

SYNOPSIS

PROMOTEUR	Centre Hospitalier & Universitaire (CHRU) de Lille Département de la Recherche et de l'Innovation (DRI) 6 rue du Pr Paul Laguesse, 59037 Lille Cedex. France Tél : 33(0)3.20.44.59.69 Email : drs.promotion@chru-lille.fr
REFERENCE INTERNE	2018_16
EUDRACT N°	2018-003535-30
TITRE	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.
ACRONYME	IFM2017-03
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR	Pr Thierry FACON Chef du Service des Maladies du Sang. CHRU de Lille Rue Michel Polonovski, 59037 Lille Cedex. France Tél: 33.(0)3.20.44.57.12 ; Fax: 33.(0)3.20.44.47.08 Email: thierry.facon@chru-lille.fr
INVESTIGATEUR CO-COORDONNATEUR	Dr Salomon MANIER Service des Maladies du Sang. CHRU de Lille Tél: 33.(0)3.20.44.57.12 ; Fax: 33.(0)3.20.44.47.08 Email: salomon.manier@chru-lille.fr
PATHOLOGIE	Myélome Multiple
MOTS CLES	Première ligne de traitement; Myélome Multiple; Personnes âgées fragiles; Association sans Dexamethasone; Daratumumab en sous cutané; Toxicité
CENTRES	86 (79 centres français et 7 centres belges)
RATIONNEL	<p>Le myélome multiple est une hémopathie maligne qui affecte préférentiellement les patients âgés (âge médian au diagnostic de 69 ans). Parmi les multiples marqueurs pronostiques, l'âge reste un facteur essentiel pour prédire l'évolution de la maladie. De ce fait, les patients âgés atteints de myélome sont inéligibles à l'intensification thérapeutique par transplantation de cellules souches autologues (ASCT) étant donné la toxicité de cette procédure. Un récent score de fragilité publié permet de prédire la mortalité et le risque de toxicité chez des patients âgés atteints de myélome (Palumbo et al. Blood 2015). Ce groupe de patients représente une population dite « fragile » avec un risque plus élevé de complications.</p> <p>Pour les patients âgés, les traitements standards recommandés actuellement sont les combinaisons Lenalidomide et Dexaméthasone (Rd) ou Bortezomib, Melphalan et Prednisone (VMP). Néanmoins, les corticostéroïdes induisent des complications significatives, notamment de la fatigue, des infections, du diabète, de l'hypertension et des complications gastro-intestinales ou psychiatriques, surtout chez les patients fragiles.</p> <p>Le Daratumumab est un anticorps monoclonal ciblant la molécule CD38 présente à la surface des plasmocytes. Des essais cliniques de Phase III ont démontré une efficacité sans précédent chez les patients atteints de myélome multiple réfractaire (Dimopoulos et al.</p>

	<p>2016). De plus, une nouvelle forme du Daratumumab peut être administrée cette fois-ci en sous cutanée, avec une baisse significative de la durée de l'injection et une réduction des effets secondaires (Usmani et al. American Society of Hematology Meeting 2016, abstract 1149).</p> <p>L'hypothèse principale de la présente étude est que le Daratumumab administré en sous cutané en combinaison avec le Lenalidomide (R-Dara SC/bras expérimental B), prolongerait la survie sans progression et devrait induire moins de toxicité par rapport au Lenalidomide combiné à la Dexaméthasone (bras contrôle A), chez des patients âgés et fragiles, atteints de myélome multiple non antérieurement traité et non éligibles à une thérapie à forte dose avec greffe de cellules souches autologues.</p>	
METHODOLOGIE	<p>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).</p>	
GROUPE COMPARES ET TRAITEMENT A L'ETUDE	<p><u>Groupe contrôle (bras A) :</u> Lenalidomide en combinaison avec la Dexaméthasone, jusqu'à progression:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 <p><u>Groupe expérimental (bras B):</u> Daratumumab SC en combinaison avec le Lenalidomide, jusqu'à progression:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Administration du Daratumumab en SC (1800 mg): <ul style="list-style-type: none"> ○ Pour les 2 premiers cycles, chaque semaine aux jours 1, 8, 15, 22 ○ Du cycle 3 au cycle 6, 1 semaine sur 2 aux J1 et J15 ○ 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 	
PHASE	III	
OBJECTIFS ET CRITERES D'EVALUATION	OBJECTIFS	CRITERES D'EVALUATION
OBJECTIF PRINCIPAL	<p>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.</p>	<p>Le critère d'évaluation principal est le temps de survie sans progression, qui est défini comme la durée entre la date de la randomisation et la date de progression de la maladie ou de décès. La progression de la maladie sera déterminée selon les critères IMWG de 2016.</p>
OBJECTIFS SECONDAIRES	<ol style="list-style-type: none"> 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 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Temps jusqu'à échec du traitement est défini comme étant le temps entre la randomisation et la fin de traitement pour progression, toxicité, décès ou autres raisons. 2. Temps jusqu'à la ligne de traitement suivante défini comme étant le temps entre la randomisation et le début de la ligne de traitement suivante. 3. Temps de PFS2, défini comme étant le temps entre la randomisation et la progression (ou décès) lors de la deuxième ligne de traitement. 4. Temps de survie globale mesuré entre

	<p>réponse partielle VGPR et réponse Partielle PR)</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 évènement (EFS) 	<p>la date de randomisation et la date du décès du patient.</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Le taux de réponse complète (CR), défini comme répondant aux critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Immunofixation du sérum et des urines négative, et ▪ Disparition de tout plasmocytome des tissus mous, et ▪ Moins de 5% d'infiltration plasmocytaire au myélogramme ▪ Pour les patients avec un myélome IgG kappa ayant un pic ≤ 2 g/l sur 2 visites consécutives, urine et FLC normal (une interférence suspectée avec le Daratumumab sur l'immunofixation), un test DIRA sera réalisé pour confirmer l'interférence avec le Daratumumab (pour les patients avec myélome à chaîne légère kappa plus rare, apparition nécessaire d'une bande à l'électrophorèse $< \text{ou} = 2$g/l typée IgG kappa en immunofixation et migrant au même niveau que la chaîne légère impliquée). Si ces patients répondent à tous les autres critères de réponses complètes CR, alors ces patients seront considérés comme étant en CR 6. VGPR ou mieux, définie comme étant le taux de VGPR ou CR selon les critères IMWG de 2016 pendant ou après la fin de traitement. 7. Taux de réponse global défini comme étant le taux de CR, VGPR ou PR selon les critères IMWG de 2016, pendant ou après la fin de traitement 8. Recueil de l'ensemble des effets indésirables (grade 3 ou plus) depuis le début du traitement jusqu'à la récurrence (selon NCI-CTCAE V5.0). 9. Evaluation des données de sécurité par type, fréquence, sévérité, relation de causalité au traitement à l'étude, ainsi que des changements dans les signes vitaux, les examens physiques, incidence des évènements indésirables liés au traitement (TEAE), évènements indésirables graves, résultats d'analyses de laboratoires anormales (gradés selon le NCI-CTCAE V5.0) 10. Evaluer la qualité de vie grâce aux questionnaires EORTC C30, MY20 et EQ-5D remplies tous les 3 mois dès le C1J1 pendant la première année puis tous les 6 mois jusqu'à la fin de traitement pour progression (puis 8 et 16 semaines après la fin de traitement). 11. Mesure de la MRD à 12 mois (mesure centralisée au laboratoire de Toulouse)
--	---	--

		12. Temps entre la randomisation et l'arrêt du traitement pour une raison quelconque, y compris le décès, la progression ou la toxicité
OBJECTIFS EXPLORATOIRES	<ol style="list-style-type: none"> 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 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Déterminer les caractéristiques moléculaires des patients répondeurs exceptionnels et des patients résistants/réfractaires au R-Dara SC ou Rd par séquençage d'ADN à partir de cellules tumorales de la moelle osseuse. Les réponses ou résistances au traitement seront déterminées dans les sous-groupes moléculaires à risque élevé à partir des taux de réponses, de maladie stable ou de progression selon les critères IMWG 2016 2. Efficacité clinique dans les sous-groupes moléculaires à risque élevé comparé au bras Rd et déterminée grâce aux taux de réponse (selon les critères IMWG 2016), survie sans progression et survie globale 3. Utilisation des questionnaires de qualité de vie EORTC C30, MY20 et EQ-5D 4. Comparer les scores obtenus par les 2 systèmes d'évaluation de la fragilité des patients : ECOG et IMWG
CRITERES D'ELIGIBILITE	<p><u>Critères d'inclusion.</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 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: <ol style="list-style-type: none"> 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: <ol style="list-style-type: none"> 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 (CIJ1): <ul style="list-style-type: none"> - 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 $\square 2$ -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 d'exclusion

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

	<p>exclus.</p> <p>EXCEPTION : Les sujets dont les résultats sérologiques suggèrent une vaccination contre le VHB <u>ET</u> un historique connu de vaccination antérieure contre le VHB n'ont pas besoin d'être testés pour l'ADN du VHB par PCR.</p> <ol style="list-style-type: none"> 11. Patient connu pour présenter une infection à l'hépatite C active (sauf dans le contexte d'une réponse virologique soutenue, définie comme l'avirémie 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: <ol style="list-style-type: none"> 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. 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.
NOMBRE DE SUJETS	294 (196 patients dans le bras expérimental et 98 patients dans le bras contrôle).
STRATEGIE D'ANALYSE STATISTIQUE	<p>La randomisation stratifiée en fonction de l'âge (<80 vs ≥ 80), l'ISS (I et II vs. III) et par centre, elle sera effectuée en utilisant un ratio d'attribution 1:2 pour les bras contrôle et expérimental, afin de réduire la proportion de patients dans le bras contrôle, bras susceptible d'avoir un désavantage de survie sans progression.</p> <p>Le calcul de la taille de l'échantillon est réalisé selon Collett (Collett et al., Chapman & Hall, London, 1994, pp 253-265). Basé sur les données publiées de l'essai FIRST dans le bras Rd et sur les analyses secondaires concernant la population dite "fragile", la survie</p>

	<p>sans progression médiane du bras contrôle Rd devrait approximativement être de 20 mois. Nous pensons qu'une survie sans progression médiane de 32 mois est plausible pour le bras expérimental R-Dara SC et serait cliniquement intéressante, ce qui correspond approximativement à un <i>hazard ratio</i> de 0.625, en supposant une distribution exponentielle du temps de survie sans progression dans chacun des bras. En utilisant un test bilatéral avec risque d'erreur de type I de 5% et en prenant en compte le ratio d'attribution 1:2, 160 évènements (progression ou décès) doivent être observés afin de garantir une puissance de 80% pour détecter une augmentation sur le temps de survie sans progression de 20 à 32 mois entre le bras contrôle et le bras expérimental. Avec une période d'inclusion estimée à 24 mois et un suivi de 5 ans après la dernière inclusion, 294 patients doivent être inclus, 98 dans le bras contrôle et 196 dans le bras expérimental, en utilisant les taux de survie sans progression dans le bras Rd observés dans l'essai FIRST et l'<i>hazard ratio</i> de 0.625. Cela correspond à un recrutement de 12-13 patients/mois, un recrutement raisonnable pour les centres IFM.</p>
DUREE DE L'ETUDE	<p>Période d'inclusion : 24 mois Les patients sont suivis du diagnostic au décès. L'étude est considérée comme étant terminée dès la survenue de 160 décès ou 5 ans après la randomisation du dernier patient.</p>
PROCEDURE D'INVESTIGATION SPECIFIQUE A L'ETUDE ET DIFFERENCES PAR RAPPORT A LA PRISE EN CHARGE HABITUELLE	<p><u>Bras contrôle A :</u> Selon les pratiques standards.</p> <p><u>Bras expérimental B :</u> Administration du Daratumumab en sous-cutané à la dose de 1800 mg une fois/semaine pendant les 2 premiers cycles, 1 fois toutes les 15 jours du cycle 3 au cycle 6 et 1 fois/mois du cycle 7 jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.</p> <p>Pour l'ensemble des patients, des prélèvements supplémentaires de moelle osseuse et sang, ainsi que la passation de questionnaires de qualité de vie sont prévus pendant cette étude (pour le détail de ces procédures spécifiques à l'étude, merci de vous référer au protocole).</p>
EVALUATION DES BENEFICES ET DES RISQUES LIES A LA RECHERCHE	<p><u>Les bénéfices :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Les patients du bras expérimental pourront bénéficier de l'efficacité attendue du Daratumumab, précédemment démontrée chez les patients atteints de myélome réfractaire. De plus, les injections sous cutanées de Daratumumab permettent une baisse significative du temps de l'injection et potentiellement du nombre de complications liées à ces injections. - Les patients du bras contrôle pourront bénéficier d'un traitement standard de premier choix et d'un suivi clinique accru. <p>Impact potentiel sur le traitement du myélome multiple dans le futur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'étude est spécifiquement conçue pour des patients âgés et fragiles atteints de cancer, population de patients rarement inclus dans des essais cliniques. Son objectif principal est d'améliorer la prise en charge thérapeutique (grâce à une association de médicament efficace entraînant moins de toxicité) de cette population difficile à traiter. - Le taux plus faible de complications attendues avec le traitement R-Dara SC (moins d'infections sévères, de diabète ou de complications gastro-intestinales ou psychiatriques liés à la prise de Dexaméthasone) devrait réduire le nombre d'hospitalisation chez cette population. Ainsi, cette nouvelle approche sans Dexaméthasone pourrait améliorer la qualité de vie et la survie globale de ces patients fragiles atteints de myélome multiple. - L'utilisation d'injection sous cutanée de Daratumumab pourrait être faite en ambulatoire dans le future et ainsi permettre de réduire le nombre d'hospitalisation. <p><u>Les risques et contraintes :</u> Les effets indésirables les plus fréquents liés à l'administration de Daratumumab sont: Réaction liée à l'injection ; Infection des voies respiratoires supérieures comme le nez, les sinus, la gorge ou les voies aériennes ; Infection pulmonaire ; Neutropénie ; Thrombopénie ; Anémie ; Lymphopénie ; Engourdissement/picotements des mains, des pieds ou des membres ; Maux de tête ; Toux ; Essoufflement ; Diarrhées ; Nausées ; Vomissements ; Spasmes musculaires ; Fatigue ; Fièvre ; Œdème des mains, des pieds ou des membres ;</p>

	<p>Par ailleurs, les prélèvements supplémentaires de moelle osseuse peuvent induire : Douleur et inconfort pendant et après la procédure ; risque d'infection et de saignement du site de la biopsie ; réaction allergique à l'anesthésique local.</p> <p>Enfin, les prises de sang supplémentaires peuvent entraîner : ecchymose au site d'insertion de l'aiguille dans la peau ; évanouissement ; infection</p>
PARTICIPATION SIMULTANNEE A UNE AUTRE ETUDE	Les patients ne sont pas autorisés à être inclus dans une autre étude interventionnelle entre la signature du consentement et la fin de traitement.
PERIODE D'EXCLUSION A L'ISSUE DE LA RECHERCHE	Il n'y a pas de période d'exclusion lors de la sortie d'étude afin de permettre aux patients de bénéficier d'une autre ligne thérapeutique.
JUSTIFICATION DE LA CONSTITUTION OU NON D'UN COMITE DE SURVEILLANCE	Dans cette étude impliquant une population fragile de patients, une attention particulière sera portée à l'analyse des données de sécurité. Par conséquent, un Comité de Surveillance Indépendant (CSI), constitué de trois membres compétents et ne participant pas à l'étude, est prévu. Pour plus de détails, se référer à la charte du CSI.

FLOW-CHART

CALENDRIER DES VISITES ET EXAMENS	COMMENTAIRES	SCREENING dans les 21 jours précédant la randomisation	PHASE DE TRAITEMENT							PHASE DE SUIVI		
			Le traitement de l'étude doit être initié dans les 72 heures suivant la randomisation							EOT (dans les 30 jours suivant la dernière prise du traitement)	Suivi avant progression (en cas d'arrêt du traitement pour toxicité)	Suivi après l'arrêt du traitement pour progression
			Cycles 1 à 2				Cycles 3 à 6		Cycle 7 et suivants			
Jour 1	Jour 8	Jour 15	Jour 22	Jour 1	Jour 15	Jour 1						
Procédures : (pour chaque visite une flexibilité de ±3jours est acceptée par rapport jour de visite prévu en fonction des disponibilités du site ou du patient)												
Information et recueil du consentement écrit du patient	Le patient doit être informé et son consentement recueilli avant démarrage de toute procédure liée à l'étude	X										
Critères d'inclusion et de non inclusion	Se référer aux paragraphes 4.1 et 4.2	X										
ECOG ^a	Avant toute procédure de l'étude prévue le même jour	X					X ^a		X ^a	X ^a		
Score de fragilité		X										
Radiographie du thorax	A réaliser dans les 42 jours précédant la randomisation (possibilité avant la signature du consentement)	X										
Données démographiques et antécédents médicaux		X										
Taille		X										
Poids		X	X				X		X			
Signes vitaux		X	X				X		X			
Examen physique		X					X ^d					
ECG		X										
Exploration respiratoire fonctionnel (EFR)		X ^f										

CALENDRIER DES VISITES ET EXAMENS	COMMENTAIRES	SCREENING dans les 21 jours précédant la randomisation	PHASE DE TRAITEMENT							PHASE DE SUIVI		
			Le traitement de l'étude doit être initié dans les 72 heures suivant la randomisation							EOT (dans les 30 jours suivant la dernière prise du traitement)	Suivi avant progression (en cas d'arrêt du traitement pour toxicité)	Suivi après l'arrêt du traitement pour progression
			Cycles 1 à 2				Cycles 3 à 6		Cycle 7 et suivants			
Jour 1	Jour 8	Jour 15	Jour 22	Jour 1	Jour 15	Jour 1						
Hépatite B (HBV)	Se référer aux paragraphes 9.6	X										
Test HBV ADN (PCR)	A réaliser chez les sujets Anti-HBs ou Anti-HBc positif Se référer aux paragraphes 9.6	X						X ⁱ	X ⁱ	X ⁱ	X ⁱ	X ⁱ
Groupe sanguin et RAI ^b	Une carte spécifiant le groupe sanguin sera remise aux patients randomisés dans le bras B		X ^b Bras B									
Analyses biologiques : (à réaliser au maximum 3 jours avant la visite, possible en laboratoire externe)												
Hématologie	Pour le bras A, à faire de façon hebdomadaire lors des 2 premiers cycles puis à J1 de chaque cycle	X	X	X	X	X	X	X	X Bras B	X	X	
Biochimie		X	X	X	X	X	X	X	X Bras B	X	X	
Evaluation de la maladie : Tous les examens doivent être réalisés à ± 7 Jours (se reporter à la section 9.2 pour les détails sur les évaluations de l'efficacité)												
Evaluation sérique (SPEP)	IFE et FLC quand CR est suspectée ou maintenue. FLC à chaque cycle pour les sujets avec un myélome à chaîne légère seulement.	X ^e	X ^e					X ^e		X ^e	X ^e	X ^e
Evaluation urinaire (UPEP)	IFE quand CR est suspectée ou maintenue.	X ^e	X ^e					X ^e		X ^e	X ^e	X ^e
Calcium, Albumine		X	X ^e					X ^e		X ^e	X ^e	X ^e
β 2-microglobuline		X										
DIRA (bras B)	Envoi à Lille, au CBP							X ^g				
MRD ^c	J1 du cycle 13 si patient en TBRP ou RC									X ^e		

CALENDRIER DES VISITES ET EXAMENS	COMMENTAIRES	SCREENING dans les 21 jours précédant la randomisation	PHASE DE TRAITEMENT							PHASE DE SUIVI		
			Le traitement de l'étude doit être initié dans les 72 heures suivant la randomisation							EOT (dans les 30 jours suivant la dernière prise du traitement)	Suivi avant progression (en cas d'arrêt du traitement pour toxicité)	Suivi après l'arrêt du traitement pour progression
			Cycles 1 à 2				Cycles 3 à 6		Cycle 7 et suivants			
Jour 1	Jour 8	Jour 15	Jour 22	Jour 1	Jour 15	Jour 1						
Ponction de moelle osseuse/Biopsie*	Cf. ci-dessous et section 9.3	X*							X*	X*	X* (à progression)	
Prélèvements sanguins**	Cf. ci-dessous et section 9.3	X**							X**	X**	X** (à progression)	
Évaluation de la maladie lytique	Acceptable si elle est pratiquée dans les 42 jours précédant la randomisation	X	Comme indiqué cliniquement, en utilisant la même méthodologie que celle utilisée lors du screening									
Évaluation des plasmocytomes extramédullaires	Acceptable si elle est pratiquée dans les 42 jours précédant la randomisation	X	Le cas échéant, par examen physique toutes les 4 semaines, par examen radiologique (si nécessaire) toutes les 12 semaines en utilisant la même méthodologie que celle utilisée lors du screening									
PRO	Les questionnaires doivent être complétés avant toute autre procédure de l'étude ou évaluation (EORTC-QLQ-30, EQ-5D-3L et MY20)	X					X ^h		X ^h	X ^h		
SUIVI												
Survie, PFS2, cancer secondaire, autre thérapie anticancéreuse	Voir Section 9.1.3											Toutes les 16 semaines
Evènements indésirables	Voir Section 12	à partir de la signature du consentement jusqu'à 30 jours suivant la dernière administration du traitement à l'étude										
Traitements concomitants	Voir Section 8											

a : J1 des cycles 3, 6, 9,12 pour la première année ; puis tous les 6 cycles jusqu'à fin de traitement..

b : C1J1 : pour les patients randomisés dans le bras B. Ils doivent porter sur eux la carte indiquant leur groupe sanguin pendant toute la durée de l'étude.

c : J1 du cycle 13 si patient en TBRP ou RC (sera envoyé au laboratoire de Toulouse).

d : Évaluation des symptômes et de la maladie conformément aux recommandations cliniques.

e : Toutes les 4 semaines durant les 2 premières années puis toutes les 8 semaines jusqu'à progression de la maladie.

f : Sujets avec suspicion de BPCO ou asthme doivent réaliser le test EFR au screening. Se référer à la section 6.1.3.2 pour plus de détails sur les sujets à haut risque de complications respiratoires.

g : Un DIRA test sera réalisé au laboratoire de Lille pour les patients atteints de Myélome IgG kappa avec au moins une valeur de M-protéine $\leq 2g/l$ sur 2 visites consécutives, pas d'autre M-protéine détectée,

urine et FLC normal, afin de confirmer la présence de daratumumab sur l'IFE (pour les patients avec myélome à chaîne légère kappa plus rare, apparition nécessaire d'une bande à l'électrophorèse $\leq 2\text{g/l}$ typée IgG kappa en immunofixation et migrant au même niveau que la chaîne légère impliquée). Si le DIRA test est positif, un nouveau test sera réalisé 6 mois plus tard (seulement si le patient est en TBRP).

h : J1 des cycles 3, 6, 9, 12 de la première année, puis tous les 6 cycles jusqu'à fin de traitement.

i : Tous les 3 mois durant la phase de traitement, lors de la visite de fin de traitement, et à 3 et 6 mois après l'arrêt du traitement.

- au screening : un échantillon de moelle osseuse envoyé au laboratoire de Toulouse (cytogénétique et biomarqueurs). Un autre échantillon envoyé au laboratoire INSERM 1172 (CyTOF).

- à 12 mois C13J1, un échantillon de moelle osseuse envoyé au laboratoire INSERM 1172 (CyTOF) et un autre au laboratoire de Toulouse si patient en TBRP ou RC (MRD).

- à progression de la maladie, un échantillon de moelle osseuse envoyé au laboratoire INSERM 1172 (CyTOF).

Si myélogrammes supplémentaires (ou biopsies), ils doivent être réalisés en local (confirmation CR/sCR ou progression).

** : Au screening, à 12 mois et à progression de la maladie, un échantillon de sang envoyé au laboratoire INSERM 1172 (CyTOF). Au screening uniquement, un autre échantillon de sang sera envoyé à Toulouse (NGS)

*: 3 prélèvements seront réalisés pour l'ensemble des patients (au screening, à 12 mois (C13J1) et à progression de la maladie). (Voir section 9.3)