

ANNEXE 2 : RESUME DU PROTOCOLE

Titre de l'étude	<i>Programme intensif d'induction et de consolidation avec double autogreffe de cellules souches chez des patients ayant un myélome multiple de haut risque nouvellement diagnostiqué : une étude de phase II de l'Intergroupe Francophone du Myélome (IFM)</i>
Mots clés	Myélome multiple, nouvellement diagnostiqué, haut risque, Revlimid, Carfilzomib, Daratumumab, Dexaméthasone
Promoteur de l'étude	CHU DE NANTES
Investigateur coordonnateur	Pr Moreau Philippe CHU de Nantes, Service d'Hématologie
Nombre de centres prévus	12 centres
Planning de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Durée totale : 96 mois ❖ Période de recrutement : 12 mois ❖ Durée de traitement par participant : 48 mois ❖ Durée de suivi par participant : 3 ans
Type et design de l'étude	<p>Etude sur médicament</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Multicentrique nationale ❖ Phase II ❖ Ouverte ❖ Interventionnelle ❖ Non comparative
Nombre de cas prévisionnel	50
Objectifs de l'étude	<p><u>Objectif principal :</u></p> <p>Évaluer la faisabilité de la stratégie de: 6 cycles d'induction avec l'association du revlimid, carfilzomib, daratumumab, dexaméthasone, suivis d'une première autogreffe de cellules souche, suivie de 4 cycles de consolidation avec du revlimid, carfilzomib, daratumumab, dexaméthasone, suivis d'une seconde autogreffe.</p> <p><u>Objectif(s) secondaire(s) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Déterminer l'innocuité et la tolérance de l'association carfilzomib, lénalidomide, dexaméthasone et daratumumab comme traitement d'induction avant l'ASCT.

	<ul style="list-style-type: none"> - Déterminer l'innocuité et la tolérance de la combinaison par carfilzomib, lénalidomide, dexaméthasone et daratumumab en tant que consolidation après une première ASCT. - Déterminer l'innocuité et la tolérance dans cette population de patients de l'association lénalidomide / daratumumab en traitement de maintenance. - Évaluer les taux RC stringente, RC et TBRP, le taux de réponse global après induction, ASCT n° 1, consolidation, ASCT n° 2 et les thérapies de maintenance - Évaluer la MRD par NGS à chaque étape du programme - Évaluer la survie sans progression, la survie globale, le délai de progression, la durée de la réponse, le délai de réponse. - Évaluer la qualité de la récolte de cellules souches après traitement d'induction - Déterminer les facteurs pronostiques biologiques influençant les résultats et les taux de réponse.
<p>Critères de jugement</p>	<p><u>Critère de jugement principal</u> : Le critère principal est le pourcentage de patients recevant la deuxième ASCT.</p> <p><u>Critère(s) de jugement secondaire(s)</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nombre d'événements indésirables - Évaluer le pourcentage de réponses selon les critères IMWG, - Pourcentage de MRD négative à chaque étape du programme - Nombre de décès, nombre de patients ayant survécu sans progression, délai de progression et durée de réponse - Nombre de cellules collectées après le traitement d'induction - Facteurs pronostiques biologiques (exemple: score ISS, taux de LDH, cytogénétique).
<p>Traitements expérimentaux</p>	<p>Lenalidomide plus carfilzomib plus dexaméthasone plus daratumumab</p>
<p>Critères principaux d'inclusion et de non-inclusion</p>	<p><u>Critère d'inclusion</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hommes ou femmes ≥ 18 ans et < 66 ans - Patient ayant donné son consentement éclairé écrit - Myélome multiple selon les critères CRAB et une maladie mesurable tel que défini par une protéine monoclonale ≥ 5g/l et / ou ≥ 200 mg/24h dans les

	<p>urines et/ou des chaînes légères libres dans le sérum (FLC) \geq 100 mg/l.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Myélome multiple nouvellement diagnostiqués pouvant bénéficier d'une thérapie à haute dose et d'une greffe de cellules souches autologues - Maladie à haut risque selon l'analyse FISH: del (17p), ou t (14; 16) ou t (4; 14). - Index de Karnofsky \geq 50% - Pour les femmes qui : <ul style="list-style-type: none"> → sont postménopausées pendant au moins 24 mois avant la visite de contrôle, OU → sont stériles chirurgicalement OU → En âge de procréer doivent <ul style="list-style-type: none"> • Avoir un test de grossesse sérique ou urinaire négatif (sensibilité minimale de 25 mUI / mL) dans les 10 à 14 jours précédant le traitement et répété dans les 24 heures avant le début du traitement. • S'engager à continuer l'abstinence de rapports hétérosexuels ou accepter de pratiquer 2 méthodes efficaces de contraception, en même temps, au moins 4 semaines avant le début du traitement de l'étude et jusqu'à 3 mois après la dernière dose du traitement de l'étude. • Accepter de notifier immédiatement toute grossesse ou doute sur une grossesse au cours de l'étude. - Les hommes doivent accepter de ne pas concevoir d'enfant et de pratiquer l'abstinence totale ou d'utiliser un préservatif pendant le traitement et pendant 4 semaines après la dernière dose du médicament à l'étude, même s'ils ont eu une vasectomie réussie, si leur partenaire est susceptible de procréer ou enceinte. - Valeurs de laboratoire clinique au moment de l'inclusion (les tests de laboratoire doivent être répétés si effectués plus de 15 jours avant C1D1): <ul style="list-style-type: none"> a- Hémoglobine \geq 7.5 g/dL (\geq 5mmol/L) b- ANC \geq 1.0 Giga/l c- ASAT \leq 3 x LSN; d- ALAT \leq 3 x LSN; e- Bilirubine totale \leq 3 x LSN ; f- Clairance de la créatinine calculée \geq 40 mL / min / 1,73 m² ; g- Calcémie corrigée \leq 14 mg / dL (< 3,5 mmol / L); ou calcium ionisé
--	---

	<p>libre ≤ 6.5 mg/dL (≤ 1.6 mmol/L);</p> <p>h- Plaquette ≥ 50 Giga/l chez les sujets dont $< 50\%$ des cellules nucléées de la moelle osseuse sont des plasmocytes; sinon, numération plaquettaire > 50 Giga / l (les transfusions ne sont pas autorisées pour atteindre cette numération plaquettaire minimale)</p> <p>- Etre affilié à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime</p> <p><u>Critères de non-inclusion</u></p> <p>- Les sujets ne doivent pas avoir été traités avec une thérapie systémique pour le myélome multiple. Un traitement antérieur avec des corticostéroïdes ou de la radiothérapie ne disqualifie pas le sujet (la dose maximale de corticostéroïdes ne doit pas dépasser l'équivalent de 160 mg de dexaméthasone sur une période de 2 semaines). Un délai de deux semaines est requis après la date de la dernière dose de radiothérapie. Le recrutement des sujets qui nécessitent une radiothérapie concomitante (qui doit être localisé) doit être reporté jusqu'à ce que la radiothérapie soit terminée et que 2 semaines se soient écoulées depuis la dernière dose de radiothérapie.</p> <p>- Traitement par daratumumab ou d'autres traitements anti-CD38</p> <p>- Sujet avec un diagnostic d'amylose primaire, de gammopathie monoclonale de signification indéterminée, de myélome multiple indolent ou de plasmocytome solitaire.</p> <p>- Sujet avec un diagnostic de macroglobulinémie de Waldenström, ou d'autres conditions dans lesquelles la protéine monoclonale IgM est présente, en l'absence d'une infiltration de cellules plasmatiques clonales avec des lésions osseuses lytiques.</p> <p>- Sujet avec une plasmaphérèse dans les 28 jours précédant le C1D1.</p> <p>- Sujet présentant des signes cliniques d'atteinte neuro-méningée du myélome multiple.</p> <p>- Infarctus du myocarde dans les 6 mois précédant l'inclusion selon l'insuffisance cardiaque de classe NYHA III ou IV, angine de poitrine non contrôlée, arythmies ventriculaires graves non contrôlées ou signes électrocardiographiques d'ischémie aiguë ou d'anomalies du système de conduction active et FEVG $< 40\%$.</p> <p>- Hypertension artérielle incontrôlée</p> <p>- Sujets atteints d'une maladie pulmonaire obstructive chronique connue avec VEMS $< 50\%$ de la normale. Notez que le test du VEMS est requis pour les patients suspectés de MPOC et que les sujets doivent être exclus si le</p>
--	--

	<p>VEMS <50% de la normale.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sujets ayant des antécédents d'asthme persistant, modéré ou sévère, au cours des 2 dernières années ou présentant, au moment du dépistage un asthme incontrôlé de toute classification. - Sujet atteint de leucémie à plasmocytes (selon le critère de l'OMS: $\geq 20\%$ des cellules du sang périphérique avec une numération plasmatique absolue supérieure à $2 \times 10^9 / L$) ou du syndrome POEMS (polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, protéine monoclonale, et changements de peau). - Traitement systémique avec des inhibiteurs puissants du CYP1A2 (fluvoxamine, énoxacine), des inhibiteurs puissants du CYP3A (comme clarithromycine, télichromycine, itraconazole, voriconazole, kétoconazole, néfazodone, posaconazole) ou des inducteurs puissants du CYP3A (comme la fosphénytoïne, la rifampicine, la rifapentine, la rifabutine, la carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital), ou l'utilisation de Ginkgo biloba ou de millepertuis dans les 14 jours précédant la première dose du traitement à l'étude. - Intolérance connue aux stéroïdes - Antécédents d'hypersensibilité à l'un des médicaments de l'étude, à leurs analogues ou excipients dans les diverses formulations ou aux traitements concomitants requis par l'étude. - Sujet ayant subi une intervention chirurgicale majeure dans les 2 semaines précédant le début du traitement ou ne s'est pas complètement remis de la chirurgie, ou a subi une intervention chirurgicale au moment où le sujet devrait participer à l'étude. La kyphoplastie ou la vertébroplastie ne sont pas considérées comme une chirurgie majeure. - Infection active cliniquement pertinente ou affection médicale grave concomitante - Antécédent de cancer, à l'exception du cancer de la peau des cellules basales ou du carcinome épidermoïde traité de manière adéquate, du cancer in situ du col de l'utérus, du sein ou de la prostate sans maladie depuis 5 ans. - Sujet féminin qui est enceinte ou qui allaite, homme et femme refusant les conditions de contrôle des naissances - Maladie médicale ou psychiatrique grave susceptible d'interférer avec la participation à l'étude
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> - Diabète mellitus incontrôlé - Infection par le VIH connue; Infection virale active connue contre l'hépatite B ou C ou une autre infection incontrôlée en cours - Incidence d'une maladie gastro-intestinale pouvant modifier de façon significative l'absorption des médicaments administrés par voie orale - Sujets incapables ou non disposés à suivre un traitement prophylactique antithrombotique - Personne sous tutelle, curatelle ou privée de liberté par une décision judiciaire ou administrative
<p>Analyse statistiques</p>	<p>Objectif principal :</p> <p>Le nombre et le pourcentage de patients avec une deuxième ASCT sera présenté avec un intervalle de confiance de 95%.</p> <p><i>Analyses de sécurité</i> Les Els seront présentés selon le type, la fréquence, la gravité et en relation avec le traitement de l'étude. Les événements indésirables seront présentés pour l'induction, la consolidation et la maintenance</p> <p><i>Analyses d'efficacité</i> Les réponses et le taux de réponse global seront estimés avec un intervalle de confiance de 95%. Les taux de réponse seront présentés pour l'induction, la consolidation et la maintenance.</p> <p>Les données de survie (PFS et OS) seront décrites à partir de la méthode de Kaplan-Meier et seront représentées graphiquement.</p> <p>Le nombre de MRD, le nombre de cellules collectées et les facteurs pronostiques biologiques seront résumés en utilisant le nombre d'observations disponibles (N), la moyenne, l'écart type, le minimum, la médiane et le maximum.</p>