

Résumé du protocole

Titre de l'étude : IFM 2014-01

Etude Multicentrique en ouvert de Phase II de l'association Ixazomib, Pomalidomide (IPD) avec la Dexaméthasone dans le Myélome Multiple en rechute ou réfractaire avec anomalies cytogénétiques de mauvais pronostic

Numéro EudraCT : 2016-002650-20

Phase: II

Nombre de Patients : 70

Objectifs de l'étude

Primaire

- Déterminer le temps jusqu'à progression (TTP) de l'association Ixazomib, Pomalidomide et Dexaméthasone (IPD) chez les patients atteints d'un myélome multiple caractérisé par des anomalies cytogénétiques de pronostic défavorable

Secondaires

- Déterminer le profil de tolérance de l'association IPD
- Déterminer la concentration plasmatique de l'Ixazomib après une prise bi-hebdomadaire en combinaison avec le Pomalidomide et la Dexaméthasone
- Déterminer le taux de réponse global (ORR, réponse partielle ou mieux), de très bonne réponse partielle (VGPR) et le taux d'incidence de la réponse complète (CR) de l'association IPD.
- Déterminer le temps et la durée de réponse de l'association IPD pour les répondeurs
- Déterminer le taux de bénéfice/risque (CBR, réponse mineure (MR) ou plus) de l'association IPD
- Evaluer la survie globale (OS), la survie sans progression (PFS) et la survie sans événement (EFS) de l'association IPD

Tertiaire/Exploratoire

- Evaluer la réponse au traitement et le taux de survie de l'association IPD par caractérisation des anomalies cytogénétiques des plasmocytes tumoraux de la moelle osseuse
- Définir et comparer les caractéristiques moléculaires des deux groupes, répondeurs exceptionnels (ER) et réfractaires primaires (PR) à l'IPD en réalisant le séquençage d'exome entier (WES) et d'ARN (RNA-seq)

Design de l'étude :

Il s'agit d'un essai clinique de phase II, multicentrique, national et en ouvert évaluant un traitement par l'association IPD chez des patients atteints d'un myélome multiple caractérisé par des anomalies génétiques de mauvais pronostic.

Il n'y a pas d'escalade de dose, la dose maximale tolérée (MTD) a déjà été déterminée lors de précédentes études d'escalade de dose de phase I. La dose proposée de Dexaméthasone est considérée comme standard. Les patients recevront l'association IPD jusqu'à progression.

L'hypothèse principale de l'essai est que l'association IPD pourrait améliorer le temps jusqu'à progression de la maladie, sans augmentation de la toxicité, comparée à d'autres associations validées, chez des patients avec un myélome de pronostic défavorable.

L'essai a pour objectifs d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association IPD chez les patients atteints d'un myélome multiple en rechute ou réfractaire (MMRR) caractérisé par des anomalies génétiques de pronostic défavorable jusqu'à progression, dans 2 phases séparées.

- **Phase d'Induction:** 17 cycles de 21 jours
 - Ixazomib 3 mg J1, J4, J8 et J11
 - Pomalidomide 4mg de J1 à J14
 - Dexaméthasone 40 mg/d J1, J8 et J15 si le patient est âgé <75 ans
 - Dexaméthasone 20 mg/d J1, J8 and J15 si le patient est âgé ≥ 75 ans
- **Phase de Maintenance:** jusqu'à progression – cycles de 28 jours
 - Ixazomib 4mg J1, J8 et J15
 - Pomalidomide 4mg de J à J21

Il n'est pas prévu d'inclure dans l'essai des patients ayant reçu une greffe autologue de cellules souches (ASCT).

Population de l'étude :

Sélection et éligibilité:

L'Investigateur est responsable de maintenir un registre de tous les patients ayant signé un formulaire de consentement pour entrer dans l'étude. L'éligibilité des patients sera évaluée dans les 21 jours avant l'initiation du traitement.

Les procédures de sélection sont décrites dans le tableau 1.

Les patients doivent remplir les critères d'éligibilité ci-dessous pour être inclus dans l'étude.

Critères d'inclusion :

Chaque patient doit remplir tous les critères suivants pour pouvoir être inclus dans l'essai :

1. Homme ou Femme âgés de 18 ans ou plus.
2. Patient ayant donné volontairement son consentement écrit, libre et éclairé avant tout acte ou procédure spécifiquement liés à l'étude. Le patient doit savoir qu'il peut à tout moment de l'étude retirer son consentement sans que cela n'ait de conséquence sur sa prise en charge médicale.
3. Espérance de vie > 3 mois.
4. Statut ECOG \leq à 2.
5. Présence – au diagnostic ou à la rechute – d'une des anomalies génétiques suivantes, déterminée en utilisant la technique de FISH/SNP, à un taux significatif et validé en centralisé par le laboratoire du Pr Avet Loiseau (IUCT Oncopole - Toulouse) :
 - Délétion 17p
 - et/ou translocation (4; 14)
6. Patient présentant un myélome multiple en rechute ou réfractaire (MMRR) et ayant préalablement reçu une ligne de traitement par Lenalidomide.
7. Patient avec myélome multiple progressif selon les recommandations du consensus IMWG concernant les critères caractéristiques des myélomes multiples (*Durie 2007, Rajkumar 2011*) :
 - Augmentation de 25% par rapport à la valeur la plus basse d'un ou plusieurs composants suivants :
 - Ig monoclonale sérique (l'augmentation absolue doit être \geq 0,5 g/dl)
 - Ig monoclonale urinaire (l'augmentation absolue doit être \geq 200 mg/24h)

- Si les Ig monoclonales ne sont pas mesurables dans le sang ou les urines : la différence entre les FLC impliquées et non impliquées (l'augmentation absolue doit être > 10 mg/dl)
- le pourcentage d'infiltration plasmocytaire (le pourcentage absolu doit être $\geq 10\%$)
- développement de nouvelles lésions osseuses ou de plasmocytomes des tissus mous ou augmentation de la taille des lésions osseuses existantes ou des plasmocytomes des tissus mous
- hypercalcémie (calcium sérique corrigé > 11,5 mg/dl) qui peut être uniquement attribuée à la prolifération des plasmocytes.

8. Patient avec des signes mesurables de la maladie définis comme suit :

- Myélome multiple de type IgG et IgA avec taux de protéine monoclonale sérique (protéine M) > 5,0 g/l
- Myélome multiple de type IgD avec taux de protéine M sérique > 0.5 g/l
- Myélome multiple à chaînes légères (Bence Jones > 200 mg/24h)
- Pour les myélomes multiples sans signes mesurables de la maladie au niveau sérique ou urinaire : chaînes légères libres d'immunoglobulines dans le sérum ≥ 100 mg/l et rapport anormal kappa/lambda des chaînes libres d'immunoglobulines

9. Patients dont les paramètres biologiques avant traitement satisfont aux critères suivants lors de la Phase de Sélection :

- a) Nombre Absolu de Neutrophiles (ANC) $\geq 1,000/\text{mm}^3$ et plaquettes $\geq 75,000/\text{mm}^3$. Une transfusion préalable de culots plaquettaires n'est pas autorisée dans les 3 jours qui précèdent l'inclusion dans l'étude
- b) Bilirubine totale ≤ 1.5 fois la limite supérieure de la normale (LSN)
- c) ASAT/ALAT ≤ 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN)
- d) Clairance de la créatinine calculée ≥ 30 ml/min, la formule MDRD doit être utilisée pour calculer la valeur de la clairance de la créatinine : <http://mdrd.com/>

10. Patient apte à recevoir un traitement antithrombotique prophylactique. L'HBPM est privilégiée. Si antivitamine K, l'INR doit être utilisé

11. Les patients devront présenter les caractéristiques suivantes :

Pour les femmes :

- Postménopause depuis au moins 2 ans avant la visite de screening, OU
- Chirurgicalement stérile, OU

- Pour les femmes en âge de procréer, utilisation obligatoire de deux méthodes de contraception efficaces de la signature du consentement éclairé de l'étude jusqu'à 90 jours après la dernière dose de médicament expérimental, OU
- Abstinence totale si cela s'inscrit dans les habitudes de vie de la patiente. L'abstinence périodique (e.g. la méthode du calendrier, la méthode basée sur les périodes d'ovulation et/ou de post-ovulation, la méthode sympto-thermique) et le retrait ne sont pas des méthodes de contraception acceptées dans le cadre de cette étude

Pour les hommes, même si stérilisés chirurgicalement (i.e. post-vasectomie) :

- Double barrière contraceptive pendant toute la durée du traitement à l'étude et jusqu'à 90 jours après la dernière dose de médicament expérimental, OU
- Abstinence totale si cela s'inscrit dans les habitudes de vie du patient. L'abstinence périodique (e.g. si la partenaire du patient applique la méthode du calendrier, la méthode basée sur les périodes d'ovulation et/ou de post-ovulation, la méthode sympto-thermique) et le retrait ne sont pas des méthodes de contraception acceptées dans le cadre de cette étude

12. Pour tous les patients :

- Accepter de ne pas partager les traitements à l'étude avec d'autres personnes et accepter retourner les traitements non utilisés à l'Investigateur
- Accepter de s'abstenir de donner son sang durant toute la période de traitement et jusqu'à une semaine après l'arrêt du traitement expérimental

13. Le patient doit accepter de se conformer aux exigences de l'étude et du protocole y compris le programme de prévention de la grossesse tel que détaillé à la section 13.4 du protocole

14. Le patient doit être affilié à un régime de sécurité sociale.

Critères d'exclusion

Les patients qui remplissent l'un des critères suivants seront exclus de toute participation à l'étude :

1. Toute autre condition médicale incontrôlée ou comorbidité pouvant interférer avec la participation du patient
2. Patient n'ayant pas reçu de Lenalidomide
3. Patiente enceinte ou allaitante
4. Séroposativité au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) connue ou hépatite B ou C active.
5. Patient avec un myélome multiple non sécrétant

6. Patient avec une insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse et avec une clairance de la créatinine < 30 ml/min
7. Toute pathologie maligne autre que le myélome multiple sauf si le patient est sans maladie depuis ≥ 5 ans
8. Patient ayant bénéficié d'une radiothérapie dans les 14 jours précédant la première administration du traitement à l'étude.
 - Une exception peut être faite pour les radiothérapies de consolidation osseuse après fracture et pour les radiothérapies à visée antalgique dans le cadre d'un traitement des douleurs post-fracture réfractaires aux opiacés lorsque les fractures osseuses pathologiques ne remplissent pas les critères de progression de la maladie
9. Patient avec atteinte du système nerveux central
10. Incapacité de prendre une corticothérapie à l'entrée dans l'étude, Ixazomib ou Pomalidomide
11. Patient ayant une infection nécessitant un traitement antibiotique systémique ou ayant présenté une autre infection grave dans les 14 jours avant l'inclusion dans l'étude
12. Patient présentant des conditions cardiovasculaires instables, y compris hypertension non contrôlée, arythmies cardiaques non contrôlées, insuffisances cardiaques congestive symptomatiques, angor instable ou infarctus du myocarde au cours des 6 derniers mois.
13. Patient avec indication de greffe au cours de cette ligne de traitement.
14. Patient ayant préalablement été traités par Ixazomib et/ou Pomalidomide.
15. Participation à un autre essai clinique, incluant ceux avec des traitements non-inclus dans cette étude, dans les 30 jours précédant l'inclusion dans l'étude et pendant toute la durée de celle-ci
16. Patient présentant des toxicités de grade > 2 non résolues d'une chimiothérapie antérieure
17. Patient ne voulant pas ou ne pouvant pas être compliant avec les requis de contraception
18. Incapacité à prendre un traitement antithrombotique à l'entrée dans l'étude
19. Patient ayant subi une intervention chirurgicale majeure au cours des 14 jours précédant l'inclusion

20. Patient ayant reçu des traitements systémiques dans les 14 jours précédant la première dose d'Ixazomib, avec un fort inducteur de CYP3A (rifampin, rifapentine, rifabutin, carbamazépine, phénytoïn, phénobarbital), ou utilisation de St. John's wort (millepertuis).
21. Patient ayant une affection médicale ou psychiatrique concomitante qui, de l'avis de l'Investigateur, serait susceptible d'interférer avec les procédures de l'étude et les exigences du protocole
22. Patient ayant une allergie connue à l'un des produits à l'étude, l'un de leurs analogues ou l'un de leurs excipients
23. Maladie gastro-intestinale connue ou procédure gastro-intestinale pouvant interférer avec l'absorption orale ou la tolérance de/à l'Ixazomib, y compris difficulté à avaler
24. Patient présentant une neuropathie périphérique de grade ≥ 3 ou de grade 2 avec des douleurs associées à l'examen clinique durant la période de sélection
25. Patient préalablement traité par Ixazomib ou ayant participé à une étude avec de l'Ixazomib, qu'il l'ait reçu ou non
26. Patient sous un régime de protection légale tel que : tutelle, curatelle ou sauvegarde de justice

DOSAGE ET ADMINISTRATION :

Phase d'Induction : du cycle 1 au cycle 17 :

Ixazomib : 3 mg deux fois par semaine par voie orale aux jours 1, 4, 8 et 11 d'un cycle de 21 jours

Pomalidomide : 4 mg tous les jours par voie orale du jour 1 jusqu'au jour 14 d'un cycle de 21 jours

Dexaméthasone :

- 40 mg une fois par semaine par voie orale aux jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 21 jours pour les patients âgés de moins de 75 ans,
- 20 mg une fois par semaine par voie orale aux jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 21 jours pour les patients âgés de 75 ans et plus,

Phase de Maintenance : du cycle 1 de la maintenance jusqu'à la progression de la maladie :

Ixazomib : 4 mg une fois par semaine par voie orale les jours 1, 8 et 15 d'un cycle de 28 jours

Pomalidomide : 4 mg tous les jours par voie orale du jour 1 jusqu'au jour 21 d'un cycle de 28 jours

Dexaméthasone: n'est pas à poursuivre à ce stade

DUREE DE L'ETUDE

La période de recrutement des patients durera approximativement 1 an.

L'objectif principal de l'étude, qui est le temps jusqu'à progression, est espéré au mieux avec une médiane de 16 mois.

La durée de l'objectif primaire de l'étude sera, par conséquent, approximativement de 24 mois en considérant la médiane à 16 mois.

La fin de l'étude sera la date où tous les patients auront rechuté (les patients sont suivis jusqu'à progression), la mort, perdu de vue ou le retrait de consentement, peu importe l'évènement qui arrive en premier.

Les patients seront suivis au moins 2 ans après l'arrêt du traitement.

Sélection : les patients potentiellement éligibles, informés de leurs droits et des conditions de déroulement de l'étude, devront signer un consentement écrit avant de débiter toute procédure liée à l'étude. Les patients devront effectuer les examens de sélection dans les 21 jours avant le début du traitement par l'association IPD (Table 1). Les patients remplissant tous les critères d'éligibilité et ayant réalisé toutes les procédures de sélection prévues par le protocole seront inclus dans l'essai.

Jour 1 de l'essai : Jour où le patient démarre son traitement par l'association IPD.

Fin de traitement : les patients réaliseront une visite de fin de traitement (cf. Table 1.) quand le traitement sera terminé, soit pour cause de progression de la maladie soit pour toute autre raison.

Suivi : la première visite de suivi est planifiée 28 jours après l'arrêt du traitement et ce, pour tous les patients. Pour les patients en progression, cette visite sera celle de fin d'étude. Les patients qui arrêtent le traitement pour une autre raison seront suivis jusqu'à progression, selon les dispositions indiquées sur la Table 1.

La durée de survie et les informations sur cancer primaire seront collectées à partir du moment où cela est considéré comme lié au traitement par l'association IPD et cela concerne également les patients qui sortent de l'essai pour une autre raison que la progression de la maladie. Les tumeurs secondaires doivent être reportées comme un évènement indésirable grave indépendamment de leur date de survenue et indépendamment du lien avec le traitement ou les procédures de l'essai.

Méthodes statistiques :

Etude Multicentrique, ouverte, non randomisée, de phase II

Le critère d'évaluation principal est le délai jusqu'à progression (TTP). La TTP médiane observée chez 50 patients MM récidivants ou réfractaires présentant des anomalies génomiques négatives, délétion 17p ou t (4; 14), était de 3 mois (H0) (Leleu et al., IFM 2010-02, ASH 2014). Pour le critère principal, une amélioration de 100% du TTP médian peut être considérée comme cliniquement pertinente (H1). L'inclusion de 70 patients dans l'ensemble de la cohorte permettra de détecter une augmentation du TTP médian de 3,0 à 5,0 avec une puissance légèrement supérieure à 90%

Le délai jusqu'à progression (TTP), défini comme le temps écoulé entre le premier cycle d'induction et la maladie progressive confirmée (PD) selon les critères IMWG, ou la mort due à une maladie progressive, selon l'évènement survenu en premier. Il est à noter que les événements (PD ou décès dus à PD) peuvent inclure ceux qui se produisent dans la phase de maintenance. L'analyse sera effectuée en intention de traiter (ITT), puis per protocole.

Pour les critères secondaires, la PFS est définie comme le nombre de mois à compter de l'entrée dans l'étude jusqu'à progression de la maladie ou décès, quelles que soient les causes du décès.

L'analyse de la PFS et de la survie globale comprendra tous les sujets inclus (population en intention de traiter).

Les événements indésirables pendant le traitement seront présentés par période (induction, maintenance) et dans leur globalité.

Une mesure des concentrations plasmatiques d'Ixazomib sera effectuée dans cette étude aux fins de la pharmacocinétique de la population et des analyses de la relation exposition-réponse.

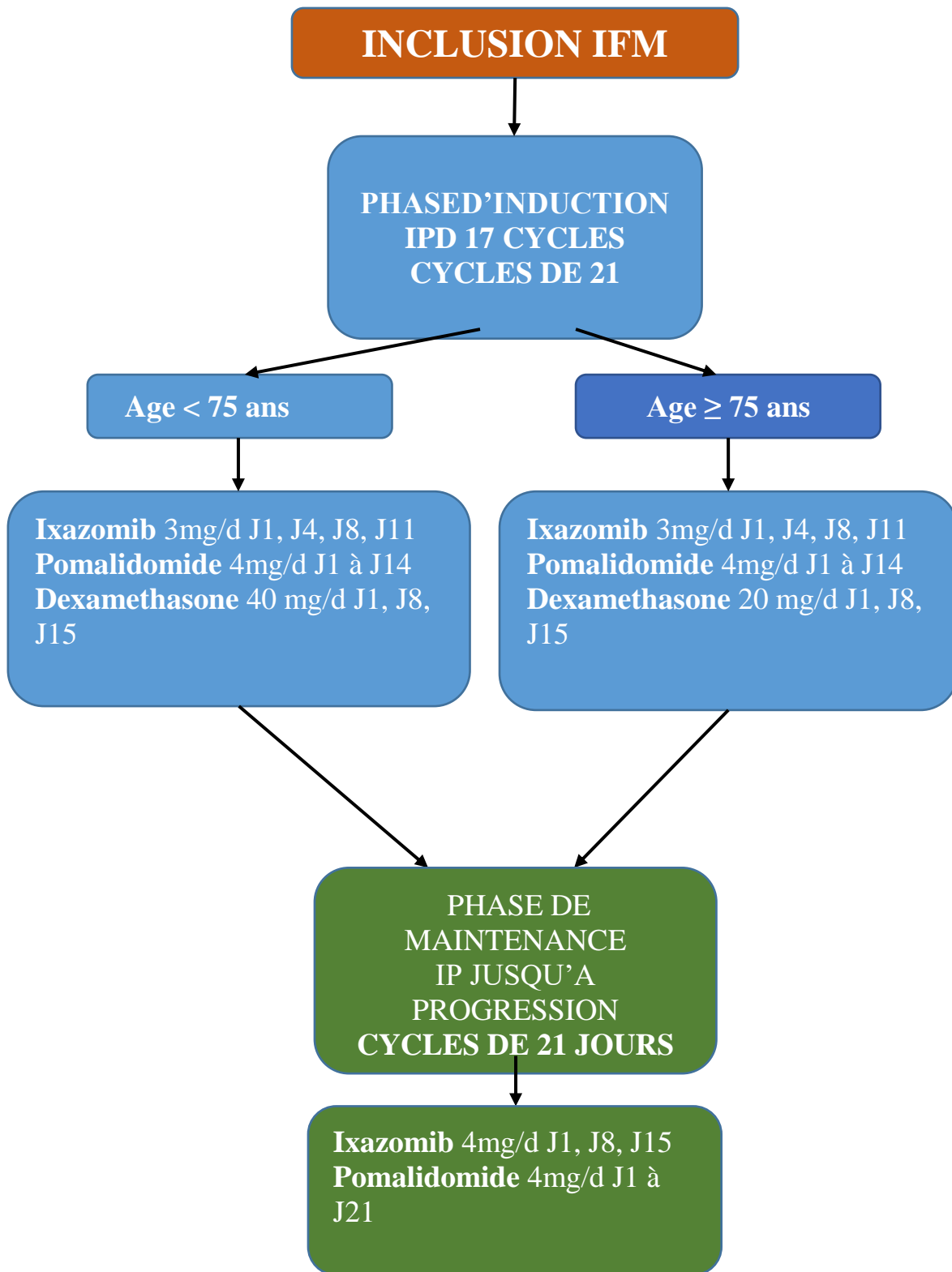


Tableau 1 : Calendrier des examens et procédures de l'étude

Examens / Procédures	Sélection ^a	Cycles 1 et 2				Cycle 3 J1 et cycles suivants	Visite de Fin de traitement	Visite de progression	Visites de Suivi
		J 1	J 4	J 8	J 11				
Consentement éclairé	X								
Vérification des critères d'éligibilité	X								
Antécédents médicaux et score ISS au diagnostic	X								
Procédures et traitements antérieurs du Myélome Multiple	X								
Procédures et traitements anticancer antérieurs	X								
Examen clinique	X	X				X	X	X	X
Examen neurologique ^b	X	X ^b				X	X	X	
ECOG / Performance Status	X	X				X	X	X	X
Hématologie (NFS, plaquettes)	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Biochimie <ul style="list-style-type: none"> • Fonction rénale^f • Calcémie 	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Fonction hépatique ^s	X					X ^b	X ^b	X ^b	X ^b
LDH	X								
Fonction thyroïdienne (TSH)	X					X ⁱ			
Sérologies virales ^t	X								
Test de grossesse sérique ^c	X	X		X		X	X	X	
Myélogramme	X					X ^d		X ^d	

Examens / Procédures	Sélection ^a	Cycles 1 et 2				Cycle 3 J1 et cycles suivants	Visite de Fin de traitement	Visite de progression	Visites de Suivi
		J1	J4	J8	J11				
Electrophorèse des protéines sériques et urinaires, avec quantification du composant monoclonal [local]	X	X ^j				X	X	X	X
Dosage des chaînes légères libres [local]	X	X ^j				X	X	X	X
Pharmacocinétique [central]		X			X ^l	X ^m			
Cytogénétique (FISH/central)	X								
PET Imagerie ^e	X								
ECG 12 dérivations ^f	X					X ^f	X		
Evaluation de plasmocytomes extra médullaires	X	X				X	X		X
Evaluation de la réponse		X (C2)				X	X		X
Evènements indésirables		X				X	X	X	X
Procédures / Traitements concomitants	X	X				X	X	X	X ^h
Dispensation des traitements de l'étude / journal patient		X				X			
Comptabilité des traitements ^k		X (C2)				X	X		

Examens / Procédures	Sélection ^a	Cycles 1 et 2				Cycle 3 J1 et cycles suivants	Visite de Fin de traitement	Visite de progression	Visites de Suivi
		J1	J4	J8	J11				
Etudes ancillaires ⁿ									
Aspirât de moelle osseuse ^o	X					X (meilleure réponse)		X	
Prélèvements sanguins (tubes EDTA) ^p	X								
Prélèvements sanguins (tubes Paxgene) ^q	X					X (C3, C6, C9, C12)			

a : ≤ 21 jours de la Baseline (= J1C1 = Premier jour d'administration du traitement à l'étude)

b : A l'appréciation de l'investigateur

c : Tests de grossesse sériques chez les femmes en âge de procréer. Tests urinaires autorisés si les résultats du test sérique ne sont rapidement disponibles.

Pour la phase d'Induction, un test de grossesse sérique sera fait avant le début du traitement et toutes les semaines durant les deux premiers cycles. Après les tests seront faits tous les 21 jours (toutes les semaines si cycles menstruels irréguliers)

Pour la phase de Maintenance, un test de grossesse sérique sera fait tous les 28 jours (tous les 14 jours si cycles menstruels irréguliers)

Un test de grossesse sérique sera fait à l'arrêt du traitement et 28 jours après la dernière dose de Pomalidomide (14 jours et 28 jours si cycles menstruels irréguliers)

d : Myélogramme réalisé à la sélection et à la progression. A réaliser aussi si le patient atteint une réponse complète selon les critères IMWG durant l'étude.

e : Imagerie osseuse : PET scan à réaliser à la sélection et quand l'investigateur le juge cliniquement pertinent. Les autres examens osseux et les IRM sont à la discrétion de l'investigateur

f : ECG 12 dérivations (et échographie cardiaque, si besoin à la sélection) puis tous les 3 mois et au moment de l'arrêt du traitement.

g : Examen neurologique : à réaliser avant le début du traitement (au plus tard dans le mois suivant le début du traitement)

h : Collecte de tous les traitements/procédures concomitants à la visite de suivi à 28 jours, mais seulement les thérapies anti-myélome pour les visites de suivi subséquentes (si applicable).

i : Fonction thyroïdienne (TSH) sera réalisée à la sélection, à 3 et 6 mois puis tous les 6 mois. Le test peut être réalisé à l'appréciation de l'investigateur si besoin.

j : Electrophorèse des protéines sériques et urinaires [local] et/ou dosage de Bence Jones [local] doit être réalisé au jour 1 du cycle 1 seulement si la sélection est faite plus de 14 jours du jour 1 du cycle 1

k : Comptabilité des traitements à la pharmacie, vérification avec les carnets patients

l : Prélèvements de pharmacocinétique à J1 et J11 du Cycle 1

m : Prélèvements de pharmacocinétique à J1 des Cycles 2 à 5

n : seulement si le patient consent à participer aux études ancillaires

o : 7 ml d'aspirât de moelle osseuse dans un tube EDTA seulement si le patient consent aux études ancillaires

p : 7 ml de sang dans un tube EDTA seulement si le patient consent aux études ancillaires

q : utiliser le kit spécifique fourni

r : créatinine, clairance de la créatinine (formule MDRD) et acide urique

s : ASAT, ALAT, GGT, PAL et bilirubine totale

t : sérologies virales (VIH, Hépatites B et C) si pas de résultats dans l'année qui précède les procédures d'inclusion