

Titolo:	EMN33 - TAURUS A Phase 2 Study Applying Innovative Minimal Residual Disease (MRD) Techniques for Participants with Previously Untreated Multiple Myeloma Treated with Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (D-VRd) Prior To and After High-dose Therapy Followed by Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT)
Patologia:	Mieloma multiplo precedentemente non trattato
Tipo di Studio:	Sperimentale con farmaco
Fase:	2
Principali criteri di inclusione:	1 età 18-70 anni, inclusi. 2. Deve avere una nuova diagnosi di mieloma multiplo (MM) secondo i criteri IMWG (APPENDICE B). 3. Malattia misurabile definita da uno dei seguenti criteri: a. Livelli di proteina monoclonale (M-protein) nel siero >0,5 g/dL o livelli di M-protein nelle urine >200 mg/24 ore; oppure b. Mieloma a catena leggera senza malattia misurabile nel siero o nelle urine: Immunoglobuline sieriche FLC >10 mg/dL (>100 mg/L) e rapporto anomalo kappa/lambda delle FLC sieriche. 4. Partecipanti neo-diagnosticati e mai trattati per i quali la terapia ad alte dosi e il trapianto autologo di cellule staminali fanno parte del piano terapeutico previsto. 5. Performance status secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG, APPENDICE C) pari a 0, 1 o 2. 6. Valori di laboratorio clinici conformi ai seguenti criteri durante lo screening e ≤3 giorni prima della somministrazione della prima dose di trattamento dello studio: Funzione midollare adeguata: d. Emoglobina ≥7,5 g/dL (≥4,65 mmol/L), senza trasfusione di globuli rossi nei ≤7 giorni precedenti il test di laboratorio; è consentito l'uso di eritropoietina ricombinante umana. e. Conta assoluta dei neutrofili (ANC) ≥1,0 x 10⁹/L (è consentito supporto con fattori di crescita, ma senza

supporto per 7 giorni per G-CSF o GM-CSF o 14 giorni per G-CSF pegilato).

f. Conta piastrinica $\geq 50 \times 10^9/L$ se il midollo osseo è coinvolto $>50\%$ dal mieloma; altrimenti $\geq 75 \times 10^9/L$ (senza supporto trasfusionale o agonisti del recettore della trombopoietina ≤ 7 giorni prima del test di laboratorio).

Funzione epatica adeguata:

d. Aspartato aminotransferasi (AST) $\leq 2,5$ volte il limite superiore della norma (ULN);

e. Alanina aminotransferasi (ALT) $\leq 2,5$ volte il limite superiore della norma (ULN).

f. Bilirubina totale $\leq 1,5 \times$ ULN (eccetto nei partecipanti con bilirubinemia congenita, come la sindrome di Gilbert, in cui la bilirubina diretta deve essere $\leq 1,5 \times$ ULN).

Funzione renale adeguata:

c. Clearance stimata della creatinina ≥ 30 mL/min. La clearance della creatinina può essere calcolata utilizzando la formula di Cockcroft-Gault o mediante raccolta delle urine nelle 24 ore.

d. Calcio sierico corretto $\leq 13,5$ mg/dL ($\leq 3,4$ mmol/L); oppure calcio ionizzato libero $\leq 6,5$ mg/dL ($\leq 1,6$ mmol/L).

Una donna in età fertile (FOCBP) deve avere due test di gravidanza negativi su siero o urine durante lo screening, incluso entro 24 ore dall'inizio del trattamento dello studio, e deve accettare di sottoporsi a ulteriori test di gravidanza su siero o urine durante lo studio. Per i requisiti durante la fase di trattamento. Una partecipante di sesso femminile deve essere (come definito in APPENDICE F: Linee guida per contraccezione e metodi barriera):

c) Non in età fertile, oppure

d) In età fertile e:

a. avere un unico partner che sia vasectomizzato (con conferma della procedura); oppure

b. praticare almeno un metodo contraccettivo altamente efficace a partire da 4 settimane prima dell'inizio del trattamento dello studio, durante il trattamento, incluse eventuali interruzioni della dose, e per almeno 3 mesi dopo l'ultima dose di qualsiasi componente del trattamento dello studio.

La contraccezione affidabile è richiesta anche se esiste una storia di infertilità, a meno che questa non sia dovuta a isterectomia o ooforectomia bilaterale.

Nota: Se una donna diventa in età fertile dopo l'inizio dello studio, deve rispettare quanto indicato al punto (b) sopra descritto.

	Nota: L'astinenza sessuale è considerata un metodo altamente efficace solo se definita come astensione dai rapporti eterosessuali per l'intero periodo di rischio associato al trattamento dello studio. L'affidabilità dell'astinenza sessuale deve essere valutata in relazione alla durata dello studio e allo stile di vita abituale della partecipante. Una donna deve accettare di non donare ovuli (ova, oociti) ai fini della riproduzione assistita durante lo studio e per almeno 3 mesi dopo l'ultima dose di qualsiasi farmaco dello studio. Un partecipante di sesso maschile deve usare un preservativo durante qualsiasi attività che possa comportare il passaggio di eiaculato a un'altra persona durante lo studio e per almeno 3 mesi dopo l'ultima dose di qualsiasi farmaco dello studio. I partecipanti maschi devono inoltre essere informati del beneficio per la partner femminile in età fertile di usare un metodo contraccettivo altamente efficace, poiché il preservativo può rompersi o perdere liquido. Un partecipante di sesso maschile deve accettare di non donare spermatozoi ai fini della riproduzione durante lo studio e per almeno 3 mesi dopo l'ultima dose di qualsiasi farmaco dello studio. NOTA: Per i criteri 7–11, l'uso di contraccezione (metodi anticoncezionali) da parte di partecipanti maschi o femmine deve essere coerente con le normative locali riguardanti i metodi accettabili per i partecipanti a studi clinici. I tassi di fallimento tipici possono differire da quelli ottenuti con un uso costante e corretto. L'uso deve rispettare le normative locali riguardanti i metodi contraccettivi per i partecipanti a studi clinici. Ha firmato il modulo di consenso informato (ICF) indicando di comprendere lo scopo dello studio, le procedure richieste e la disponibilità a partecipare allo studio. È disposto e in grado di rispettare le proibizioni e le restrizioni specificate in questo protocollo.
Principali criteri di esclusione:	Terapia sistemica precedente o in corso o trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) per qualsiasi displasia delle plasmacellule, con l'eccezione dell'uso d'emergenza di un breve ciclo di corticosteroidi (equivalente a desametasone 40 mg/giorno per un massimo di 4 giorni) prima del trattamento.

	Storia di trapianto allogenico di cellule staminali o precedente trapianto d'organo che richieda terapia immunosoppressiva. Neuropatia periferica o dolore neuropatico di grado 2 o superiore, come definito dai criteri NCI-CTCAE (National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events) Sindrome mielodisplastica o qualsiasi malignità nei 24 mesi precedenti la firma del consenso informato. Le uniche eccezioni sono le malignità trattate negli ultimi 24 mesi e considerate completamente guarite: a. Cancro della vescica non invasivo (Ta-PUNLMP solitario o basso grado, <3 cm, senza CIS) b. Cancro della pelle (non melanoma, trattato con terapia curativa, o melanoma localizzato trattato solo con resezione chirurgica curativa) c. Cancro della cervice non invasivo d. Cancro della prostata localizzato (N0M0) con punteggio di Gleason ≤ 7 trattato solo localmente (prostatectomia radicale / radioterapia / trattamento focale) e. Cancro al seno: carcinoma lobulare in situ o carcinoma duttale in situ adeguatamente trattato, cancro al seno localizzato in trattamento con agenti antiormonali f. Altra malignità considerata guarita con rischio minimo di recidiva. NOTA: In caso di qualsiasi dubbio, consultare il monitor medico dello sponsor prima di arruolare il partecipante. Plasmaferesi ≤ 28 giorni prima dell'approvazione. Radioterapia per il trattamento di plasmocitoma ≤ 14 giorni prima dell'approvazione dell'arruolamento (è consentita la radioterapia palliativa per il controllo del dolore secondario a lesione litica ≤ 14 giorni prima dell'approvazione). Coinvolgimento del sistema nervoso centrale o presenza di segni clinici di interessamento meningeo da mieloma multiplo. In caso di sospetto, è richiesta risonanza magnetica cerebrale (MRI) e citologia del liquido cerebrospinale. Volume espiratorio forzato in 1 secondo (FEV1) <50% del normale previsto (per i partecipanti ≥ 65 anni, FEV1 <50% oppure capacità di diffusione polmonare per il monossido di carbonio [DLCO] <50%). Nota: il test FEV1 è richiesto per i partecipanti sospetti di avere BPCO; i partecipanti devono essere esclusi se
--	--

FEV1 <50% del normale previsto.

Asma persistente moderata o grave ≤gli ultimi 2 anni , o asma attualmente non controllata di qualsiasi classificazione.

(Nota: i partecipanti con asma intermittente controllata o asma persistente lieve controllata possono partecipare allo studio). Qualsiasi delle seguenti condizioni:

a. Sieropositività per il virus dell'immunodeficienza umana (HIV). Il test per anticorpi anti-HIV allo screening deve essere eseguito secondo le linee guida sanitarie locali.

b. Sieropositività per l'epatite B (definita da un test positivo per l'antigene di superficie dell'epatite B [HBsAg]); fare riferimento all'APPENDICE I. I partecipanti con infezione risolta (cioè HBsAg negativi con anticorpi totali contro l'antigene core dell'epatite B [anti-HBc], con o senza presenza di anticorpi anti-HBs) devono essere sottoposti a screening mediante PCR in tempo reale per misurare i livelli di DNA del virus dell'epatite B (HBV). Coloro che risultano PCR-positivi saranno esclusi.

ECCEZIONE: I partecipanti con risultati sierologici indicativi di vaccinazione contro HBV (positività anti-HBs come unico marcatore sierologico) e con storia nota di vaccinazione pregressa non necessitano del test del DNA HBV tramite PCR.

c. Sieropositività nota per epatite C (anticorpi anti-HCV positivi o quantificazione HCV-RNA positiva), eccetto nei casi di risposta virologica sostenuta (SVR), definita come assenza di viremia almeno 12 settimane dopo il completamento della terapia antivirale.

Storia di malattia autoimmune, con le seguenti eccezioni:

i. Vitiligine non trattata con terapia sistemica

ii. Diabete di tipo I

iii. Precedente tiroidite autoimmune attualmente eutiroida in base ai sintomi clinici e ai test di laboratorio.

Condizione medica o psichiatrica concomitante o malattia (come, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, leucemia da plasmacellule, mieloma multiplo smoldering, malattia di Waldenström). Malattia medica o psichiatrica concomitante o condizione (come, a titolo esemplificativo ma non esaustivo: macroglobulinemia, amiloidosi sistemica o amiloidosi primaria a catena leggera, POEMS [polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteina monoclonale e alterazioni cutanee], infezione sistemica attiva, diabete non controllato, asma non controllata o persistente, malattia polmonare infiltrativa diffusa acuta,

sarcoidosi polmonare) oppure condizione psichiatrica o malattia invalidante (come, a titolo esemplificativo ma non esaustivo: alcolismo, dipendenza da droghe, demenza grave) che sia probabilmente in grado di interferire con le procedure o i risultati dello studio, o che, secondo il giudizio dell'investigatore, possa costituire un rischio per la partecipazione allo studio.

Qualsiasi delle seguenti condizioni cardiache:

- a. Infarto miocardico ≤ 6 mesi prima dell'arruolamento, o malattia/condizione instabile o non controllata correlata o che influenzi la funzione cardiaca (es. angina instabile, insufficienza cardiaca congestizia, insufficienza cardiaca di classe III-IV secondo la New York Heart Association)
- b. Aritmia cardiaca non controllata o anomalie significative dell'elettrocardiogramma (ECG)
- c. ECG a 12 derivazioni allo screening con intervallo QTc basale >470 msec (eccezione: soggetti con pacemaker)
- d. Screening con ECHO o MUGA per partecipanti di età $\geq 65-70$ anni: frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) $<40\%$ Assunzione di un forte induttore del CYP3A4 ≤ 5 emivite prima della somministrazione del farmaco.

Allergia, ipersensibilità o intolleranza a boro o mannitolo, corticosteroidi, anticorpi monoclonali o proteine umane, o agli eccipienti di daratumumab, lenalidomide, bortezomib o desametasone (fare riferimento all'IB per daratumumab e agli SmPC per gli altri farmaci sperimentali), oppure sensibilità a prodotti di origine mammifera.

Impossibilità a rispettare il protocollo dello studio. Il partecipante presenta qualsiasi condizione che, secondo il giudizio dell'investigatore, renda la partecipazione non nel suo interesse (ad es. compromettendo il benessere) o che possa impedire, limitare o interferire con le valutazioni previste dal protocollo.

Il partecipante sta assumendo farmaci proibiti secondo la sezione 7.2.8.4.

Il partecipante è privato della libertà da una decisione giudiziaria o amministrativa, o è in cura psichiatrica.

Il partecipante è sottoposto a misura di protezione legale o non è in grado di fornire il proprio consenso.

Donne in gravidanza o in allattamento.

Chirurgia maggiore o trauma significativo ≤ 2 settimane

	prima del C1D1, o che non abbia ancora completamente recuperato dall'intervento, oppure con intervento chirurgico programmato durante il periodo in cui il partecipante è previsto partecipare allo studio. Nota: La cifoplastica o vertebroplastica non sono considerate chirurgie maggiori. Se vi è dubbio sul fatto che una procedura sia considerata chirurgia maggiore, l'investigatore deve consultare lo Sponsor e risolvere eventuali dubbi prima dell'arruolamento. Nota: I partecipanti con procedure chirurgiche programmate sotto anestesia locale possono partecipare. Assunzione di un farmaco sperimentale (inclusi vaccini sperimentali) o utilizzo di un dispositivo medico invasivo sperimentale ≤ 4 settimane o ≤ 5 emivite farmacocinetiche del rispettivo farmaco/prodotto medicinale sperimentale (IMP), a seconda di quale dei due sia più lungo, prima del C1D1, oppure se il partecipante è attualmente arruolato in uno studio interventistico sperimentale, eccetto se vengono raccolti solo dati di sopravvivenza a lungo termine e previa approvazione dello Sponsor. Controindicazioni all'uso di qualsiasi componente del trattamento di base dello studio, secondo le informazioni locali sul prodotto. Vaccinazione con vaccino sperimentale (eccetto COVID-19; APPENDICE K), vaccini vivi attenuati o vettori virali replicanti ≤ 4 settimane prima dell'arruolamento. Impossibilità o rifiuto di sottoporsi a trattamento profilattico antitrombotico.
Sede e contatti	AOU Maggiore della Carità Corso Mazzini 18, Novara. Clara DeAmbrogi : clara.deambrogi@maggioreosp.novara.it ; Abdou Rraaouf abdurraouf.mahmoud@maggioreosp.novara.it