

**UNE ETUDE PROSPECTIVE RANDOMISEE COMPARANT
AUTOGREFFE DE CELLULES SOUCHES SANGUINES ET
TRAITEMENT CONVENTIONNEL CHEZ LES PATIENTS
ATTEINTS DE LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE AU
DIAGNOSTIC**

"PROTOCOLE LMC 97"

PROMOTEUR

Société Française de Greffe de Moelle
Université Victor Segalen Bordeaux 2
146 Rue Léo Saignat
33076 Bordeaux Cedex

Ce protocole a reçu l'aval du C.C.P.P.R.B de Bordeaux A le 14 Mai 1997 N° 97/18.

PROMOTEUR

Société Française de Greffe de Moelle
Université Victor Segalen Bordeaux 2
146 Rue Léo Saignat
33076 Bordeaux Cedex

DATA MANAGER

Thierry COUSIN
Service des Maladies du Sang
Centre François Magendie
Hôpital du Haut-Lévêque
Avenue de Magellan
33604 Pessac
Fax : 05.56.55.65.14

INVESTIGATEUR PRINCIPAL

Professeur J. REIFFERS
Service des Maladies du Sang
Centre François Magendie
Hôpital du Haut-Lévêque
Avenue de Magellan
33604 Pessac

(liste non définitive)

Docteur F. HUGUET
Professeur M. ATTAL
(Hôpital Purpan - Toulouse)

Professeur J.Y. CAHN
(Hôpital Jean Minjoz - Besançon)

Professeur B. DESABLENS
(Hôpital Sud - Amiens)

Docteur A. DEVERGIE
(Hôpital SAINT-LOUIS, Paris)

Docteur A. GUERCI
(Hôpital de Brabois - Nancy)

Professeur F. GUILHOT
(Hôpital La Mileterie - Poitiers)

Professeur D. GUYOTAT
(Chu Saint-Etienne)

Professeur N. IFRAH
(Chu Angers)

Professeur V. LEBLOND-MISSENARD
(Hôpital de la Pitié-Salpêtrière - Paris)

Professeur M. LEPORRIER
(Hôpital Cote de Nacre - Caen)

Docteur M. MICHALLET
Professeur E. ARCHIMBAUD
(Hôpital Edouard Herriot - Lyon)

Docteur M.J. RAPP
Professeur MILPIED
(Hotel Dieu - Nantes)

Docteur C. DASCALESCU
Professeur J.J. SOTTO
(Hôpital Albert Michallon - Grenoble)

Professeur J.P. VERNANT
(Hôpital Henri Mondor - 94010 Créteil)

TABLE DES MATIERES

I - INTRODUCTION.....	5
II - PRINCIPES GENERAUX.....	6
III - JUSTIFICATIONS.....	7
III _A CHOIX DU TRAITEMENT "CONVENTIONNEL".....	7
III _B CHOIX DES MODALITES DE L'AUTOGREFFE.....	7
IV - PLACE DE LA GREFFE ALLOGENIQUE.....	8
V - OBJECTIFS.....	9
VI - CRITERES D'INCLUSION.....	10
VII - CRITERES D'EXCLUSION.....	10
VIII - EXAMENS AU DIAGNOSTIC.....	11
IX - SCHEMA DE L'ETUDE.....	11
IX _A - ENREGISTREMENT ET RANDOMISATION.....	11
IX _B BRAS AUTOGREFFE.....	12
IX _C GROUPE "TRAITEMENT CONVENTIONNEL".....	13
<i>X - INFORMATION SUR LE PRODUIT ROFERON-A :</i>	15
X _A EFFETS INDÉSIRABLES PRÉVISIBLES.....	15
X _B . MÉDICAMENT RECOMMANDÉ POUR COMBATTRE LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS DE L'INTERFÉRON ALPHA- 2A.....	15
X _C . MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS :.....	15
XI - EVALUATION.....	16
XII - SORTIE DE L'ESSAI.....	16
.....	16
XIII - NOMBRE DE PATIENTS.....	17
XIV. DÉCLARATION D'HELSINKI.....	17
XV. BONNES PRATIQUES CLINIQUES.....	17
XVI- RESPONSABILITES DE L'INVESTIGATEUR.....	18
XVI _A . ETHIQUE.....	18
A.1. Déclaration d'Helsinki.....	18
A.2. Bonnes Pratiques Cliniques.....	18
A.3. Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (C.C.P.P.R.B.).....	18
.....	18
A.4. Consentement éclairé.....	19
A.5. Anonymat du sujet/patient.....	19
XVI _B . AMENDEMENTS AU PROTOCOLE.....	20
XVI _C . CAHIER D'OBSERVATION.....	20
XVI _D . ARCHIVAGE.....	20
XVIII CALENDRIER DE L'ÉTUDE.....	22
- DATE DE DÉBUT DE L'ÉTUDE : MAI 1997.....	22
- DURÉE DE PÉRIODE DE RECRUTEMENT : 18 MOIS.....	22
- DURÉE DE L'ÉTUDE : 36 MOIS.....	22
BIBLIOGRAPHIE.....	23
ANNEXES.....	26
ANNEXE 1 - DEFINITIONS.....	26
ANNEXE 2 - RECOMMANDATIONS (NON OBLIGATOIRES).....	27
ANNEXE 3 - EFFETS SECONDAIRES EXTRA HEMATOLOGIQUES (TALPAZ ET AL, BLOOD 1987).....	29
ANNEXE 6.....	39
LETTRE D'INFORMATION.....	39

I - INTRODUCTION

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est un syndrome myéloprolifératif caractérisé par la présence d'un marqueur chromosomique, le chromosome Philadelphie (Ph) qui correspond à une anomalie moléculaire appelée bcr-abl. De façon typique, la maladie évolue en deux phases, une phase chronique qui dure en moyenne 3 à 4 ans, puis une phase de transformation (phase accélérée ou crise blastique) dont le pronostic est très mauvais puisque la médiane de survie n'est que de trois à six mois (2).

La greffe de moelle osseuse allogénique est le seul traitement curatif de la LMC, mais il n'est applicable que pour une minorité de patients qui ont à la fois moins de 45 - 50 ans et un donneur HLA identique (9).

L'Interféron alpha recombinant (IFN) a été introduit au début des années 80 comme traitement de la LMC. Les résultats préliminaires, observés à Houston, furent encourageants car ils ont montré que la plupart des patients (85 à 90%) pouvaient évoluer vers une réponse hématologique complète (RCH) et qu'un nombre relativement important (15 à 40%) de patients pouvaient avoir une réponse cytogénétique (partielle ou complète) (15). Des études coopératives plus récentes suggèrent que la survie des patients traités par l'Interféron pourrait être plus longue que celle des patients recevant un traitement conventionnel, tel que l'Hydroxyurée ou le Busulfan (1, 12, 14). Cet avantage est dû en partie à l'existence d'un sous groupe de patients qui ont une réponse cytogénétique majeure (plus de 65% de mitoses normales) ou complète après Interféron, et pour lesquels la survie à 10 ans sera probablement de l'ordre de 85-90%. Pour tous les autres patients (qui n'obtiennent pas de réponse cytogénétique majeure), la survie est probablement similaire ou à peine meilleure que celle observée après Hydroxyurée ou Busulfan, c'est à dire voisine de 50% à 4 ans. Une étude récente réalisée en France montre que l'addition de cytosine arabinoside à l'IFN peut augmenter le nombre de réponses cytogénétiques et la survie des patients (10).

Jusqu'alors, la greffe autologue de moelle (ou de cellules souches sanguines) a principalement été utilisée dans la leucémie myéloïde chronique en transformation, de façon à obtenir une deuxième phase chronique, et éventuellement prolonger la survie (4, 7, 11, 16, 17, 19, 20). Les résultats ont été décevants car la plupart des patients ont eu une nouvelle transformation, survenant en général moins d'un an après la transformation initiale. Plus récemment, l'autogreffe a été proposée pour les patients en phase chronique (13). Le but de cette approche thérapeutique est de diminuer la masse leucémique tumorale de façon à prolonger la survie des patients et à "transformer" quelques patients de résistants à l'IFN à

sensibles à l'IFN (21). L'analyse rétrospective des registres nationaux (France et Royaume-Uni), européens (EBMT) et internationaux (réalisée par McGlave) a montré que la survie des

patients transplantés en situation autologue pouvait être de 60 à 70% à 5 ans (18,21). Ces résultats sont encourageants car la plupart des patients ayant bénéficié d'une autogreffe avaient, au diagnostic initial, des facteurs de mauvais pronostic tels qu'un score de Sokal > 1,2 ou une absence de réponse à l'Interferon. Ces études rétrospectives ont montré que la survie des patients n'était pas influencée par l'origine des cellules souches (moelle versus sang périphérique), les tentatives de purge ex vivo ou in vivo, le conditionnement ou la présence d'une réponse hématologique ou cytogénétique au moment de la greffe. Dans certains des registres, l'âge jeune et le délai court entre diagnostic et greffe ont une influence bénéfique sur la survie (18).

Il y a donc des données préliminaires qui suggèrent que l'autogreffe en phase chronique peut entraîner un avantage sur la survie, mais cela n'a pas été démontré de façon prospective et randomisée. Le but de ce protocole est de savoir si l'autogreffe permet d'améliorer le pourcentage de réponses cytogénétiques, et donc la survie (puisque cette dernière est essentiellement influencée par l'existence d'une réponse cytogénétique).

II - PRINCIPES GENERAUX

a - Comme la LMC est une maladie rare, (environ 600 cas/an en France) l'étude doit être **coopérative** et **multicentrique**.

b - L'autogreffe doit être réalisée aussi vite que possible après le diagnostic. C'est tout d'abord le seul moyen d'évaluer l'autogreffe par rapport au traitement conventionnel. Cela permet aussi de ne pas exclure les patients qui présenteraient une phase accélérée ou une crise blastique précoce. Enfin, le délai court entre diagnostic et autogreffe semble améliorer le pronostic. Mais le point le plus important est que pour éviter de randomiser dans un des deux bras thérapeutiques (le bras "contrôle" soit l'interféron) des patients qui y seraient résistants, la randomisation doit être faite dès le diagnostic.

III - JUSTIFICATIONS

IIIa CHOIX DU TRAITEMENT "CONVENTIONNEL"

Une étude coopérative récemment réalisée en France (protocole LMC 91) a montré que l'association d'interféron et de cytosine arabinoside (Ara-c) donnait de meilleurs résultats que l'utilisation de l'interféron seul. En effet, pour 322 malades qui ont été traités par l'association IFN + Ara-C, le taux de réponse cytogénétique majeure à 12 mois est de 39% et la survie à 3 ans est de 88%. Pour les 324 malades traités par interféron seul, le pourcentage de réponse cytogénétique majeure à 1 an est de 22% et la survie à 3 ans est de 76% (10). Une analyse plus récente confirme la supériorité de l'association IFN + Ara-C (F. Guilhot, communication personnelle).

A partir de ces données, il est donc considéré que le traitement de référence est en France l'association IFN + Ara-C. Les modalités seront celles du protocole LMC 91.

L'interféron utilisé sera l'interféron recombinant alpha 2a (ROFERON, Produits Roche)

IIIb CHOIX DES MODALITES DE L'AUTOGREFFE

1) Conditionnement

Le conditionnement utilisé sera l'association de BUSULFAN (4 mg/kg/j X 4) et MELPHALAN (140 mg/m²). C'est le conditionnement qui a été utilisé dans toutes les études d'autogreffe sur la leucémie myéloïde chronique en France. Il est bien toléré (20, 21) et d'efficacité au moins égale à celle des autres conditionnements utilisés pour les auto-greffes dans la LMC (21).

2) Source cellulaire

Il est décidé de faire une autogreffe de cellules souches sanguines non manipulées pour au moins deux raisons :

- les cellules souches sanguines permettent une reconstitution de l'hématopoïèse extrêmement rapide (8). Sur 23 malades transplantés à Bordeaux avec des cellules souches sanguines prélevées au diagnostic initial et en phase chronique, il n'y a eu aucun décès toxique.

- les cellules souches sanguines sont très simples à prélever : il n'y a pas de stimulation à réaliser et une seule cytophérèse suffit en général à collecter un nombre suffisant de progéniteurs hématopoïétiques (8).

- les cellules souches sanguines ne seront pas manipulées. A l'heure actuelle, aucune étude ne montre que les résultats de l'autogreffe à partir de cellules (médullaires ou sanguines) manipulées soient supérieurs à ceux des autogreffes réalisées à partir de cellules non modifiées (3, 5, 6, 22). Dans la série publiée par Carella, la survie sans rechute des malades ayant bénéficié d'une autogreffe en phase chronique avec des cellules mobilisées par chimiothérapie et G-CSF est de 64% à 5 ans, identique à celle des patients qui ont reçu une autogreffe à partir de cellules non manipulées (cf. les données du Registre Européen) (5).

3) Traitement post-autogreffe

En aucun cas, il ne peut être admis que l'autogreffe puisse guérir la leucémie myéloïde chronique. Il est donc impératif de faire suivre l'autogreffe d'un traitement qui, pour permettre une bonne comparaison entre le bras autogreffe et le bras traitement conventionnel, devra être l'association d'Interféron et Ara-C.

IV - PLACE DE LA GREFFE ALLOGENIQUE

A l'heure actuelle, les indications de la greffe allogénique pour la leucémie myéloïde chronique sont très discutées. Pour certains, la greffe allogénique doit être proposée pour tous les malades de moins de 50 ans ayant dans leur famille un donneur HLA identique ; pour d'autres au contraire, en raison de la toxicité initiale de la greffe (environ 20 à 40% de mortalité), la greffe allogénique doit être réservée aux malades qui ne répondent pas à l'interféron. Devant l'impossibilité d'avoir une attitude consensuelle sur la greffe allogénique pour les malades qui se présentent avec une LMC (que le donneur soit familial ou extra-familial), il est décidé que dans ce protocole la greffe allogénique soit libre.

1) Objectif principal

Etudier si l'autogreffe est capable d'augmenter le pourcentage de réponses cytogénétiques 15 mois après la randomisation.

Les réponses cytogénétiques sont le meilleur facteur de pronostic des malades traités par IFN ± Arac-C (1, 10, 12, 14, 15) et par autogreffe de cellules souches sanguines non manipulées (21). Elles seront évaluées 15 mois après la randomisation, soit environ 12 mois après la réalisation de l'autogreffe dans le bras autogreffe.

L'intérêt de prendre le taux de réponses cytogénétiques comme critère principal de jugement a au moins deux avantages :

- permettre une analyse des résultats assez rapide
- pouvoir intervenir, sur le plan thérapeutique, chez les patients qui ne sont pas en réponse cytogénétique à 15 mois, sans modifier les résultats de l'étude.

2) Objectifs secondaires

- Etudier si l'autogreffe est capable de prolonger la survie sans progression et la survie des patients avec une leucémie myéloïde chronique. Au delà de la date d'évaluation cytogénétique, un suivi succinct des patients pour l'étude est donc prévu.

- Etudier si l'autogreffe peut diminuer les doses d'interféron et de cytosine arabinoside administrées.

- Etudier les facteurs de pronostic sur la réponse après autogreffe ou IFN + Ara-C.

VI - CRITERES D'INCLUSION

Consentement éclairé et écrit du patient

Patients avec LMC au diagnostic, en phase chronique quelque soit l'indice de Sokal

Absence de signes de transformation (phase accélérée ou crise blastique selon les critères de l'IBMTR) (Annexe 1)

Présence d'un chromosome Philadelphie

Age entre 18 et 65 ans

Score ECOG en dessous de 2

Absence d'une contre-indication au traitement par interféron (antécédent neuropsychiatrique, hépatite évolutive, insuffisance rénale non contrôlée).

VII - CRITERES D'EXCLUSION

LMC sans chromosome Philadelphie

Présence de signes d'accélération ou de crise blastique (critères IBMTR)
(Annexe 1)

Age inférieur à 18 ans ou supérieur à 65 ans

Patient avec des contre indications à l'autogreffe :

- ALAT > 4N
- Fraction d'éjection ventriculaire < 50%
- Créatinine > 180 µmol/l

Grossesse

Séropositivité HIV

Traitement cytoréducteur ayant abaissé la leucocytose à moins de $50 \times 10^9/l$ au moment de la randomisation, ou dont la durée a été supérieure à un mois.

Présence d'une contre-indication au traitement par Interféron (antécédent neuropsychiatrique, hépatite évolutive, insuffisance rénale non contrôlée).

VIII - EXAMENS AU DIAGNOSTIC

Le diagnostic de LMC en phase chronique est basé sur l'analyse morphologique des échantillons sanguins et médullaires, en même temps que sur la présence d'un chromosome Philadelphie par des méthodes cytogénétiques. Il est recommandé de réaliser des examens moléculaires pour connaître le type de transcrit ($b_3 a_2$ ou $b_2 a_2$). Une biopsie ostéo-médullaire au diagnostic est également recommandée de façon à évaluer le degré de fibrose.

La taille de la rate est à évaluer de façon particulièrement précise, car ce paramètre est important au diagnostic pour calculer l'indice de Sokal.

Indice de Sokal : De façon à évaluer la gravité de la maladie, les paramètres suivants seront évalués :

- I) âge ;
- II) sexe ;
- III) taille de la rate (centimètres en dessous du rebord costal) ;
- IV) hématicrite
- V) taux de plaquettes
- VI) pourcentage de blastes dans le sang périphérique

IX - SCHEMA DE L'ETUDE

IXa - ENREGISTREMENT ET RANDOMISATION

Tous les patients avec une LMC Philadelphie positive seront enregistrés au diagnostic. Tous les facteurs de pronostic seront évalués et l'indice de Sokal sera calculé. Les patients seront randomisés moins de 30 jours après le diagnostic, idéalement dès le diagnostic, en tous cas **avant tout traitement cytoréducteur**. La randomisation, stratifiée par centre et en fonction du risque de Sokal ($< 0,8$; $0,8-1,2$; $> 1,2$) sera faite par télécopie, au moyen de la fiche d'enregistrement au : 05.56.55.65.14 (Professeur J. REIFFERS, CHU BORDEAUX).

Cependant, on peut accepter des malades qui auraient reçu un traitement cytoréducteur pendant moins de 30 jours et si la leucocytose est supérieure à $50 \times 10^9/l$ au moment de la randomisation.

IXb BRAS AUTOGREFFE

1) Collection et Congélation des Cellules Souches

Idéalement, les cellules souches du sang périphérique seront collectées aussitôt que possible après le diagnostic, **avant tout traitement**. Toutefois, si le malade a reçu un traitement cytoréducteur pendant moins d'un mois, on peut réaliser les cytophères si la leucocytose est supérieure à $50 \times 10^9/l$, après avoir interrompu le traitement cytoréducteur depuis au moins une semaine.

Les cellules sanguines seront collectées **sans aucune mobilisation** de façon à donner la possibilité de réaliser au moins une autogreffe. Une poche sera utilisée pour l'autogreffe du protocole à condition de contenir plus de 10^5 CFU-GM/kg ou plus de 4×10^6 cellules CD34 positives/kg. La deuxième poche (si elle est prélevée) peut être gardée en réserve. Il n'y a pas de manipulations cellulaires visant à détruire les cellules leucémiques.

Les techniques de collection et de congélation sont celles en vigueur dans les différents centres. Des recommandations non obligatoires sont proposées en Annexe 2.

2) Réalisation de l'Autogreffe :

Le traitement entre la date de fin des cytophères et l'autogreffe comporte de l'Hydroxyurée dont la posologie est adaptée de façon à maintenir la leucocytose à moins de 20 000/mm³ et si possible à moins de 10 000/mm³.

L'autogreffe est réalisée **MOINS DE TROIS MOIS** après la date de randomisation idéalement dès que la leucocytose est stable entre 10 000 et 20 000/mm³.

Un seul conditionnement sera utilisé :

BUSULFAN : 4 mg/kg/jour, 4 jours consécutifs, Jour 1 à Jour 4

MELPHALAN : 140 mg/m², voie intraveineuse, Jour 5 (perfusion de 30 minutes)

Les cellules souches hématopoïétiques seront réinjectées au moins 24 heures après la dose de MELPHALAN .

3) Traitement après l'Autogreffe

Dès que la récupération hématologique est obtenue (Globules Blancs > 5 000/mm³ avec polynucléaires neutrophiles > 2 000/mm³ et plaquettes supérieures à 50 000/mm³), le ROFERON doit être démarré. La dose de départ est de 5 millions d'unités/m²/jour, trois jours par semaine. La surveillance hématologique doit alors être très régulière (deux fois par semaine) de façon à éviter une cytopénie. La dose de ROFERON est adaptée pour maintenir la leucocytose entre 3 000 et 5 000/mm³, les plaquettes entre 50 000 et 150 000/mm³. Dès que la dose de ROFERON est équilibrée, on démarre l'Ara-C à condition que les globules blancs soient supérieurs à 3 000/mm³ et les plaquettes à 100 000/mm³. L'Ara-C est prescrite en cures mensuelles à la posologie de 10 mg/m²/j, pendant 10 jours consécutifs. L'Ara-C est interrompue si les polynucléaires sont inférieurs à 1 000/mm³ ou les plaquettes inférieures à 50 000/mm³. En cas de bonne tolérance du protocole et en l'absence de cytopénie significative, les doses d'Ara-C peuvent être augmentées d'abord à la dose de 20 mg/m²/j pendant 10 jours, puis à la dose totale de 40 mg/j, 15 jours par mois. L'Ara-C est maintenue jusqu'à obtention d'une réponse cytogénétique stable (voir Groupe "traitement conventionnel").

Si la dose de ROFERON doit être augmentée au-delà de 5 millions d'unités/jour/m² pour maintenir la leucocytose à moins de 5 000/mm³ ou s'il est nécessaire d'ajouter un autre traitement au ROFERON, on considère qu'il y a progression de la maladie.

IXc GROUPE "TRAITEMENT CONVENTIONNEL"

Avant la mise en route du traitement, à la discrétion des investigateurs, une ou plusieurs cytophères peuvent être réalisées selon les méthodes exposées plus haut.

Le traitement initial comporte l'association d'Hydroxyurée et de ROFERON. L'Hydroxyurée est donnée à la dose de :

- 50 mg/kg/j pour les malades ayant plus de 50 000 globules blancs/mm³
- 20 mg/kg/j si les globules blancs sont entre 10 000 et 50 000/mm³.

. L'Hydroxyurée est maintenue jusqu'à ce que les globules blancs soient inférieurs à 10 000/mm³. Elle est ensuite interrompue.

. L'interféron est l'interféron 92b (ROFERON). Il est donné à la posologie de 5 millions d'unités/m²/j. Il est maintenu à cette posologie jusqu'à ce que le taux de globules blancs soit inférieur à 5 000/mm³. Cependant, en cas de toxicité de grade 2 (cf Annexe 3), la dose d'interféron peut être réduite de 50%. En cas d'effets toxiques plus sévères (Annexe 3), l'interféron peut être interrompu.

Une fois la réponse hématologique obtenue (cf. Annexe 1), la dose de ROFERON est adaptée de façon à maintenir le taux de globules blancs entre 3 000 et 5 000/mm³, le taux de plaquettes entre 50 000 et 150 000 mm³.

Si la dose de ROFERON doit être augmentée au-delà de 5 millions d'unités/m²/jour pour maintenir la leucocytose à moins de 5 000/mm³ ou s'il est nécessaire d'ajouter un autre traitement au ROFERON, on considère qu'il y a progression de la maladie.

. La cytosine arabinoside (Ara-C) est prescrite en injections sous-cutanées. Les cures mensuelles débutent 15 jours après le début de l'association Hydroxyurée + ROFERON. Elles comportent une injection sous-cutanée d'Ara-C à la dose de 20 mg/m²/jour pendant 10 jours consécutifs. Une cure d'Ara-C est prescrite chaque mois, pendant les 6 premiers mois. Par la suite, les cures d'Ara-C doivent être prescrites jusqu'à obtention d'une réponse cytogénétique complète (RCH). Après deux caryotypes successifs à 4 mois d'intervalle confirmant la RCH, les cures d'Ara-C sont interrompues et seul le ROFERON est poursuivi.

L'Ara-C n'est mise en route que si les globules blancs sont supérieurs à 3 000/mm³ et les plaquettes supérieures à 100 000/mm³. Elle est interrompue si les polynucléaires sont inférieurs à 1 000/mm³ et les plaquettes inférieures à 50 000/mm³ ; l'idéal étant d'obtenir une cytopénie après la cure avec des polynucléaires oscillant entre 1 000 et 2 000/mm³, des plaquettes entre 50 000 et 100 000/mm³.

En cas de bonne tolérance du protocole et d'absence de cytopénie significative, les doses d'Ara-C peuvent être augmentées jusqu'à la dose totale de 40 mg/j, 15 jours par mois

X - INFORMATION SUR LE PRODUIT ROFERON-A :

Xa Effets indésirables prévisibles:

- symptômes de type grippal : fatigue, fièvre, myalgie, malaise (légers à modérés)
- fatigue, faiblesse (légère à modérée);
- alopecie (légère et réversible);
- hypotension;
- troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements anorexie (légers à modérés);
- troubles neurologiques, notamment dépression, confusion, anorexie (un examen neurologique devrait être pratiqué au départ à titre de référence)
- symptômes dermatologiques : rash, sécheresse cutanée, prurit.
- granulocytopenie (légère à modérée)
- protéinurie (modérée)

Xb. Médicament recommandé pour combattre les effets indésirables éventuels de l'interféron alpha- 2a.

L'utilisation de paracétamol (500 mg 4 fois par jour) est efficace aussi bien à titre prophylactique que thérapeutique pour combattre la fièvre, la myalgie et la raideur musculaire qui peut résulter du traitement par l'interféron alpha-2a. Certains patients supportent mieux le traitement lorsque l'interféron alpha-2a (Roféron 2) est donné le soir.

Xc. Mise en garde et précautions :

Il n'a pas été mis en évidence d'effets cardiotoxiques directs, mais il est vraisemblable que les toxicités aiguës spontanément résolutive (fièvre, frissons) qui accompagnent souvent l'administration de ROFERON-A puissent exacerber des problèmes cardiaques préexistants.

ROFERON-A ne doit pas être administré :

- A des patients sujets à des crises comitiales ou chez qui le fonctionnement du système nerveux central est altéré. Une surveillance neuropsychiatrique périodique attentive de tous les patients est recommandée.

- Les patients présentant une insuffisance légère à modérée de la fonction rénale, hépatique ou myéloïde doivent être surveillés étroitement.

- Les patientes recevant de l'interféron alpha-2a doivent se soumettre à une contraception efficace. En effet, bien que les expérimentations animales n'indiquent pas

d'effets tératogènes de l'interféron alpha-2a, on ne peut exclure un effet nocif sur le fœtus en cas d'utilisation au cours de la grossesse.

XI - EVALUATION

Dans chaque bras thérapeutique, l'évaluation clinique (taille de la rate) et les tests biologiques (NFS, plaquettes) seront réalisés au minimum chaque mois. Dans les deux groupes, l'analyse cytogénétique sera si possible réalisée chaque trois mois à partir de la date de randomisation jusqu'à l'évaluation finale. Il est obligatoire d'avoir une évaluation cytogénétique à 6 et 15 mois de la randomisation et dans le bras Autogreffe, après l'autogreffe, juste avant la mise sous ROFERON + Ara-C. Chaque fois qu'une évaluation cytogénétique est réalisée, au moins 20 métaphases doivent être analysées et il est prévu de congeler des cellules de la moelle et du sang pour une analyse moléculaire ultérieure.

L'évaluation principale sera faite 15 mois après la randomisation, essentiellement sur le caryotype médullaire dont les résultats seront classés selon les critères définis en Annexe 1. Dans chaque bras, les malades qui ont eu une progression, une accélération ou une crise blastique entre la randomisation et l'évaluation principale, seront considérés comme "absence de réponse cytogénétique". Les malades ayant été traités par greffe allogénique entre la date de randomisation et l'évaluation finale seront exclus de l'analyse, mais les patients pour lesquels le ROFERON a été interrompu pour toxicité extra hématologique ou inefficacité seront considérés comme "absence de réponse cytogénétique".

XII - SORTIE DE L'ESSAI

Il y a sortie de l'essai dans les situations suivantes :

- greffe allogénique
- violation ou déviation du protocole
- absence d'évaluation ou malade perdu de vue
- retrait du consentement.

XIII - NOMBRE DE PATIENTS

Le taux de réponse cytogénétique majeure (165% cellules Ph- négatives) après ROFERON + Ara-C devrait être de l'ordre de 35% à 15 mois. Nous attendons un taux de réponse cytogénétique majeure de l'ordre de 55%, après autogreffe. Ce taux est espéré car, pour les LMC ayant été analysées dans l'étude rétrospective de l'EBMT, le taux de réponse cytogénétique majeure est de 50% après greffe autologue (16 cas sur 32). Ce taux devrait être supérieur dans l'étude LMC 97 qui inclura des LMC de tous risques et non des malades majoritairement de pronostic péjoratif comme dans l'étude EBMT.

Pour atteindre une différence significative entre les taux de réponse cytogénétique majeure observés dans les deux bras (35% versus 55%), le nombre de patients à inclure dans chaque bras est de 106 ($\alpha = 0.05$; $\beta = 0.20$) soit un total de 212 malades. Compte-tenu du fait qu'environ 15% des malades sortiront de l'essai, on prévoit d'inclure **250 malades**.

XIV. DÉCLARATION D'HELSINKI

La Déclaration d'Helsinki (Annexe 5), dans sa version révisée actuelle, est un modèle reconnu et accepté pour les questions d'éthique en recherche clinique, et doit être totalement suivie et respectée par toutes les personnes impliquées en recherche clinique sur les êtres humains. Toute exception doit être justifiée et précisée dans le protocole. La protection des sujets/patients ne peut être garantie que par un « Comité d'éthique » indépendant et par le principe du consentement éclairé librement obtenu (Annexe 7).

XV. BONNES PRATIQUES CLINIQUES

Les Bonnes Pratiques Cliniques sont un standard des essais cliniques prenant en compte la conception méthodologique, le déroulement, la surveillance, la clôture, l'audit, l'analyse, les rapports et la documentation des essais. Les Bonnes Pratiques Cliniques permettent d'obtenir des essais scientifiques et éthiquement justifiés ainsi qu'une documentation correcte des données relatives aux propriétés cliniques du produit thérapeutique.

XVI- RESPONSABILITES DE L'INVESTIGATEUR

XVIa. Ethique

A.1. Déclaration d'Helsinki

Chaque investigateur a la responsabilité de s'assurer que l'essai se déroule en totale conformité avec les principes de la dernière version (1989) de la Déclaration d'Helsinki.

A.2. Bonnes Pratiques Cliniques

Chaque investigateur a la responsabilité de s'assurer que l'essai se déroule conformément aux standard internationaux de Bonnes Pratiques Cliniques et conformément à la législation nationale et à la réglementation relatives aux essais cliniques.

A.3. Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (C.C.P.P.R.B.)

L'investigateur principal a la responsabilité de présenter au C.C.P.P.R.B. compétent pour sa région, un exemplaire du protocole, la notice d'information au patient et le formulaire de recueil du consentement éclairé, afin d'obtenir un avis impartial sur l'essai. L'avis du C.C.P.P.R.B. doit être obtenu avant le commencement de l'essai. L'avis du C.C.P.P.R.B. doit être adressé par écrit à l'investigateur principal qui en transmet une copie à la Société Française de Greffe de Moelle (S.F.G.M) qui le transmet aux autres investigateurs. La lettre donnant l'avis du C.C.P.P.R.B. doit mentionner le nombre et le nom des membres composant le Comité ayant délibéré ainsi que leur qualité.

A.4. Consentement éclairé

Conformément à la Loi française du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes en recherche biomédicale, chaque sujet/patient pressenti pour être inclus dans une recherche biomédicale doit **PREALABLEMENT** avoir donné un « consentement libre, éclairé et exprès ».

Pour ce faire, le médecin doit **AUPARAVANT** avoir présenté au patient le but, les méthodes, les bénéfices, les contraintes et les risques prévisibles relatifs à l'essai. Il doit également informer le patient de l'avis rendu par le Comité Consultatif de Protection des Personnes en Recherche Biomédicale. Enfin, le médecin doit préciser au patient qu'il est totalement libre d'accepter ou de refuser sa participation à la recherche. **En cas d'acceptation, le patient conserve le droit de retirer son consentement à tout moment et pour n'importe quelle raison**, sans encourir aucune responsabilité.

Une notice d'information, à remettre au patient en vue d'obtenir son consentement, et un formulaire de recueil du consentement, sont annexés à ce protocole. Ces documents élaborés par la S.F.G.M et approuvés par le C.C.P.R.B. compétent, sont à utiliser pour l'essai concerné, à l'exclusion de tout autre document (Annexe 6).

Ces documents figurent en deux exemplaires dans chaque cahier d'observation. Tous les exemplaires doivent être co-signés par l'investigateur et le sujet/patient. L'un des deux exemplaires est destiné au patient, l'autre exemplaire doit être conservé par l'investigateur (Annexe 7).

A.5. Anonymat du sujet/patient

L'investigateur doit s'assurer que l'anonymat du patient est préservé. Sur tous les documents adressés à la S.F.G.M, les patients ne doivent être identifiés que par un code d'identification, jamais par leur nom ou leur numéro d'hospitalisé. L'investigateur doit conserver séparément une liste confidentielle des inclusions réalisées qui apparie les codes utilisés pour l'essai avec les noms et adresses des sujets/patients. Les documents non destinés à la S.F.G.M doivent être conservés par l'investigateur en toute confidentialité.

XVIb. Amendements au protocole

Toute modification d'un protocole approuvé doit être acceptée par écrit à la fois par la S.F.G.M et par l'investigateur. Les amendements consistant en des changements substantiels pouvant affecter la sécurité des sujets/patients doivent être soumis à l'avis du C.C.P.P.R.B. Cette procédure doit être appliquée AVANT la mise en oeuvre de la ou des modification(s).

XVIc. Cahier d'observation

L'investigateur a la responsabilité de s'assurer de l'exhaustivité et de l'exactitude des cahiers d'observation remplis. Il doit exister un cahier d'observation pour chacun des sujets/patients entrés dans l'essai. Le cahier d'observation doit être rempli de façon **lisible**, à l'aide d'un stylo bille de couleur noire. Les valeurs et/ou les données erronées ne doivent pas être masquées (l'utilisation de correcteur liquide n'est pas autorisée). L'investigateur doit, à la place, barrer l'erreur d'un seul trait, ajouter la valeur ou la donnée correcte dessous, dessus, ou à-côté, et parapher et dater la correction. Le cahier d'observation sera fourni aux investigateurs au fur et à mesure des inclusions.

XVIId. Archivage

L'investigateur a la responsabilité du stockage adéquat des dossiers de l'essai clinique. Tous les documents relatifs à l'essai clinique doivent être archivés pendant une période d'au moins 15 ans, dans un endroit sûr et permettant la conservation de la confidentialité.

La S.F.G.M doit archiver le protocole, les documents, les avis/approbations ainsi que tous les documents essentiels relatifs à l'essai, y compris les certificats d'audit ou d'inspection.

Les documents doivent être archivés dans un endroit sûr et considérés comme documents confidentiels.

XVII - EVENEMENTS INDESIRABLES

XVIIa Recueil de tous les événements indésirables dans le cahier d'observation

Tout signe ou symptôme présenté ou rapporté par le participant, quels que soient sa nature, sa sévérité, sa gravité et le rôle supposé (causalité) du produit ou de la procédure expérimentale, doit être noté dans le cahier d'observation à la page prévue « fiche de recueil des Effets

secondaires indésirables ». L'investigateur précisera la date d'apparition, la durée, l'évolution, les mesures prises et la date de disparition ou de stabilisation.

L'investigateur évaluera l'événement en termes de sévérité, de causalité, de gravité. Dans la mesure du possible, il établira un diagnostic médical et le mentionnera dans le cahier d'observation.

XVIIb Conduite à tenir en cas d'événement indésirable grave

En cas d'événement indésirable grave, l'investigateur et le promoteur assument les responsabilités décrites ci-dessous.

A. Responsabilités de l'investigateur

Aux fins de ce protocole technique, les événements indésirables définis comme graves sont les suivants :

- . le décès du participant,
- . la mise en jeu du pronostic vital,
- . la nécessité d'une hospitalisation ou d'une prolongation d'hospitalisation existante,
- . l'apparition d'une invalidité ou d'une incapacité permanente ou significative,
- . la mise en évidence d'une anomalie congénitale ou d'une malformation à la naissance,
- . un surdosage accidentel ou volontaire,

un événement médical important (tout fait médical défavorable n'entraînant pas la mise en jeu immédiate du pronostic vital, la mort ou une hospitalisation, mais nécessitant un traitement intensif en urgence). (Par exemple : traitement intensif réalisé aux urgences ou à domicile pour un bronchospasme allergique, une dyscrasie sanguine ou des convulsions n'entraînant pas une hospitalisation).

En cas de survenue d'un événement indésirable grave, l'investigateur doit sous 48 heures:

- . prévenir immédiatement l'une des personnes mentionnées dans la Fiche de pharmacovigilance ou fiche événement grave (Pr. J. REIFFERS, Dr C. FABERES ou Dr T. COUSIN, Service des maladies du Sang, Hôpital du HAUT-LEVEQUE, tél : 05.56.55.50.18).

- . puis compléter la partie du cahier d'observation concernant les événements indésirables et la "Fiche de pharmacovigilance - informations initiales" (voir Annexe 4) qui sera envoyée dans les 72 heures au service concerné ci-dessus, dûment complétée (fax : 05.56.55.65.14).

. fournir au moniteur l'ensemble des données permettant de documenter l'événement et notamment les copies de compte(s) rendu(s) d'hospitalisation, d'examen(s) complémentaire(s) ou de consultation(s) ultérieure(s),

. adresser au service, après stabilisation clinique, la "Fiche de pharmacovigilance - informations complémentaires" dûment complétée (voir Annexe 4).

Conserver les copies des fiches de pharmacovigilance transmises au promoteur, pendant 15 ans .

Lorsqu'un événement indésirable grave survient dans les 28 jours calendaires après la dernière visite du participant à l'étude, l'investigateur doit le notifier selon la procédure décrite ci-dessus.

B. Responsabilités du promoteur

Indépendamment des obligations réglementaires de l'investigateur, le promoteur doit rapporter immédiatement aux Autorités compétentes et à tous les investigateurs impliqués, tout effet indésirable grave et tout fait nouveau relatif à la sécurité du produit, conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques.

XVIII Calendrier de l'étude

- Date de début de l'étude : Mai 1997

- Durée de période de recrutement : 18 mois

- Durée de l'étude : 36 mois.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 ALLAN NC, RICHARD SM, SHEPHERD PCA** On behalf of the UK Medical Research Council's Working parties for therapeutic trials in adult leukemia. UK Medical Research Council randomised, multicentre trial of interferon- α 1 for chronic myeloid leukaemia : improved survival irrespective of cytogenetic response.
Lancet 1995, 345 : 1392-1397
- 2 BACCARANI M**
Chronic myelogenous leukemia : biology and therapy.
In : Leukemia, et R.P Gale, G. Grosveld, E. Canaani et JM Goldman.
Leukemia, 1993 : 7 : 653-8
- 3 BARNETT MJ, EAVES CJ, PHILIPS GL et al**
Successful autografting in chronic myeloid leukemia after maintenance of marrow in culture.
Bone Marrow Transplant 1989, 4 : 345-51
- 4 BUCKNER CD, STEWART P, CLIFT RA et al**
Treatment of blastic transformation of chronic granulocytic leukemia by chemotherapy total body irradiation and infusion of cryopreserved autologous marrow.
Exp. Hematol. 1978, 6 : 96-109
- 5 CARELLA A, CHIMIRRI F, PODESTA et al**
High-dose chemo-radiotherapy followed by autologous Philadelphia chromosome-negative blood progenitor cell transplantation in patients with chronic myelogenous leukemia
Bone Marrow Transplant 1996, 17 : 201-205
- 6 DEGLIANTONI G, MANGONI L, RIZZOLI V**
In vitro restoration of polyclonal hematopoiesis in chronic myelogenous leukemia after in vitro treatment with 4-hydroperoxy-cyclophosphamide
Blood 1985, 65 : 753-7
- 7 GOLDMAN JM, JOHNSON SA, ISLAM A, CATOVSKY D, GALTON D.A.G**
Haematological reconstitution after autografting for chronic granulocytic leukaemia in transformation : the influence of previous splenectomy
Br. J. Haematol. 1980 ; 45 : 223-31
- 8 GOLDMAN JM, TH'NG KH, PARK DS, SPIERS ASD, LOWENTHAL RM, RUUTU T**
Collection, cryopreservation and subsequent viability of haemopoietic in transformation.
Br. J. Haematol 1978; 40 : 185-95

9 GOLDMAN JM

Bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia
Hematology Oncology 1987, 5 : 265-279

10 GUILHOT F, CHASTANG C, GUERCI A et al

Interferon alpha2b (IFN) and cytarabine (Ara-C) increase survival and cytogenetic response in chronic myeloid leukemia (CML). Results of a randomized trial.
Blood 1996, 88, 141a (abs 551)

11 HAINES ME, GOLDMAN JM, WORSLEY AM et al

Chemotherapy and autografting for patients with chronic granulocytic leukaemia in transformation : probable prolongation of life for some patients.
Br. J. Haematol. 1984 ; 58 : 711-22

12 HEHLMANN R, HEIMPEL H, HASFORD J et al

The German CML Study Group : randomized comparison of interferon-a with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia.
Blood 1994, 12 : 4064-4077

13 HOYLE C, GRAY R, GOLDMAN J

Autografting for patients with CML in chronic phase : an update.
Br. J. Haematol. 1994, 86 : 76-81

14 Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia.

Interferon alfa-2a as compared with conventional chemotherapy for the treatment of chronic myeloid leukemia.
N. Engl. J. Med 1994, 330 : 820-825

15 KANTARJIAN HM, SMITH TL, O'BRIEN S et al

Prolonged survival in chronic myelogenous leukemia following cytogenetic response to alpha interferon therapy.
Ann Intern Med 1995, 122 : 254-261

16 KORBLING M, BURKE P, BRAINE H et al

Successful engraftment of blood-derived normal hemopoietic stem cells in chronic myelogenous leukemia.
Exp. Hematol. 1981; 9 : 684-90

17 LEMMONIER MP, GORIN NC, LAPORTE JP

Autologous marrow transplantation for patients with chronic myelogenous leukemia in accelerated or blastic phase : report of 14 cases.
Exp. Hematol. 1984; 14 : 654-8

18 Mc GLAVE PB, DE FABRITIIS P, DEISSEROTH J et al

Autologous transplants for chronic myelogenous leukemia : results from eight transplant groups.

Lancet 1994, 343 : 1486-1488

19 REIFFERS J, GORIN NC, MICHALLET M, MARANINCHI D, HERVE P

Autografting for chronic granulocytic leukemia in transformation.

J. Nat. Cancer Inst. 1986; 76 : 1307-11

20 REIFFERS J, TROUETTE R, MARIT G et al

Autologous blood stem cell transplantation for chronic granulocytic leukaemia in transformation : a report of 47 cases.

Br J Haematol. 1991; 77 : 339-45

21 REIFFERS J, GOLDMAN J, MELONI G et al

Autologous stem cell transplantation in chronic myelogenous leukemia : a retrospective analysis of the EBMT registry.

Bone Marrow Transplant 1994, 14 : 407-410

22 SIMONSSON B, OBERG G, BJOEMAN M et al

Intensive treatment in order to minimize the Ph-positive clone in chronic myelogenous leukemia.

Leuk Lymphoma 1992, 7 : 55-7

ANNEXES

ANNEXE 1 - DEFINITIONS

REPONSE HEMATOLOGIQUE (Critères de Houston) : Normalisation du taux de globules blancs à moins de 10 000/mm³ et formule sanguine normale, sans cellules immatures (blastes, promyélocytes, myélocytes ou métamyélocytes); normalisation du taux de plaquettes à moins de 450 000/mm³ ; disparition de tous les signes cliniques et en particulier de la splénomégalie palpable.

REPONSE CYTOGENETIQUE (20 mitoses analysées) (Critères de Houston)

Absence : persistance du Chromosome Philadelphie dans toutes les mitoses analysées

Minime : pourcentage de mitoses Ph positives compris entre 35 et 100%

Partielle : pourcentage de mitoses Ph positives de moins de 35%

Complète : élimination totale des mitoses avec chromosome Philadelphie

Majeure : ou complète ou partielle (taux de mitoses Ph négatives 1 65%)

PHASE ACCELEREE (Critères de l'IBMTR)

- 1 > 10% de blastes dans la moelle ou le sang
- 2 > 20% de blastes + promyélocytes dans la moelle ou le sang
- 3 1 20% de basophiles + éosinophiles dans le sang
- 4 Anémie ou thrombopénie
- 5 Hyperplaquettose persistante
- 6 Survenue de nouvelles anomalies cytogénétiques
- 7 Augmentation du volume de la rate
- 8 Développement de myélofibrose ou chlorome

CRISE BLASTIQUE (Critères de l'IBMTR)

Plus de 30% de blastes + promyélocytes dans le sang ou la moelle

PROGRESSION : Pas de réponse à l'Interféron, identifiée par une augmentation progressive du taux de globules blancs ou une réponse initiale suivie par une réévolution de la leucocytose au-delà de 40 000/mm³, non contrôlée par la poursuite de l'Interféron.

Besoin d'ajouter un autre médicament à l'Interféron pour contrôler la leucocytose ou d'augmenter la dose d'Interféron au delà de 5 millions d'unités/jour.

ANNEXE 2 - RECOMMANDATIONS (NON OBLIGATOIRES)

CYTAPHERESSES DANS LES L.M.C

Les cellules souches sont collectées au moyen d'un séparateur de cellules : par exemple Haemonetics V50 : programme lymphos ou CS 3000 : programme cellules souches ou Cobe Spectra : programme leucocytes.

Par exemple, sur la Cobe Spectra, le plus fréquemment utilisée, le débit de prélèvement varie en fonction du malade (50 à 60 ml par minute par un adulte), le temps de prélèvement est 180 minutes, le volume sanguin moyen traité est de 10 litres.

L'anneau leucocytes à phase simple sert à la collecte de cellules mononucléaires (CMN). Le sang complet anticoagulé pénètre dans la pièce d'arrivée par le tube d'arrivée. Lorsqu'il s'écoule dans l'anneau, il est séparé en trois couches : les hématies sont à l'extérieur, la couche épaisse contenant les leucocytes choisis est au centre, et le plasma riche en plaquettes est à l'intérieur. L'interface hématies/plasma est maintenue dans une position constante par équilibrage des chutes de pression en équilibrage des chutes de pression en conjonction avec la densité et la viscosité des globules rouges et du plasma s'écoulant par le tube à hématies et le tube de commande. Les globules blancs sont extraits de l'anneau par l'intermédiaire du tube de collecte de leucocytes alors que le plasma riche en plaquettes ressort par le tube à plasma.

Les débits de collecte compris entre 1 et 1,5 ml/mm assurent une collecte de CMN avec un volume de produit peu élevé.

CONGELATION ET STOCKAGE DES CELLULES SOUCHES SANGUINES

Solution cryoprotectrice : solution de DMSO à 20% + Albumine 4%

Produit final : DMSO à 10%

Centrifugation du concentré cellulaire 10 minutes à 1000 trs/mn

Décantation du surnageant, centrifugation du PRP et recueil du plasma dans une poche de transfert.

Solution cryoprotectrice, plasma autologue et concentré cellulaire sont laissés une heure (au moins) à 4°C. Transférer le concentré cellulaire à la seringue dans une poche Gambro DF 700. Rincer la poche initiale avec du plasma autologue et régler le volume du concentré cellulaire à 130cc, avec du plasma.

LMC 97

Sur plaque froide, ajouter à la seringue et lentement 130cc de solution cryoprotectrice à 20%, en agitant doucement le concentré.

Répartir ce concentré dans deux poches, prélever 10cc pour contrôles.

Congélation sur Nicoool plus, préalablement stabilisé à 6°C avec une poche témoin contenant l'albumine 4% + 60cc de solution cryoprotectrice à 20% + 0.5 ml Azoture de Sodium. (Programme : 2°C par minute jusqu'à - 40°C puis 5°C par minute jusqu'à - 140°C).

ANNEXE 3 - EFFETS SECONDAIRES EXTRA HEMATOLOGIQUES (Talpaz et al, Blood 1987)

TOXICITE : Les effets secondaires sont classés comme mineurs, modérés, sévères, ou mettant en jeu le pronostic vital, selon une échelle de 1 à 4. La dose d'Interféron est réduite de 50% chez les patients avec une toxicité de grade 2. Si la toxicité persiste ou est de grade 3 ou plus haut, l'Interféron doit être arrêté de façon temporaire, jusqu'à ce que les effets secondaires reviennent au grade 1 ou en dessous. La toxicité neurologique de grade 4 nécessite l'arrêt définitif de l'Interféron.

TABLEAU : CRITERES DE TOXICITE

TOXICITE	1	2	3	4
Fièvre, frissons, syndrome pseudo-grippal, douleurs musculaires et osseuses	Empêchant, sans nécessité d'intervention thérapeutique	Requiert des antipyrétiques ou des agents anti inflammatoires	Requiert des narcotiques et/ou une hospitalisation	Mise en jeu du pronostic vital
Fatigue, performance status (Zubrod scale)	1	2	3	4
Perte de poids (% poids du corps)	0-5	6-10	11-15	> 15
Fonction rénale : (creatinine en mg/100 ml)		up to 2.5	> 2.5	
Fonction hépatique Bilirubine (mg/100ml) Transaminases (mU/mL)		up to 2.5 300 - 600	> 2.5 > 600	
Neurologique	N'interfère pas avec les activités quotidiennes et ne réclame pas d'intervention médicale	Diminution modérée des activités, nécessité d'une intervention médicale	Diminution sévère des activités, nécessite l'interruption du traitement et une intervention médicale.	Coma, convulsions, confusion, syndrome parkinsonien, dépression sévère

UN EVENEMENT INDESIRABLE CRITIQUE EST DEFINI PAR SOIT :

- A/ L'ARRET DU MEDICAMENT ETUDIE EN RAISON D'UNE REACTION CLINIQUE OU PARACLINIQUE DE CARACTERE PATHOLOGIQUE.
- B/ OU L'UN AU MOINS DES 4 EVENEMENTS INDESIRABLES SEVERES SUIVANTS :
1. LA NECESSITE D'UNE HOSPITALISATION OU PROLONGATION D'HOSPITALISATION, A TITRE THERAPEUTIQUE OU DIAGNOSTIQUE,
 2. L'APPARITION D'UNE INCAPACITE, D'UN HANDICAP, D'UNE AFFECTION MALIGNE OU LA MANIFESTATION D'UNE ANOMALIE CONGENITALE DANS LA DESCENDANCE D'UNE FEMME TRAITEE AVANT OU PENDANT SA GROSSESSE
 3. LA MISE EN JEU IMMEDIATE DU PRONOSTIC VITAL
 4. LE DECES DU PARTICIPANT

DANS LE CAS D'UN EVENEMENT INDESIRABLE CRITIQUE, L' INVESTIGATEUR DOIT :

CONTACTER LE PLUS RAPIDEMENT POSSIBLE :

LE PROFESSEUR J. REIFFERS AU 05.56.55.65.11

OU LES MONITEURS RESPONSABLES LE DR C. FABERES OU DR T. COUSIN AU 05.56.55.50.18.

VEUILLEZ ADRESSER CE FORMULAIRE COMPLETE DANS LES 48 HEURES PAR FAX AUX RESPONSABLES DESIGNES DANS LE PROTOCOLE ET CI-DESSUS AU 05.56.55.65.14.

Annexe 5

Déclaration d'Helsinki

Recommandations destinées à guider les médecins dans les recherches biomédicales

Adoptée par la 18^e Assemblée Médicale Mondiale (Helsinki 1964)

amendée par la 29^e Assemblée Médicale Mondiale (Tokyo 1975)

et par la 35^e Assemblée Médicale Mondiale (Venise 1983)

et par la 41^e Assemblée Médicale Mondiale (Hong Kong 1989)

INTRODUCTION

La mission du médecin est de veiller à la santé de l'homme. Il (elle) exerce cette mission dans la plénitude de son savoir et de sa conscience.

Le Serment de Genève oblige le médecin dans les termes suivants : "La santé de mon patient sera mon premier souci" et le Code International d'Ethique Médicale stipule que le médecin devra agir uniquement dans l'intérêt de son patient lorsqu'il procure des soins qui peuvent avoir pour conséquence un affaiblissement de sa condition physique ou mentale.

L'objet de la recherche biomédicale sur des sujets humains doit être l'amélioration des méthodes diagnostiques, thérapeutiques et prophylactiques, et la compréhension de l'étiologie et de la pathogénèse.

Dans la pratique médicale courante, toute méthode diagnostique, thérapeutique ou prophylactique comporte des risques : ceci s'applique spécialement à la recherche biomédicale.

Le progrès de la médecine est fondé sur la recherche qui, en définitive, doit s'appuyer sur l'expérimentation portant sur l'homme.

Il convient, dans le domaine de la recherche biomédicale, d'établir une distinction fondamentale entre d'une part, une recherche à but essentiellement diagnostique ou

thérapeutique à l'égard du patient, et d'autre part, une recherche dont l'objet essentiel est purement scientifique et sans finalité diagnostique ou thérapeutique directe à l'égard du patient.

Des précautions spéciales doivent être prises dans la conduite de recherches pouvant porter atteinte à l'environnement. Le bien-être des animaux employés au cours des recherches doit être protégé.

Comme il s'est avéré indispensable pour le progrès de la science et pour le bien de l'humanité souffrante d'appliquer les résultats des expériences de laboratoires à l'homme, l'Association Médicale Mondiale a rédigé les recommandations qui suivent en vue de servir de guide à tout médecin procédant à des recherches biomédicales. Ces recommandations devront être revues périodiquement dans l'avenir. Il est souligné que ces règles ont été rédigées seulement pour éclairer la conscience des médecins du monde entier. Ceux-ci ne sont pas exemptés de leur responsabilité pénale, civile et déontologique à l'égard des lois et règles internes de leur propre pays.

I PRINCIPES DE BASE

1. La recherche biomédicale portant sur des êtres humains doit être conforme aux principes scientifiques généralement reconnus et doit être basée sur une expérimentation réalisée en laboratoire et sur l'animal, exécutée de manière adéquate ainsi que sur une connaissance approfondie de la littérature scientifique.
2. Le projet et l'exécution de chaque phase de l'expérimentation portant sur l'être humain doivent être clairement définis dans un protocole expérimental qui doit être soumis à un comité indépendant de l'investigateur et du moniteur, nommé tout spécialement pour examen, commentaires et conseils, à condition que ce comité indépendant soit en accord avec les lois et réglementations du pays dans lequel la recherche expérimentale est réalisée.
3. L'expérience sur l'être humain doit être menée par des personnes scientifiques qualifiées et sous la surveillance d'un clinicien compétent. La responsabilité à l'égard du sujet de l'expérimentation doit toujours incomber à une personne médicalement qualifiée et ne peut jamais incomber au sujet lui-même s'il a donné son consentement.
4. L'expérience ne peut être tentée légitimement que si l'importance du but visé est en rapport avec le risque encouru par le sujet.
5. Avant d'entreprendre une expérience, il faut évaluer soigneusement les risques et les avantages prévisibles pour le sujet ou pour d'autres. Les intérêts du sujet doivent toujours passer avant ceux de la science ou de la société.
6. Le droit du sujet à sauvegarder son intégrité et sa vie privée doit toujours être respecté. Toutes précautions doivent être prises pour réduire les répercussions de l'étude sur l'intégrité physique et mentale du sujet, ou sur sa personnalité.
7. Un médecin ne doit entreprendre un projet de recherche que s'il estime être en mesure d'en prévoir les risques potentiels. Un médecin doit arrêter l'expérience si les risques se révèlent l'emporter sur les bénéfices escomptés.
8. Lors de la publication des résultats de la recherche, le médecin doit veiller à ce qu'il ne soit pas porté atteinte à l'exactitude des résultats. Des rapports sur une expérimentation non conforme aux principes énoncés dans cette déclaration ne devront pas être publiés.

9. Lors de toute recherche sur l'homme, le sujet éventuel sera informé de manière adéquate des objectifs, méthodes, bénéfices escomptés, ainsi que des risques potentiels de l'étude et des désagréments qui pourraient en résulter pour lui. Il (elle) devra être informé(e) qu'il (elle) a le privilège de ne pas participer à l'expérience et qu'il (elle) est libre de revenir sur son consentement à tout moment. Le médecin devra obtenir le consentement libre et éclairé du sujet, de préférence par écrit.
10. Lorsqu'il sollicite le consentement éclairé du sujet au projet de recherche, le médecin devra prendre des précautions particulières si le sujet se trouve vis-à-vis de lui dans une situation de dépendance ou doit donner son consentement sous la contrainte. Dans ce cas, il serait préférable que le consentement soit sollicité par un médecin non engagé dans l'expérience en cause et qui soit complètement étranger à la relation médecin-sujet.
11. En cas d'incapacité légale et notamment s'il s'agit d'un mineur, le consentement devra être sollicité auprès du représentant légal, compte tenu des législations nationales. Au cas où une incapacité physique ou mentale rend impossible l'obtention d'un consentement éclairé, l'autorisation des proches parents responsables remplace, sous la même réserve, celle du sujet.
Lorsque l'enfant mineur est capable de donner son consentement, celui-ci devra être obtenu en plus du consentement de ses responsables légaux.
12. Le protocole de recherche devra toujours contenir une déclaration sur les considérations éthiques impliquées dans cette recherche et devra indiquer que les principes énoncés dans la présente déclaration sont respectés.

II RECHERCHE MEDICALE ASSOCIEE AVEC DES SOINS MEDICAUX (Recherche Clinique)

1. Lors du traitement d'un malade, le médecin doit être libre de recourir à une nouvelle méthode diagnostique ou thérapeutique, s'il (elle) juge que celle-ci offre un espoir de sauver la vie, rétablir la santé ou soulager les souffrances du malade.
2. Le médecin devra peser les avantages, les risques et inconvénients potentiels d'une nouvelle méthode par rapport aux meilleures méthodes diagnostiques et thérapeutiques en usage.
3. Lors de toute étude clinique - avec ou sans groupe témoin - le malade devra bénéficier des meilleurs moyens diagnostiques et thérapeutiques disponibles.
4. Le refus du patient de participer à une étude ne devra en aucun cas porter atteinte aux relations existant entre le médecin et ce patient.
5. Si le médecin estime qu'il est essentiel de ne pas demander le consentement éclairé du sujet, les raisons spécifiques de cette proposition devront être contenues dans le protocole de l'expérimentation envisagée transmis préalablement au comité indépendant, selon la procédure prévue au I-2 ci-dessus.
6. Le médecin ne peut associer la recherche biomédicale avec des soins médicaux en vue de l'acquisition de connaissances médicales nouvelles que dans la mesure où cette recherche biomédicale est justifiée par une utilité diagnostique ou thérapeutique potentielle pour le patient.

III RECHERCHE BIOMEDICALE NON THERAPEUTIQUE IMPLIQUANT DES SUJETS HUMAINS (Recherche Biomédicale non Clinique)

1. Dans l'application d'expériences purement scientifiques entreprises sur l'homme, le devoir du médecin est de rester le protecteur de la vie et de la santé du sujet de l'expérience.

2. Les sujets doivent être des volontaires en bonne santé ou des malades atteints d'une affection étrangère à l'étude.
3. L'expérimentateur ou l'équipe de recherche doivent arrêter l'expérience si, à leur avis, sa poursuite peut être dangereuse pour le sujet.
4. Dans la recherche médicale, les intérêts de la science et ceux de la société ne doivent jamais prévaloir sur le bien-être du sujet.

Annexe 6

LETTRE D'INFORMATION

Madame,
Monsieur,

Vous présentez une maladie du sang pour laquelle les possibilités de traitement sont multiples :

Le traitement médical est habituellement un traitement par voie sous cutanée appelé INTERFERON (IFN). Des études récentes démontrent que l'efficacité de l'IFN est améliorée par la prescription simultanée d'un autre traitement par voie sous-cutanée, la Cytosine arabinoside ou Ara-C.

La greffe de moelle (ou maintenant appelée greffe de cellules souches hématopoïétiques) est une autre possibilité de traitement. En dehors de la greffe allogénique qui est réservée à certains patients d'un âge inférieur ou égal à 45 ans, ayant dans leur fratrie un donneur HLA identique (en l'absence de pathologie pouvant entraîner un risque potentiel), la greffe autologue est un traitement très intéressant qui fait l'objet de cette étude et est détaillée ci-dessous . A l'heure actuelle, on ne sait pas si l'autogreffe suivie d'IFN et d'Ara-C peut améliorer le pronostic de votre maladie. L'autogreffe a donc besoin d'être évaluée, et ceci ne peut être fait qu'en comparant IFN + Ara-C et l'AUTOGREFFE suivie d'IFN + Ara-C.

Dès le diagnostic de votre maladie, il vous sera donc proposé de rentrer dans un essai clinique testant ces deux modalités de traitement (l'une sans greffe autologue et l'autre avec une greffe autologue). L'évaluation sera faite 15 mois après le diagnostic sur un examen, appelé caryotype, fait à partir d'une ponction de moelle. Cet examen permet d'évaluer la qualité de la réponse et de prédire l'efficacité future du traitement. Il est espéré dans cette étude que le taux de malades répondeurs au traitement à 15 mois (et donc à plus long terme, à cinq ans) soit supérieur de 20% avec l'autogreffe à celui qu'il serait sans greffe autologue.

Si vous devez recevoir l'association IFN + Ara-C, vous aurez des injections sous-cutanées quotidiennes d'IFN et par cures de 10 à 15 jours, d'Ara-C. Les doses de ces médicaments, assez fortes au début de votre maladie, pourront ensuite être diminuées en fonction de votre tolérance à ces médicaments et de vos chiffres de globules blancs et de plaquettes.

Pour la greffe autologue, les étapes sont les suivantes :

a) Tout d'abord, il y a un prélèvement de cellules souches sanguines de sang périphérique , dès le diagnostic. Ces cellules souches seront congelées et serviront de greffon.

b) L'autogreffe doit être réalisée moins de trois mois après le diagnostic. Sa préparation comporte un traitement qui comprend deux médicaments, un médicament oral le BUSULFAN et un médicament intraveineux le MELPHALAN. L'administration de ces deux médicaments est destinée à détruire les cellules anormales présentes dans la moelle et le sang. Ce traitement détruit aussi les cellules normales qui produisent globules rouges, globules

blancs et plaquettes. Pour éviter des complications consécutives à cette destruction des cellules normales (infections, hémorragies ou anémie), plusieurs thérapeutiques seront réalisées :

- Vingt quatre heures après l'administration du BUSULFAN et du MELPHALAN, il vous sera transfusé le greffon prélevé au moment du diagnostic et qui contient des cellules capables de fabriquer au bout de 15 jours environ globules rouges, globules blancs et plaquettes.

- Pendant la période située entre la réinjection du greffon et la reconstitution de votre sang (15 jours environ), vous serez hospitalisé(e) pour être surveillé(e) et que l'on puisse vous faire des transfusions de concentrés globulaires ou de concentrés plaquettaires si vos chiffres de globules rouges ou de plaquettes sont trop bas.

- Pendant cette même période, pour éviter les infections liées au manque de globules blancs, certaines mesures d'hygiène seront prises, et si vous avez de la fièvre, des antibiotiques vous seront administrés.

c) Dès que les taux de globules blancs et de plaquettes seront suffisants, respectivement supérieurs à 5000 et 50.000 par mm³, l'IFN sera repris, à doses bien moindres qu'au diagnostic, et dès que ces taux seront stabilisés, vous recevrez l'Ara-C.

Votre participation est bien entendu libre et volontaire, et si vous donnez votre accord, vous pouvez le reprendre à tout moment, sans que vous soyez pénalisé(e) dans la surveillance ou le traitement de votre maladie. Si vous acceptez de participer à l'étude, votre dossier restera confidentiel et ne pourra être consulté que sous la responsabilité des médecins s'occupant de votre traitement, par les Autorités de Santé et par les personnes dûment mandatées. Toutes les données recueillies au cours de l'étude seront enregistrées par un traitement informatisé soumis à la loi « Informatique et Liberté » qui garantit la confidentialité des données recueillies. Par ailleurs, une assurance a été contractée et aucun frais supplémentaire ne sera à votre charge.

Conformément à la Loi du 20 Décembre 1988 révisée, le protocole thérapeutique dans lequel vous pouvez être inclus a été soumis à un Comité d'Experts Scientifiques et il a reçu l'aval du Comité Consultatif pour la Protection des Personnes soumises à une Recherche Biomédicale (CCPPRB) de Bordeaux A, le 14 Mai 1997 N° 97/18 .

CONSENTEMENT ECLAIRE

"UNE ETUDE PROSPECTIVE RANDOMISEE COMPARANT AUTOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES ET TRAITEMENT CONVENTIONNEL CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE AU DIAGNOSTIC."

Je soussigné(e). (nom, prénom, adresse).....

atteste avoir été informé(e) des modalités de l'étude concernant les traitements que je dois recevoir pour la maladie du sang et les possibilités thérapeutiques dans ce domaine.

Le but et la méthodologie de ce projet de recherche, ainsi que les risques et bénéfices potentiels m'ont été complètement et clairement expliqués et je les ai parfaitement compris.

Ma participation est libre et je pourrais, à tout moment si je le désire, arrêter cette participation sans encourir aucune responsabilité. J'en informerai alors mon médecin, le Docteur.....et/le Professeur REIFFERS, investigateur principal de l'étude, qui me proposeront un autre traitement.

Mon identité ne sera jamais dévoilée et les données me concernant resteront strictement confidentielles. J'autorise leur consultation par les personnes collaborant à l'étude et mandatées par le médecin investigateur principal ainsi que par les représentants des Autorités de Santé. J'accepte, compte-tenu des nécessités de la recherche, que les données enregistrées soient l'objet d'un traitement informatisé par la Société Française de Greffe de Moelle et pour son compte. J'ai bien noté que la mise en œuvre de mes droits d'accès et de rectification relative aux informations me concernant devra s'effectuer auprès de mon médecin ou de l'investigateur principal, comme il est prévu par la loi « Informatique et Liberté »(article 40).

J'accepte volontairement de participer à ce projet de recherche et je comprends qu'en signant cette notice de consentement éclairé, je démontre cet accord. J'ai bien reçu une copie de cette notice de consentement éclairé.

A.....

Le

Signature du/de la patient(e)

Signature du médecin.

Conformément à la loi (article L 209-6 du Code de la Santé Publique) le consentement devra être signé par les parents dans le cas de patients mineurs.

Ce protocole d'étude a été examiné par le Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale, conformément à la loi du 20 décembre 1988.

Initiales Patient

Nom

Prénom

FICHE D'ENREGISTREMENT ET DE RANDOMISATION**Identification:**Sexe : homme femmePoids : kg Taille : . mDate de naissance: . . (j/m/a)Date du diagnostic : . . (j/m/a)**DONNEES DU DIAGNOSTIC****Valeurs Hématologiques (Sang périphérique)**

Hémoglobine (g/dl)	<input type="text"/>	Hématocrite (%)	<input type="text"/>	Plaquettes (10 ⁹ /l)	<input type="text"/>
Leucocytes (10 ⁹ /l)	<input type="text"/>	% Neutrophiles	<input type="text"/>		
% Lymphocytes	<input type="text"/>	% Monocytes	<input type="text"/>		
% Eosinophiles	<input type="text"/>	% Basophiles	<input type="text"/>		
% Blastés	<input type="text"/>	% Myélémie	<input type="text"/>		
% Promyélocytes :	<input type="text"/>	% Myélocytes	<input type="text"/>		
% Métamyélocytes	<input type="text"/>	% Erythroblastés	<input type="text"/>		

Ph Chromosome : Positif : , Négatif : , Inconnu % mitoses Ph positives : Nbre de mitoses analysées: Analyse moléculaire : Positive : , Négative : , Non faite Type du transcrit : b₂a₂ : , b₃a₂ : , les deux **Moëlle osseuse (diagnostic)**% Blastés % Promyélocytes Biopsie ostéomédullaire (si faite) : fibrose Positif : , Négatif : Taille de la rate (en cm sous le rebord costal) : cm

Protocole SFGM- LMC 97 -Autogreffe vs IFN +Ara-C

N° Centre :

Initiales Patient

FICHE DE RANDOMISATION (si bilan différent de celui du diagnostic)

Date : | | | | . | | | | . | | | | (j/m/a)

Valeurs Hématologiques (Sang périphérique)

Hémoglobine (g/dl)	.	Hématocrite (%)		Plaquettes (10 ⁹ /l)	
Leucocytes (10 ⁹ /l)	.	% Neutrophiles			
% Lymphocytes		% Monocytes			
% Eosinophiles		% Basophiles			
% Blastes		% Myélémie			
% Promyélocytes :		% Myélocytes			
% Métamyélocytes		% Erythroblastes			

Commentaires :

.....

.....

Veillez faxer ces deux pages au : 05.56.55.65.14

Date de la randomisation : | | | | . | | | | . | | | | (j/m/a)

AUTOGREFFE :  TRAITEMENT CONVENTIONNEL : 

N° du patient : | | | | | |

indice de sokal : ____

nb : les espaces grisés ci-dessus seront complétés par le centre de randomisation.

Professeur D. BORDESSOULE

Docteur P. TULURE

(CHRU - DUPUYTREN- Limoges)

Professeur P.Y. LE PRISE

Docteur C. DAURIAC

(CHRU de Pont-Chaillou - Rennes)

Professeur C. BERTHOU

(CHU Auguste Morvan - Brest)