

# CONFIRM

## Résumé synoptique – protocole v2-1 du 12/06/2019

D20180138 - EudraCT n°2018-004330-15 - NCT03836014

<b>Titre complet</b>	Étude de phase III randomisée, multicentrique, comparant l'administration continue ou pour une durée fixe de l'association daratumumab, lenalidomide et dexaméthasone dans le myélome multiple en rechute.
<b>Acronyme</b>	CONFIRM
<b>Investigateur coordonnateur</b>	Mohamad MOHTY Service d'Hématologie Clinique Hôpital Saint-Antoine
<b>Promoteur</b>	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
<b>Justification scientifique</b>	<p>L'incorporation des inhibiteurs du protéasome et des immunomodulateurs dans le traitement du myélome multiple (MM) a permis d'améliorer fortement le devenir de ces patients aux cours de la dernière décennie. Cependant, la majorité des patients (&gt;85%) rechutent toujours 3 à 4 ans après le diagnostic et vont finir par mourir de leur maladie malgré les traitements de rattrapage.</p> <p>Le daratumumab est un anticorps monoclonal IgG1k humain qui se lie avec une haute affinité à un épitope unique sur le glycoprotéine transmembranaire CD38. Il s'agit d'une immunothérapie ciblée dirigée contre les cellules tumorales exprimant fortement le CD38, comme les plasmocytes tumoraux des patients atteints de MM. Cette cible thérapeutique est différente de celles de tous les autres traitements approuvés dans le MM. Le daratumumab a montré une efficacité prometteuse seul ou en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone dans des études de phase 1-2 réalisées chez des patients avec un MM en rechute ou réfractaire. Par la suite, une étude de phase 3 a randomisé 569 patients avec un MM pour recevoir du lénalidomide et de la dexaméthasone (Len-Dex ; groupe contrôle) ou en association avec le daratumumab (groupe Dara-Len-Dex). Avec un suivi médian de 25,4 mois, la survie sans progression était significativement prolongée dans le groupe Dara-Len-Dex quand dans le groupe contrôle (médiane non atteinte versus 17,5 mois dans le groupe témoin; HR, 0,41; IC 95%, 0,31-0,53; P &lt;0,0001). Un taux de réponse globale significativement plus élevé était observé dans le groupe Dara-Len-Dex que dans le groupe contrôle (93% vs. 76%, P&lt;0.0001), de même que le taux de réponse complète ou mieux (51% vs. 21%, P&lt;0.0001). De plus, les taux d'arrêt de traitement pour toxicité étaient bas et similaires dans les 2 groupes.</p> <p>Actuellement, le daratumumab est approuvé par la FDA et l'EMA en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone ou le bortezomib et la dexaméthasone pour le traitement des patients atteints de MM ayant reçu au moins une ligne de traitement. Ainsi, l'association Dara-Len-Dex est susceptible de devenir le traitement standard le plus répandu pour le MM en première rechute. Cependant, bien que cette association soit approuvée pour le traitement jusqu'à la progression de la maladie (« traitement continué »), la durée optimale de traitement à la rechute n'est pas connue. Ainsi, de nombreux experts pensent qu'une « durée fixe » de traitement devrait être privilégiée, en particulier si on peut montrer que le traitement continué ne se traduit pas une amélioration significative de la survie globale (SG). En fait, étant donné le coût extrêmement élevé de ces nouveaux agents (&gt;100 Keuros/an/patient), les conséquences pharmaco-économiques d'une durée de traitement « continué » versus « fixe » sont de première importance.</p> <p>Dans ce contexte, nous proposons de réaliser une étude de non-infériorité multicentrique de phase III randomisée, en ouvert, pour le traitement du MM en</p>

**CONFIRM**  
**Résumé synoptique – protocole v2-1 du 12/06/2019**

D20180138 - EudraCT n°2018-004330-15 - NCT03836014

	<p>première rechute, comparant l'association Dara-Len-Dex administrée en continue jusqu'à progression ou pendant une durée fixe de 24 mois. Le choix de cette durée est justifiée par les preuves actuellement disponibles concernant l'obtention d'un plateau de réponse profonde, la compliance des patients et des préférences des médecins dans différentes études. L'objectif primaire de cette étude est d'estimer le taux de réponse globale 4 ans après le diagnostic de la rechute et l'initiation d'un traitement de rattrapage.</p>
<p><b>Objectif et critère d'évaluation principal</b></p>	<p><b>Objectif principal :</b>  Cet essai randomisé est principalement conçu pour montrer la non-infériorité sur la survie globale à 4 ans de l'association Dara-Len-Dex pour le traitement du MM en première rechute, administrée pendant une durée fixe de 24 mois (bras expérimental) versus administration continue (bras témoin) jusqu'à progression de la maladie.</p> <p><b>Critère de jugement principal:</b>  Survie globale à 4 ans après randomisation et initiation du traitement de rattrapage.</p>
<p><b>Objectifs et critères d'évaluation secondaires</b></p>	<p><b>Objectifs secondaires :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Comparer : <ul style="list-style-type: none"> <li>- le taux de réponse après le traitement de rattrapage et le taux d'obtention de maladie résiduelle minime négative (MRD)</li> <li>- le taux de réponse global après traitement de rattrapage</li> <li>- la survie sans progression (SSP)</li> <li>- les événements indésirables graves</li> </ul> </li> <li>• Comparer l'impact des stratégies de traitement sur la Qualité de Vie (QdV).</li> <li>• Effectuer une analyse coût-efficacité</li> <li>• Effectuer une analyse d'impact budgétaire</li> </ul> <p><b>Critères de jugement secondaires :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Taux de réponse selon les critères IMWG (<i>Durie BG, et al. Leukemia. 2006;20:1467–1473; Rajkumar SV, et al. Blood. 2011;4691-4695</i>), pendant ou après le traitement de l'étude au moment de l'analyse des données.</li> <li>• Taux de réponse global, défini comme la proportion de sujets qui atteignent CR ou PR selon les critères IMWG, suite à une thérapie de rattrapage.</li> <li>• PFS qui est définie comme la durée depuis la date de la randomisation jusqu'à progression de la maladie (selon les critères IMWG) ou décès, à 4 ans après la randomisation.</li> <li>• Incidence des événements indésirables dans les 4 années suivant la randomisation.</li> <li>• QdV sera évaluée après la randomisation toutes les 12 semaines jusqu'à la progression de la maladie, puis au dernier suivi sur la base du questionnaire EORTC QLQ-C30 (Questionnaire sur la qualité de vie du noyau de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer - Core 30) et du questionnaire EQ-5D 5L (EuroQol - cinq dimensions - cinq niveaux).</li> <li>• Les rapports coûts-efficacité incrémentaux (ICERs) exprimés en coût par année de vie pondérée par la qualité (QALY) gagnée, en coût par année de vie gagnée, et en coût par année sans progression gagnée.</li> <li>• <b>Analyse d'impact</b> budgétaire basée sur les estimations des populations cibles et la prévalence.</li> </ul>
<p><b>Objectif exploratoire</b></p>	<p>Évaluer la durabilité de la négativité de la MRD</p>

# CONFIRM

## Résumé synoptique – protocole v2-1 du 12/06/2019

D20180138 - EudraCT n°2018-004330-15 - NCT03836014

<b>Schéma expérimental</b>	Il s'agit d'une étude de non-infériorité multicentrique randomisée de phase III. L'objectif principal de cette étude est d'estimer le taux de survie globale 4 ans après le diagnostic de rechute et l'initiation d'une thérapie de rattrapage.
<b>Population concernée</b>	Patients adultes atteints d'un myélome multiple en rechute documenté selon les critères standard et nécessitant l'initiation d'un premier traitement de rattrapage.
<b>Critères d'inclusion</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patient adulte (<math>\geq 18</math> ans)</li> <li>2. MM en rechute (documenté) selon des critères standards IMWG et nécessitant l'initiation d'une première thérapie de rattrapage.</li> <li>3. Patient avec une maladie mesurable comme définit selon l'un des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Myélome à IgG : pic monoclonale (fraction anormale) sérique <math>\geq 1.0</math> g/dL ou pic monoclonale (fraction anormale) urinaire <math>\geq 200</math> mg/24 heures ou</li> <li>• Myélome à IgA, IgM, IgD, or IgE : pic monoclonale (fraction anormale) sérique <math>\geq 0.5</math> g/dL ou pic monoclonale (fraction anormale) urinaire <math>\geq 200</math> mg/24 heures ou</li> <li>• Myélome à chaînes légères : chaînes légères d'immunoglobulines sériques <math>\geq 10</math> mg/dL et taux anormal de chaînes légères libres kappa lambda d'immunoglobuline sérique</li> </ul> </li> <li>4. Le sujet doit avoir reçu une ligne de traitement antérieure pour MM.</li> <li>5. Le sujet doit avoir obtenu une réponse (PR ou mieux) à la ligne de traitement antérieure.</li> <li>6. Le sujet doit avoir un score d'état de performance ECOG de 0, 1 ou 2.</li> <li>7. Pour les sujets présentant des toxicités résultant d'un traitement antérieur (y compris la neuropathie périphérique), les toxicités doivent avoir été résolues ou stabilisées.</li> <li>8. Consentement éclairé signé</li> <li>9. Affiliation à un système de sécurité sociale ou équivalent (destinataire ou assignateur)</li> <li>10. Méthode de contraception efficace pendant toute la durée du traitement et 3 mois après la dernière prise pour les femmes et les hommes ayant une partenaire en âge de procréer : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pilule progestative associée à l'inhibition de l'ovulation</li> <li>• Méthodes hormonales de contraception, y compris les pilules contraceptives orales contenant une combinaison d'œstrogène + progestérone, anneau vaginal, injectables, implants et Dispositifs intra-utérins (DIU)</li> <li>• DIU non hormonal</li> <li>• Occlusion tubaire bilatérale</li> <li>• Homme vasectomisé avec une azoospermie documentée 90 jours après la procédure et qui a reçu une évaluation médicale du succès chirurgical</li> <li>• Système de libération d'hormones intra-utérines (IUS)</li> <li>• Abstinence complète : abstinence complète est définie comme l'évitement complet de rapports hétérosexuels, forme de contraception acceptable pour tous les médicaments d'étude et doit être utilisé pendant toute la durée de l'étude et pour la durée du temps spécifié ci-dessus. Il n'est pas nécessaire d'utiliser une autre méthode de contraception lorsque l'abstinence est complète. Des méthodes alternatives acceptables de contraception hautement efficaces doivent être discutées dans le cas où le sujet choisit de renoncer à l'abstinence complète</li> </ul> </li> </ol>

# CONFIRM

## Résumé synoptique – protocole v2-1 du 12/06/2019

D20180138 - EudraCT n°2018-004330-15 - NCT03836014

<b>Critères de non inclusion</b>	<p>1. Patient réfractaire ou preuve d'intolérance au lénalidomide et/ou au daratumumab (ou autre anticorps monoclonal anti-CD38). S'il a déjà été traité avec une ligne de traitement contenant du lénalidomide ou du daratumumab (ou autre anticorps monoclonal anti-CD38), le sujet est exclu si :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• l'interruption du traitement est due à un événement indésirable grave lié au traitement antérieur par le lénalidomide et/ou le daratumumab (ou autre anticorps monoclonal anti-CD38), ou</li> <li>• si, à tout moment, le sujet était réfractaire à toute dose de lénalidomide et/ou de daratumumab (ou autre anticorps monoclonal anti-CD38). Est considéré réfractaire au lénalidomide et/ou au daratumumab (ou autre anticorps monoclonal anti-CD38): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ sujets dont la maladie a progressé dans les 60 jours suivant l'administration de lénalidomide et/ou de daratumumab (ou autre anticorps monoclonal anti-CD38); ou</li> <li>○ sujets dont la maladie ne répond pas pendant le traitement par le lénalidomide et/ ou le daratumumab. Une maladie non réactive est définie comme l'incapacité à obtenir au moins une réponse minimale ou la progression de la maladie pendant le traitement par le lénalidomide et/ou le daratumumab (ou autre anticorps monoclonal anti-CD38).</li> </ul> </li> </ul> <p>2. Sujet ayant reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (indépendamment du moment).</p> <p>3. Sujets éligibles pour subir une greffe de cellules souches avant la progression de la maladie dans le cadre de cette étude, c'est-à-dire que ces sujets ne devraient pas être inscrits afin de réduire le fardeau de la maladie avant la transplantation.</p> <p>4. Sujet avec des antécédents de malignité (autres que MM) dans les 3 ans précédant la date de randomisation (sauf les carcinomes épidermoïdes et basocellulaires de la peau, les carcinomes in situ du col de l'utérus ou les tumeurs malignes qui, de l'avis de l'investigateur guéri avec un risque minimal de récurrence dans les 3 ans).</p> <p>5. Sujet ayant eu une atteinte méningée MM.</p> <p>6. Sujet avec une leucémie plasmocytaire (<math>&gt; 2,0 \times 10^9/L</math> de plasmocytes circulants par différentiel standard) ou macroglobulinémie de Waldenström ou syndrome POEMS (polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, protéines monoclonales, altérations cutanées) ou amyloïdose.</p> <p>7. Sujet souffrant d'un trouble médical ou d'une maladie concomitante (ex. infection systémique active) susceptible d'interférer avec les procédures ou les résultats de l'étude ou qui, de l'avis de l'investigateur, constituerait un danger pour la participation à cette étude.</p> <p>8. Sujet avec une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) non contrôlée</p> <p>9. Sujet a une maladie cardiaque cliniquement significative.</p> <p>10. Sujet avec statut séropositif pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), l'hépatite B ou l'hépatite C connu.</p> <p>11. Clairance de la créatinine <math>\leq 30</math> mL/min (méthode MDRD) (ajustement de la dose de lénalidomide sera envisagé pour les sujets ayant une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 mL/min).</p> <p>12. Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients</p> <p>13. Femmes enceintes ou allaitantes</p>
<b>Schéma de traitement</b>	<p><u>Dans le groupe de traitement à durée fixe (groupe expérimental) :</u></p> <p>Les patients inclus du groupe de traitement à « durée fixe » recevront des cycles de 28 jours de traitement par daratumumab à la dose de 16mg/kg par voie intraveineuse une fois par semaine pour les cycles 1 et 2, toutes les deux semaines pour les cycles 3 à 6, puis une fois par mois jusqu'à 24 mois au total.</p>

**CONFIRM**  
**Résumé synoptique – protocole v2-1 du 12/06/2019**

D20180138 - EudraCT n°2018-004330-15 - NCT03836014

	<p>Le lenalidomide sera donné à la dose de 25 mg PO en continue de J1 à J21 de chaque cycle jusqu'à 24 mois au total et la dexaméthasone à 40 mg par semaine jusqu'à 24 mois au total.</p> <p><u>Dans le groupe de traitement continu (soin courant) :</u>          Les patients inclus du groupe de traitement à « durée continue » recevront des cycles de 28 jours de traitement par daratumumab à la dose de 16mg/kg par voie intraveineuse une fois par semaine pour les cycles 1 et 2, toutes les deux semaines pour les cycles 3 à 6, puis une fois par mois jusqu'à progression.          Le lenalidomide sera donné à la dose de 25 mg PO en continue de J1 à J21 de chaque cycle jusqu'à progression et la dexaméthasone à 40 mg par semaine jusqu'à progression.</p>
<b>Actes ajoutés par la recherche</b>	L'acte ajouté par la recherche est l'évaluation de la qualité de vie
<b>Risques ajoutés par la recherche</b>	Les risques prévisibles sont ceux d'une rechute plus précoce chez les patients recevant l'association Dara-Len-Dex pendant une durée fixe par rapport à la situation où ils auraient reçu le traitement jusqu'à la progression de la maladie.
<b>Portée de de la recherche</b>	Patients adultes ( $\geq 18$ ans) présentant un myélome multiple en rechute documenté selon les critères standard et nécessitant l'initiation d'un traitement de rattrapage de première ligne.
<b>Nombre de sujets randomisés</b>	434
<b>Nombre de centres</b>	48 (nationale)
<b>Durée de la recherche</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- durée d'inclusion : 2 ans</li> <li>- durée de participation (traitement et suivi à long terme) : 4 ans</li> <li>- durée totale : 6 ans</li> </ul>
<b>Nombre d'inclusions attendues par site et par mois</b>	<p>18 patients par mois</p> <p>0.38 patients par mois par centre</p>
<b>Analyse statistique</b>	Une analyse statistique sera effectuée à la fin de l'étude. L'analyse sera effectuée sur des groupes de patients per protocole et en intention de traiter.
<b>Source de financement</b>	PHRC-K-2017
<b>Comité de surveillance des données</b>	Non