

Etude observationnelle prospective multicentrique du devenir des patients porteurs de leucémie aigue myéloblastique (LAM) et de syndrome myélodysplasique (SMD) qui ont reçu un traitement chélateur du fer (Exjade) après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)

Investigateur Principal : Pr Mauricette Michallet

**Service d'Hématologie – Centre Hospitalier Lyon Sud
PIERRE-BENITE**

Tél. : 04 78 86 22 20 / Fax : 04 72 66 64 40

E mail : mauricette.michallet@chu-lyon.fr

Version 3 du 30/10/2017

Table des matières

Page

Résumé du protocole	3
1. Introduction	6
2. Objectifs de l'étude	7
2.1 Objectif principal	7
2.2 Objectifs secondaires	8
3. Nature de l'étude	8
4. Modalités de l'étude	8
4.1 Sélection des sujets.....	8
4.1.1. Critères d'inclusion.....	8
4.1.2. Critères de non inclusion.....	9
4.2. Schéma de l'étude	9
4.2.1. Déroulement et durée de l'étude	9
4.2.2. Données recueillies	9
5. Suivi de l'étude et assurance de qualité	10
5.1. Mise en place et suivi.....	10
5.2. Assurance de qualité.....	11
5.3. Pharmacovigilance.....	11
6. Analyse statistique	12
6.1. Détermination de la taille de l'échantillon	12
6.2. Plan d'analyse.....	13
7. Calendrier de l'étude	14
8. Aspects réglementaires	14
8.1. Déclarations au Comité Consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé et à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL)	14
8.2. Document destiné au patient	15
9. Rapport final et publication des résultats	15
Références	16
ANNEXE 1 données recueillies	18
ANNEXE 2 Evenements indésirables	30
ANNEXE 3 information patient	32

Résumé du protocole

Nature de l'étude :

Etude Observationnelle, prospective, multicentrique réalisée en France.

Titre :

Etude observationnelle prospective multicentrique du devenir des patients porteurs de leucémie aigue myéloblastique (LAM) et de syndrome myélodysplasique (SMD) qui ont reçu un traitement chélateur du fer (Exjade) après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)

Médicament de l'étude :

Exjade 7 mg/kg par jour (comprimés pelliculés) ou 10 mg/Kg/Jour (comprimés dispersibles).

Objectif principal :

L'objectif principal de cette étude observationnelle est l'évaluation de l'impact de la chélation du fer sur l'incidence cumulative de rechute après allogreffe de CSH chez les patients atteints de LAM et de SMD. Cet impact sera mesuré à 2 ans (survie sans rechute à 2 ans)

Objectifs secondaires :

- Probabilité de survie sans rechute après allogreffe à 2 ans des patients chélatés (étude prospective) comparée à la probabilité de survie sans rechute à 2 ans d'une population rétrospective appariée allogreffée ne recevant pas de chélation.
- Probabilité de survie globale à 2 ans des patients chélatés (étude prospective) comparée à la probabilité de survie globale à 2 ans d'une population rétrospective appariée ne recevant pas de chélation.
- Incidence cumulative de la GVHD aigue à 3 mois
- Incidence cumulative de la GVHD chronique à 1 et 2 ans
- Le taux de mortalité liée à la greffe à 1 et 2 ans
- Le taux d'infection durant la période d'observation
- La toxicité hématologique et non hématologique pendant l'administration d'Exjade
- Nombre de centres : 15
- Nombre de patients : 150 patients

Objectifs de l'étude

	Objectifs	Critères d'évaluation
Primaire	Evaluation de l'impact de la chélation du fer sur l'incidence de la rechute	Taux de survie sans rechute à 2 ans
Secondaires	Evaluation de la survie sans rechute en comparaison à la cohorte historique sans chélation	Taux de survie sans rechute à 2 ans dans la population avec chélation et la population historique sans chélation
	Survie globale	Taux de survie globale à 2 ans dans la population avec chélation et la population historique sans chélation
	Survie sans évènement	Taux de survie sans évènement à 2 ans dans la population avec chélation et la population historique sans chélation
	Incidence cumulée de la GVHD aigüe et chronique	Incidence cumulée de la GVHD aigüe à 3 mois après allogreffe Incidence cumulée de la GVHD chronique à 1 et 2 ans après allogreffe
	Mortalité liée à la greffe	Taux de mortalité liée à la greffe à 1 et 2 ans Incidence des infections pendant la période de suivi
	Incidence des infections	Collecte des évènements indésirables, pendant la période d'administration de l'exjade ainsi que les EI causant l'arrêt de traitement ou le décès
	Toxicités hématologiques et non-hématologiques pendant l'administration de l'exjade	

Critères d'inclusion des patients :

1. Patients adultes âgés de plus de 18 ans
2. Patients atteints d'une LAM ou d'un SMD en rémission complète recevant une allogreffe de CSH à partir d'un donneur apparenté ou non apparenté et après un conditionnement myéloablatif ou non myéloablatif.
3. Patients présentant une surcharge en fer définie par au moins une ferritinémie ≥ 1000 $\mu\text{g/L}$ au 6^{ème} mois après allogreffe de CSH
4. Créatinine inférieure à 1,5 x LSN
5. Clairance de la créatinine > 60 ml/mn
6. ALAT et ASAT < 2 x LSN
7. Bilirubine < 2 x LSN
8. Patients régulièrement suivis dans le centre
9. Patients ayant donné leur accord pour participer à cette étude
10. Eligibles à l'Exjade

Critères de non inclusion :

1. Hypersensibilité à l'Exjade
2. Association à un autre chélateur du fer
3. Patients avec une clairance de la créatinine < 60 ml/mn
4. ALAT > 250 UI
5. Protéinurie $> 1\text{g}/24\text{h}$
6. Hépatite aigue et chronique (Virus B et C)
7. VIH
8. QT corrigé prolongé
9. Antécédent de toxicité oculaire liée à un traitement chélateur du fer
10. Anomalie gastro intestinale d'absorption d'un médicament pris oralement
11. Grossesse et allaitement
12. Alcoolisme

Inclusion des patients et traitement par exjade

Cette étude sera réalisée dans les services d'hématologie assurant la prise en charge des patients atteints de maladies hématologiques, y compris LAM et MDS et qui reçoivent une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Les patients seront examinés avant l'allogreffe pour les différents paramètres de fer (analyse sérique de la ferritine, la transferrine, la saturation de la transferrine et le récepteur soluble de transferrine). Après la greffe, les patients avec une réponse hématologique complète à J90 post-allogreffe seront éligibles pour l'inclusion. Le patient ayant donné son consentement, commencera l'Exjade à **7 mg/kg/jour (comprimés pelliculés) ou 10 mg/Kg/Jour (comprimés dispersibles)**. si le taux de ferritine a atteint 1000 ng /ml à 6 mois après allogreffe, pour une durée minimum de trois mois et jusqu'à 6 mois. Les paramètres de fer seront évalués à 3, 6, 9, 12, 18 et 24 mois après le début du traitement par exjade. L'évaluation de la maladie sera effectuée selon les pratiques du centre.

Il est recommandé de faire une période de washout d'une semaine entre l'arrêt de la ciclosporine et le début du traitement par exjade.

Après la réalisation de l'étude, une analyse rétrospective sera conduite pour obtenir des patients comparables et appariés qui n'ont pas reçu de traitement chélateur de fer après allogreffe. Les variables d'appariement comprendront le type de maladie (LAM ou MDS), la classification des facteurs de risque pronostique (cytogénétique, biologie moléculaire, âge), type du donneur, sexe matching, le conditionnement de greffe. Une évaluation de pharmacovigilance sera effectuée pour recueillir, surveiller et signaler tous les événements indésirables qui pourraient survenir dans le bras d'observation.

Données recueillies :

Les données relatives au diagnostic, caractéristiques du patient ainsi que les modalités de greffe et du suivi après greffe seront saisies et extraites plus tard pour analyse à partir de la base Européenne de greffe PROMISE (Annexe 1)

Examens de suivi :

Test	Fréquence
Ferritinémie, Transferrine, saturation de transferrine, récepteur soluble de transferrine	Avant le traitement par Exjade, à 3, 6, 9, 12, 18 et 24 mois après traitement par Exjade
IRM hépatique (optionnel)	à l'inclusion et à la fin du traitement
Taux de la vitamine D, prise de vitamine D (Oui/Non)	Avant le traitement par Exjade, à 3, 6, 9, 12, 18 et 24 mois après traitement par Exjade
Etude de la mutation du gène HFE	Avant le traitement par Exjade

Données concernant l'historique transfusionnel du patient

- Taux d'hémoglobine avant la première transfusion
- Date de la première transfusion
- Nombre de concentrés érythrocytaires reçus depuis la première transfusion
- Fréquence moyenne actuelle des transfusions (nombre de concentrés érythrocytaires transfusés par mois durant les 6 derniers mois)
- Taux d'hémoglobine disponible au moment de l'inclusion

Les données de tolérance au traitement chélateur seront collectées à partir des bilans du tableau 1. Ces données seront saisies dans la base PROMISE en utilisant les formes MED-A /B/C

Tableau 1 : résumé des recommandations de suivi de la tolérance

Test	Fréquence
créatinine, clairance de la créatinine	Avant le traitement 1 fois par semaine pendant le premier mois puis 1 fois par mois pendant la durée de traitement.
Protéinurie	1 fois par mois pendant la durée de traitement.
ALAT, ASAT, γ GT, PAL	Avant traitement Puis toutes les 2 semaines pendant le premier mois Puis 1 fois par mois pendant la durée de traitement
Examen ophtalmique et ORL	Avant traitement Puis à la fin de la première année.

Calendrier des visites :

	Visite 1 Baseline	Visite 2 3 mois	Visite 3 6 mois	Visite 4 9 mois	Visite 5 12 mois	Visite 6 18 mois	Visite 7 24 mois
Critères d'inclusion/exclusion	X						
Notice d'information	X						
Antécédents médicaux	X						
Taux d'hémoglobine	X	X	X	X	X	X	X
Paramètres du Fer - Ferritinémie - Transferrine - Saturation de transferrine - Récepteur soluble de transferrine	X	X	X	X	X	X	X
Historique transfusionnel - Date de la 1ère transfusion - Nombre de concentrés érythrocytaires reçus - Fréquence moyenne actuelle des transfusions	X	X	X	X	X	X	X
Taux de Vitamine D Prise de vitamine D (Oui/Non)	X	X	X	X	X	X	X
Etude de la mutation du gène HFE	X						
Protéinurie ^(a)	X	X	X	X	X	X	X
créatinine, clairance de la créatinine ^(b)	X	X	X	X	X	X	X
ALAT, ASAT, γ GT, PAL ^(c)	X	X	X	X	X	X	X
IRM hépatique (optionnel)	X						X
Examen ophtalmique et ORL	X				X		X
Evènements indésirables		X	X	X	X	X	X

^(a) 1 fois par mois pendant la durée de traitement.

^(b) Avant le traitement, 1 fois par semaine pendant le 1er mois puis 1 fois par mois pendant la durée de traitement.

^(c) Avant traitement, toutes les 2 semaines pendant le 1er mois, puis 1 fois par mois pendant la durée de traitement

Calendrier prévisionnel :

- Recrutement des investigateurs : Janvier 2015
- 1ère visite du 1er patient: Mars 2015
- 1ère visite du dernier patient : Mars 2016
- Dernière visite du dernier patient : **Avril 2021**
- Durée du traitement par chélateur de fer: 3-6 mois

1. Introduction

1.1 Rationnel de l'Etude

La surcharge en fer, principalement liée à de multiples transfusions de globules rouges, est une complication relativement fréquente dans les allogreffes de cellules hématopoïétiques (allo-CSH) [1, 2]. Certaines données de la littérature ont montré que les taux élevés sériques de ferritine avant la greffe, indicateurs de la surcharge en fer de l'organisme, sont significativement associées (1) à une diminution de la survie globale après greffe [3-7] (2) une incidence plus élevée de complications après allogreffe comme la maladie du greffon chronique à localisation hépatique [8, 9], les infections [10, 11], et une pneumopathie interstitielle idiopathique [12]. Bien que les recommandations de suivi à long terme après l'allogreffe précisent l'intérêt du suivi de la surcharge ferrique pendant au moins 1 an [2], pour le moment, il n'existe pas de critères d'harmonisation de prise en charge de la surcharge en fer chez les receveurs d'allogreffe de CSH (initiation et modalités du traitement). Il existe un certain nombre d'arguments montrant que l'accumulation excessive de fer provoque des lésions tissulaires et une défaillance de certains organes, principalement en raison de la production de radicaux libres causant des stress oxydatifs avec dysfonctionnement secondaires des organes. Les chélateurs de fer ont été largement utilisés et permettent une normalisation du taux de la ferritine avec parallèlement une diminution des complications liées à la surcharge ferrique. En dehors de ses effets toxiques sur les tissus sans doute liés à la génération de radicaux libres, le fer joue un rôle fondamental dans la survie cellulaire en affectant les voies impliquées dans la synthèse de l'ADN, dans la différenciation cellulaire et au niveau de l'apoptose, certaines études ont évalué l'activité antiproliférative des chélateurs du fer dans des tumeurs solides et au cours des leucémies aigües ainsi que leur impact sur la rechute de la maladie [13]. Il a été démontré que la chélation du fer induit la différenciation des cellules blastiques, en synergie avec la vitamine D ainsi que les cellules précurseurs de la moelle osseuse vers les monocytes et les macrophages et l'association avec des agents cytolytiques représente donc, de nouvelles modalités thérapeutiques dans la leucémie aigüe myéloblastique (LAM) [14]. Une étude in vivo rétrospective chez l'homme a confirmé cet effet, en montrant que l'effet bénéfique des chélateurs en fer était particulièrement visible chez les patients avec un taux de vitamine D supérieur à 50 ng/ml [15]. En plus des taux de fer intracellulaires au niveau des cellules blastiques, la saturation de la transferrine pourrait jouer un rôle important pour induire la prolifération et la survie des cellules blastiques. En effet il a été démontré sur des lignées leucémiques que la transferrine en plus de son rôle de transporteur induit un signal activant les voies de la Pi3kinase et des MAPkinases [16]. Dans les syndromes myélodysplasiques (SMD), des études rétrospectives ont suggéré que des chélateurs du fer peuvent augmenter la survie et diminuer le risque de transformation en LAM bien que le mécanisme moléculaire impliqué reste inconnu, et pourrait faire intervenir une réduction de la production de radicaux libres, des lésions de l'ADN et un effet sur les voies mTOR et NFkB [17, 18]. Récemment, nous avons évalué dans une étude rétrospective l'impact de taux de ferritine sérique sur le taux de mortalité et l'impact de la chélation sur l'incidence de rechute après allogreffe de CSH chez des patients adultes présentant une hémopathie [19]. Nous

avons inclus 158 patients atteints d'hémopathies, 100 hommes et 58 femmes avec un âge médian de 45 ans (18-67) qui ont bénéficié d'une allo-CSH entre 2002 et 2010. Les diagnostics avant allogreffe étaient : 83 leucémies myéloïdes aiguës, 10 leucémies myéloïdes chroniques, 11 syndromes myélodysplasiques, 7 syndromes myéloprolifératifs, 19 myélomes, 9 lymphomes non hodgkiniens, 6 maladies de Hodgkin, 5 aplasies médullaires et 3 hémoglobinopathies. Le taux de ferritine sérique médian était avant l'allogreffe de 1327 µg/L (26-14136), 31 (20%) patients avaient un taux de 26 à 500, 33 (21%) un taux de 500 à 2500, et 94 (59%) un taux supérieur à 2500. Il n'y avait pas de corrélation significative entre les différents taux de ferritine, le type et le statut de la maladie hématologique à la greffe. Après la greffe, 23 patients ont reçu un traitement chélateur du fer si le taux de ferritine était supérieur à 1000 µg/L (21 patients ont reçu Exjade et 2 Desferal). Le traitement chélateur était arrêté quand le taux de ferritine sérique était stabilisé à moins de 1000 µg/L. L'incidence cumulative de GVHD aiguë ≥ II à 3 mois était de 14% (de 11 à 16,5) avec 10,5% (8-13) pour le grade III et 7% (5-9) pour le grade IV; l'incidence cumulative de GVHD chronique limitée et extensive à 1 an était de 4% (2-6) et de 12,4% (9-16) respectivement. Après un suivi médian de 18 mois (1-106), la probabilité de survie à 5 ans était de 65% pour les patients avec un taux de ferritine inférieur à 500 µg/L, de 39% pour les taux entre 500 et 2500 µg/L et de 28% pour un taux supérieur à 2500 µg/L, [HR= 3,5 (1,5-8,1), p = 0,002]. Ceci correspond à une augmentation significative de la mortalité liée à la greffe (TRM, transplant related mortality) chez les patients avec un taux supérieur à 2500 [HR = 4,3 (1,02-18), p = 0,04]. D'autre part, l'analyse multivariée a montré que les patients recevant des chélateurs du fer ont une survie significativement meilleure par rapport aux patients non chélatés [survie globale à 5 ans : 59% pour les patients chélatés vs 34% pour les patients non-chélatés, HR = 0,34 (0,15-0,76), p = 0,008] ainsi qu'un taux de rechute significativement plus bas [incidence cumulative de rechute à 5 ans : 18% pour les patients chélatés vs 41% pour les patients non-chélatés, HR= 0,22 (0,07-0,73), p = 0,012] . Nous avons ainsi confirmé dans cette étude l'impact négatif de la surcharge en fer sur le devenir des patients allogreffés; et surtout démontré que les chélateurs de fer ont un impact significatif sur l'incidence de rechute après allogreffe. Ce résultat peut être expliqué par le mécanisme de déprivation en fer des cellules leucémiques, et le rôle des radicaux libres sur la quiescence des cellules souches leucémiques. Au vue de l'ensemble des résultats obtenus dans cette étude rétrospective, nous avons décidé d'évaluer au cours d'une étude observationnelle prospective, multicentrique, l'impact de la chélation du fer sur la rechute après allo-CSH chez des patients atteints de leucémies aiguës myéloïdes et de syndrome myélodysplasique. Dans un deuxième temps, nous allons comparer les résultats obtenus dans l'étude prospective à ceux observés dans une cohorte rétrospective historique de patients appariés, n'ayant pas reçu de chélation. Compte tenu de notre expérience clinique et des résultats de la littérature, nous allons évaluer le chélateur Exjade. Bien que non démontré, la présence de mutations du gène HFE pourrait jouer un rôle indirect sur la leucémogénèse en favorisant la surcharge martiale. Il est donc important d'en évaluer le statut dans cette population de patients.

1.2 Le Déférasirox (Exjade)Le déférasirox (Exjade) est un chélateur très sélectif du fer, utilisé par voie orale. IL est un ligand trivalent, fixant le fer avec une affinité élevée (rapport de 2: 1). Deux molécules de déférasirox forment un complexe avec Fe³⁺. Le potentiel élevé d'exjade dans la mobilisation et l'excrétion du fer à partir des tissus ont été démontrés in vitro et in vivo. Le déférasirox est éliminé de l'organisme par glucuronisation hépatique et excrétion biliaire. Déférasirox a une faible affinité pour le zinc et le cuivre, ne diminuant pas pour autant les taux sériques de ces métaux. Le déférasirox a été approuvé pour le traitement de la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines (hémosidérose transfusionnelle) chez les adultes et les enfants (de plus de 2 ans), aux États-Unis en Novembre 2005 et dans plus de 100 pays, y compris en Europe, en

Suisse et au Japon. Le déférasirox a également été approuvé dans plus de 60 pays pour le traitement de la surcharge chronique en fer chez les patients atteints de thalassémie non-transfusion dépendant âgés de plus de 10 ans.

Desferasirox existe sous deux formes :

- comprimés pelliculés à la dose de 90 mg et 360 mg. Ces comprimés sont à prendre 1 fois par jour, tous les jours, au même moment de la journée avec de l'eau. Ils peuvent être pris à jeun ou avec un repas léger.

- comprimés dispersibles à la dose de 125 mg, 250 mg et 500 mg. Ces comprimés peuvent être dispersés dans l'eau, le jus d'orange ou le jus de pomme. Les études de biodisponibilité montrent que l'absorption est extrêmement variable lorsque deferasirox est pris pendant les repas. Par conséquent, il est recommandé que deferasirox soit pris à jeun, au moins 30 minutes avant l'ingestion de nourriture.

2. Objectifs de l'étude

2.1 Objectif principal

L'objectif principal de cette étude observationnelle est l'évaluation de l'impact de la chélation du fer sur l'incidence cumulative de rechute après allogreffe de CSH chez les patients atteints de LAM et de SMD. Cet impact sera mesuré à 2 ans (survie sans rechute à 2 ans)

2.2 Objectifs secondaires

- Probabilité de survie sans rechute après allogreffe à 2 ans des patients chélatés (étude prospective) comparée à la probabilité de survie sans rechute à 2 ans d'une population rétrospective appariée allogreffée ne recevant pas de chélation. Les variables de matching incluront le type de maladie (LAM ou MDS), les facteurs pronostiques (cytogénétiques, biologie moléculaire, âge), type/matching du donneur et le type de conditionnement.

- Probabilité de survie globale à 2 ans des patients chélatés (étude prospective) comparée à la probabilité de survie globale à 2 ans d'une population rétrospective appariée ne recevant pas de chélation.

- Incidence cumulative de la GVHD aigüe à 3 mois

- Incidence cumulative de la GVHD chronique à 1 et 2 ans

- Le taux de mortalité liée à la greffe à 1 et 2 ans

- Le taux d'infection durant la période d'observation

- La toxicité hématologique et non hématologique pendant l'administration d'Exjade

3. Nature de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, descriptive, prospective réalisée dans des services hospitaliers prenant en charge des patients atteints d'une leucémie aigüe (LAM) et d'un Syndrome Myélodysplasique (SMD) bénéficiant d'une allogreffe de CSH.

Cette étude ne modifie pas la relation médecin-patient, ni la prise en charge ou le suivi des patients. Les médecins restent libres de leurs prescriptions et des modalités de suivi.

4. Modalités de l'étude

4.1 Sélection des sujets

Il s'agit de patients atteints d'une leucémie aigüe (LAM) ou d'un Syndrome Myélodysplasique (SMD) et présentant une surcharge en Fer avec une ferritinémie ≥ 1000 $\mu\text{g/l}$, 6 mois après une allogreffe de CSH.

4.1.1 Critères d'inclusion des patients :

1. Patients adultes âgés de plus de 18 ans
2. Patients atteints d'une LAM ou d'un SMD en rémission complète recevant une greffe de CSH à partir d'un donneur apparenté ou non apparenté et après un conditionnement myéloablatif ou non myéloablatif.
3. Patients présentant une surcharge en fer définie par au moins une ferritinémie ≥ 1000 $\mu\text{g/L}$ au 6^{ème} mois après allogreffe de CSH
4. Créatinine inférieure à 1,5 x LSN
5. Clairance de la créatinine > 60 ml/mn
6. ALAT et ASAT < 2 x LSN
7. Bilirubine < 2 x LSN
8. Patient régulièrement suivi dans le centre
9. Patient ayant donné leur accord pour participer à cette étude
10. Eligible à l'Exjade

4.1.2 Critères de non inclusion :

1. Hypersensibilité à l'Exjade
2. Association à un autre chélateur du fer
3. Patients avec une clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/mn
4. ALAT > 250 UI
5. Protéinurie $> 1\text{g}/24\text{h}$
6. Hépatite aigüe et chronique (Virus B et C)
7. VIH
8. QT corrigé prolongé
9. Antécédent de toxicité oculaire liée à un traitement chélateur du fer
10. Anomalie gastro intestinale d'absorption d'un médicament pris oralement
11. Grossesse et allaitement
12. Alcoolisme

4.2 Schéma de l'étude

4.2.1 Déroulement et durée de l'étude

Cette étude sera réalisée dans les services d'hématologie assurant la prise en charge des patients atteints de maladies hématologiques, y compris LAM et MDS et qui reçoivent une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Les patients seront examinés avant l'allogreffe pour les différents paramètres de fer (analyse sérique de la ferritine, la transferrine, la saturation de la transferrine et le récepteur soluble de transferrine). Après la

greffe, les patients avec une réponse hématologique complète à J90 post-allogreffe seront éligibles pour l'inclusion. Le patient ayant donné son consentement, commencera l'Exjade à **7 mg/kg/jour (comprimés pelliculés) ou 10 mg/Kg/Jour (comprimés dispersibles)**. si le taux de ferritine a atteint 1000 ng /ml à 6 mois après allogreffe, pour une durée minimum de trois mois et jusqu'à 6 mois. Les paramètres de fer seront évalués à 3, 6, 9, 12, 18 et 24 mois après le début du traitement par exjade. L'évaluation de la maladie sera effectuée selon les pratiques du centre.

Il est recommandé de faire une période de washout d'une semaine entre l'arrêt de la ciclosporine et le début du traitement par exjade.

Après la réalisation de l'étude, une analyse rétrospective sera conduite pour obtenir des patients comparables et appariés qui n'ont pas reçu de traitement chélateur de fer après allogreffe. Les variables d'appariement comprendront le type de maladie (LAM ou MDS), la classification des facteurs de risque pronostique (cytogénétique, biologie moléculaire, âge), type du donneur, sexe matching, le conditionnement de greffe. Une évaluation de pharmacovigilance sera effectuée pour recueillir, surveiller et signaler tous les événements indésirables qui pourraient survenir dans le bras d'observation.

4.2.2 Données recueillies

Les données relatives au diagnostic, caractéristiques du patient ainsi que les modalités de greffe et du suivi après greffe seront saisies et extraites pour cette étude pour analyse à partir de la base Européenne de greffe PROMISE.

Examens de suivi :

Test	Fréquence
Ferritinémie, Transferrine, saturation de transferrine, récepteur soluble de transferrine	Avant le traitement par Exjade, à 3, 6, 9, 12, 18 et 24 mois après traitement par Exjade
IRM hépatique (optionnel)	à l'inclusion et à la fin du traitement
Taux de la vitamine D, prise de vitamine D (Oui/Non)	Avant le traitement par Exjade, à 3, 6, 9, 12, 18 et 24 mois après traitement par Exjade
Etude de la mutation du gène HFE	Avant le traitement par Exjade

Données concernant l'historique transfusionnel du patient

Taux d'hémoglobine avant la première transfusion

Date de la première transfusion

Nombre de concentrés érythrocytaires reçus depuis la première transfusion

Fréquence moyenne actuelle des transfusions (nombre de concentrés érythrocytaires transfusés par mois durant les 6 derniers mois)

Taux d'hémoglobine disponible au moment de l'inclusion

Les données de tolérance au traitement chélateur seront collectées à partir des bilans du tableau 1. Ces données seront saisies dans la base PROMISE en utilisant les formes MED-A /B/C

Tableau 1 : résumé des recommandations de suivi de la tolérance

Test	Fréquence
créatinine, clairance de la créatinine clearance	Avant le traitement 1 fois par semaine pendant le premier mois puis 1 fois par mois pendant la durée de traitement.
Protéinurie	1 fois par mois pendant la durée de traitement.
ALAT, ASAT, γ GT, PAL	Avant traitement Puis toutes les 2 semaines pendant le premier mois Puis 1 fois par mois pendant la durée de traitement
Examen ophtalmique et ORL	Avant traitement Puis à la fin de la première année.

5. Suivi de l'étude et assurance de qualité

5.1 Mise en place et suivi

La mise en place de l'étude sera réalisée par le responsable de l'étude par téléconférence. Les documents de l'étude seront envoyés par le centre coordinateur.

Le suivi sera réalisé par le centre coordinateur. La saisie des données sera effectuée par chaque centre investigateur sur la base PROMISE. Les données saisies par les centres participants seront extraites et envoyées au centre coordinateur pour vérification et veille sur l'état d'avancement de l'étude.

5.2 Assurance de qualité

Le suivi, le contrôle de qualité, l'envoi de demandes de corrections, et l'analyse des données seront assurés par le centre coordinateur. Des demandes d'information complémentaires seront effectuées (*par courrier ou par téléphone*) auprès des médecins participants ou de leurs attachés de recherche clinique pour les informations manquantes ou incohérentes sur la base du plan de validation des données.

5.3 Pharmacovigilance

EVENEMENT INDESIRABLE GRAVE

Définition d'un événement ou effet indésirable grave (Décret no 2006-477 du 26 avril 2006 modifiant le chapitre 1er du titre II du livre 1er de la première partie du code de la santé publique relatif aux recherches biomédicales) :

Tout événement ou effet indésirable qui entraîne le décès, met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque une incapacité ou un handicap importants ou durables, ou bien,

se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale, et s'agissant du médicament, quelle que soit la dose administrée.

De tout autre évènement ne répondant pas aux qualifications ci-dessus énumérées, mais pouvant être considéré comme « potentiellement grave » notamment certaines anomalies biologiques ou évènement médicalement pertinent selon le jugement de l'investigateur

Responsabilité de l'investigateur

L'investigateur:

- Notifie immédiatement au centre coordinateur tous les évènements indésirables graves et leur suivi.
- Etablit un lien de causalité entre l'évènement indésirable grave et le traitement par exjade associé.

L'investigateur :

- Remplit le formulaire de déclaration d'un évènement indésirable grave (cf annexe 2) et le faxe au **04 72 11 51 90**.

L'investigateur :

- Communique au centre coordinateur des informations complémentaires concernant les évènements indésirables graves.

L'investigateur :

- Suit l'évolution de l'évènement indésirable grave jusqu'à résolution ou jusqu'à la perte de vue du patient.

Caractère attendu ou inattendu de l'évènement indésirable grave :

Le document de référence pour le médicament expérimental est la brochure Investigateur de l'Exjade®, le RCP pour les autres produits.

Les effets indésirables doivent être considérés comme inattendus si l'information relative à la nature, la gravité, la sévérité, la fréquence ou l'évolution de l'effet est différente de l'information de référence du médicament expérimental ou du traitement associé.

Le Responsable de l'Etude a la responsabilité de s'assurer que tous les Evénements Indésirables sont collectés et déclarés aux autorités de santé conformément aux lois et règlements applicables dans chacun des pays où l'Etude sera conduite.

Le Responsable de l'Etude doit aussi transmettre à Novartis tous les effets indésirables (évènements indésirables suspects d'être en relation avec le produit à l'étude) non graves

- dans les quinze (15) jours calendaires qui suivent leur réception s'ils sont transmis sous forme d'observations individuelles
- à la fin du mois s'ils sont transmis par batch.

Les rapports initiaux et les rapports de suivi devront être envoyés directement au service de pharmacovigilance de Novartis du pays dans lequel l'effet indésirable s'est produit. Le Responsable de l'Etude devra assister Novartis pour le suivi de tous les effets indésirables afin qu'une information complète soit disponible pour assurer la sécurité des patients.

Le Responsable de l'Etude doit préparer et diffuser des déclarations immédiates pour les évènements indésirables graves suspects inattendus (« SUSAR ») de l'Etude en accord avec les lois et règlements applicables, ce qui inclut la préparation et la diffusion de Lettres aux Investigateurs ou de listings semestriels de SUSAR, si applicable. Le Responsable de l'Etude

doit fournir à Novartis une copie de toute Lettre aux Investigateurs qu'il aura générée dans les quinze (15) jours calendaires suivant la réception du premier signalement de l'EIG suspect inattendu ou de tout rapport de suivi.

Le Responsable de l'Etude doit préparer son propre « Development Safety Update Report » (DSUR) et le soumettre aux Autorités Réglementaires concernées. Une copie du DSUR devra aussi être fournie à Novartis dans un délai d'un (1) mois après cette soumission.

Le Responsable de l'Etude doit préparer et soumettre aux autorités de santé compétentes, en fonction des réglementations nationales et internationales, tous les autres rapports nécessaires pour l'Etude et devra fournir ces rapports à Novartis dans un délai d'un (1) mois après leur soumission.

6. Analyse statistique

6.1 Détermination de la taille de l'échantillon

Le calcul est fondé sur les éléments suivants :

L'objectif principal de cette étude observationnelle est l'évaluation de l'impact de la chélation du fer sur l'incidence cumulative de rechute après allogreffe de CSH chez les patients atteints de LAM et de SMD.

Le critère principal de l'étude est le taux de survie sans rechute à 2 ans : patients pour lesquels un traitement chélateur est initié le jour de l'inclusion.

Comme il s'agit d'une étude observationnelle et descriptive, le calcul du nombre de patients à inclure a été fait en se basant sur les données actuelles de la littérature pour la population étudiée avec un objectif d'avoir suffisamment de patients pour distinguer une différence cliniquement significative. Avec une puissance de 90%, et un risque de 5%, l'incidence cumulative de rechute à 2 ans après allogreffe de CSH attendue est de 50%, nous attendons chez les patients chélatés un taux de rechute de 30% et pour atteindre cet objectif le nombre de patients doit être de 134. On suppose que les données d'environ 10% des patients initialement inclus ne seront pas exploitables. Il est donc nécessaire d'inclure au total **150 patients** pour garantir 134 patients évaluable.

6.2 Plan d'analyse

Le plan d'analyse statistique est élaboré et validé par le centre de coordination. Des statistiques descriptives des caractéristiques des patients recrutés seront présentées.

Les variables quantitatives seront décrites en termes de moyenne, écart-type, médiane et valeurs extrêmes, les variables qualitatives en termes de fréquence absolue et pourcentage par modalité. Les intervalles de confiance à 95% seront présentés.

L'ensemble des patients inclus dans l'étude sera décrit.

La population de référence pour l'analyse sera :

Celle des patients traités par traitement chélateur inclus renseignés sur les items majeurs et satisfaisants les critères d'inclusion essentiels.

Celle de la cohorte historique appariée n'ayant pas reçu de traitement chélateur.

Les variables de matching de la cohorte appariée incluront le type de maladie (LAM ou MDS), les facteurs pronostiques (cytogénétiques, biologie moléculaire, âge), type/matching du donneur et le type de conditionnement.

Le critère principal de l'étude est le taux de survie sans rechute à 2 ans : patients pour lesquels un traitement chélateur est initié le jour de l'inclusion.

La survie sans rechute après allogreffe à 2 ans sera définie par la méthode de Kaplan-Meier (*Calcul d'un taux de survie à chaque survenue d'un épisode de l'événement étudié*). La survie sans rechute sera définie par le nombre de jours entre la date du diagnostic et la date du décès et ou de la rechute (ou censuré à la date de fin de suivi).

Afin de définir les facteurs associés à la survie sans rechute, la survie sans rechute sera analysée par le biais d'un modèle de COX si applicable. Les facteurs suivants seront intégrés dans le modèle :

Facteurs de risque de la maladie hématologique

Facteurs de la procédure de greffe

Traitement chélateur (Oui/Non)

Taux de ferritinémie, Transferrine, saturation de transferrine, récepteur soluble de transferrine

Evaluation de la probabilité de survie globale à 2 ans des patients chélatés (étude prospective) comparée à la probabilité de survie globale à 2 ans d'une population rétrospective appariée ne recevant pas de chélation :

La survie globale après allogreffe à 2 ans sera définie par la méthode de Kaplan-Meier (*Calcul d'un taux de survie à chaque survenue d'un épisode de l'événement étudié*). La survie globale sera définie par le nombre de jours entre la date du diagnostic et la date du décès (ou censuré à la date de fin de suivi).

Afin de définir les facteurs associés à la survie globale, la survie globale sera analysée par le biais d'un modèle de COX si applicable. Les facteurs suivants seront intégrés dans le modèle :

Facteurs de risque de la maladie hématologique

Facteurs de la procédure de greffe

Traitement chélateur (Oui/Non)

Taux de ferritinémie, Transferrine, saturation de transferrine, récepteur soluble de transferrine

En plus, des analyses supplémentaires seront faites pour :

- Evaluer l'incidence cumulative de la GVHD aigüe à 3 mois
- Evaluer l'incidence cumulative de la GVHD chronique à 1 et 2 ans
- Evaluer le taux de mortalité liée à la greffe à 1 et 2 ans
- Evaluer le taux d'infections durant la période d'observation
- Décrire les toxicités hématologique et non hématologique observées pendant l'administration d'Exjade. Le lien de causalité sera précisé et laissé à l'appréciation du médecin investigateur et discuté par le centre coordinateur.

7. Calendrier de l'étude :

- Recrutement des investigateurs : Janvier 2015
- 1ère visite du 1er patient: Avril 2015
- 1ère visite du dernier patient : Avril 2016
- Dernière visite du dernier patient: **Avril 2021**
- Durée du traitement par chélateur de fer: 3-6 mois

8. Aspects réglementaires

Cette étude observationnelle est hors champ d'application de la loi N° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique et aux recherches biomédicales, le projet n'a pas lieu de faire l'objet d'une soumission à un Comité de Protection des Personnes (CPP).

8.1 Déclarations au Comité Consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé et à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL)

Cette étude nécessitant un recueil de données à caractère personnel de santé, ayant pour finalité la recherche dans le domaine de la santé, relève du chapitre IX de la loi Informatique et Libertés du 6 janvier 1978 modifiée. Elle doit faire l'objet d'une demande d'avis auprès du Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé, et d'une demande d'autorisation auprès de la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL).

Le recours à des données indirectement nominatives (identification des patients à l'aide d'un numéro d'ordre d'entrée dans l'étude et d'initiales) est justifié par la nécessité de pouvoir effectuer des demandes d'informations complémentaires auprès des médecins participants après réception et saisie des questionnaires, afin de garantir la qualité des données, et de pouvoir effectuer un contrôle en cas de litige lors de l'informatisation des données.

En application de la loi "Informatique et Libertés" du 6 janvier 1978 modifiée, le patient sera informé de son droit d'accès, d'opposition et de rectification des données enregistrées à l'occasion de cette étude, ce droit pouvant s'exercer à tout moment auprès de son médecin.

Les informations nominatives relatives aux médecins participants seront déclarées et les médecins seront informés dans le cadre de leur convention financière, de leur droit d'accès, d'opposition et de rectification de ces informations.

8.2 Document destiné au patient

Conformément à la loi "Informatique et Liberté" du 6 janvier 1978 modifiée, le patient sera informé par écrit de la nature et de l'objectif de l'étude, ainsi que de son droit d'accès, d'opposition et de rectification des données enregistrées à l'occasion de cette étude (cf. Annexe 3 : Information du patient).

9. Rapport final et publication des résultats

Les résultats de cette étude feront l'objet d'un rapport final et d'une publication scientifique soumise à une revue avec comité de lecture. Les auteurs seront cités en fonction de leur implication dans la réalisation de l'article.

Références

- [1] Strasser SI, Kowdley KV, Sale GE, McDonald GB. Iron overload in bone marrow transplant recipients. *Bone marrow transplantation*. 1998;22:167-73.
- [2] Butt NM, Clark RE. Autografting as a risk factor for persisting iron overload in long-term survivors of acute myeloid leukaemia. *Bone marrow transplantation*. 2003;32:909-13.
- [3] Kataoka K, Nannya Y, Hangaishi A, Imai Y, Chiba S, Takahashi T, et al. Influence of pretransplantation serum ferritin on nonrelapse mortality after myeloablative and nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2009;15:195-204.
- [4] Altes A, Remacha AF, Sureda A, Martino R, Briones J, Canals C, et al. Iron overload might increase transplant-related mortality in haematopoietic stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2002;29:987-9.
- [5] Papanikolaou G, Pantopoulos K. Iron metabolism and toxicity. *Toxicology and applied pharmacology*. 2005;202:199-211.
- [6] Armand P, Kim HT, Cutler CS, Ho VT, Koreth J, Alyea EP, et al. Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood*. 2007;109:4586-8.
- [7] Kim YR, Kim JS, Cheong JW, Song JW, Min YH. Transfusion-associated iron overload as an adverse risk factor for transplantation outcome in patients undergoing reduced-intensity stem cell transplantation for myeloid malignancies. *Acta haematologica*. 2008;120:182-9.
- [8] Kamble RT, Selby GB, Mims M, Kharfan-Dabaja MA, Ozer H, George JN. Iron overload manifesting as apparent exacerbation of hepatic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2006;12:506-10.
- [9] Majhail NS, Lazarus HM, Burns LJ. Iron overload in hematopoietic cell transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2008;41:997-1003.
- [10] Maertens J, Demuyneck H, Verbeken EK, Zachee P, Verhoef GE, Vandenberghe P, et al. Mucormycosis in allogeneic bone marrow transplant recipients: report of five cases and review of the role of iron overload in the pathogenesis. *Bone marrow transplantation*. 1999;24:307-12.
- [11] Miceli MH, Dong L, Graziutti ML, Fassas A, Thertulien R, Van Rhee F, et al. Iron overload is a major risk factor for severe infection after autologous stem cell transplantation: a study of 367 myeloma patients. *Bone marrow transplantation*. 2006;37:857-64.
- [12] Evens AM, Mehta J, Gordon LI. Rust and corrosion in hematopoietic stem cell transplantation: the problem of iron and oxidative stress. *Bone marrow transplantation*. 2004;34:561-71.
- [13] Sivgin S, Eser B. The management of iron overload in allogeneic hematopoietic stem cell transplant (alloHSCT) recipients: where do we stand? *Annals of hematology*. 2013;92:577-86.
- [14] Callens C, Coulon S, Naudin J, Radford-Weiss I, Boissel N, Raffoux E, et al. Targeting iron homeostasis induces cellular differentiation and synergizes with differentiating agents in acute myeloid leukemia. *The Journal of experimental medicine*. 2010;207:731-50.
- [15] Paubelle E, Zylbersztejn F, Alkhaeir S, Suarez F, Callens C, Dussiot M, et al. Deferasirox and Vitamin D Improves Overall Survival in Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia after Demethylating Agents Failure. *PLoS ONE* 8(6): e65998. 2013
- [16] Dussiot M, Maciel TT, Fricot A, Chartier C, Negre O, Veiga J, et al. An activin receptor IIA ligand trap corrects ineffective erythropoiesis in β -thalassemia. *Nature Medicine* 2014 Apr;20(4):398-407
- [17] Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Boni M, Travaglio E, et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision

making. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23:7594-603.

[18] Rose C, Brechignac S, Vassilief D, Pascal L, Stamatoullas A, Guerci A, et al. Does iron chelation therapy improve survival in regularly transfused lower risk MDS patients? A multicenter study by the GFM (Groupe Francophone des Myelodysplasies). *Leukemia research*. 2010;34:864-70.

[19] Michallet M, Sobh M, Morisset S, Labussiere H, Detrait M, Ducastelle S, et al. Significant Impact Of Iron Chelation After Allogeneic Hematopoetic Stem Cell Transplantation On Disease Recurrence: Potential Anti-LeukemicActivity. *Blood*. 2013;122:180.

ANNEXE 1 (Items de la base PROMISE)

NUMERO DE CENTRE =

PATIENT **Nom (3 lettres) =**

Prénom (2 lettres) =

Sexe =

NUMERO DE PATIENT =

DATE DE NAISSANCE =

DIAGNOSTIC LEUCEMIE AIGUE MYELOBLASTIQUE

DIAGNOSTIC

- •LAM
- LA biphénotypique
- Autre préciser.....

Origine secondaire

- Non
- Oui, secondaire à une MDS
- Oui, secondaire à l'exposition à un agent thérapeutique ou radiation (traitement pour d'autres maladies)

FAB CLASSIFICATION POUR LAM OU LEUCEMIE BIPHENOTYPIQUE

- M0
- M1
- M2
- M3
- M4
- M5a
- M5b
- M6
- M7
- Autres , préciser :
- FAB inconnu

CLASSIFICATION IMMUNOLOGIQUE POUR LES LAM

- Inconnu
- Préciser : **CYTOGENETIQUE**

Analyse chromosomique

- Non fait ou échec
- Normal
- Anormal
- Inconnu

Nombre de métaphases avec anomalies :/Nombre de métaphases observées.....

Si anormal, indiquez les anomalies trouvées :

t (9 ;22)	▪ oui	▪ non
t (4 ;11)	▪ oui	▪ non
inv (16)	▪ oui	▪ non
t(15 ;17)	▪ oui	▪ non
t(8 ;21)	▪ oui	▪ non
abn 5	▪ oui	▪ non
abn 7	▪ oui	▪ non
abn 11q	▪ oui	▪ non
pseudodiploidie	▪ oui	▪ non
hypodiploidie	▪ oui	▪ non
hyperdiploidie	▪ oui	▪ non
complexe	▪ oui	▪ non

▪ Autres ou anomalies associées (préciser) :

ANALYSE MOLECULAIRE

Marqueur moléculaire

- Présent
 - BCR-ABL
 - PML-RAR
 - ETO
 - Flt3ITD
 - NPM1
 - Evi1
 - **p53**
- Autre : Préciser
- Non présent
- Non fait

GLOBULES BLANCS AU DIAGNOSTIC ($10^9/L$) : ▪ Non disponible

ORGANES ATTEINTS AU DIAGNOSTIC

Moelle osseuse	▪ oui	▪ non	▪ inconnu
SNC	▪ oui	▪ non	▪ inconnu
Testicules/Ovaires	▪ oui	▪ non	▪ inconnu
Chlorome	▪ oui	▪ non	▪ inconnu
Autres	▪ oui : préciser.....	▪ non	▪ inconnu

Nombre de lignes de traitement avant la greffe

DIAGNOSTIC MYELOYDYSPLASIE ET SYNDROME MYELOPROLIFERATIF

CLASSIFICATION

- **Myélodysplasie**
 - Anémie réfractaire
 - Anémie réfractaire sans sidéroblastes
 - Anémie réfractaire avec sidéroblastes
 - Anémie réfractaire avec excès de blastes
 - AREBt en transformation
 - Inclassifiable
- **Syndrome myélodysplasique et myéloprolifératif**
 - Leucémie Myélomonocytaire Chronique

ORIGINE SECONDAIRE

- Non
- Oui : cause
 - Chimiothérapie/radiothérapie • Immunosuppression • Maladie Hématologique
 - Maladie auto-immune • Cancer • Après transplantation de CSH
 - Inconnu
 - Autre : préciser

Maladie primaire

- LNH
- LAL
- PNH
- Maladie de Hodgkin
- Gammopathie monoclonale
- Inconnu
- Tumeur solide
- Anémie

- Inconnu

Date de diagnostic de la maladie primaire : /_/_/ /_/_/ /_/_/ /_/_/

DONNEES MOLECULAIRES ET CYTOGENETIQUES

(Inclue toute analyse avant traitement)

Analyse chromosomique

- Normal
 - Anormal
 - Non fait ou échec
 - Inconnu
- Nombre de métaphases avec anomalies :/Nombre de métaphases observées.....

Anomalies (indiquez le type d'anomalie et écrire les chromosomes impliqués)

- Translocation.....
- Délétion.....
- Inversion.....
- Isochromosome.....
- Multiple (≥ 3).....

Hypodiploïdie.....

- Hyperdiploïdie.....
- Monosomie (incluse perte des bras).....
- Trisomie.....
- Autres.....

VALEURS HEMATOLOGIQUES (au diagnostic)

Sang périphérique

Hb (g/dL).....Globules Blancs ($10^9/L$).....

Plaquettes ($10^9/L$).....%blastes

% monocytes

% neutrophiles

Moelle osseuse

%blastés.....

MOELLE OSSEUSE (au diagnostic de la MDS ou de la leucémie secondaire)

RESULTATS

Au diagnostic (cocher dans chaque colonne)

Myélogramme/Biopsie : Cellularité	Fibrose dans la biopsie
<ul style="list-style-type: none">▪ Acellulaire▪ Hypocellulaire▪ Normocellulaire▪ Hypercellulaire▪ Inconnu	<ul style="list-style-type: none">▪ Non▪ Légère▪ Modérée▪ Sévère▪ Non évaluable▪ Inconnu

IPSS

RIPSS

ANTECEDENTS MEDICAUX :

- Aucun

DIAGNOSTIC	Date de début	Date de fin

BILAN D'INCLUSION (BILAN PRE-GREFFE) :

Date de visite =

Poids =

Taille =

Date de signature du consentement receveur =

EXAMEN CLINIQUE :

Température =

Tension artérielle =

Indice de Karnofsky =

Score SORROR

Score EBMT

ORGANES	SIGNES ET SYMPTOMES

BILANS BIOLOGIQUES :

HEMOGRAMME :

Hémoglobine = g/dl
Hématocrite = %
Globules Blancs = $10^9/L$
Plaquettes = $10^9/L$
Formule Leucocytaire =
Neutrophiles %
Lymphocytes %
Monocytes %
Eosinophiles %
Basophiles %
Reticulocytes %
Blastes %

BILAN HEPATIQUE

ASAT :
ALAT :
PAL :
Gamma GT :
Bilirubine :

BILAN RENAL

Créatinine :
Clearance de la créatinine :

BILAN CARDIAQUE

Echographie :

Normale :

Anormale : préciser

FEV :

BILAN PULMONAIRE

Existence d'une pathologie pulmonaire avant la greffe : préciser

EFR

Normal

Anormal : préciser

GROUPES SANGUIN DU RECEVEUR (mentionner le Rhésus si connu) :

Incompatibilité avec le donneur : Oui Non

Type de Donneur

SEROLOGIE DU RECEVEUR :

Anticorps	POSITIF	NEGATIF		
HIV				
CMV			Antigène POSITIF	Antigène NEGATIF
EBV				
HBV				
HCV				
HTLV				
Toxoplasmose				

STATUT PRE-GREFFE DE LA MALADIE :

- RC ou Phase Chronique • RP •
- Si RC ou RP, préciser le N° :
- Maladie stable • Progression •
- Rechute • •si rechute, préciser le N° :
- Phase blastique si LMC •

DONNEUR :

Familial : **Sibling**
 Mismatched
 Haplo-identique

Non Apparenté
 10/10
 9/10

Age = (date de naissance)

Sexe =

SEROLOGIE DU DONNEUR =

Anticorps	POSITIF	NEGATIF		
HIV				
CMV			Antigène POSITIF	Antigène NEGATIF
EBV				
HBV				
HCV				
HTLV				
Toxoplasmose				

Groupe sanguin du donneur =

HISTOCOMPATIBILITE = TYPAGE HLA

	RECEVEUR	DONNEUR
A		
B		
C		
DRB1		
DQB1		
DPB1		

SOURCE de CSH

CSH Sanguines nombre de CD34

Moelle Osseuse nombre de CNT

Cordons

Simple

Double

Nbre de CNT

Nbre de CD34

Viabilité

HLA matching : préciser

4/6, 5/6, 6/6

CONDITIONNEMENT : type de conditionnement avec dates

DATE DE GREFFE : /_/_/ /_/_/ /_/_/_/_/

PROPHYLAXIE DE LA GVHD :

CICLOSPORINE : Date de début en IV = /_/_/ /_/_/ /_/_/_/_/

Dose de Ciclosporine =

Date de relais per os = /_/_/ /_/_/ /_/_/_/_/

Date de fin de ciclosporine = /_/_/ /_/_/ /_/_/_/_/

METHOTREXATE en cas d'incompatibilité ABO

Jour1 = dose (mg/m²) =

Jour 3 = dose (mg/m²) =

Jour 6 = dose (mg/m²) =

± Jour 11 = dose (mg/m²) =

MYCOPHENOLATE MOFETIL :

Date de début en IV = /_/_/ /_/_/ /_/_/_/_/

Dose de Mycophenolate Mofetil =

Date de relais per os = /_/_/ /_/_/ /_/_/_/_/

Date de fin de Mycophenolate Mofetil =

/_/_/ /_/_/ /_/_/_/_/

Autre : préciser

RECONSTITUTION HEMATOPOIETIQUE :

- Prise de greffe•

Date Leucocytes $> 1.0 \times 10^9/L$: /_/_/ /_/_/ /_/_/_/_/_
Si les leucocytes non jamais été en dessous de $1.0 \times 10^9/L$ cocher la case •

Date Neutrophiles $> 0.5 \times 10^9/L$: /_/_/ /_/_/ /_/_/_/_/_
Si les neutrophiles non jamais été en dessous de $0.5 \times 10^9/L$ cocher la case •

Date Plaquettes $> 20 \times 10^9/L$ (sans transfusion) : /_/_/ /_/_/ /_/_/_/_/_
non atteint •
Si les plaquettes non jamais été en dessous de $20 \times 10^9/L$ cocher la case •

Date Plaquettes $> 50 \times 10^9/L$ (sans transfusion) : /_/_/ /_/_/ /_/_/_/_/_
non atteint •
Si les plaquettes non jamais été en dessous de $50 \times 10^9/L$ cocher la case •

Date de la dernière transfusion de Plaquettes : /_/_/ /_/_/ /_/_/_/_/_
non transfusé •

- Pas de prise de greffe Date de l'évaluation : /_/_/ /_/_/ /_/_/_/_/_
- Perte du greffon Date de la perte du greffon : /_/_/ /_/_/ /_/_/_/_/_

EVALUATION A J21 :

Date de visite = /_/_/ /_/_/ /_/_/_/_/_

La reconstitution hématopoïétique permet-elle de débiter les séances ?

Neutrophiles		giga/l
Plaquettes		giga/l
Hématocrite	%	

Infection sévère non maîtrisée oui • non •
Si oui, Type

Instabilité de la tension artérielle oui • non •

Altération de l'état général (PS>3) oui • non •

Complications sévères après allogreffe oui • non •
Si oui, Type

Chimérisme à **J21** sang (% donneur) :
Chimérisme à **J21** sur CD3+ (% donneur) :

SUIVI POST-GREFFE (suivi régulier selon les pratiques du centre)
Fiche à renouveler pour tous les suivis prévus dans l'étude

Date de visite : /__/__/ __/__/ __/__/__/__/

EVALUATION DE LA MALADIE ET DE LA PRISE DE GREFFE

Température =
 Tension artérielle =
 Indice de Karnofsky =

Statut post-greffe de la maladie =

RC RP
 Si RC ou RP, préciser le N° :
 Maladie stable Progression
 Rechute Si rechute, préciser le N° :
 Phase blastique si LMC

Traitement de la maladie en post greffe : oui non

Si oui, préciser :
 Si DLI : nombre, dose (CD3/kg) et dates

Evaluation du chimérisme :

Chimérisme sang (% donneur) :
 Chimérisme sur CD3+ (% donneur) :

GVHD AIGUE

GvHD aigue **oui** **non**

Date de début de la GVHD aigue : /__/__/ __/__/ __/__/__/__/

Diagnostic confirmé par une biopsie **oui** **non**

Si oui, préciser la nature de la biopsie :

Classification de la GVHD aigue

Karnofsky	Peau	Intestin	Foie	Glucksberg

Traitement de la GvHD aigue

oui non
 ••Corticoïdes, dose max (mg) :
 ••Anticorps monoclonal
 •••SAL/SAT
 •••autre :

Résolution de la GvHD aigue : oui non

Date de résolution de la GvHD aigue : /__/__/ __/__/ __/__/__/__/

GVHD CHRONIQUE

GVHD chronique

oui • non •

Date de début de la GVHD chronique : /_/_/ /_/_/ /_/_/ /_/_/

Cf Annexe 12 du protocole

ORGANE	SCORE (0-1-2-3)	Traitement débuté (date) Et Traitement arrêté (date)
Cutané		
Muqueuse buccale		
Oculaire		
Gastro-intestinal		
Hépatique		
Pulmonaire 1		
Pulmonaire 2		
Génital		
Articulaire		
SEVERITE (légère, modérée ou sévère)		
GRADE TOTAL (limitée ou extensive)		

COMPLICATIONS:**Infection :**

Date de survenue : /_/_/ /_/_/ /_/_/ /_/_/

Grade NCI/NIH : (annexe 8 du protocole) :

Germe isolé :

Site d'infection :

Date de résolution : /_/_/ /_/_/ /_/_/ /_/_/

Foie :

Date de survenue : /_/_/ /_/_/ /_/_/ /_/_/

Grade NCI/NIH : (annexe 8 du protocole) :

Germe isolé :

Site d'infection :

Date de résolution : /_/_/ /_/_/ /_/_/ /_/_/

Coeur :

Date de survenue : /_/_/ /_/_/ /_/_/ /_/_/

Grade NCI/NIH : (annexe 8 du protocole) :

Germe isolé :

Site d'infection :

Date de résolution : /_/_/ /_/_/ /_/_/ /_/_/

Poumons :

Date de survenue : /_/_/ /_/_/ /_/_/ /_/_/

Grade NCI/NIH : (annexe 8 du protocole) :

Germe isolé :

Site d'infection :

Date de résolution : /_/_/ /_/_/ /_/_/ /_/_/

Autres complications :

Date de survenue : /_/_/ /_/_/ /_/_/ /_/_/

Grade NCI/NIH : (annexe 8 du protocole) :

Date de résolution : /_/_/ /_/_/ /_/_/ /_/_/

Examens de suivi :

Test	Fréquence
Ferritinémie, Transferrine, saturation de transferrine, récepteur soluble de transferrine	Avant le traitement par Exjade, à 3, 6, 9, 12, 18 et 24 mois après traitement par Exjade
IRM hépatique (optionnel)	à l'inclusion et à la fin du traitement
Taux de la vitamine D, prise de vitamine D (Oui/Non)	Avant le traitement par Exjade, à 3, 6, 9, 12, 18 et 24 mois après traitement par Exjade
Etude de la mutation du gène HFE	Avant le traitement par Exjade

Données concernant l'historique transfusionnel du patient

Taux d'hémoglobine avant la première transfusion

Date de la première transfusion

Nombre de concentrés érythrocytaires reçus depuis la première transfusion

Fréquence moyenne actuelle des transfusions (nombre de concentrés érythrocytaires transfusés par mois durant les 6 derniers mois)

Taux d'hémoglobine disponible au moment de l'inclusion

Les données de tolérance au traitement chélateur seront collectées à partir des bilans du tableau 1. Ces données seront saisies dans la base PROMISE en utilisant les formes MED-A /B/C

Tableau 1 : résumé des recommandations de suivi de la tolérance

Test	Fréquence
créatinine, clairance de la créatinine clearance	Avant le traitement 1 fois par semaine pendant le premier mois puis 1 fois par mois pendant la durée de traitement.
Proteinurie	1 fois par mois pendant la durée de traitement.
ALAT, ASAT, γ GT, PAL	Avant traitement Puis toutes les 2 semaines pendant le premier mois Puis 1 fois par mois pendant la durée de traitement
Examen ophtalmique et ORL	Avant traitement Puis à la fin de la première année.

ANNEXE 2 (Evénements indésirables)

FORMULAIRE DE RECUEIL EVENEMENT(S) INDESIRABLE(S) GRAVE(S)

Etude observationnelle prospective multicentrique du devenir des patients porteurs de leucémie aigue myéloblastique (LAM) et de syndrome myélodysplasique (SMD) qui ont reçu un traitement chélateur du fer (Exjade) après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)

A FAXER **IMPERATIVEMENT** DANS LES 48 HEURES AU **04 72 11 51 90**

Date du rapport :
N°:

Type de rapport : Initial Suivi

INFORMATION CENTRE

Etude :

Nom de l'Investigateur :

Adresse :

Tel n°

Email : @

Fax n°

INFORMATION PATIENT

Monogramme :

Sexe : M F

N° inclusion :

Bras :

Date d'inclusion : I__I__I

I__I__I I__I__I

Date de naissance :

Poids : kg Taille : cm

EVÉNEMENT(S) INDÉSIRABLE(S) GRAVE(S)

Date début I__I__I I__I__I I__I__I

Date fin I__I__I I__I__I

I__I__I

Description : (joindre les comptes-rendus anonymisés d'hospitalisation d'exams et/ou résultats de laboratoire)

Décès (date) : I__I__I I__I__I I__I__I

Mise en jeu pronostic vital

Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation :

Date début

I__I__I I__I__I I__I__I

Date fin

I__I__I I__I__I I__I__I

Invalidité ou incapacité

Grossesse/anomalie congénitale

Surdosage médicamenteux

Autre événement clinique considéré comme GRAVE par l'investigateur

EVOLUTION DE L'ÉVÉNEMENT :

Date de fin événement I__I__I I__I__I I__I__I

Événement en cours/non résolu

Résolution sans séquelle

Résolution avec séquelles

Décès

Cause du décès :

Monogramme Patient :

**FORMULAIRE DE RECUEIL EVENEMENT(S) INDESIRABLE(S) GRAVE(S)
INFORMATIONS SUR LE(S) MEDICAMENT(S) A L'ESSAI**

INFORMATIONS SUR LE(S) TRAITEMENT(S)

Médicament(s) à l'essai	Voie	Posologie	DATES DE TRAITEMENT	
			DEBUT	FIN (dernière administration avant EIG)
Exjade				

Aucun changement Adaptation de dose Arrêt temporaire Arrêt définitif

Disparition de l'événement après ARRET du traitement <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> NA	Réapparition de l'événement après REINTRODUCTION du traitement <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/> NA
--	--

CAUSALITE

Médicament(s) à l'essai	Probable	Possible	Douteux	Aucune
Exjade			e	

MEDICAMENT(S) ASSOCIE(S)

Médicament(s) associe(s)	Voie	Posologie	DATES DE TRAITEMENT	
			DEBUT	FIN

ANTECEDENT(S) PATIENT

Nom de l'investigateur :

Date & Signature :

Note d'information patient

INFORMATION PATIENT

Madame, Mademoiselle, Monsieur,

Votre médecin vous propose de participer à une grande étude nationale, dénommée « Etude observationnelle prospective multicentrique » du devenir des patients porteurs de leucémie aigue myéloblastique (LAM) et de syndrome myélodysplasique (SMD) qui ont reçu un traitement chélateur du fer (Exjade) après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)

Votre médecin se propose de recueillir un certain nombre d'informations relatives à vos données personnelles, à votre maladie, aux données de votre allogreffe de CSH associés à certaines données concernant votre taux de fer et de fer de réserve qui peut refléter une surcharge de votre organisme en fer qui peut être toxique pour certains de vos organes et entraîner plus de complications après la greffe. Cette surcharge va donc demander un traitement spécifique (prescription d'exjade) qui va permettre une diminution de cette surcharge en fer qui aura un avantage en termes de toxicité et probablement une protection vis-à-vis de l'évolution après la greffe en termes de rechute. Ce traitement sera suivi et surveillé de même que les résultats obtenus sur les paramètres biologiques de surcharge.

Les données qui seront collectées dans cette étude devront permettre une meilleure connaissance de la prise en charge de votre maladie hématologique et de votre surcharge en fer.

Ces données sont issues de votre dossier médical et concernent les points suivants :

- Vos données personnelles (âge, sexe)
- La date du diagnostic de votre maladie hématologique
- Les examens effectués lors du diagnostic de votre maladie
- Vos antécédents médicaux
- Un historique de vos transfusions sanguines
- Les données de l'allogreffe de CSH
- Vos traitements pour votre maladie et votre surcharge en fer avec les données de surveillance et de suivi

Vous êtes libre d'accepter, de refuser de participer à cette étude ou de vous en retirer à tout moment sans avoir à justifier et sans aucun préjudice sur votre suivi médical habituel et sur la qualité des soins que votre médecin continuera à vous apporter.

Les données médicales enregistrées à l'occasion de cette étude feront l'objet d'un traitement informatique et pourront être transmises aux Laboratoires Novartis. La transmission des données collectées se fera dans des conditions garantissant leur sécurité et leur confidentialité. Vous serez identifié dans les fichiers par un numéro d'ordre.

En application de la loi "Informatique et Libertés" du 6 janvier 1978 modifiée, vous bénéficiez d'un droit d'opposition, d'accès et de rectification de ces renseignements qui pourra s'exercer à tout moment auprès de votre médecin.

En vous remerciant de votre attention, nous vous prions d'agréer, Madame, Mademoiselle, Monsieur, l'expression de toute notre considération.

Centres participants

LYON

Pr Mauricette Michallet
Dr Xavier Thomas
Dr Hélène Labussier  
Dr Fiorenza Barraco
Dr Sophie Ducastelle-Lepretre
Dr Etienne Paubelle
Dr Clément Rocher
Dr Marie-Virginie Larcher
Dr Marie Balsat
Centre Hospitalier Lyon Sud
Service d'Hématologie
Pavillon Marcel Bérard - Bât. 1G
165 Chemin du grand Revoyet
69495 Pierre-Bénite Cedex

LILLE

Pr Ibrahim Yakoub-Agha
Service d'Hématologie
Hôpital Claude Huriez
Place de Verdun
59037 Lille cedex

BORDEAUX PESSAC

Pr Noel Milpied
Dr Reza Tabrizi
Hôpital Haut L  v  que
Maladies du Sang
1 Avenue Magellan
33604PESSAC

INSTITUT DE CANCEROLOGIE DE LA LOIRE

Pr Denis Guyotat
Service d'hématologie
108 bis avenue Albert Raimond
BP 60008
42271 Saint Priest en Jarez cedex

MONTPELLIER CHU

Dr Pascal Latry
Service d'hématologie
191, avenue du doyen Gaston Giraud
34295 Montpellier cedex

NANTES

Dr Patrice Chevalier
CHU - Hôtel Dieu
Hématologie Clinique
1 Place Alexis Ricordeau
BP 1005 44093
NANTES Cedex 01

NICE CHU

Dr Fayze Legrand
CHU Nice,
Hôpital Archet 1
Service hématologie
151 route de St Antoine de Ginestière - BP 3079
06202 Nice Cedex 3

PARIS NECKER

Pr Olivier Hermine
Dr Felipe Suarez
Service d'Hématologie
Hôpital Necker (AP-HP)
143 rue de Sèvres
75743 Paris Cedex 15

PARIS PITIE-SALPETRIERE

Dr Nathalie Dhédin
Dr Stéphanie Nguyen
Service d'Hématologie
Hôpital Pitié-Salpêtrière
47 Bd de l'Hôpital
75013 Paris

TOULOUSE

Dr Anne Huynh
Hôpital Purpan
Hématologie Clinique
Place Docteur Baylac
Pavillon Dieulafoy - TSA 40031
31059
TOULOUSE CEDEX 9

NANCY

Dr Marie Detrait
Service d'Hématologie
Hôpitaux de Brabois, Hôpital d'adultes
Rue du Morvan
54511 Vandoeuvre-lès-Nancy

PARIS SAINT LOUIS

Dr Marie Robin
Service d'Hématologie
Hôpital Saint Louis (APHP)
1 av. Claude Vellefaux
75010 Paris