

RESUME

Nom de l'étude Numéro EudraCT	SENIOR 2013-000450-22
Titre de l'étude	Comparaison de l'association rituximab sous-cutané + miniCHOP versus rituximab sous-cutané + miniCHOP+ lenalinomide (R2-miniCHOP) chez des patients de 80 ans ou plus atteints de lymphome B diffus à grandes cellules. Une étude de phase III multicentrique du LYSA.
Phase de l'étude	III
Produit d'investigation	Revlimid® (légalidomide) / Mabthera® (rituximab) sous-cutané et intraveineux
Version du protocole	1.2
Sponsor	LYSARC
Investigateur coordonnateur Co-coordonnateur	Pr Fabrice JARDIN Dr Lucie OBERIC
Centres	Les centres du LYSA en France, Belgique et au Portugal pourront inclure des patients dans l'étude.
Objectifs et critères d'évaluation de l'étude	<p><u>L'objectif principal de l'étude</u> est de comparer l'efficacité du légalidomide en association avec une chimiothérapie associant rituximab sous-cutané + miniCHOP (R2-miniCHOP) versus rituximab sous-cutané + miniCHOP (R-miniCHOP), mesurée par la survie globale (OS), chez des patients de 80 ans ou plus présentant un lymphome diffus à grandes cellules B CD20+ (DLBCL), non traités précédemment.</p> <p><u>Les objectifs secondaires</u> sont d'évaluer :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'efficacité et la tolérance de l'association R2-miniCHOP mesurées par la PFS (survie sans progression), l'EFS (survie sans événement), la DoR (durée de réponse), la DFS (survie sans réapparition de la maladie), le taux de réponse à la fin du traitement, les toxicités additionnelles observées - l'impact pronostique d'échelles d'évaluation simplifiées (IADL, MNA, G8, CIRS-G) - l'efficacité différentielle du R2-miniCHOP selon le phénotype GCB / non-GCB déterminé selon l'algorithme de Hans - la qualité de vie avant et après traitement

	<p><u>Les objectifs exploratoires</u> sont d'évaluer :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'impact des mesures anthropométriques obtenues par CT-scan, incluant l'indice de la sarcopénie et la masse de graisse sous-cutanée, sur la réponse à la chimiothérapie <p>Des études de protéomiques et de génomiques seront encouragées, dans un but exploratoire, pour identifier de nouveaux marqueurs de la maladie et de nouveaux marqueurs pouvant prédire la réponse au traitement.</p>
Schéma de l'étude	<p>Cette étude multicentrique, de phase III, ouverte, randomisée (1:1) vise à évaluer l'efficacité du R2-miniCHOP chez les patients âgés de 80 ans ou plus, non traités précédemment, et présentant un lymphome B diffus à grandes cellules CD20+ (IPI ajusté à l'âge = 0 à 3), de stade Ann Arbor II à IV et avec un indice de performance ECOG de 0 à 2.</p> <p>Cette étude comprend une phase d'évaluation de la faisabilité, de la sécurité et de la tolérance de l'association des injections sous-cutanées du rituximab et du lénalidomide par voie orale (10 mg J1-J14), en combinaison avec le traitement CHOP à dose réduite.</p>
Durée de l'étude	<p>4,5 ans</p> <p>Les patients recevront le traitement à l'étude pendant 6 cycles de 21 jours suivant une pré-phase qui aura lieu après la randomisation et dans la semaine avant le début du traitement.</p> <p>Les patients seront suivis jusqu'à ce que le nombre d'événements nécessaires à l'analyse statistique ait été atteint (79 événements) ou au plus tard 4,5 ans après le premier patient randomisé.</p> <p>Les données concernant l'apparition de nouveaux cancers secondaires seront collectées pour chaque patient pendant 3 ans après la dernière administration du traitement à l'étude.</p>
Nombre de patients	Il est prévu de recruter 250 patients dans l'étude sur une période de 2,5 ans.
Critères d'inclusion	<p>Pour être inclus dans l'étude, les patients doivent répondre aux critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lymphome B diffus à grandes cellules CD20+ (DLBCL) confirmé histologiquement (WHO Classification 2008) incluant tous les sous-types cliniques (primaires du médiastin, intravasculaires, etc...), avec tous les IPI ajustés à l'âge. <p>Peuvent aussi être inclus :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les transformations De Novo de lymphomes indolents (folliculaire, autre...) et les DLBCL associés à une infiltration à petites cellules dans la moelle osseuse ou les ganglions lymphatiques - Ou formes frontières CD20+ de lymphome B entre lymphome diffus à

	<p>grandes cellules B et Burkitt, ou entre lymphome diffus à grandes cellules B et lymphome de Hodgkin classique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ou lymphome folliculaire 3B, CD20+ - Ou lymphome B CD20+ agressif non classable <ul style="list-style-type: none"> • Résultat de l'immunomarquage CD10 disponible, réalisé par le pathologiste du centre participant • Âge \geq 80 ans • Stade Ann Arbor II, III ou IV • Patient non préalablement traité pour un lymphome B diffus à grandes cellules • Indice de performance ECOG \leq 2 • Espérance de vie d'au moins 3 mois • Sérologies VIH, hépatite B (négativité anti-HBc) et hépatite C négatives dans les 4 semaines avant l'inclusion (sauf après vaccination) • Patient en mesure de donner son consentement et ayant signé un formulaire de consentement éclairé • Patient affilié à un régime de sécurité sociale, si applicable • Les hommes (y compris ceux ayant subi une vasectomie) doivent accepter de pratiquer l'abstinence totale ou d'utiliser un préservatif pendant les rapports sexuels avec une femme enceinte ou une femme susceptible de devenir enceinte, pendant leur participation à l'étude, pendant les interruptions de dose du médicament de l'étude et pendant les 3 mois suivant l'arrêt du médicament de l'étude • Tous les patients doivent accepter de remplir le plan de prévention global de gestion des risques de la grossesse du lénalidomide selon le bras de randomisation (bras expérimental)
Critères d'exclusion	<p>La présence de n'importe lequel des critères suivants exclura le patient de l'inclusion dans l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tout autre type histologique de lymphome, y compris le lymphome de Burkitt • Tout antécédent de lymphome à petites cellules B traité ou non traité • Envahissement méningé ou du système nerveux central par le lymphome • Contre-indication à l'un des produits de chimiothérapie ; pour l'utilisation des anthracyclines, la fraction d'éjection (LVEF) devrait être supérieur à 50% • Pathologie sérieuse évolutive (sur décision de l'investigateur) • Antécédents de thrombose veineuse profonde ou d'évènements thromboemboliques artériels dans les 12 mois précédant l'inclusion • Altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine $<$ 40mL/min, selon la formule MDRD) • Altération de la fonction hépatique (bilirubine totale $>$30mmol/l, transaminases $>$2,5 valeurs normales) sauf si ces anomalies sont liées au lymphome • Réserves médullaires faibles définies par des polynucléaires neutrophiles sanguins $<$ 1,5 G/L ou des plaquettes $<$ 100 G/l, sauf si lié à une infiltration de la moelle

	<ul style="list-style-type: none"> • Tout antécédent de cancer au cours des 5 dernières années, à l'exception des tumeurs de la peau non mélanomateuse et du carcinome cervical de stade 0 (<i>in situ</i>) <p>Les patients préalablement diagnostiqués avec un cancer de la prostate sont éligibles si (1) leur maladie était T1-T2a, N0, M0, avec un score de Gleason ≤ 7, et antigène spécifique de la prostate (PSA) ≤ 10 ng/mL avant le début du traitement, (2) ils ont eu un traitement curatif (i.e. prostatectomie ou radiothérapie) 2 ans avant le Jour 1 du Cycle 1, et (3) un minimum de 2 ans après le traitement sans signe de récurrence clinique du cancer de la prostate, et leur PSA doit être indétectable s'ils ont subi une prostatectomie ou < 1 ng/mL s'ils n'ont pas eu de prostatectomie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Traitement avec un médicament expérimental dans les 30 jours avant le premier cycle de chimiothérapie prévu et lors de l'étude • Traitement par un anticorps monoclonal anti-CD20 ou alemtuzumab dans les 3 mois précédant le début du traitement de l'essai • Traitement antérieur par du lénalidomide • Antécédent de réaction allergique ou d'hypersensibilité de Grade ≥ 3 au thalidomide • Antécédent d'éruption cutanée de Grade ≥ 3 ou tout autre éruption cutanée desquamante (cloques) lors de la prise de thalidomide • Neuropathie \geq Grade 2 • Patient adulte sous tutelle • Femme en âge de procréer (Note: Les femmes sont définies comme n'étant pas en âge de procréer en cas de "ménopause naturelle pendant au moins 24 mois consécutifs, hystérectomie ou ovariectomie bilatérale" documentée)
<p>Rapport bénéfice / risque de l'étude</p>	<p>Le schéma thérapeutique R-miniCHOP est le traitement standard pour les patients éligibles atteints d'un lymphome B diffus à grandes cellules âgés de plus de 80 ans et constituera le bras standard de l'étude.</p> <p>Le schéma thérapeutique R2-CHOP a une toxicité limitée et une grande efficacité potentielle dans le sous-type moléculaire non-GCB du lymphome B diffus à grandes cellules.</p> <p>L'étude SENIOR permettra d'évaluer la tolérance et l'efficacité de la combinaison du régime R2-miniCHOP et comparer ce bras expérimental au traitement R-miniCHOP standard.</p> <p>Le plan d'analyse statistique est basé sur l'hypothèse d'une augmentation de 15% de la survie globale à 2 ans (59% \rightarrow 74%) en faveur du bras expérimental (R2-miniCHOP), par rapport au bras de référence (R-miniCHOP) et une hypothèse est que l'association du R-miniCHOP au lenalidomide pourrait améliorer la survie globale à 2 ans des DLBCL de sous-type non-GCB et pourrait permettre d'atteindre une réponse similaire aux DLBCL de sous-type GCB.</p>

Traitements de l'étude	<u>PRE-PHASE:</u>				
	Cette chimiothérapie sera administrée avant le R2-miniCHOP ou le R-miniCHOP, à tous les patients				
	<u>Chimiothérapie – Dosage</u>	<u>J-7</u>	<u>J-6</u>	<u>J-5</u>	<u>J-4</u>
	Prednisone 60 mg/m ²	x	x	x	x
	Vincristine 1 mg DT	x			
	<u>INDUCTION (RANDOMISATION):</u>				
	▪ <u>Bras experimental :</u>				
	Tous les patients seront traités par 6 cycles de R2-miniCHOP espacés de 21 jours				
	<u>R2- miniCHOP</u>	<u>Dose (mg/m²)</u>		<u>Jours</u>	
	CYCLOPHOSPHAMIDE IV	400		J1	
	DOXORUBICINE IV	25		J1	
	VINCRIStINE IV	1 mg DT		J1	
	PREDNISONE PO	40		J1 to J5	
	RITUXIMAB SC*	1400 mg DT		J1	
	LENALIDOMIDE PO**	10 mg DT		J1 to J14	
	*Le premier cycle de rituximab est administré par IV à la dose de 375mg/m ²				
	** <u>Administration du lénalidomide :</u>				
	Si la clairance de la créatinine <30 mL/min, le lénalidomide doit être définitivement arrêté.				
	En cas de survenue de thrombose veineuse profonde, un traitement antithrombotique (héparine ou Coumadine [INR 2-3]) doit être débuté (et conservé pendant toute la durée du traitement par lénalidomide) et le lénalidomide peut être repris sans réduction de dose.				
	Le lénalidomide sera temporairement stoppé pour le cycle en cours (si la toxicité est observée pendant les 14 jours de prise du traitement) et la dose de lenalinomide devra être réduite à 5 mg/jour en cas de toxicités <u>reliées</u> définies ci-dessous :				
	- Toxicité hématologique de grade 3 (neutrophiles et / ou plaquettes) durant plus de 7 jours				
	- Toxicité hématologique de grade 4 (neutrophiles et / ou plaquettes) durant plus de 3 jours				
	- Clairance de la créatinine entre 30 et 50 mL/min				
	- Pour les patients dont la clairance de la créatinine en baseline est entre 40 et 50 mL/min, la dose de départ sera la dose standard (10 mg). La dose devra être réduite (5 mg) dans le cas d'une diminution de la clairance				

entre 30 et 40 mL/min
 - Toxicité neurologique de grade ≥ 2
 - Toute autre toxicité de grade ≥ 3 excepté pour l'alopecie et pour les ALAT et la bilirubine:

Pour ces deux paramètres, si les ALAT $> 5 \times$ LSN ou la bilirubine $> 3 \times$ LSN, la dose sera diminuée si après un arrêt temporaire au cours du cycle actuel, il n'y a pas de retour à la normale au cycle suivant. Si les valeurs ne sont pas revenues à la normale au cours du cycle suivant, le lénalidomide devra être arrêté

- Cycle de R2-miniCHOP reporté de 7 jours ou plus en raison de la toxicité
 Si le cycle doit être reporté au-delà de 35 jours, le lénalidomide doit être arrêté et la décision de maintenir le régime R-miniCHOP est à la discrétion de l'investigateur

Dans le cas d'une nouvelle toxicité liée, telle que définie ci-dessus, à la dose réduite de 5 mg/jour, le lénalidomide doit être arrêté.

Prophylaxie des thromboses veineuses profondes :

Tous les patients devront prendre de l'aspirine quotidiennement (100 mg) en prophylaxie des thromboses veineuses profondes (TVP) pendant la période de l'étude. Les patients ne tolérant pas l'aspirine et les patients ayant des antécédents de thrombose veineuse profonde ou qui sont à haut risque devront recevoir un traitement par héparine de bas poids moléculaire ou un traitement par la warfarine (Coumadine).

▪ Bras standard :

Tous les patients seront traités par 6 cycles de R-miniCHOP espacés de 21 jours

R- miniCHOP	Dose (mg/m²)	Jours
CYCLOPHOSPHAMIDE IV	400	J1
DOXORUBICINE IV	25	J1
VINCRISTINE IV	1 mg DT	J1
PREDNISONE PO	40	J1 to J5
RITUXIMAB SC*	1400 mg DT	J1

*Le premier cycle de rituximab est administré par IV à la dose de 375mg/m²

Soins de support pour tous les patients :

- Un traitement de prévention du syndrome de lyse tumorale sera donné si nécessaire
- Un traitement antiémétique par anti 5-HT3 est à administrer à chaque cycle
- **La prise en charge par G-CSF est obligatoire du jour 6 au jour 13 ou jusqu'à ce que les neutrophiles soient $\geq 1,0 \text{ G / L}$**
- **La prévention des infections** (infections à pneumocystis jiroveci) est **recommandée** (Sulfamethoxazole/Trimethoprim + Acide folinique + Phénoxyméthylpenicilline)

Randomisation	<p>Une fois que le patient signe le formulaire de consentement de l'étude, le sujet peut être randomisé si tous les critères sont remplis, avant la pré-phase. La randomisation sera effectuée via IWRS (http://study.lysarc.info) et sera centralisée au LYSARC.</p> <p>La stratification est effectuée en fonction de l'expression tumorale du CD10 (Positive/Négative) évaluée par les investigateurs, et selon l'âge des patients (≤ 85 ans / > 85 ans).</p>
Analyse statistique	<p style="text-align: center;">CALCUL DU NOMBRE DE SUJETS</p> <p>Le plan d'analyse statistique est basé sur l'hypothèse d'une augmentation de 15% de la survie globale à 2 ans (59% \rightarrow 74%) en faveur du bras expérimental (R2-miniCHOP), par rapport au bras de référence (R-miniCHOP). Un taux de sortie d'étude de 6% est considéré.</p> <p>Selon cette hypothèse et les critères statistiques indiqués ci-dessous:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Risque α: 0,05% • Risque β: 20% • Taux de recrutement : 100 patients / année • Test unilatéral <p>Le nombre nécessaire de patients est:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 79 événements • 125 patients par bras = 250 patients <p style="text-align: center;">PLAN D'ANALYSE</p> <p>L'analyse principale portera sur la survie globale à 2 ans selon la méthode de Kaplan-Meier ainsi que sur l'estimation de la survie médiane (si elle est atteinte). Les données seront présentées avec des intervalles de confiance à 95%.</p> <p>Les critères secondaires de survie seront analysés de la même manière en considérant la survenue de l'événement d'intérêt (Kaplan-Meier, intervalles de confiance à 95%).</p> <p>Les taux de réponse seront exprimés avec un intervalle de confiance de 95% selon la méthode Pearson-Clopper.</p> <p style="text-align: center;">ANALYSE FINALE</p> <p>L'analyse finale sera réalisée lorsque le nombre d'événements (79) aura été atteint ou au plus tard lorsque le dernier patient randomisé aura terminé sa période de suivi. La date approximative de l'analyse finale sera approximativement 42 mois après la première randomisation et au plus tard 4,5 ans après le premier patient randomisé dans l'étude.</p>

Comité de surveillance des données de sécurité	<p>Le design de cette étude est conçu pour permettre l'arrêt prématuré ou la modification du protocole, pour des raisons de sécurité, sur la base de l'avis d'un comité indépendant, évaluant les données et la sécurité (Data and Safety Monitoring Committee ou DSMC).</p> <p>Le DSMC se réunira et examinera les profils de tolérance des patients à 2 moments de l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none">- pour l'évaluation précoce de la sécurité, lorsque les 20 premiers patients inclus dans chaque bras auront terminé leurs 6 cycles de traitement- pour une évaluation supplémentaire de la sécurité, lorsque 60 patients dans chaque bras auront terminé leurs 6 cycles de traitement <p>En début d'étude, seuls 20 centres seront mis en place pour le recrutement des patients qui seront analysés dans la première évaluation du DSMC (20 patients dans chaque bras).</p> <p>Les autres centres seront activés après la randomisation des 20 premiers patients dans chaque bras prévus pour la première évaluation du DSMC.</p> <p>Il n'y aura pas d'arrêt du recrutement lors des deux évaluations du DSMC.</p> <p>Pendant toute l'étude et jusqu'à la fin de traitement du dernier patient, le DSMC se réunira au moins tous les 6 mois pour examiner les cas de cancers secondaires qui se produiront dans l'étude (et ce jusqu'à 3 ans après la dernière prise du médicament à l'étude chez le dernier patient inclus).</p>
-------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------