d'un plasmocytome prouvé à la biopsie

b. Signes mesurables de la maladie définis par:

I. Myélome multiple de type IgG: taux de protéine monoclonale sérique (protéine M) $\geq 1,0$ g/dl ou taux de protéine M urinaire ≥ 200 mg/24 heures; ou

II. Myélome multiple de type IgA, IgE, IgD, ou IgM: taux de protéine M sérique ≥ 0.5 g/dl or taux de protéine M urinaire ≥ 200 mg/24 heures ou

III. Myélome multiple à chaînes légères sans signes mesurables de la maladie au niveau sérique ou urinaire: chaînes légères libres d'immunoglobulines dans le sérum. ≥ 10 mg/dl et rapport anormal kappa/lambda des chaînes libres d'immunoglobulines (mesurable avec freelite® de Binding site uniquement)

3. Patient nouvellement diagnostiqué et non éligible pour un traitement à forte dose avec une greffe autologue de cellules souches.

4. Score de fragilité ≥ 2

5. Patients dont les paramètres biologiques avant traitement satisfont aux critères suivants dans les 5 jours avant le 1er jour de traitement (C1J1):

- taux d'hémoglobine ≥ 7.5 g/dl (≥ 4.65 mmol/l; une transfusion préalable de GR ou l'utilisation d'érythropoïétine humaine recombinante est autorisée);

- nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (NAN) $\geq 1.0 \times 10^9/L$ (l'utilisation de cytokine GCSF est autorisée);

- numération plaquettaire $\geq 70 \times 10^9/l$ chez les patients dont $< 50\%$ des cellules nucléées de la moelle osseuse sont des plasmocytes; autrement numération plaquettaire $> 50 \times 10^9/l$ (des transfusions destinées à atteindre ce nombre minimum de plaquettes ne sont pas autorisées).

- ASAT $\leq 2,5$ fois la limite supérieure de la normale (LSN);

- ALAT $\leq 2,5$ fois la limite supérieure de la normale (LSN);

- bilirubine totale ≤ 2 fois la limite supérieure de la normale (LSN); (excepté chez les patients atteints de bilirubinémie congénitale, comme la maladie de Gilbert, bilirubine directe ≤ 2 fois la limite supérieure de la normale);

- clairance de la créatinine calculée ≥ 30 ml/min

- calcémie corrigée ≤ 14 mg/dl ($< 3,5$ mmol/l);

6. ISS mesurable avec valeurs de 2-microglobuline et albumine à la randomisation

7. Les hommes participants à cette étude qui ont des relations sexuelles avec leurs partenaires en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception de type barrière (préservatif synthétique ou en latex), même si ils ont eu une vasectomie.

Tous les hommes doivent également s'engager à ne pas donner leur sperme au cours de l'étude et durant 4 semaines après leur dernière prise de Lenalidomide et 4 mois après leur dernière administration de Daratumumab. Les femmes participant à cette étude doivent être ménopausées.

8. Signature du formulaire de consentement éclairé avant l'inclusion dans l'étude.

9. Patient bénéficiant d'un régime de protection sociale.

Critères de non-inclusion : 1. Patient ayant fait l'objet d'un diagnostic d'amyloïdose primaire, de gammopathie monoclonale de signification indéterminée, ou de myélome multiple peu évolutif. Une gammopathie monoclonale de signification indéterminée se définit par un taux sérique de protéine M < 3 g/dl; par l'absence de lésions ostéolytiques, d'anémie, d'hypercalcémie, et d'insuffisance rénale associée à la protéine M et (si déterminé) par un pourcentage de plasmocytes dans

- la moelle osseuse de 10% ou moins. Un myélome multiple peu évolutif se définit comme étant un myélome multiple asymptomatique avec une absence d'atteinte d'organe ou tissulaire (ROTI= CRAB + autres) ou d'atteinte des organes cibles.
2. Patient ayant fait l'objet d'un diagnostic de macroglobulinémie de Waldenström ou d'autres affections dans lesquelles la protéine M de type IgM est présente en l'absence d'infiltration de plasmocytes clonaux avec lésions ostéolytiques.
 3. Patient recevant ou ayant reçu antérieurement un traitement par voie systémique ou une greffe de cellules souches (GCS) pour des dyscrasies plasmocytaires, à l'exception d'une utilisation de courte durée en urgence de corticoïdes avant traitement (équivalent à 40 mg/jour de Dexaméthasone pendant une durée maximum de 4 jours).
 4. Patient ayant ou ayant eu une affection maligne invasive concomitante (autre que le myélome multiple) au cours des 5 années précédant le début de l'étude à l'exception d'un carcinome basocellulaire ou spinocellulaire correctement traité, d'un carcinome in situ du col de l'utérus, ou tout autre cancer pour lequel le patient a subi un traitement potentiellement curatif et n'a plus de signes de cette maladie depuis ≥ 5 ans avec un risque minimal de récurrence selon l'investigateur.
 5. Patient ayant subi une radiothérapie au cours des 14 jours précédant la randomisation.
 6. Patient ayant subi une plasmaphérèse au cours des 28 jours précédant la randomisation.
 7. Patient présentant des signes cliniques d'atteinte méningée du myélome multiple.
 8. Patient ayant souffert de maladie respiratoire obstructive chronique (BPCO) avec un volume expiratoire maximum par seconde (VEM1) $< 60\%$ des valeurs normales prévues. Patient ayant souffert d'asthme persistant modéré ou sévère au cours des 2 dernières années ou souffrant actuellement d'asthme persistant (asthme intermittent autorisé). Noter qu'un test VEM1 au screening est exigé pour les patients suspectés de BPCO ou ayant de l'asthme : les patients devront être exclus si le VEM1 est $< 60\%$ des valeurs normales prévues.
 9. Patient connu pour sa séropositivité au VIH
 10. Patient connu pour présenter une infection à l'hépatite B (HBsAg positif). Les sujets dont l'infection est résolue (c.-à-d. les sujets qui sont HBsAg négatifs, mais positifs pour anti-HBc et/ou anti-HBs) doivent être soumis à un dépistage par PCR du virus de l'hépatite B (HBV). Ceux qui sont positifs à la PCR seront exclus.
EXCEPTION : Les sujets dont les résultats sérologiques suggèrent une vaccination contre le VHB ET un historique connu de vaccination antérieure contre le VHB n'ont pas besoin d'être testés pour l'ADN du VHB par PCR.
 11. Patient connu pour présenter une infection à l'hépatite C active (sauf dans le contexte d'une réponse virologique soutenue, définie comme l'avirmie au moins 12 semaines après la fin de la thérapie antivirale).
 12. Patient ayant une affection médicale ou psychiatrique concomitante (par ex. infection systémique active, diabète non contrôlé, maladie pulmonaire diffuse aiguë) susceptible d'interférer avec les procédures de l'étude ou pouvant constituer un danger en cas de participation à l'étude.
 13. Patient présentant une maladie cardiaque cliniquement significative y compris:
 - a. un infarctus du myocarde au cours de l'année précédant la randomisation, ou une pathologie/affection instable ou non contrôlée en rapport avec la fonction cardiaque ou affectant cette dernière (par ex., angor instable, insuffisance cardiaque congestive, classe fonctionnelle III-IV selon la New York Heart Association)
 - b. troubles du rythme cardiaque (Grade ≥ 2 d'après les critères communs de terminologie du National Cancer Institute (NCI) pour les événements indésirables (CTCAE) Version 4) ou anomalies à l'ECG cliniquement significatives
 - c. ECG à 12 dérivations de dépistage montrant un intervalle QTcF initial (correction selon la formule de Fridericia) > 470 msec.
 14. Patient ayant une allergie connue, une hypersensibilité ou une intolérance aux corticoïdes, aux anticorps monoclonaux ou aux protéines humaines ou à leurs excipients (voir la brochure Investigateur).
 15. Patient souffrant d'une leucémie à plasmocytes (selon le critère OMS: $\geq 20\%$ des cellules dans le sang périphérique avec un nombre absolu de plasmocytes supérieur à $2 \times 10^9/l$) ou un syndrome POEMS (polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, protéine monoclonale, et modifications cutanées).
 16. Patient connu pour ou suspecté de ne pas être en mesure de se conformer aux procédures de l'étude (ex en raison d'un alcoolisme, d'une dépendance à des substances illicites ou d'un trouble psychologique). Patient ayant une affection quelconque en raison de laquelle, de l'avis de l'investigateur, une participation à l'étude de ce dernier ne serait pas dans son meilleur intérêt (ex, compromettrait son bien-être) ou serait susceptible d'empêcher, limiter ou confondre les évaluations décrites dans le protocole.
 17. Patient ayant subi une intervention chirurgicale majeure au cours des 2 semaines précédant la randomisation ou n'ayant pas complètement récupéré après cette intervention ou dont une intervention chirurgicale est programmée au cours de la période de participation à l'étude prévue. Une kyphoplastie n'est pas considérée comme une intervention chirurgicale majeure.
 18. Patient ayant reçu un médicament expérimental (y compris des vaccins expérimentaux) ou ayant utilisé un dispositif expérimental médical invasif au cours des 4 semaines précédant la randomisation ou participant actuellement à une étude expérimentale interventionnelle.
 19. Refus de participation à l'étude ou protégée par un régime juridique (tutelle, curatelle).
 20. Patient ayant des contre-indications pour suivre un traitement prophylactique pour thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire.
 21. Présence d'une maladie gastro-intestinale pouvant modifier de manière significative l'absorption de médicaments administrés par voie orale.

Informations promoteur

Nom du promoteur : CHU de Lille

Type de promoteur : Institutionnel

Adresse : CHU de Lille - 59000 LILLE

Coordonnateur : professeur Thierry FACON - *Mail* : - *Tél* :

Informations centre investigateur n°1

Nom du centre : Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Adresse : 2 Avenue Oscar Lambret 59000 LILLE

Investigateur : Professeur Thierry FACON

TEC / ARC / IDE : Secrétariat de recherche - *Mail* : fanny.miquel@chru-lille.fr - *Tél* : 03.20.44.57.13

Statut de l'essai : OUVERT

Informations centre investigateur n°2

Nom du centre : Centre hospitalier de Dunkerque

Adresse : 130, avenue Louis Herbeaux 59140 DUNKERQUE

Investigateur : Docteur Hélène DEMARQUETTE

TEC / ARC / IDE : Vignie EL AZOUZI - PAQUEZ - *Mail* : Virginie.Paquez@ch-dunkerque.fr - *Tél* : 03 28 28 59 00 poste 6485

Statut de l'essai : OUVERT

Informations centre investigateur n°3

Nom du centre : Centre Hospitalier de Lens

Adresse : 99 Route de la Bassée 62300 LENS

Investigateur : Docteur Daniela ROBU

TEC / ARC / IDE : Hervé DECLERCQ - *Mail* : hdeclercq@ch-lens.fr - *Tél* : 03 21 69 19 16

Statut de l'essai : OUVERT

Informations centre investigateur n°4

Nom du centre : Centre Hospitalier de Roubaix

Adresse : 11 Boulevard Lacordaire 59100 ROUBAIX

Investigateur : Docteur Isabelle DERVITE

TEC / ARC / IDE : Kathy DERNIVOIX - *Mail* : kathy.dernivoix@ch-roubaix.fr - *Tél* : +33 3 20 99 31 31 | POSTE 6904 DECT 17685

Statut de l'essai : OUVERT

Liens utiles

ClinicalTrials (anglais) : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03993912?term=NCT03993912&draw=2&rank=1>