

Sinossi del protocollo

Nome del composto	Melflufen
Codice del protocollo	OP-103
Nome chimico	4-[Bis-(2-cloroetil)ammino]-L-fenilalanina-4-fluoro-L-fenilalanina etil estere cloridrato
Titolo del protocollo dello studio	Studio di Fase III randomizzato, controllato e in aperto, volto a confrontare melflufen/desametasone rispetto a pomalidomide/desametasone in pazienti affetti da mieloma multiplo recidivante e refrattario resistenti a lenalidomide
Sponsor dello studio	Oncopeptides AB
Sperimentatore responsabile a livello internazionale	Pieter Sonneveld, MD
Centro/i	All'incirca 80 centri in Europa, Nord America e Israele
Periodo dello studio	Inclusione del primo paziente (FPI) primo trimestre 2017
Background e razionale	<p>Melflufen è una terapia peptidasi-potenziata progettata per il rilascio mirato di porzioni alchilanti nelle cellule tumorali. A differenza di altri agenti alchilanti idrofili, la lipofilia che caratterizza melflufen ne consente la distribuzione rapida e diffusa a livello di tessuti e cellule. All'interno di queste ultime, melflufen può legarsi direttamente all'acido desossiribonucleico (DNA) oppure viene prontamente metabolizzato dalle peptidasi intracellulari nel ben noto composto antitumorale melfalan o dalle esterasi in desetil-melflufen, anch'esso dalle proprietà alchilanti. Grazie all'elevata attività di peptidasi ed esterasi nelle cellule tumorali umane, la formazione dei metaboliti di melflufen all'interno di queste cellule avviene rapidamente, con conseguente maggior apporto di melflufen (Gullbo et al. 2003c, Wickström et al. 2010). Poiché desetil-melflufen e melfalan sono relativamente idrofili, sussiste la possibilità di intrappolamento intracellulare di questi agenti alchilanti. Questo fenomeno è imputabile ad un trasporto più efficiente di melflufen all'interno delle cellule, ad una conversione più efficiente in altre molecole alchilanti (ossia melfalan e desetil-melflufen) nelle cellule e ad una scomparsa meno rapida di tali molecole dalle cellule.</p> <p>L'aggiunta di melflufen a pannelli di colture primarie di cellule tumorali umane, anche di mieloma multiplo (MM), determina un quadro di attività simile a quello di melfalan ma con un'efficacia superiore di 50-100 volte (Wickström et al. 2008), riconducibile ad un'esposizione intracellulare agli agenti alchilanti nelle cellule di MM 50 volte maggiore rispetto a quella osservata dopo la somministrazione di una dose equimolare di melfalan (Chauhan et al. 2013).</p>

Nome del composto	Melflufen
Codice del protocollo	OP-103
	<p>Gli studi meccanicistici hanno dimostrato che l'apoptosi indotta da melflufen si associa a quanto segue: (i) attivazione delle caspasi e scissione delle poli ADP-ribosio polimerasi; (ii) formazione di specie reattive dell'ossigeno; (iii) disfunzione mitocondriale e rilascio del citocromo c; e (iv) induzione di danno al DNA (Chauhan et al. 2013).</p> <p>Melflufen inibisce inoltre la migrazione delle cellule di MM e l'angiogenesi e la riparazione del DNA associate al processo tumorale. Va sottolineato che gli studi condotti in vitro su linee cellulari di MM resistenti a desametasone, bortezomib e melfalan hanno dimostrato attività citotossiche di melflufen a concentrazioni simili a quelle osservate nelle linee cellulari parentali non resistenti. Negli studi di efficacia condotti su topi e ratti affetti da diverse forme tumorali umane, tra cui MM, è stata osservata una maggiore attività antineoplastica di melflufen rispetto ad un dosaggio equimolare di melfalan, ad una tossicità apparentemente sovrapponibile (Gullbo et al. 2004, Wickström et al. 2007, Chauhan et al. 2013).</p> <p>Melflufen è attualmente oggetto d'esame in associazione a desametasone a basse dosi e in monoterapia nell'ambito di una sperimentazione clinica di Fase I/IIa (O-12-M1) sull'MM recidivante/refrattario (RRMM). La parte di Fase I della sperimentazione clinica, conclusa a settembre 2014, ha fissato la massima dose tollerata (MTD) a 40 mg di melflufen ogni 21 giorni in associazione a 40 mg di desametasone a settimana (Paba-Prada et al. ASH 2014). La durata dei cicli è stata successivamente modificata in 28 giorni mediante un emendamento al protocollo della Fase II. Le tossicità dose-limitanti sono consistite in neutropenia e trombocitopenia dose-dipendenti, trattabili attraverso il differimento delle somministrazioni e una terapia adeguata, tra cui riduzioni della dose nei cicli successivi.</p> <p>Sui pazienti valutabili per l'efficacia entro il 25 aprile 2016 è stata effettuata una valutazione preliminare dei dati desunti dalla sperimentazione clinica O-12-M1. Su 30 pazienti valutabili per l'efficacia trattati con almeno 2 dosi da 40 mg di melflufen in associazione a desametasone settimanale, 19 pazienti (63%) hanno riportato una miglior risposta uguale o superiore alla risposta minima (MR), mentre 12 (40%) hanno riferito una risposta parziale (PR) o maggiore. I 30 pazienti presentavano una mediana di 4 linee precedenti di terapia, tra cui farmaci immunomodulatori (IMiD), inibitori del proteasoma (PI) e agenti alchilanti. La sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana si è attestata a 4,3 mesi al momento del cut-off dei dati sulla base di 37 eventi osservati in 40 pazienti sottoposti a ≥ 1 ciclo. Il numero mediano di cicli avviati è pari a 3,5 (intervallo 1-14).</p> <p>Il profilo di sicurezza di melflufen suggerito dagli studi preclinici è avvalorato dai dati clinici desunti da 45 pazienti con tumori solidi e da complessivi 57 pazienti con RRMM della sperimentazione clinica di Fase I/IIa O-12-M1 in corso (40 pazienti a cui è stata somministrata la MTD di 40 mg di melflufen e 17 pazienti a cui sono state somministrate altre dosi</p>

Nome del composto	Melflufen
Codice del protocollo	OP-103
	<p>nella parte di fase I della sperimentazione).</p> <p>Congiuntamente, i dati clinici e preclinici confermano che melflufen rilascia metaboliti alchilanti peptidasi-potenziati in cellule tumorali come quelle di MM ed esercita quindi una maggiore attività antineoplastica rispetto alla somministrazione equimolare di melfalan, pur mantenendo un profilo di sicurezza analogo.</p> <p>La pomalidomide è indicata nei pazienti affetti da MM sottoposti ad almeno due precedenti trattamenti, tra cui lenalidomide e bortezomib, che hanno mostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia o entro 60 giorni dal suo completamento.</p> <p>Sebbene l'introduzione di nuovi agenti come PI e IMiD (ivi inclusi approcci di ritrattamento, terapia sequenziale e di associazione) accanto al trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) nei pazienti idonei abbia determinato un miglioramento significativo degli esiti, il mieloma non è ancora curabile e si rendono necessarie altre opzioni terapeutiche.</p>
Disegno dello studio	<p>La ricerca in oggetto consiste in uno studio di Fase III randomizzato, controllato, in aperto e multicentrico che arruolerà pazienti con RRMM sottoposti a 2-4 linee precedenti di terapia (Appendice D) e resistenti a lenalidomide nell'ultima linea di trattamento, come dimostrato da progressione della malattia durante tale terapia o entro 60 giorni dalla somministrazione dell'ultima dose di lenalidomide.</p> <p>I pazienti verranno randomizzati in uno dei due bracci.</p> <p>Braccio A:</p> <p>Melflufen 40 mg il Giorno 1 e desametasone 40 mg nei Giorni 1, 8, 15 e 22 di ciascun ciclo di 28 giorni.</p> <p>Braccio B:</p> <p>Pomalidomide 4 mg/die dal Giorno 1 al Giorno 21 e desametasone 40 mg nei Giorni 1, 8, 15 e 22 di ciascun ciclo di 28 giorni.</p> <p>Ai pazienti di età ≥ 75 anni verrà somministrata una dose ridotta di desametasone da 20 mg nei Giorni 1, 8, 15 e 22 sia nel Braccio A che nel Braccio B.</p> <p>I pazienti potranno essere sottoposti a trattamento fino a progressione documentata della malattia, insorgenza di tossicità inaccettabile o finché il medico del paziente/curante stabilirà che il proseguimento della terapia non sarebbe nel miglior interesse del paziente.</p> <p>Eventuali modifiche della dose e differimenti della terapia potranno essere realizzati in base alla tollerabilità del paziente, come specificato nel paragrafo 7.8 del protocollo. In caso di ritardo nella somministrazione dei cicli non correlato all'insorgenza di tossicità verso il desametasone, si raccomanda di proseguire il trattamento settimanale con quest'ultimo.</p>

Nome del composto	Melflufen
Codice del protocollo	OP-103
	Un Calendario degli eventi dello studio viene riportato al paragrafo 8.1.
Obiettivi	<p>Obiettivo primario*</p> <ul style="list-style-type: none"> Confrontare la PFS di melflufen + desametasone (Braccio A) rispetto a pomalidomide + desametasone (Braccio B) secondo quanto valutato dal Comitato di revisione indipendente (IRC) in base ai criteri IMWG-URC (International Myeloma Working Group Uniform Response Criteria) (Rajkumar et al. 2011, Appendice C) <p>Principali obiettivi secondari*</p> <ul style="list-style-type: none"> Valutare e confrontare il tasso di risposta globale (ORR), ossia la percentuale di pazienti con miglior risposta \geq PR (risposta completa stringente [sCR], risposta completa [CR], risposta parziale molto buona [VGPR] e risposta parziale [PR]), tra Braccio A e B Valutare e confrontare la durata della risposta (DOR) nei pazienti con miglior risposta \geq PR (sCR, CR, VGPR, PR) tra Braccio A e B Valutare e confrontare la sopravvivenza globale (OS) tra Braccio A e B Valutare e confrontare la sicurezza e la tollerabilità tra Braccio A e B <p>Altri obiettivi secondari*</p> <ul style="list-style-type: none"> Valutare e confrontare il tasso di beneficio clinico (CBR) (ossia la percentuale di pazienti con miglior risposta \geq MR) tra Braccio A e B Valutare e confrontare il tempo alla risposta (TTR) nei pazienti con risposta uguale o superiore a PR tra Braccio A e B Valutare e confrontare il tempo alla progressione (TTP) tra Braccio A e B Valutare e confrontare la durata del beneficio clinico (ossia \geq MR) tra Braccio A e B Valutare e confrontare la miglior risposta durante lo studio tra Braccio A e B Valutare e confrontare l'esame degli endpoint primario e secondari secondo lo sperimentatore tra Braccio A e B Valutare e confrontare gli endpoint primario e secondari nei vari sottogruppi tra Braccio A e B Valutare i parametri farmacocinetici (PK) di melfalan durante il trattamento con melflufen, l'impatto delle covariate su questa correlazione e la variabilità inter-occasione dell'esposizione a melfalan (Braccio A) <p>* Tutti gli obiettivi in termini di risposta tumorale e dipendenti dalla progressione sono da intendersi valutati dall'IRC in base ai criteri IMWG-URC (Rajkumar et al. 2011, Appendice C), salvo se diversamente specificato.</p>

Nome del composto	Melflufen
Codice del protocollo	OP-103
	<p>Obiettivo esplorativo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valutare la correlazione tra esposizione a melfalan ed effetto sulle variabili di sicurezza ed efficacia (Braccio A) • Valutare la malattia minima residua (MRD) nei pazienti che ottengono una CR (Braccio A e B)
Endpoint	<p>Endpoint primario*</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS <p>Principali endpoint secondari*</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR • DOR • OS • Frequenza e grado degli eventi avversi (AE) <p>Altri endpoint secondari*</p> <ul style="list-style-type: none"> • CBR • TTR • TTP • Durata del beneficio clinico • Miglior risposta durante lo studio (sCR, CR, VGPR, PR, MR, malattia stabile [SD] o progressione della malattia [PD]) • Endpoint primario e secondari valutati dagli sperimentatori • Parametri PK di melfalan <p>* Tutti gli endpoint in termini di risposta tumorale e dipendenti dalla progressione sono da intendersi valutati dall'IRC in base ai criteri IMWG-URC (Rajkumar et al. 2011, Appendice C), salvo se diversamente specificato.</p> <p>Endpoint esplorativi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Parametri PK di melfalan, variabili di sicurezza ed efficacia specificate nei principali endpoint secondari e negli altri endpoint secondari • MRD nei pazienti che ottengono una CR
Criteri di inclusione	<p>I pazienti che soddisfano tutti i seguenti criteri verranno presi in considerazione per l'inclusione nello studio:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pazienti di ambo i sessi, di età pari o superiore a 18 anni. 2. Precedente diagnosi di mieloma multiplo con progressione documentata della malattia richiedente ulteriore trattamento al momento dello screening. 3. Malattia misurabile definita da uno qualsiasi dei seguenti criteri:

Nome del composto	Melflufen
Codice del protocollo	OP-103
	<ul style="list-style-type: none"> • Proteina monoclonale nel siero $\geq 0,5$ g/dl all'elettroforesi proteica. • ≥ 200 mg/24 ore di proteina monoclonale nelle urine all'elettroforesi nelle 24 ore. • Catene leggere libere nel siero ≥ 10 mg/dl E anomalie nel rapporto delle catene leggere libere di tipo kappa/lambda nel siero. <p>4. Somministrazione di 2-4 linee precedenti di terapia (Appendice D), ivi inclusi lenalidomide e un PI, sequenziali o nella stessa linea, e resistenza (pazienti recidivanti e refrattari o refrattari) a lenalidomide nell'ultima linea. La resistenza a lenalidomide è definita dalla progressione durante la terapia con lenalidomide o entro 60 giorni dall'ultima dose somministrata, dopo almeno 2 cicli di lenalidomide con un minimo di 14 dosi di quest'ultima per ciclo.</p> <p>5. Aspettativa di vita ≥ 6 mesi.</p> <p>6. Performance status secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≤ 2 (i pazienti con un performance status inferiore basato soltanto su dolore osseo secondario a mieloma multiplo potranno essere considerati idonei previa consultazione e approvazione del responsabile del monitoraggio medico) (Appendice A).</p> <p>7. Le donne in età fertile (FCBP)* devono ottenere un risultato negativo al test di gravidanza sul siero o sulle urine con sensibilità di almeno 50 mUI/ml effettuato 10-14 giorni prima dell'inizio del trattamento. Tutte le FCBP devono acconsentire a praticare l'astinenza continua dai rapporti eterosessuali o iniziare ad adottare DUE metodi contraccettivi accettabili, uno altamente efficace e uno efficace, combinati e usati CONTESTUALMENTE, almeno 28 giorni prima di iniziare ad assumere il trattamento e secondo quanto appropriato in base alla terapia assegnata (cfr. paragrafo 7.7.1). Le FCBP devono inoltre accettare di sottoporsi regolarmente a dei test di gravidanza. Gli uomini, anche quelli che hanno subito una vasectomia, devono acconsentire all'utilizzo del preservativo durante i rapporti sessuali con FCBP dall'inizio del trattamento dello studio fino a 28 giorni dopo la somministrazione dell'ultima dose della terapia. Tutti i pazienti arruolati in Canada e negli USA devono essere disposti a rispettare tutti i requisiti previsti dal programma REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy)TM canadese o statunitense sulla pomalidomide. Tutti i pazienti arruolati al di fuori del Canada e degli USA devono essere disposti a rispettare ogni requisito previsto dal piano di prevenzione delle gravidanze (PPP) per pomalidomide (Appendice J) (la volontà di rispettare il programma REMS o il piano PPP deve essere documentata prima di venire a conoscenza della randomizzazione, ma è richiesta soltanto in caso di assegnazione al Braccio B).</p> <p>8. Capacità di comprendere lo scopo e i rischi dello studio, e di rilasciare il consenso informato datato e firmato.</p>

Nome del composto	Melflufen
Codice del protocollo	OP-103
	<p>9. Elettrocardiogramma (ECG) a 12 derivazioni con intervallo QT calcolato mediante la formula di Fridericia (QTcF) ≤ 470 msec (Appendice H).</p> <p>10. Durante lo screening e subito prima della somministrazione del farmaco dello studio il Giorno 1 del Ciclo 1 devono essere soddisfatti i seguenti risultati di laboratorio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Conta assoluta dei neutrofilici (ANC) ≥ 1.000 cellule/mm³ ($1,0 \times 10^9/l$) (non è possibile utilizzare fattori di crescita nei 10 giorni precedenti alla prima somministrazione del farmaco). • Conta piastrinica ≥ 75.000 cellule/mm³ ($75 \times 10^9/l$) (senza trasfusioni nei 10 giorni precedenti alla prima somministrazione del farmaco). • Emoglobina $\geq 8,0$ g/dl (è consentito effettuare trasfusioni di globuli rossi [RBC]). • Bilirubina totale $\leq 1,5$ x il limite superiore della norma (ULN) o pazienti a cui è stata diagnosticata la sindrome di Gilbert sottoposti ad esame e approvazione da parte del responsabile del monitoraggio medico. • Aspartato transaminasi (AST/SGOT) e alanina transaminasi (ALT/SGPT) $\leq 3,0$ x ULN. • Funzionalità renale: clearance della creatinina stimata mediante formula di Cockcroft-Gault ≥ 45 ml/min (Appendice G). <p>11. Pazienti in grado di sottoporsi ad una profilassi antitrombotica (cfr. paragrafo 7.7.1).</p> <p>12. Pazienti con catetere centrale accettabile o disposti ad inserirne uno (port-a-cath, linea di infusione con catetere venoso centrale ad inserzione periferica [PICC] o catetere venoso centrale) (la volontà deve essere documentata prima della randomizzazione, ma l'inserimento è richiesto soltanto in caso di assegnazione al Braccio A).</p> <p>*Con FCBP si intende una donna sessualmente matura che: 1) non ha subito un'isterectomia o un'ovariectomia bilaterale o 2) che non è stata naturalmente in post-menopausa (l'assenza di cicli mestruali a causa della terapia antitumorale non esclude la fertilità) per almeno 24 mesi consecutivi.</p>
Criteri di esclusione	<p>I pazienti che soddisfano uno qualsiasi dei seguenti criteri non saranno ritenuti idonei allo studio:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Malattia refrattaria primaria (ossia nessuna risposta $\geq MR$ alle terapie precedenti). 2. Evidenza di sanguinamento interno o dalle mucose o resistenza alla trasfusione di piastrine (mancato aumento della conta piastrinica > 10.000 dopo la trasfusione di una dose adeguata di piastrine). 3. Condizioni mediche che, secondo il parere dello sperimentatore, esporrebbero il paziente a un rischio eccessivo o comprometterebbero

Nome del composto	Melflufen
Codice del protocollo	OP-103
	<p>negativamente la sua partecipazione allo studio. Tali condizioni includono, a mero titolo esemplificativo, malattie cardiovascolari pregresse significative (per esempio, infarto del miocardio, anomalie significative del sistema di conduzione, ipertensione non controllata, evento tromboembolico di Grado ≥ 3 negli ultimi 6 mesi).</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Precedente esposizione a pomalidomide. 5. Intolleranza nota agli IMiD (reazione di ipersensibilità di Grado ≥ 3 o a discrezione dello sperimentatore). 6. Infezione attiva nota richiedente un trattamento antinfettivo parenterale od orale nei 14 giorni precedenti alla randomizzazione. 7. Altra neoplasia maligna diagnosticata o richiedente un trattamento negli ultimi 3 anni, ad eccezione di carcinoma basocellulare, carcinoma cutaneo a cellule squamose, carcinoma in situ della cervice o della mammella oppure carcinoma della prostata a basso o bassissimo rischio adeguatamente trattati e sottoposti a vigile osservazione. 8. Donne in gravidanza o in allattamento. 9. Malattia psichiatrica grave, alcolismo attivo o dipendenza da sostanze stupefacenti che potrebbero ostacolare o confondere l'aderenza al trattamento o la valutazione di follow-up. 10. Infezione nota sostenuta dal virus dell'immunodeficienza umana o infezione virale attiva da epatite C. 11. Infezione virale attiva da epatite B (ossia positività al test dell'antigene di superficie del virus dell'epatite B [HBsAg+]). <ul style="list-style-type: none"> • È ammessa l'inclusione di pazienti precedentemente sottoposti a vaccinazione contro l'epatite B (HBsAg-, anti-HBs+, anti-HBc-). • I pazienti affetti da epatite B non attiva (HBsAg-, anti-HBs+, anti-HBc+) possono essere arruolati a discrezione dello sperimentatore dopo aver valutato il rischio di riattivazione. 12. Amiloidosi sintomatica o leucemia plasmacellulare concomitante. 13. Sindrome di POEMS (discrasia plasmacellulare con polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteina monoclonale e alterazioni cutanee). 14. Precedenti terapie citotossiche, tra cui somministrazione di agenti sperimentali citotossici, per il mieloma multiplo nelle 3 settimane (6 settimane per le nitrosouree) precedenti alla randomizzazione. IMiD, PI o corticosteroidi nelle 2 settimane precedenti alla randomizzazione. Altre terapie sperimentali e anticorpi monoclonali nelle 4 settimane precedenti alla randomizzazione. È consentita la somministrazione di prednisone ad una dose massima di 10 mg/die per via orale o equivalente per il trattamento dei sintomi di eventuali comorbilità, purché la dose sia rimasta stabile per almeno 7 giorni prima della randomizzazione. 15. Effetti indesiderati residui della precedente terapia > Grado 1 prima della randomizzazione (sono ammesse alopecia di qualsiasi grado e/o

Nome del composto	Melflufen
Codice del protocollo	OP-103
	<p>neuropatia di Grado 2 in assenza di dolore).</p> <p>16. Trapianto pregresso di cellule staminali periferiche nelle 12 settimane precedenti alla randomizzazione.</p> <p>17. Precedente trapianto allogenico di cellule staminali con malattia del trapianto contro l'ospite attiva.</p> <p>18. Pregressa procedura chirurgica maggiore o radioterapia nelle 4 settimane precedenti alla randomizzazione (sono esclusi cicli limitati di radioterapia per il trattamento del dolore osseo nei 7 giorni precedenti alla randomizzazione).</p> <p>19. Intolleranza nota alla terapia steroidea.</p>
Trattamento/i dello studio	<p>Il trattamento verrà somministrato sotto forma di cicli in un contesto terapeutico ambulatoriale. Ogni ciclo avrà una durata di 28 giorni.</p> <p>Braccio A: melflufen 40 mg verrà somministrato mediante infusione endovenosa di 30 minuti il Giorno 1 di ciascun ciclo di 28 giorni per mezzo di un catetere centrale accettabile.</p> <p>Braccio B: capsule di pomalidomide da 4 mg somministrate per via orale dal Giorno 1 al Giorno 21 di ciascun ciclo di 28 giorni.</p> <p>Braccio A e B:</p> <p>Compresse di desametasone da 40 mg somministrate per via orale nei Giorni 1, 8, 15 e 22 di ciascun ciclo di 28 giorni nei pazienti di età < 75 anni.</p> <p>OPPURE</p> <p>Compresse di desametasone da 20 mg somministrate per via orale nei Giorni 1, 8, 15 e 22 di ciascun ciclo di 28 giorni nei pazienti di età ≥ 75 anni.</p> <p>A discrezione dello sperimentatore, il desametasone per via orale potrà essere sostituito con desametasone per via endovenosa. In caso di ritardi nella somministrazione dei cicli, si raccomanda di proseguire il trattamento settimanale con desametasone.</p> <p>Eventuali modifiche e differimenti della dose potranno essere realizzati in base alla tolleranza del paziente, come specificato nel protocollo.</p>
Durata del trattamento	I pazienti saranno sottoposti a trattamento fino a progressione documentata della malattia (da confermare in occasione di due valutazioni consecutive), insorgenza di tossicità inaccettabile o finché il medico del paziente/curante stabilirà che il proseguimento della terapia non sarebbe nel migliore interesse del paziente.
Durata del follow-up	I pazienti che interromperanno il trattamento per ragioni diverse dalla progressione della malattia continueranno ad essere sottoposti a follow-up per la risposta della malattia mensilmente fino alla progressione (PD da confermare in occasione di due valutazioni consecutive) o all'inizio della terapia successiva. I pazienti con neutropenia o trombocitopenia di Grado

Nome del composto	Melflufen
Codice del protocollo	OP-103
	3 o 4 alla visita di fine trattamento continueranno ad essere sottoposti a follow-up fino alla risoluzione (\leq Grado 2) o fino all'inizio della terapia successiva. Dopo la PD o l'inizio della terapia successiva, ogni tre mesi per 24 mesi i pazienti saranno sottoposti a follow-up per la sopravvivenza globale, comprensivo di registrazione della prima terapia successiva e di tumori maligni secondari.
Farmaco/terapia concomitante	Sarà necessario prendere nota di tutti i prodotti ematici e i medicinali concomitanti somministrati entro 21 giorni dall'inizio della terapia fino alla visita di fine studio. Per un elenco esaustivo dei medicinali e delle terapie concomitanti necessari, raccomandati e vietati, consultare il paragrafo 7.7 . Occorrerà somministrare una profilassi antibatterica, antimicotica e antivirale secondo le linee guida del National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2016) o istituzionali (cfr. paragrafo 7.7.2).
Numero di pazienti	Secondo le previsioni, verranno randomizzati complessivamente 450 pazienti nell'arco di 24 mesi, al fine di raggiungere 339 eventi di PFS 6 mesi dopo l'arruolamento dell'ultimo paziente.
Valutazioni della malattia, della sicurezza e di PK	<p>Valutazioni della malattia allo screening</p> <ul style="list-style-type: none"> • Determinazione della proteina M mediante le seguenti procedure: <ul style="list-style-type: none"> – Elettroforesi proteica nel siero (SPEP) e immunofissazione (IFE) delle proteine nel siero con immunoglobuline quantitative; e – Elettroforesi proteica nelle urine (UPEP) e IFE delle proteine nelle urine (entrambe con la stessa raccolta di urine nelle 24 ore); – Catene leggere libere nel siero (SFLC) e rapporto SFLC. • Midollo osseo per quantificare la percentuale di cellule interessate dal mieloma. • Valutazione dei plasmocitomi extramidollari (mediante esame obiettivo [PE] o tecnica di diagnostica per immagini). • Radiografie dello scheletro e/o tomografia computerizzata (TC) a basso dosaggio. • Beta-2 microglobulina. • Citogenetica/ibridazione in situ fluorescente (FISH). • Lattato deidrogenasi (LDH). • Punteggio secondo il sistema di stadiazione internazionale (ISS) e ISS revisionato (R-ISS). <p>Valutazioni di efficacia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Determinazione della proteina M mediante le seguenti procedure: <ul style="list-style-type: none"> – SPEP e IFE con immunoglobuline (Ig) quantitative (Ig quantitative richieste soltanto per i pazienti con mieloma IgA o IgD); e – UPEP e immunofissazione delle proteine nelle urine (entrambe con la stessa raccolta di urine nelle 24 ore); e – SFLC e rapporto SFLC.

Nome del composto	Melflufen
Codice del protocollo	OP-103
	<ul style="list-style-type: none"> • Midollo osseo per quantificare la percentuale di cellule interessate dal mieloma. • Valutazione dei plasmocitomi extramidollari (mediante PE o tecnica di diagnostica per immagini). • Radiografie dello scheletro e/o TC a basso dosaggio (stessa tecnica utilizzata allo screening e ad ogni valutazione). • Calcio sierico. <p>Lo stato di malattia (valutato mediante quantificazione della proteina M, IFE e catene leggere libere nel siero, e raccolta delle urine nelle 24 ore per UPEP e IFE) deve essere valutato allo screening e al Giorno 1 del Ciclo 1. A partire dal Ciclo 2, la risposta al trattamento in termini di proteina M deve essere valutata ad ogni ciclo. Lo stato della malattia, comprensivo di radiografie dello scheletro e/o TC delle ossa a basso dosaggio e indagine radiologica di plasmocitomi extramidollari noti o sospetti, deve essere valutato allo screening e ove indicato secondo i criteri IMWG-URC (Rajkumar et al. 2011, Appendice C). L'aspirato midollare deve essere effettuato allo screening e per confermare CR e MRD sospette in pazienti che hanno ottenuto un esito negativo alla IFE. Se il paziente presenta sintomi indicanti progressione della/e lesione/i documentata allo screening o nuove lesioni, è possibile eseguire radiografie dello scheletro e/o valutazioni radiologiche supplementari. Qualora l'esame obiettivo riveli la presenza di plasmocitomi extramidollari misurabili, è necessario valutarli ad ogni ciclo. I plasmocitomi extramidollari documentati e misurabili soltanto mediante valutazioni radiologiche devono essere esaminati con la stessa modalità pertinente per confermare risposta o progressione in base ai criteri IMWG-URC.</p> <p>Valutazioni di sicurezza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valutazione e classificazione in gradi degli AE. • Esami obiettivi con misurazione dei segni vitali, valutazione neurologica e valutazione del performance status. • Analisi standard di laboratorio di sicurezza (emocromo [CBC] con formula e piastrine, chimica clinica, test di coagulazione) con calcolo della clearance della creatinina mediante formula di Cockcroft-Gault (Appendice G). • Test di gravidanza. • Screening per l'epatite B (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc). • Elettrocardiogrammi. • Radiografia toracica. <p>Gli AE, ivi incluse anomalie nei risultati delle analisi cliniche di laboratorio e nei segni vitali, verranno classificati in gradi in base ai criteri comuni di terminologia per gli eventi avversi (CTCAE) del National Cancer Institute (NCI), versione 4.03 (Appendice B).</p>

Nome del composto	Melflufen
Codice del protocollo	OP-103
	<p>Valutazioni di farmacocinetica</p> <p>I campioni per le valutazioni di PK verranno prelevati soltanto nei pazienti randomizzati al trattamento con melflufen + desametasone (Braccio A). Per determinare le concentrazioni di melfalan verranno prelevati tre campioni plasmatici in relazione al primo e al secondo ciclo di trattamento con melflufen, 10-15 minuti dopo la fine dell'infusione, 1 ora dopo la fine dell'infusione e 2-4 ore dopo la fine dell'infusione (il più tardi possibile entro il lasso di tempo previsto).</p>
Gruppi di analisi e metodi statistici	<p>Metodi statistici:</p> <p>I pazienti saranno randomizzati secondo un rapporto di assegnazione di 1:1, con randomizzazione stratificata in funzione di:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Età (pazienti di età ≥ 75 anni contro pazienti di età < 75 anni). • Numero di linee precedenti di trattamento (2 linee precedenti contro 3-4 linee precedenti). • Punteggio ISS (1 contro ≥ 2). <p>Analisi dell'endpoint primario:</p> <p>L'analisi statistica primaria della PFS verrà condotta mediante un modello di regressione stratificato di Cox a rischi proporzionali, con un livello a due code pari allo 0,05, basato sul gruppo completo di analisi e stratificato in funzione dei fattori di stratificazione.</p> <p>Principali endpoint secondari:</p> <p>Il tasso di risposta globale (ORR) verrà stimato come percentuale di soggetti in ogni gruppo di trattamento che ottengono come miglior risposta una sCR, CR, VGPR o PR confermata. I gruppi di trattamento verranno confrontati attraverso il test del chi-quadro di Cochran-Mantel-Haenszel. Per ciascun braccio di trattamento verrà calcolato l'intervallo di confidenza (IC) approssimato al 95% per l'ORR.</p> <p>La DOR e la OS verranno analizzate con le stesse metodologie descritte per l'analisi primaria della PFS.</p> <p>Per gli endpoint di sicurezza non verrà condotta alcuna analisi statistica formale.</p> <p>Definizione dei gruppi di analisi</p> <p>Gruppo di analisi di sicurezza</p> <p>Tutti i pazienti trattati con almeno una dose o una dose parziale di melflufen, pomalidomide o desametasone. Questo gruppo di analisi è quello usato per le analisi di sicurezza. I pazienti verranno analizzati in funzione del trattamento somministrato.</p> <p>Gruppo completo di analisi</p> <p>Il gruppo completo di analisi corrisponde a tutti i soggetti randomizzati. I</p>

Nome del composto	Melflufen
Codice del protocollo	OP-103
	<p>soggetti verranno analizzati in funzione del trattamento assegnato alla randomizzazione. L'analisi primaria (PFS) verrà condotta sul gruppo completo di analisi.</p> <p>Gruppo di analisi per protocollo</p> <p>Tutti i pazienti trattati con almeno una dose del farmaco dello studio e che presentano una valutazione basale, almeno una valutazione post-basale della malattia e nessuna deviazione maggiore dal protocollo. Questo gruppo di analisi è quello usato per l'analisi complementare dell'endpoint primario (PFS) e degli endpoint secondari di efficacia dello studio. I pazienti verranno analizzati in funzione dell'effettivo trattamento somministrato.</p> <p>Per maggiori dettagli in merito all'analisi statistica, consultare il paragrafo 11 del protocollo.</p>
Dimensioni del campione	<p>Il calcolo delle dimensioni del campione è basato sul confronto tra il braccio trattato con melflufen + desametasone e quello trattato con pomalidomide + desametasone in termini di PFS.</p> <p>Presupponendo un rapporto di rischio (HR) di 0,7 (melflufen e desametasone contro pomalidomide e desametasone), una potenza del 90% e un livello di significatività pari a 0,05, si stima che l'analisi finale avrà luogo dopo che 339 pazienti avranno manifestato un evento di PFS. In base ai presupposti, si prevede che verranno randomizzati complessivamente 450 pazienti nell'arco di 24 mesi, al fine di raggiungere 339 eventi 6 mesi dopo la randomizzazione dell'ultimo paziente.</p>
Conduzione dello studio	<p>Poiché lo studio viene condotto in aperto, i singoli sperimentatori saranno a conoscenza del trattamento assegnato ai rispettivi pazienti, ma non potranno accedere ai dati aggregati.</p> <p>Per garantire l'opportuna integrità di questa sperimentazione in aperto si propongono le seguenti procedure:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Un Comitato di revisione indipendente (IRC) esaminerà tutte le risposte e le progressioni del tumore nel corso dello studio. I membri dell'IRC saranno all'oscuro di tutti i dati relativi al trattamento e condurranno le proprie revisioni in occasione di sedute a porte chiuse. Tutte le attività e le procedure connesse all'IRC saranno illustrate nel relativo statuto. 2. Un Comitato indipendente di monitoraggio dei dati (DMC) sorveglierà l'equilibrio efficacia/sicurezza a intervalli regolari durante lo studio, avvalendosi di dati aggregati sul trattamento in aperto. Tutte le attività e le procedure connesse al DMC saranno illustrate nel relativo statuto. <ul style="list-style-type: none"> • Durante lo studio, le Organizzazioni di ricerca a contratto (CRO) e lo Sponsor saranno a conoscenza dei dati relativi ai singoli pazienti, ma non avranno accesso agli elenchi di dati aggregati in

Nome del composto	Melflufen
Codice del protocollo	OP-103
	aperto usati dal DMC per la propria revisione. <ul style="list-style-type: none">• Ove necessario, i responsabili del monitoraggio medico della CRO e il responsabile della sicurezza dello Sponsor potranno accedere ai dati di sicurezza aggregati e al trattamento assegnato per soddisfare i requisiti di supervisione della sicurezza dello studio.
ICH e comitati etici	Il disegno e l'attuazione dello studio, nonché la pubblicazione dei relativi risultati, devono rispettare le Linee guida tripartite armonizzate per la buona pratica clinica dell'International Conference on Harmonization (ICH), le normative nazionali applicabili (ivi inclusa la Direttiva europea 2001/20/CE e il Code of Federal Regulations, Title 21 statunitense) e i principi etici previsti dalla Dichiarazione di Helsinki. Il protocollo dello studio sarà riesaminato e approvato dai comitati etici o dai comitati di revisione istituzionale (IRB) locali e i pazienti sottoscriveranno i moduli di consenso informato prima di essere arruolati nella sperimentazione.