

SYNOPSIS – PROTOCOLE BIG-1

A) IDENTIFICATION DE L'ESSAI CLINIQUE

NUMERO DE CODE PROMOTEUR DU PROTOCOLE : PHRC 2010-03

VERSION ET DATE : *version n° 3.0 du 08/10/2014*

TITRE DE L'ESSAI :

Essai de phase 3 visant à améliorer la survie globale des LAM de l'adulte de 18 à 60 ans en comparant l'idarubicine à forte dose à la daunorubicine à l'induction, la cytarabine à haute-dose et à dose intermédiaire en consolidation et le mycophénolate mofétil à la prophylaxie standard dans la prévention de la maladie du greffon contre l'hôte chez les patients allogreffés en première rémission complète : essai *Backbone Inter-Group-1* (BIG-1)

TITRE ABRÉGÉ : **BIG-1**

INVESTIGATEURS COORDONNATEURS

Prof. Norbert Ifrah (GOELAMS)

CHU d'Angers

Service des Maladies du Sang

4, rue Larrey

49933 Angers Cedex 9

Tel : 02 41 35 44 72

Fax : 02 41 35 45 82

E-mail : Nolfrah@chu-angers.fr

Prof. Hervé Dombret (ALFA)

Institut Universitaire d'Hématologie

Hôpital Saint - Louis

1, avenue Claude Vellefaux

75010 Paris

Tél. : 01 57 27 68 47

Fax. : 01 57 27 68 40

E-mail : herve.dombret@sls.aphp.fr

NOMBRE DE CENTRES ESTIMES : 52

NOMBRE DE PATIENTS : **3100**

B) IDENTIFICATION DU PROMOTEUR

NOM DE L'ORGANISME : CHU d'Angers – 4 rue Larrey – 49933 Angers cedex 9

C) INFORMATION GENERALE SUR L'ESSAI

INDICATION : Leucémie aiguë myéloïde de l'adulte de 18 à 60 ans.

METHODOLOGIE : Étude de phase III, multicentrique, prospectif, randomisé, avec bénéfice individuel direct

OBJECTIF PRINCIPAL :

- **Pour les randomisations R1 et R2 :**
Survie globale à 3 ans, aussi bien pour la comparaison idarubicine *versus* daunorubicine à l'induction (R1), que pour la comparaison cytarabine 1,5 gr/m² *versus* cytarabine 3,0 gr/m² par bolus en post-induction (R2)
- **Pour la randomisation R3 :**
Incidence cumulative de GvHD aiguë de grade II à IV à J100
- **Pour la(les) randomisation(s) R4 :**
Survie sans leucémie à 18 mois

OBJECTIFS SECONDAIRES:

- **Pour les randomisations R1, R2 et R4 :**
 - Taux de rémission complète (RC) et de rémission complète avec restauration incomplète de l'hémogramme (RCp/RCi) (R1)
 - Toxicité des 2 anthracyclines à l'induction (R1), des 2 doses de cytarabine en post-induction (R2) et des nouvelles molécules thérapeutiques évaluées en phase de post-induction (R4)
 - Taux de décès précoces à l'induction (R1)
 - Taux de décès pendant la phase de traitement post-induction (R2 et R4)
 - Incidence cumulative de rechute et de décès en première rémission complète (R1, R2, R4)
 - Survie sans évènement (R1, R2, R4)
 - Survie sans rechute (R1, R2, R4)
 - Survie globale (R4)
 - Taux d'allogreffes réalisées en première RC chez les patients éligibles (R1, R2, R4)
 - Impact de R1, R2 et R4 chez les patients allogreffés et chez les patients non-allogreffés
 - Validation de facteurs moléculaires pronostiques connus mais non utilisés comme décisionnels dans l'étude actuelle
 - Identification de nouveaux facteurs pronostiques moléculaires, notamment par séquençage haut-débit (NGS)
- **Pour la randomisation R3 (avant allogreffe de CSH) :**
 - Incidence cumulative de GvHD chroniques sévères à 1 an
 - Taux de mortalité liée à la greffe à 1 an
 - Incidences cumulatives de rechute à 1 an
 - Survie globale

- **Pour les patients de risque défavorable :**

- Survie sans maladie des patients de risque défavorable avec indications d'allogreffes étendues et modalités de conditionnement adaptées (chimiothérapie séquentielle et conditionnement atténué) à 1 an

CRITERES D'INCLUSION :

- **Au diagnostic :**

- Patients âgés d'au moins 18 ans, mais de moins de 61 ans
- Patients présentant une LAM, *de novo* ou secondaire à un syndrome myélodysplasique ou à un traitement anticancéreux (« therapy-related » AML)
- Non traités antérieurement pour la LAM sauf par de l'hydroxyurée
- État général conservé (échelle de performance ECOG \leq 3)
- Absence d'infection sévère non contrôlée
- Absence de contre-indication cardiaque à l'utilisation des anthracyclines (insuffisance coronarienne décompensée ou non contrôlée, infarctus du myocarde récent, manifestations actuelles d'insuffisance cardiaque, troubles du rythme non contrôlé, fraction d'éjection ventriculaire $<$ 50 %)
- ASAT et ALAT \leq 2,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN), bilirubine totale \leq 2 fois la LSN, créatinine $<$ 150 μ mol/L sauf si ces anomalies biologiques sont liées à la leucémie
- Les femmes en âge de procréer doivent disposer d'une contraception efficace
- Patients affiliés ou bénéficiaires d'un régime de sécurité sociale (Sécurité Sociale ou Couverture Médicale Universelle)
- Ayant lu et compris la lettre d'information et signé le consentement éclairé

- **Pour la randomisation R3 (avant allogreffe de CSH) :**

- Patient inclus dans le protocole BIG-1
- Patient présentant une LAM en première RC ou RCp/RCi traité dans l'essai BIG-1 et classé dans le groupe de risque intermédiaire, à savoir :
 - Soit initialement favorable mais mauvais répondeurs moléculaires pour la MRD *NPM1* : caryotype normal, et mutation de *NPM1*, et MRD2 supérieure ou égale à 1 % (évaluation médullaire).
 - Soit initialement favorable mais nécessitant deux cures de chimiothérapie (un rattrapage) pour l'obtention de la première RC/RCp/RCi
 - Soit autres intermédiaires d'emblée
- Absence de cancer métastatique ou évolutif, à l'exception des carcinomes cutanés basocellulaires et des carcinomes *in situ* du col utérin
- Patients avec un état général conservé (ECOG \leq 3) et sans infection sévère non contrôlée
- Les femmes en âge de procréer doivent disposer d'une contraception efficace
- Patients affiliés ou bénéficiaires d'un régime de sécurité sociale (Sécurité Sociale ou Couverture Médicale Universelle).

- Patient ayant lu et compris la lettre d'information et signé le consentement éclairé

CRITERES DE NON-INCLUSION :

- **Au diagnostic :**

- Patients ayant une leucémie aigüe promyélocytaire (LAM3) avec soit t(15;17), soit recherche positive du transcrit PML-RARA ou une LAM rattachée au groupe CBF avec soit t(8;21), soit t(16,16) ou inv(16), soit une recherche positive des transcrits associés à ces anomalies cytogénétiques (RUNX1-RUNX1T1, CBF-MYH11).
- Patients ayant une LAM secondaire à un syndrome myéloprolifératif antérieurement connu selon la classification OMS 2008
- Patients ayant une LAM ou une leucémie myéloïde chronique avec chromosome Philadelphie (Ph1+) antérieure
- Patients atteints d'une pathologie organique ou psychiatrique sévère, présumée indépendante de la LAM et contre-indiquant le traitement, y compris l'allogreffe
- Patients qui, pour des raisons psychologiques, familiales, sociales ou géographiques, ne pourraient être suivis régulièrement en consultation
- Antécédent de cancer non contrôlé depuis au moins deux ans à l'exception des carcinomes cutanés basocellulaires et des carcinomes *in situ* du col utérin
- Infection sévère non contrôlée au moment de l'inclusion
- Sérologie positive pour VIH 1 ou 2 ou HTLV 1 ou 2, ou infection virale active à VHB ou à VHC
- Femme enceinte (bêta HCG positives) ou en cours d'allaitement
- Patient incapable majeur, sous tutelle, curatelle ou sauvegarde de justice
- Patient sous Aide Médicale d'Etat

- **Pour la randomisation R3 (avant allogreffe de CSH) :**

- Non obtention d'une rémission complète (RC, RCp/RCi) après l'induction et/ou le rattrapage
- Patient présentant une LAM en première RC ou RCp/RCi traité dans l'essai BIG-1 et classé soit dans le groupe de risque favorable, soit dans le groupe de risque défavorable
- Patients atteints d'une pathologie organique ou psychiatrique sévère, présumée indépendante de la LAM et contre-indiquant l'allogreffe
- Patients qui, pour des raisons familiales, sociales ou géographiques, ne souhaitent pas être suivis régulièrement en consultation
- Infection sévère non contrôlée au moment de l'inclusion
- Sérologie positive pour le VIH 1 ou 2 ou HTLV1 ou 2, ou infection virale active à VHB ou à VHC
- Femme enceinte (bêta HCG positives) ou en cours d'allaitement
- Patient incapable majeur, sous tutelle, curatelle, ou sauvegarde de justice
- Patient sous aide médicale d'état (AME)

CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL :

Pour les randomisations R1 et R2 :

Le critère de jugement principal sera la comparaison du taux de survie globale (OS) évalué à 3 ans en fonction du traitement considéré (idarubicine vs. daunorubicine pour la randomisation 1, et cytarabine forte dose unitaire à 3,0 gr/m² vs. cytarabine dose intermédiaire unitaire à 1,5 g/m² pour la randomisation n°2).

Pour la randomisation R3 :

Le critère de jugement principal sera l'incidence cumulative de GvHD aiguë de grade II à IV à J100, comparée en fonction du traitement de prophylaxie de la GVH considéré (schéma standard ou association acide mycophénolique-ciclosporine)

Pour la randomisation R4 :

Le critère de jugement principal sera la LFS à 18 mois, comparé selon le traitement considéré.

D) SHEMA THERAPEUTIQUE DES TRAITEMENTS DE L'ETUDE

Traitement d'induction selon randomisation R1 :

Bras R1-DAUNO

DAUNORUBICINE :	90 mg/m ² /jour	(3 jours)	IV lente (30 min), de J1 à J3
CYTARABINE :	200 mg/m ² /jour		Perfusion IV continue sur 24h, de J1 à J7

ou

Bras R1-IDA

IDARUBICINE :	9 mg/m ² /jour	(5 jours)	IV lente (30 min), de J1 à J5
CYTARABINE :	200 mg/m ² /jour		Perfusion IV continue sur 24h, de J1 à J7

Quelque soit le résultat de R1, pour tous les patients, un myélogramme sera réalisé à J15. Si le taux de blastes médullaires est < 5 %, G-CSF (5 µg/kg/jour) jusqu'à la sortie d'aplasie (PNN ≥ 1 G/L).

Rattrapage selon la randomisation R2

Bras cytarabine forte dose : R2-HDAC

CYTARABINE : 3,0 gr/m²/12h (2 perfusions/24h) IV lente (2h) à J1, J3 et J5

ou

Bras cytarabine dose intermédiaire : R2-IDAC

CYTARABINE : 1,5 gr/m²/12h (2 perfusions/24h) IV lente (2h) à J1, J3 et J5

Quelque soit le résultat de R2, pour tous les patients, G-CSF (5 µg/kg/jour) : SC ou IV (30 min) de J8 jusqu'à la sortie d'aplasie (PNN ≥ 1 G/L)

Evaluation de la réponse

- En l'absence de RC/RCp/RCi après l'induction, une cure de rattrapage sera proposée. Après 2 échecs les patients seront sortis d'essai.
- Les patients en RC/RCp/RCi après une cure recevront 2 ou 3 cures de consolidation en fonction de l'indication de l'allogreffe.
- Chez les patients en RC/RCp/RCi après le rattrapage, la cure de cytarabine ayant permis d'obtenir cette réponse sera considérée comme la consolidation n°1 et les patients recevront 1 ou 2 cures de consolidation en fonction de l'indication de greffe allogénique.

Consolidations 1 et 2 selon la randomisation R2

Bras cytarabine forte dose : R2-HDAC

CYTARABINE : 3 gr/m²/12h (2 perfusions/24h) IV lente (2h) à J1, J3 et J5

ou

Bras cytarabine dose intermédiaire : R2-IDAC

CYTARABINE : 1,5 gr/m²/12h (2 perfusions/24h) IV lente (2h) à J1, J3 et J5

Quelque soit le résultat de R2, pour tous les patients, G-CSF (5 µg/kg/jour) : SC ou IV (30 min) de J8 jusqu'à la sortie d'aplasie (PNN ≥ 1 G/L)

Randomisation R4 pour l'association de nouvelles molécules à la cytarabine en post-induction

Association d'une nouvelle molécule avec la cytarabine à dose intermédiaire

Bras R4-IDAC S :

CYTARABINE : 1,5 gr/m²/12h (2 perfusions/24h) IV lente (2h) à J1, J3 et J5

ou

Bras R4-IDAC NMT :

CYTARABINE : 1,5 gr/m²/12h (2 perfusions/24h) IV lente (2h) à J1, J3 et J5
+ Nouvelle molécule thérapeutique (selon des modalités précisées par amendement spécifique)

Pour l'association d'une nouvelle molécule avec la cytarabine à forte dose

Bras R4-HDAC S :

CYTARABINE : 3,0 gr/m²/12h (2 perfusions/24h) IV lente (2h) à J1, J3 et J5

ou

Bras R4-HDAC NMT :

CYTARABINE : 3,0 gr/m²/12h (2 perfusions/24h) IV lente (2h) à J1, J3 et J5
+ Nouvelle molécule thérapeutique (selon des modalités précisées par amendement spécifique)

Recommandations et indications d'allogreffe selon l'âge et le groupe de risque

- Si pas d'indication allogreffe

Consolidation 3 selon randomisation R2

Bras cytarabine forte dose : R2-HDAC

CYTARABINE : 3,0 gr/m²/12h (2 perfusions/24h) IV lente (2h) à J1, J3 et J5

ou

Bras cytarabine dose intermédiaire : Bras R2-IDAC

CYTARABINE : 1,5 gr/m²/12h (2 perfusions/24h) IV lente (2h) à J1, J3 et J5

- Si indication allogreffe

Allogreffe groupe de risque intermédiaire

Age < 45 ans et score de Sorrow ≤ 2 : Allogreffe myéloablative standard (MAC)

BUSULFAN (Busilvex®)*: 3,2 mg/kg/jour (monodose) IV (3h), J-7 à J-4 (4 jours)

CYCLOPHOSPHAMIDE (Endoxan®) : 60 mg/kg/jour IV (4h), J-3 et J-2 (2 jours)

+ en cas de greffe phénoïdétique et utilisation de cellules souches périphériques comme source de cellules SAL (Thymoglobuline®) : 2,5 mg/kg IV (8 à 12h), à J-3 et J-2 (2 jours)

** : On pourra aussi utiliser le Busilvex 130 mg/m²/jour (IV, 3h) à de J-7 à J-4 ou encore en quatre doses par jour pendant 4 jours (16 doses) soit 0,8 mg/mg/kg/6h en perfusion de 2h de J-7 à J-4*

Prophylaxie de la GVH selon la randomisation R3

BRAS R3-MAC-MTX

CICLOSPORINE (CsA) : 3 mg/kg /jour IV à partir de J-1 ou 6 mg/kg/jour PO à partir de J-3

METHOTREXATE (MTX) : 15 mg/m² à J+1 puis 10 mg/m² à J+3, J+6 **et J+11**

ou

BRAS R3-MAC-AMp

CICLOSPORINE (CsA) : 3 mg/kg /jour IV à partir de J-1 ou 6 mg/kg/jour PO à partir de J-3

ACIDE MYCOPHENOLIQUE (AMp) : 720 mg matin et soir PO de J0 à J+28 ou J+45 selon que le donneur est apparenté ou non, respectivement

Age ≥ 45 ans ou < 45 ans et score de Sorror >2 : Allogreffe avec conditionnement d'intensité réduite (RIC)

BUSULFAN (Busilvex®)*: 3,2 mg/kg/jour (monodose) IV (3h), à J-4 et J-3 (2 jours)

FLUDARABINE (Fludara®) : 30 mg/m²/jour IV (30min), de J-6 à J-2 (5 jours)

SAL (Thymoglobuline®, Sanofi) : 2,5 mg/kg IV (8 à 12h), à J-3 et J-2 (2 jours)

** : On pourra aussi utiliser le Busilvex 130 mg/m²/jour (IV, 3h) à J-4 et J-3 ou encore en quatre doses par jour pendant 2 jours (8 doses) soit 0,8 mg/mg/kg/6h en perfusion de 2h de J-4 à J-3*

Prophylaxie de la GVH selon la randomisation R3

BRAS R3-RIC-CsA

CICLOSPORINE (CsA) : 3 mg/kg/jour IV à partir de J-1 ou 6 mg/kg/jour PO à partir de J-3

ou

BRAS R3-RIC-AMp

CICLOSPORINE (CsA) : 3 mg/kg /jour IV à partir de J-1 ou 6 mg/kg/jour PO à partir de J-3

ACIDE MYCOPHENOLIQUE (AMp) : 720 mg matin et soir PO de J0 à J+28 ou J+45 selon que le donneur est apparenté ou non, respectivement

Allogreffe groupe de risque défavorable

Allogreffe séquentielle RIC-Seq : Première partie chimiothérapie selon le bras de randomisation HDAC ou IDAC suivi d'un conditionnement atténué (RIC) pour une greffe qui sera réalisée en urgence (après la première cure de cytarabine post-induction, si le patient est en rémission complète)

Séquence chimiothérapie :

CYTARABINE : 3,0 gr/m²/12h IV (2h) à J-13, J-11 et J-9

ou

CYTARABINE : 1,5 gr/m²/12h IV (2h) à J-13, J-11 et J-9

Séquence conditionnement **:

- S'il s'agit d'un donneur apparenté ou non apparenté 9/10 ou 10/10, la source de cellules souches périphériques et le type de conditionnement seront les suivants :

BUSULFAN (Busilvex®)*: 3,2 mg/kg/jour (monodose) IV (3h), à J-4 et J-3 (2 jours)

FLUDARABINE (Fludara®) : 30 mg/m²/jour IV (30min), de J-6 à J-2 (5 jours)

SAL (Thymoglobuline®, Sanofi) : 2,5 mg/kg IV (8 à 12h), à J-3 et J-2 (2 jours)

- S'il s'agit d'une greffe haplo-identique ou d'une greffe de sang placentaire, le type de conditionnement sera le suivant :

BUSULFAN (Busilvex®)*: 3,2 mg/kg/jour (monodose) IV (3h), de J-5 à J-3 (3 jours)

FLUDARABINE (Fludara®) : 40 mg/m²/jour IV (30min), de J-5 à J-2 (4 jours)

THIOTEPA (Tepadina®) : 5 mg/kg/jour IV (1h), à J-7 et J-6 (2 jours)

**On peut utiliser le Busilvex 130 mg/m²/jour (IV, 3h) à J-4 et J-3 ou encore en quatre doses par jour pendant 2 jours (8 doses) soit 0,8mg/mg/kg/6heures en perfusion de 2h de J-4 à J-3*

**** Prophylaxie de la GvHD :**

La prophylaxie pour ces patients sera une combinaison de CsA et d'AMp, auquel s'ajoutera du cyclophosphamide à J+3 et J+4 si le donneur est de type HLA haplo-identique

Immunomodulation : en l'absence de GvHD, toute immunosuppression sera arrêtée à J+100. Les injections de lymphocytes du donneur sont envisageables à partir de J+120.

DUREE DE TRAITEMENT : 6 mois

E) ANALYSE STATISTIQUE

CALCUL DU NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRES :

La mise en évidence d'une différence de taux de survie de 45 à 55 % liée au choix de traitement d'induction (idarubicine vs. daunorubicine) au risque alpha fixé à 5 % et à la puissance fixée à 90 % nécessite l'analyse de 1018 patients.

Le taux de survie attendue pour un traitement de consolidation par cytarabine à forte dose est de 45 %. La différence maximale considérée comme acceptable de taux de survie engendrée par le passage d'une forte dose à une dose intermédiaire de cytarabine est fixée à 8 % (correspondant à un Hazard Ratio maximal toléré de 1.25). La mise en évidence de la non-infériorité du traitement par cytarabine à dose intermédiaire au risque alpha fixé à 5 % et à la puissance fixée à 90 % nécessite l'analyse de 2500 patients par groupe de traitement.

La mise en évidence d'une réduction de 15% des GVH de grade 2 à 4 à un an, à la puissance de 80 % et au risque alpha de 5 % au moyen d'un test bilatéral pour les allogreffes à conditionnement myéloablatif (MAC) nécessite l'inclusion de 346 patients randomisés. La mise en évidence d'une réduction de 15 % des GVH de grade 2 à 4 à un an, pour une puissance de 80 % et un risque alpha de 5 % au moyen d'un test bilatéral pour les allogreffes à conditionnement d'intensité réduite (RIC) nécessite l'inclusion de 326 patients randomisés.

Le taux de mortalité post-induction est estimé à 5 %, le taux d'échec sur la période de l'induction à 15 %. Ainsi, le nombre total d'individus à recruter est de 3100 patients.

CRITERES D'ANALYSE STATISTIQUE :

Les variables quantitatives seront décrites par l'utilisation de moyennes et écart-types, et comparées au moyen de tests-t (ou de tests de Mann-Withney si adaptés). Les variables qualitatives seront décrites par l'utilisation de pourcentages et d'effectifs, et comparées par l'utilisation de tests du Chi-2 (ou tests exacts de Fisher si adaptés).

Les événements censurés seront analysés par la méthode de Kaplan Meier, et comparés au moyen de tests du Log-Rank dans le cas d'hypothèses de supériorité. Les événements censurés seront comparés au moyen de modèles de Cox dans le cadre d'hypothèses de non-infériorité. Le critère de non-infériorité sera alors testé par l'étude de l'intervalle de confiance à 95 % du Hazard Ratio estimé lors de la réalisation dudit modèle de Cox.

Les événements à risques compétitifs seront analysés et comparés par utilisation de la méthode de Fine et Gray.

F) DUREE DE L'ESSAI

DATE DE DEBUT DE L'ETUDE : 01 DECEMBRE 2014

PERIODE D'INCLUSION : 6 ANS

PERIODE DE TRAITEMENT : 6 MOIS

PERIODE DE SUIVI : 3 ANS

DUREE GLOBALE DE L'ESSAI : 9 ANS ET DEMI