



RESUME ELIT-AML01-IPC 2017-006

PROMOTEUR	Institut Paoli-Calmettes (IPC) 232, Bd Sainte Marguerite. BP 156 13273 Marseille Cedex 9
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR	Dr Raynier DEVILLIER Institut Paoli-Calmettes - 232, bd Sainte Marguerite. BP 156 - 13273 Marseille Cedex 9 -Tél : 04 91 22 37 54
TITRE	Etude randomisée de phase II évaluant l'efficacité d'injection prophylactique précoce de lymphocytes du donneur après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez des patients atteints de leucémie aiguë myéloïde
PATHOLOGIE	Leucémie Aiguë Myéloïde
OBJECTIFS	<p>Objectif principal : Evaluer, dans le cadre d'un essai randomisé de phase II, l'efficacité de l'injection prophylactique précoce de lymphocytes du donneur (DLI) après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez des patients atteints de LAM.</p> <p>Objectifs secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sécurité (toxicités sévères, en particulier maladie du Greffon contre l'Hôte) - Survie <p>Objectif ancillaire : Immunomonitoring (niveau de base et durant le suivi) afin d'évaluer les populations cellulaires, en particulier les cellules T et NK après DLI.</p>
METHODOLOGIE	Essai de phase II, randomisé, ouvert, multicentrique, national.
CRITERES D'INCLUSION	<p>1- Greffe allogénique pour LAM en rémission hématologique complète à l'inclusion :</p> <p>a) Donneur HLA identique familial ou non apparenté : quel que soit le risque et le statut de la maladie lors de l'allogreffe</p> <p>b) Donneur haplo-identique : conformément aux recommandations de la SFGM seuls les patients ayant une LAM avec un risque considéré comme élevé (critères ci-dessous) pourront être inclus :</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - LAM en Rémission complète (RC) 1 avec cytogénétique défavorable. - LAM en RC2 ou plus - Absence de RC lors de l'allogreffe -LAM secondaire à un SMD ou un SMP quelque soit la cytogénétique ou le statut de la maladie . 2- Patient âgé de 18 à 70 ans 3- Capable de se soumettre au protocole 4- Consentement éclairé signé 5- Allogreffe de cellules souches issues de tout type de donneur excepté du sang de cordon 6- Greffon ayant pour origine des cellules souches non manipulées issues de moëlle osseuse ou de sang périphérique 7- Prophylaxie de GVH à base de cyclosporine A en cours à l'inclusion
CRITERES DE NON INCLUSION	<ul style="list-style-type: none"> 1- Présence ou antécédent de GVH aigue de grade 2 à 4 2- Pas de réponse complète hématologique à l'inclusion. Les patients en rémission complète ayant une maladie résiduelle moléculaire ou phénotypique peuvent être inclus 3- Femme enceinte ou allaitante 4- Patient considéré comme socialement ou psychologiquement inapte à se soumettre au traitement et au suivi médical requis. 5- Maladie concomitante non contrôlée/ dysfonctionnement d'organe (infection, insuffisance cardiaque, rénale, respiratoire ou hépatique). 6- Echec de greffe primaire ou secondaire 7- Antécédent de greffe d'organe allogénique
DESCRIPTION DES PRODUITS	Injections précoces, prophylactiques de lymphocytes du donneur
DEROULEMENT DE L'ETUDE	<p>Les patients ayant une LAM en rémission complète hématologique et n'ayant pas développé au préalable de maladie du greffon contre l'hôte, seront randomisée (stratification en fonction du type de donneur et de l'index de risque) entre le jour 60 et le jour 75 post-allogreffe, dans l'un des 2 bras suivants :</p> <p>-Le bras expérimental (bras-A) :</p> <p>Les cellules mononuclées de sang périphérique du donneur seront collectées par leucaphérèse selon les procédures de chaque centre.</p> <p>Les patients recevront 3 DLI prophylactiques avec un intervalle de 6 à 8 semaines entre chaque injection à des doses croissantes adaptées en fonction du donneur (HLA identique intrafamiliale ou volontaire/ donneur haploidentique).La première DLI sera administrée dans l'intervalle randomisation-J100 post allogreffe.</p> <p>Les DLI seront réalisées selon les procédures de chaque centre participant.</p>

	<p>-Le bras standard (bras-B): contrôle (pas d'intervention).</p> <p>Un suivi clinique et biologique est prévu jusqu'à 5 ans après la randomisation. Des prélèvements sanguins pour l'étude d'immunomonitoring sont également prévus (calendrier spécifique en fonction du bras).</p> <p>Une analyse intermédiaire sera réalisée dans le sous-groupe de patients ayant eu une allogreffe à partir d'un donneur haplo-identique, après le traitement par DLI de 20 patients dans ce sous-groupe.</p> <p>Les inclusions reprendront dans le sous-groupe Haplo si moins de 12 patients présentent une GVH nécessitant un traitement par corticoïdes (GVH chronique modérée or sévère; GVH aigue de grade II-IV) dans les 6 semaines suivant l'administration de DLI. Dans le cas contraire, les inclusions seront suspendues dans ce sous-groupe.</p>
CRITERES D'EVALUATION	<p>Le critère de jugement principal est la survie sans rechute de la leucémie à 2 ans, analysée en intention de traitement selon la randomisation.</p> <p>Les critères d'évaluation secondaire sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La survie sans rechute de la leucémie à 5 ans - L'incidence cumulée de GVH 2 ans après la randomisation - L'incidence cumulée de mortalité non liée à la rechute 2 ans après la randomisation - L'incidence cumulée de rechute 2 ans après la randomisation - Survie globale 2 ans et 5 ans après la randomisation
NOMBRE DE PATIENTS NECESSAIRES	124 patients (62/ bras de randomisation)
ANALYSE STATISTIQUE	Les survies et incidences cumulées seront calculées à partir de la date de randomisation. Le critère principal (RFS) sera estimé en intention de traiter par la méthode Kaplan Meier et un test du Log Rank.
NOMBRE DE CENTRES	3 centres prévus initialement
DUREE DE L'ETUDE	<p>Durée d'inclusion : 36 mois</p> <p>Durée du suivi : 60 mois</p> <p>Durée de l'étude : 96 mois</p>