



## RESUME HAPLOMUDELDERLY-IPC 2015-004

<b>PROMOTEUR</b>	Institut Paoli-Calmettes (IPC) 232, Bd Sainte Marguerite. BP 156 13273 Marseille Cedex 9
<b>INVESTIGATEUR COORDONNATEUR</b>	Pr Didier BLAISE Unité de Transplantation et Thérapie Cellulaire Institut Paoli-Calmettes 232 bd Sainte Marguerite – BP 156 13273 Marseille Cedex 9 Tél : 04 91 22 37 54 Email : blaised@ipc.unicancer.fr
<b>TITRE</b>	ETUDE RANDOMISEE DE PHASE III DE GREFFE ALLOGENIQUE COMPARANT LA GREFFE A PARTIR D'UN DONNEUR FAMILIAL PARTIELLEMENT COMPATIBLE OU D'UN DONNEUR NON FAMILIAL CHEZ DES PATIENTS AGES
<b>PATHOLOGIE</b>	Hémopathie maligne justifiant une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques
<b>OBJECTIFS</b>	<p><b>Objectif principal :</b> Comparer selon l'intention de traitement, les résultats cliniques de deux stratégies de greffe de cellules souches hématopoïétiques (à partir d'un donneur HLA identique non apparenté ou donneur familial haploidentique), chez les patients âgés n'ayant pas de donneur familial compatible identifié.</p> <p>Nous utiliserons un critère composite englobant les 3 principales causes d'échec : le décès, la rechute, et la GVH sévère chronique (comme critère substitutif de la qualité de vie).</p> <p><b>Objectifs secondaires :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Comparer les deux stratégies de donneur (traitement réellement reçu): donneur alternatif (non familial) et donneur familial haploidentique en l'absence de donneur familial compatible identifié.</li> <li>- Evaluer les paramètres classiques de greffe : GVHD, NRM, rechute et survie.</li> <li>- Comparer le succès de ces deux stratégies en termes de réalisation de la greffe (identification du donneur, réalisation de la greffe, délai de réalisation).</li> </ul> <p><b>Etudes ancillaires :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Analyse de la qualité de vie liée à la santé : Une évaluation de la qualité de vie liée à la santé (Health Related Quality of Life – HRQL-) sera mesurée de manière prospective à l'aide du questionnaire FACT-BMT.</li> </ul>

	- Evaluation médico-économique : Une évaluation économique de type coût-efficacité sera associée à l'essai Clinique. Le critère d'efficacité retenu sera la survie ajustée sur la qualité de vie (QALY).
<b>METHODOLOGIE</b>	Etude nationale, multicentrique, de phase III, randomisée.
<b>CRITERES D'INCLUSION</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1- Patient âgé de 55 à 70 ans ou patient de moins de 55 ans ayant un score HCT-CI <math>\geq 3</math> ou inéligible à un conditionnement myéloablatif</li> <li>2- Atteint d'une hémopathie maligne</li> <li>3- Absence de donneur familial géno-identique identifié</li> <li>4- Eligible à une allogreffe de CSH à partir d'un donneur alternatif</li> <li>5- Capable de se soumettre à la procédure de l'étude</li> <li>6- Consentement de participation signé</li> <li>7- Affiliation à un régime de sécurité sociale, ou bénéficiaire d'un tel régime</li> </ol>
<b>CRITERES DE NON INCLUSION</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1- Contre-indication clinique ou biologique à l'allogreffe de CSH</li> <li>2- Autre cancer évolutif</li> <li>3- Sérologie positive pour le VIH ou hépatite B ou C chronique active</li> <li>4- Antécédent de greffe allogénique</li> <li>5- Femme enceinte ou susceptible de l'être (sans contraception efficace) ou allaitant</li> <li>6- Personne en situation d'urgence, personne majeure faisant l'objet d'une mesure de protection légale (majeur sous tutelle, curatelle ou sauvegarde de justice), ou hors d'état d'exprimer son consentement</li> <li>7- Impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'essai pour des raisons géographiques, sociales ou psychiques</li> </ol>
<b>DEROULEMENT DE L'ETUDE</b>	<p>En l'absence de donneur familial HLA compatible, les patients inclus dans l'essai seront randomisés. selon deux stratégies basées sur la recherche de donneur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bras de référence : Groupe donneur non apparenté.</li> <li>- Bras expérimental : Groupe donneur Haplo.</li> </ul> <p>En l'absence de donneur compatible dans le bras de randomisation (intention de traitement), le patient aura la possibilité d'avoir, si un greffon est disponible, une greffe selon la seconde approche décrite.</p> <p>Le conditionnement, la prophylaxie de la GVH et la source de cellules souches (cellules souches du sang périphériques de préférence) prennent en compte les pratiques courantes actuelles en France, l'état des connaissances concernant chaque type de greffe et la volonté de réduire l'hétérogénéité entre les groupes.</p> <p>Les patients seront suivis toutes les semaines pendant un mois, puis à intervalles réguliers pendant 2 ans afin d'évaluer la réponse au traitement, la GVH ainsi que la mortalité, et sa cause.</p>

<b>CRITERES D'EVALUATION</b>	<p><b>Critère d'évaluation principal</b></p> <p>Survie sans événement, un événement étant défini par le décès, la rechute et la GVH sévère chronique, quel que soit l'événement qui se produit en premier.</p> <p><b>Critères d'évaluation secondaires</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Prise de greffe : Délai nécessaire pour atteindre : un taux sanguin de polynucléaires neutrophiles de <math>0.5 \times 10^9 /l</math> de plaquettes de <math>20 \times 10^9/l</math> et un chimérisme lymphocytaire T total du donneur</li> <li>-Incidence cumulative et sévérité de la GVHD aiguë et chronique</li> <li>-Incidence de la mortalité non liée à la maladie</li> <li>-Incidence de rechute</li> <li>-Probabilités de survie globale et survie sans progression.</li> <li>-Evaluation de la qualité de vie liée à la santé chez les patients en rechute.</li> <li>-Evaluation des coûts de la procédure de l'étude du début de la recherche au décès ou à la fin du suivi à deux ans.</li> </ul>
<b>NOMBRE DE PATIENTS NECESSAIRES</b>	<p>Nombre de patients prévus :</p> <p>162 patients répartis comme suit :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 108 patients âgés (55-70 ans)</li> <li>- 54 patients jeunes (&lt;55 ans)</li> </ul>
<b>ANALYSE STATISTIQUE</b>	<p>Il s'agit d'une étude comparative (phase III), randomisée, multicentrique et en ouvert. L'objectif de l'étude est de comparer deux stratégies de première intention de greffe allogénique : donneur familial haplo-identique (Haplo) versus donneur non apparenté (MUD). Le critère d'évaluation principal est la survie sans événement, un événement étant défini par le décès, la rechute et la GVH sévère chronique.</p> <p>Les caractéristiques des patients seront présentées sous forme d'effectifs et de pourcentages pour les données catégorielles, et seront résumées par la moyenne, l'écart type, la médiane et les valeurs extrêmes pour les données continues. Les statistiques descriptives résumeront les caractéristiques des patients à l'inclusion par groupe de traitement (randomisé ou réellement administré).</p> <p>Tous les délais seront calculés à partir de la date de randomisation. Les patients sans événement d'intérêt ou concurrent pendant le suivi de l'étude seront tous censurés à la date des dernières nouvelles. Les effets des traitements étudiés seront estimés avec un intervalle de confiance de 95%. Tous les tests statistiques et les intervalles de confiance seront bilatéraux. Le seuil de significativité statistique sera fixé à 5%.</p>
<b>NOMBRE DE CENTRES</b>	<p>Nombre de sites prévus : 18 centres.</p>
<b>DUREE DE L'ETUDE</b>	<p>Durée d'inclusion : 36 mois</p> <p>Durée du suivi : 24 mois</p> <p>Durée de l'étude : 60 mois</p>