

Protocole AUTOLLC (SFGM-TC, Groupe Français d'étude sur la LLC)

Protocole randomisé phase III comparant l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques à un traitement conventionnel dans la leucémie lymphoïde chronique de stade B et C chez les patients de 18 à 65 ans

Etat des inclusions au 22 janvier 2007

Cher confrère,

1- Dominique Parfait quitte le DBIM dès la fin du mois pour une évolution de carrière, malheureusement en dehors de l'assistance publique.

Nous tenons à la remercier vivement du travail exceptionnel qu'elle a assuré aussi bien auprès des investigateurs lors de ses déplacements que pour la gestion quotidienne du protocole.

Vous comprenez bien qu'elle va beaucoup nous manquer et que nous aurons du mal à la remplacer, notamment en raison de sa connaissance parfaite de notre étude.

En attendant de trouver un(e) autre ARC, je vous demanderai d'être très rigoureux et de rester à jour dans le suivi du protocole et le remplissage des cahiers d'observation. Le monitoring ne pourra reprendre qu'à l'embauche d'un nouvel ARC.

C'est bien entendu toujours le DBIM qui gère notre étude mais sans qu'il y ait pour l'instant une personne dédiée.

2- Comme cela vous avait été indiqué dans le précédent courrier, le rapport du **comité d'expert** sur l'analyse intermédiaire recommandait la **poursuite de l'étude jusqu'à l'obtention de l'effectif prévu par le protocole**. Cet effectif serait atteint aujourd'hui, si tous les patients en « non réponse complète » avaient été randomisés depuis le début de l'étude comme prévu par le protocole (27 violations protocolaires).

Si on ajoute aux patients non répondeurs déjà randomisés, les patients non répondeurs en attente de randomisation (estimation), il manque encore aujourd'hui 25 patients pour la partie d'étude des « non répondeurs », soit la nécessité d'inclure encore 45 patients.

Donc randomisons bien tous les patients en « non réponse complète » et poursuivons les inclusions !

L'Amendement n°10 repoussant la fin des inclusions au 31 décembre 2007 a été fait.

3- La présentation de Karim Maloum à l'ASH 2006 (publication en cours) et la publication de C. Moreno (groupe de Montserrat, Blood juin 2006) concluent à l'équivalence des résultats de l'étude de la maladie résiduelle sur le sang ou la moelle, quel que soit le moment du prélèvement dans le déroulement de la maladie.

Ceci nous conduit à vous proposer **d'arrêter de faire un myélogramme aux patients** dont la maladie résiduelle est indétectable dans le sang **lors de l'évaluation de fin de traitement**.

Cependant, cette évaluation de la MRD doit se poursuivre dans le sang jusqu'à l'obtention de **2 résultats négatifs consécutifs**:

- o 2 mois après l'autogreffe et tous les 3 mois jusqu'à un an après l'autogreffe pour les patients randomisés dans les « bras autogreffe ».
- o 2 mois après la fin du traitement protocolaire dans le bras Fluda-Endoxan
- o 2 mois après la randomisation dans le bras surveillance

Le prélèvement pour étude de la MRD ne doit, bien sûr, être pratiqué que s'il existe une rémission complète clinique et hématologique (cf définition dans le protocole).

4- Modalités du prélèvement sanguin pour étude de la MRD :

Indispensable pour tout patient en Rémission Clinique et Hématologique

⇒ **Veillez auparavant prendre rendez-vous auprès de la technicienne (Sylvie Baudet) au 01 42 16 02 24 et téléphoner au DBIM 01 42 49 97 42 qui vous enverra une enveloppe chronopost.**

Deux mois après la fin du traitement protocolaire, un **prélèvement de 50 ml de sang (tubes héparine-lithium à insérer dans le petit boîtier noir de protection)** doit être envoyé pour congélation au niveau du laboratoire centralisé du Pr Merle-Béral (Pitié Salpêtrière).

Si la rémission phénotypique est confirmée par le laboratoire de Mme Merle-Béral, prévoir une consultation **dans les 3 mois** qui suivent, pour prélèvement d'un **nouvel échantillon sanguin** à adresser au laboratoire du Pr Merle-Béral.

Si le patient a été autogreffé, la **congélation** de sang est à **renouveler tous les 3 mois jusqu'à un an après la greffe**, tant que le résultat fourni par le laboratoire de Mme Merle-Béral reste pathologique. Lors du rendu des résultats, la procédure à suivre vous sera indiquée.

En cas de rechute de la maladie, un nouveau prélèvement est inutile.

5- **Pour toute nouvelle inclusion :**

- La congélation de cellules et de sérum dans le laboratoire de référence (5 tubes héparine-lithium + 1 tube sec)
- Le caryotype et le FISH (5 tubes héparine-lithium)
- L'expression de la cycline D1

sont **obligatoires**. Lors de chaque inclusion, vous recevrez des enveloppes Chronopost pré-adressées pour les laboratoires concernés. Il vous suffit de placer les tubes de prélèvement dans la petite boîte noire.

6- **N'oubliez pas de déclarer les évènements indésirables graves.**

Rappel : tout document doit être faxé au DBIM numéro unique du fax : 01 42 49 97 45
Téléphone 01 42 49 97 42

N'oubliez pas de faxer notamment

- **pour toute inclusion** : la fiche d'inclusion
- **pour toute randomisation** : la fiche de randomisation (disponible en fin de CRF n° 1)
- **tout évènement indésirable grave dans les 48 heures** (la fiche prévue à cet effet est disponible en page 72 du protocole)

Nous vous remercions encore pour votre participation et restons à votre disposition pour tout renseignement concernant ce protocole (Dr Sutton au **01 34 23 24 05** ou **01 34 23 22 15** ; e-mail : laurent.sutton@ch-argenteuil.fr).

Cordialement.

Professeur Sylvie Chevret
DBIM
Hôpital St Louis
Paris

Dr Laurent Sutton
Investigateur principal
Service d'hématologie
CH d'Argenteuil
01 34 23 22 15

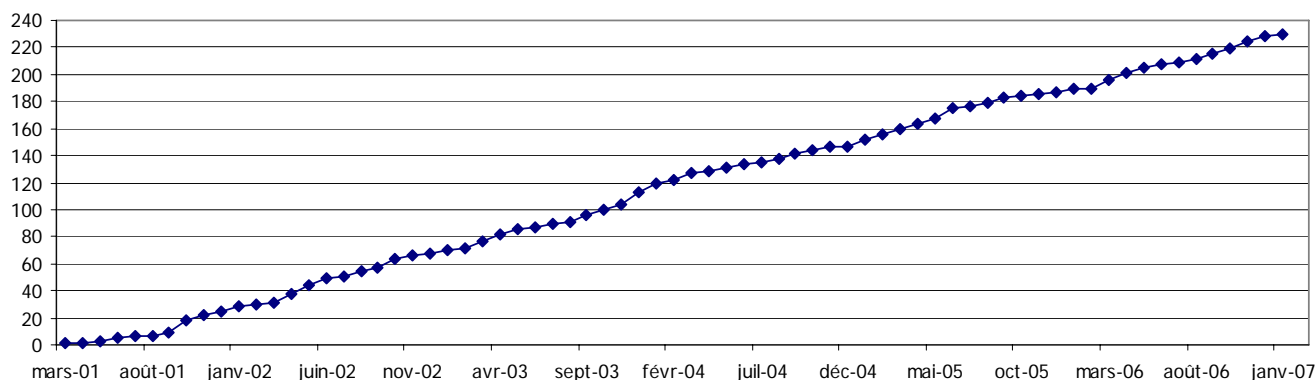
Professeur Michel Leporrier
Service d'Hématologie
CHU de Caen

INFORMATIONS GENERALES :

INCLUSIONS

Le nombre total de patients inclus à ce jour dans le protocole est de **229**.

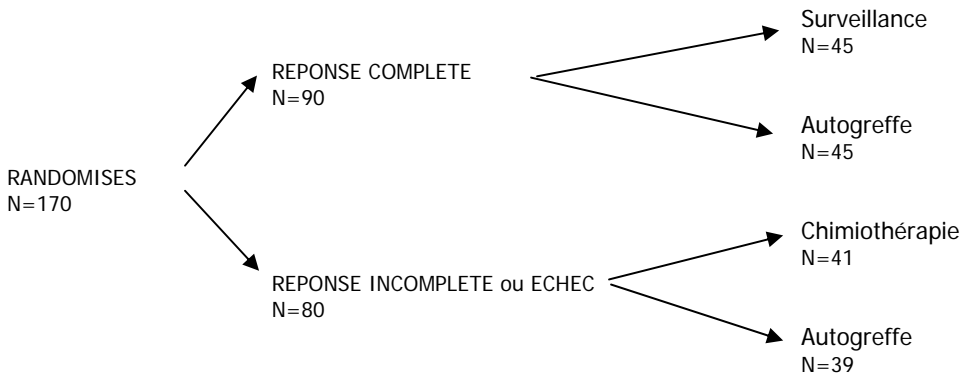
Le nombre d'inclusions cumulées est schématisé ci-dessous.



A ce jour, **37** centres sont actifs sur 57 centres ouverts.

RANDOMISATIONS

Le nombre total de patients déjà randomisés dans le protocole est de **170**.



EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES DECLARES :

Avant randomisation	Après randomisation
<p>• Décès</p> <p>-12901: d'un carcinome bronchique (inclus à tort)</p> <p>-14201: suite à une aspergillose pulmonaire compliquant une période d'aplasie (après 3 CHOP + 3 Fluda)</p> <p>-14501: suite à un AVC hémorragique (après 3 CHOP)</p> <p>-11601: en progression et aplasie fébrile après 2 CHOP, 2 FLU, et 3 DHAP</p> <p>-11904: en progression puis transformation en Richter après 1 CHOP</p> <p>-20402: à J4 du 1er CHOP, embolie sur thrombose de veine cave inférieure</p> <p>-20501: en coma suite à une chute accidentelle (après 3 CHOP + 1 Fluda)</p> <p>-22701: suite à un syndrome d'activation macrophagique (après 1 CHOP)</p> <p>-22904: suite à aplasie fébrile avec septicémie à pneumocoque (après 3 CHOP + 3 Fluda)</p> <p>-25101: suspicion d'autolyse (investigateur ayant appris fortuitement le décès du patient) (après 1 CHOP)</p> <p>• Toxicité hématologique</p> <p>-10501: anémie hémolytique après 3 CHOP, interruption du traitement protocolaire</p> <p>-10502: thrombopénie périphérique à l'allopurinol (après 3 CHOP + 2 Fluda)</p> <p>-11702: hospitalisation pour fièvre après FLU</p> <p>-12908: anémie hémolytique après 1^{ère} FLU, interruption du traitement protocolaire</p> <p>-13002: hospitalisation pour neutropénie fébrile après 1^{er} CHOP</p> <p>-13103: anémie hémolytique après 1^{ère} FLU, interruption du traitement protocolaire</p> <p>-14702: hospitalisation pour thrombopénie profonde et hémoculture positive à E. coli après 1^{er} DHAP</p> <p>-24101: anémie hémolytique auto immune avant traitement (inclus à tort)</p> <p>• Autres</p> <p>-11903: hospitalisation pour sinusite aspergillaire et à stenotrophomonas après 3 CHOP</p> <p>-12908: hospitalisation pour infection urinaire avec aplasie fébrile après CHOP</p> <p>-12910: hospitalisation pour hyperthermie et pneumopathie lobaire supérieure gauche après 1^{er} CHOP</p> <p>-13502: hospitalisation pour malaise avec perte de connaissance après arrêt prednisona au décours 2^{ème} CHOP</p> <p>-13705: hospitalisation pour septicémie au 3^{ème} CHOP</p> <p>-13707: hospitalisation pour pneumopathie hypoxémiante après 3^{ème} CHOP</p> <p>-13710: hospitalisation pour hyperthermie sans aplasie, avec nausées, sensibilité abdominale et arrêt du transit après 3 Fluda per os</p> <p>-14701: cystite hémorragique liée à l' EDX (3^{ème} CHOP)</p> <p>-15102: hospitalisation pour AVC ischémique (après 1 CHOP)</p> <p>-15602: transformation en syndrome de Richter après 1 CHOP</p> <p>-20501: hospitalisation pour neutropénie fébrile (après 3 CHOP + 1 Fluda)</p> <p>-22904: hospitalisation pour aplasie fébrile (après 1 CHOP)</p> <p>-22904: hospitalisation pour pneumopathie avec pancytopenie après 3^{ème} FLU</p> <p>-23001: extravasation d'adriamycine et vincristine après 2^{ème} CHOP, évolution favorable</p> <p>-24301: hospitalisation pour septicémie (après 3 CHOP + 3 Fluda)</p> <p>-24301: hospitalisation pour syndrome fébrile (après 3 CHOP + 3 Fluda)</p>	<p>• Décès</p> <p>-10301: arrêt cardio-respiratoire suite pneumopathie (randomisé chimio, à 27 mois post randomisation)</p> <p>-11201: transformation (après rechute) en Richter localisation méningée, insuffisance médullaire, coma (randomisé surveillance à 30 mois post randomisation)</p> <p>-11701: transformation en lymphome T cutané de haut grade (à 24 mois post autogreffe)</p> <p>-12101: suite à une pneumopathie hypoxémiante (après 1 DHAP et 3 FLU-EDX)</p> <p>-12201: suicide (à 2 mois post autogreffe)</p> <p>-12909 : suite à une aplasie compliquée d'un choc septique et cardiogénique (cardiopathie dilatée d'étiologie indéterminée évoluant vers une défaillance multiviscérale) (à 5 mois post autogreffe)</p> <p>-13104: suite à une défaillance multi viscérale causée par E. coli multi résistant après 1 DHAP + allogreffe</p> <p>-13708: suite à une aplasie fébrile et un choc septique (après 1er DHAP)</p> <p>-14303: suite à une poussée d'une insuffisance respiratoire et cardiaque (après 3 CHOP + 3 Fluda)</p> <p>-14701: suite à une encéphalite herpétique sur choc septique d'étiologie pulmonaire (après rechute et traitement par chloraminophène et cortancyl) (à 21 mois post autogreffe)</p> <p>-20502: suite à échappement thérapeutique (après 2 DHAP et 2 FLU-EDX) et pancytopenie profonde</p> <p>-22201: en progress° (à 24 mois post autogreffe)</p> <p>-22905: probable infection pulmonaire (à 2 mois post autogreffe)</p> <p>-24501: en progress° après 1 DHAP + 3 FLU-EDX</p> <p>• Toxicité hématologique</p> <p>-10302: prolongation d'hospitalisation pour aplasie persistante à J40 de l'autogreffe</p> <p>-20502: hospitalisation pour neutropénie et thrombopénie fébrile après 1er DHAP</p> <p>-11103: hospitalisation pour thrombopénie grade 4 après 1er DHAP</p> <p>-11702: septicémie E. coli aplasie post EDX de mobilisation</p> <p>-12107: prolongation d'hospitalisation pour neutropénie fébrile et thrombopénie (grade 3) après DHAP</p> <p>-13102: hospitalisation pour aplasie fébrile après 2 FLU-EDX</p> <p>-13906: hospitalisation pour AHA1 après DHAP, interruption du traitement protocolaire</p> <p>-15604: hospitalisation pour neutropénie fébrile après DHAP</p> <p>-22906 : hospitalisation pour aplasie fébrile post 2ème DHAP</p> <p>-22906 : pancytopenie prolongée après 1er FLU EDX entraînant l'arrêt du ttt protocolaire</p> <p>-23602: anémie hémolytique après 1er Fluda Endoxan, interruption du traitement protocolaire</p> <p>-25601: anémie hémolytique après 1er DHAP, interruption du traitement protocolaire</p> <p>• Autres</p> <p>-12104 : hospitalisation pour syndrome fébrile sans point d'appel 3 semaines post autogreffe</p> <p>-12107 : prolongation d'hospitalisation pour syndrome extra pyramidal après DHAP</p> <p>-12201: hospitalisation pour syndrome fébrile (à 30 mois post randomisation)</p> <p>-12909 : hospitalisation pour infection bronchique et pancytopenie</p> <p>-12911 : hospitalisation pour malaise vagal et infection urinaire après 1er DHAP</p> <p>-12911: hospitalisation pour malaise vagal, infection urinaire</p> <p>-13102: diabète induit par la dexaméthasone (2ème DHAP)</p> <p>-13104: hospitalisation pour pneumopathie après 1er DHAP</p> <p>-13203: réactivation hépatite B après 1er DHAP</p> <p>-13706: hospitalisation pour réactivation d'une hépatite B, 6 mois après l'autogreffe (sérologie pré greffe : Ag Hbs -, Ac Hbc +, Ac Hbs +)</p> <p>-14701: hospitalisation pour syndrome fébrile (à 20 mois post autogreffe)</p> <p>-15107: récurrence de sinusite maxillaire (à 2 mois post autogreffe)</p> <p>-20502: hospitalisation pour infection virale après 2ème DHAP</p> <p>-22903: resection chirurgicale d'un mélanome sus scapulaire (randomisé chimio à 22 mois post randomisation)</p> <p>-22907: hospitalisation pour altération de l'état général suite à un syndrome dépressif isolé post autogreffe</p> <p>-24301: insuffisance rénale grade II dû au cisplatyl (après 1 DHAP)</p>