

**Chimiothérapie séquentielle avant conditionnement
d'intensité réduite : étude en soins courants dans l'allogreffe
haplo-identique de cellules souches hématopoïétiques chez
des patients atteints de leucémies aiguës myéloïdes
réfractaires**

Recherche en soins courants

ID RCB : 2016-A00862-49 /version 5 du 01/10/2018

Code projet : K161202

SET-HAPLO

Investigateur principal / coordonnateur :

Dr Duléry Rémy

Service Hématologie Clinique et Thérapie Cellulaire

Hôpital Saint-Antoine

Tél : 01.49.28.26.20

Fax : 01.49.28.32.00

Courriel : remy.dulery@aphp.fr

Responsable scientifique : Pr Mohty Mohamad

Service Hématologie Clinique et Thérapie Cellulaire

Hôpital Saint-Antoine

Tél : 01.49.28.26.20

Fax : 01.49.28.32.00

Courriel : mohamad.mohty@inserm.fr

Liste des investigateurs associés : se reporter à l'annexe 1

Méthodologie et analyse statistique : Dr Myriam LABOPIN

Service Hématologie Clinique et Thérapie Cellulaire

Hôpital Saint-Antoine

Tél : 01.49.28.26.20

Fax : 01.49.28.32.00

Courriel : myriam.labopin@aphp.fr

Structure chargée du suivi de la recherche : Pr SIMON Tabassome, TOUATI Amel

URC du GH HUEP (URC-Est)

Hôpital Saint-Antoine

184 rue du Faubourg Saint-Antoine, 75571 Paris cedex 12

Tél. : 01 49 28 22 02 / Fax : 01 49 28 28 13

Courriel : amel.touati@aphp.fr

Gestionnaire: AP-HP et par délégation :
Délégation Interrégionale à la recherche clinique (DRCI)

Hôpital Saint-Louis

1, avenue Claude Vellefaux

Référent projet DRCI-Siège : **Maud JACUBERT**

Tel. : 01 44 84 17 80

Email : maud.jacubert@aphp.fr

**Page de Signature Protocole SET-HAPLO
(Recherche en soins courants ID RCB : 2016-A00862-49)**

La recherche sera conduite conformément au protocole, aux bonnes pratiques cliniques et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

Code de la recherche : K161202

Version 5 du 01/10/2018

L'investigateur coordonnateur :

Dr Rémy Duléry
Hématologie Clinique et Thérapie Cellulaire
Hôpital Saint Antoine
Paris

Date :/...../.....

Signature :

Le responsable scientifique :

Pr Mohamad Mohty
Hématologie Clinique et Thérapie Cellulaire
Hôpital Saint Antoine
Paris

Date :/...../.....

Signature :

Gestionnaire

Assistance publique – hôpitaux de Paris
Délégation Interrégionale à la recherche clinique
Hôpital Saint Louis
75010 PARIS

Date :/...../.....

Signature :

TABLE DES MATIÈRES

1. RÉSUMÉ DU PROJET	5
2. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DE LA RECHERCHE	9
2.1 Etat actuel des connaissances	9
2.1.1 Les leucémies aiguës myéloïdes réfractaires primaires	9
2.1.2 L'allogreffe de cellules souches hématopoïétique dans les leucémies aiguës myéloïdes réfractaires	9
2.1.3 Réduire la toxicité de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	9
2.1.4 Augmenter la probabilité d'avoir un greffon disponible	10
2.1.5 Moduler l'effet du greffon contre l'hémopathie lymphoïde en post-greffe	10
2.2 Expérience du centre d'hématologie de Saint-Antoine	11
2.3 Hypothèses de la recherche et résultats attendus	11
2.4 Dénomination et description du ou des médicaments expérimentaux	12
2.5 Potentiel de recrutement	12
2.6 Déclaration indiquant que la recherche sera conduite conformément au protocole, aux bonnes pratiques cliniques et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur	12
3. OBJECTIFS ET CRITERES DE JUGEMENT DE LA RECHERCHE	13
3.1 Objectif principal	13
3.2 Critère de jugement principal	13
3.3 Objectifs et critères de jugement secondaires	13
4. SELECTION DES PERSONNES DE LA RECHERCHE	13
4.1 Critères d'inclusion	13
4.2 Critères de non-inclusion	14
5. METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE	14
5.1 Type d'étude	14
5.2 Nombre de centres participants prévus	14
5.3 Recherche nationale/internationale	14
5.4 Durée de la recherche	14
5.5 Participation simultanée à une autre recherche, période d'exclusion	14
6. DEROULEMENT DE LA RECHERCHE	14
6.1 Schéma de l'étude	14
6.2 Plan expérimental - déroulement pratique	15
6.2.1 Visite de pré-inclusion	15
6.2.2 Visite d'inclusion (J0)	15
6.2.3 Schéma thérapeutique	15
6.3 Visites de suivi de la recherche	17
6.4 Visite de fin de la recherche	17
6.5 Tableau récapitulatif du suivi du patient	17
7. DISTINCTION SOIN-RECHERCHE	18
8. TRAITEMENTS ADMINISTRES	19
8.1 Description de la voie d'administration, de la posologie, du schéma d'administration et de la durée du traitement	19
8.2 Conditionnement séquentiel	19
8.3 Prophylaxie de la GVH	19
8.4 Traitements associés	19
9. GESTION DES DONNEES	19

9.1	Modalités de recueil des données	19
9.2	Contenu des e-CRF	20
9.3	Traitement des données et conservation des documents et des données relatives à la recherche	21
9.4	Contrôle qualité de la recherche	21
10.	STATISTIQUES	21
10.1	Description des méthodes statistiques prévues y compris du calendrier des analyses intermédiaires prévues	21
10.2	Nombre prévu de personnes à inclure dans la recherche	22
10.3	Degré de signification statistique prévu	22
11.	EVALUATION DE LA TOLERANCE DU TRAITEMENT	22
11.1	Evaluation de la toxicité d'organe et infections	22
11.2	Documentation relative aux injections prophylactiques de lymphocytes du donneur (pDLI)	22
12.	EVALUATION DE L'EFFICACITE	23
12.1	Evaluations de la réponse au traitement	23
12.2	Définitions de la survie	23
13.	CONSIDERATIONS ETHIQUES ET LEGALES	23
13.1	Conduite éthique de l'étude	23
13.2	Information des patients	23
13.3	Avis du comité de Protection des Personnes (CPP)	24
13.4	Déclaration CNIL	24
14.	FINANCEMENT ET ASSURANCE	24
14.1	Financement	24
14.2	Assurance	24
15.	PUBLICATION- VALORISATION	24
16.	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	26
17.	ANNEXES	30
17.1	Annexe 1 : Liste des investigateurs	30
17.2	Annexe 3 : Classification Karnofsky et échelle ECOG.	31
17.3	Annexe 4 : Evaluation de la GVH aiguë	32
17.4	Annexe 5 : Score de comorbidité de Sorrow.	33
17.5	Annexe 6 : Echelle de toxicité CTCAE V4.0	33

1. RÉSUMÉ DU PROJET

Introduction

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-CSH) est la seule option thérapeutique offrant une chance significative de guérison en cas de leucémie aiguë myéloïde (LAM) réfractaire ou en rechutes multiples après chimiothérapie. Néanmoins, l'ensemble des malades ayant une indication d'allo-CSH ne peuvent en bénéficier en raison de 2 limites : la toxicité du traitement et la pénurie de greffon disponible. Des conditionnements séquentiels (SET), ajoutant une polychimiothérapie potentiellement active contre la maladie avant un conditionnement d'allo-CSH d'intensité réduite (RIC), ont donc été développés. Ils permettent une amélioration de la survie des patients atteints de LAM réfractaires ou en rechutes, sans augmenter la toxicité.

Considérée trop toxique jusqu'au début des années 2000, la greffe haplo-identique est désormais faisable grâce à l'utilisation de Cyclophosphamide en post-greffe, qui diminue le risque de réaction du greffon contre l'hôte (GVH). Elle offre la possibilité de trouver un donneur rapidement pour la quasi-totalité des patients ayant une indication d'allo-CSH. Enfin, une immuno-modulation post-greffe avec des injections prophylactiques de lymphocytes du donneur (pDLI) a montré son efficacité pour diminuer le risque de rechute tout en ayant une toxicité moindre qu'une chimiothérapie.

Pour les patients réfractaires ou en rechutes ayant une indication d'allo-CSH, nous avons développé depuis 3 ans dans le service d'hématologie de Saint-Antoine un SET associant des chimiothérapies ayant fait leurs preuves dans les hémopathies myéloïdes et lymphoïdes (tels que le Thiotepa, l'Etoposide et le Cyclophosphamide) suivies du RIC le plus largement utilisé (qui associe Fludarabine, Busulfan et sérum anti-lymphocytaire). Des pDLI ont été réalisées après la greffe, en l'absence de contre-indication, afin de renforcer l'activité allogénique du greffon contre l'hémopathie et prévenir d'avantage la rechute. Après un suivi médian de 15 mois, les résultats sont prometteurs. Sur les 45 patients (dont 24 LAM) ayant reçu ce SET, la survie globale est de 60%. Seulement 24% des patients ont rechuté après la greffe. Parmi ces 44 patients, 17 ont reçu une greffe haplo-identique, avec des résultats au moins équivalents à ceux des patients allogreffés à partir d'un autre type de donneur (71% de survie globale, 23,5% des patients ayant rechutés).

En associant un SET suivi d'une greffe haplo-identique avec immuno-modulation post-greffe par pDLI, notre but est d'utiliser à chaque étape de la greffe une approche permettant de proposer à un plus grand nombre de patients atteints de LAM réfractaires un meilleur contrôle de la maladie sans majorer la toxicité. Néanmoins cette approche globale n'a jamais été évaluée de manière prospective.

Hypothèses

Réaliser un SET suivi d'une greffe haplo-identique avec immuno-modulation post-greffe par pDLI devrait permettre d'améliorer la survie des patients atteints de LAM réfractaires en combinant des propriétés favorables à la fois en termes d'efficacité anti-tumorale et de prise de greffe des cellules souches haplo-identiques, tout en limitant la toxicité par rapport au conditionnement myéloablatif. Si nos hypothèses se confirment, l'étude que nous proposons permettra d'établir prospectivement le premier standard de traitement dans les LAM réfractaires ou en rechutes, auquel de futures stratégies innovantes pourront être comparées.

Objectif principal

Le but est d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'association d'un SET suivi d'une greffe haplo-identique avec immuno-modulation post-greffe par pDLI chez des patients atteints de leucémies aiguës myéloïdes réfractaires ou en rechute. L'objectif principal est donc d'évaluer la survie globale à 2 ans chez ces patients.

Critère de jugement principal

Survie globale à 2 ans.

Objectifs et critères de jugement secondaires**Objectifs secondaires :**

1. Evaluer l'efficacité de cette stratégie thérapeutique en termes de rémission de la maladie, incidence de rechute et survie sans rechute
2. Evaluer la mortalité non liée à la rechute
3. Evaluer l'incidence de la réaction aiguë et chronique du greffon contre l'hôte (GVH)
4. Evaluer la faisabilité des injections prophylactiques de lymphocytes du donneur (pDLI)
5. Etudier la reconstitution immunitaire post-greffe

Critères d'évaluation secondaires :

1. Taux de rémission partielle ou complète selon les critères standards à 90 jours puis 6, 12 et 24 mois après la greffe.
Incidence de rechute et nombre de décès liés à la maladie 90 jours puis 6, 12 et 24 mois après la greffe
Survie sans rechute à 1 an et 2 ans après la greffe
2. Incidence cumulée de décès non liés à la rechute à 90 jours, 1 an et 2 ans après la greffe
3. Incidence cumulée de réaction aiguë et chronique du greffon contre l'hôte (GVH)
4. Nombre de patients pour qui une pDLI a été possible et nombre de pDLI/patient ; incidence, sévérité et traitements de l'éventuelle GVH secondaire chez ces patients
5. Etude de la reconstitution immunitaire post-greffe dans le sang périphérique 30, 90 et 180 jours après la greffe (taux des lymphocytes CD4, CD8, T régulateurs, des cellules Natural Killer et des lymphocytes B)

Méthodologie, plan expérimental :

Etude multicentrique, en soins courants, prospective

Tous les patients inclus recevront, dans le cadre de l'AMM des produits utilisés, le schéma thérapeutique suivant :

1- Conditionnement séquentiel (SET) :**a- Chimiothérapie séquentielle :**

- Thiotepa 5 mg/kg/jour pendant 1 jour (J-13)
- Cyclophosphamide 400 mg/m²/jour pendant 4 jours (de J-12 à J-9)
- Etoposide 100 mg/m²/jour pendant 4 jours (de J-12 à J-9)

b- Repos : les jours J-8 et J-6**c- Conditionnement d'intensité réduite (RIC) :**

- Fludarabine 30 mg/m²/jour pendant 5 jours (de J-5 à J-1)
- Busulfan IV 3,2 mg/kg/jour pendant 2 jours (J-5 et J-4)
- Sérum anti-lymphocytaire (Thymoglobuline) 2,5 mg/kg/jour pendant 2 jours (J-3 et J-2)

2- Transfusion du greffon : le jour J0. Un greffon de cellules souches périphériques est privilégié.

3- Prophylaxie de la GVH :

- Cyclophosphamide 50mg/kg/jour les jours J+3 et J+5
- Cyclosporine A (CSA; 3 mg/kg/jour IV à partir du jour J+6)
- Mycophenolate Mofetil (MMF; 30 mg/kg/jour, maximum 1g x2/jour à partir du jour J+6)

4- Soins de supports : selon les protocoles de chaque centre

5- Injection de lymphocytes du donneur prophylactique (pDLI) : selon les protocoles de chaque centre. Le schéma suivant est proposé :

- En l'absence de contre-indication clinique (GVH), arrêt progressif du MMF entre les jours J+35 et J+56, puis arrêt progressif du CSA entre J+62 et J+90
- pDLI : 3 injections à partir du jour J+120 chez les patients ayant arrêté le traitement immunosuppresseur depuis ≥ 1 mois et n'ayant ni GVH active ni antécédent de GVH aiguë de grade $> II$.

6- Evaluations : à l'inclusion puis 1, 3, 6, 12 et 24 mois après la greffe (prise de greffe, réponse de la maladie, reconstitution immunitaire, chimérisme, GVH, infections, qualité de vie).

Pour les patients ayant des co-morbidités ou un état général fragile, il est possible de réduire l'administration de l'Endoxan et Etoposide pré-greffe de 4 à 3 jours, comme cela est fait dans la pratique courante.

Les traitements évalués dans cette stratégie sont tous utilisés dans la prise en charge habituelle des patients et leur suivi ne sera pas modifié.

Nombre de sujets nécessaires : 24

Dans une analyse du registre des allogreffes réalisées en France entre 2006 et 2009, nous avons été capables d'identifier 840 patients âgés de 16 à 71 ans (âge médian : 50 ans) dont 309 cas de LAM réfractaire ou en rechute au moment de la transplantation. Cette analyse suggère que plus de 100 patients avec une maladie réfractaire (majoritairement des LAM) reçoivent une allo-greffe de cellules souches tous les ans en France. Ainsi, en dépit de critères de plus en plus stricts, nous ne nous attendons pas à avoir de difficulté pour inclure les 24 patients nécessaires à l'étude.

Critères d'inclusion et principaux critères de non-inclusion :

Critères d'inclusion:

- Patient ayant un diagnostic confirmé de leucémie aiguë myéloïde après échec de traitement d'induction primaire (leucémie persistante après 2 cycles de chimiothérapie d'induction)
- Patient âgé de ≥ 18 à ≤ 70 ans
- Fraction d'éjection cardiaque du ventricule gauche $\geq 45\%$
- Fonction pulmonaire – capacité de diffusion libre du monoxyde de carbone $\geq 50\%$ de la valeur théorique
- Clairance de la créatinine ≥ 50 mL/min selon la formule de CKD-EPI
- Disponibilité d'un donneur HLA haplo-identique dans la famille
- Recueil de la non-opposition

Critères de non inclusion :

- Envahissement du système nerveux central non contrôlé
- Présence chez le patient d'anticorps HLA-spécifiques dirigé contre un antigène HLA du donneur familial haplo-identique

- Score de Karnofsky < 70%
- Patient VIH positif
- Hépatite B ou C active ou chronique
- Infection non contrôlée au moment de débiter le conditionnement
- Contre-indication à l'utilisation d'un des traitements prévus par le protocole
- Non bénéficiaire d'un régime de Sécurité Sociale.

Durée totale de l'étude : 43 mois

Période d'inclusion : 18 mois

Durée de participation pour un patient : 25 mois

Nombre de centres participants : 10 centres

Nombre moyen d'inclusions par mois par centre : 1 patient tous les 8 mois / centre

2. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DE LA RECHERCHE

2.1 *Etat actuel des connaissances*

2.1.1 Les leucémies aiguës myéloïdes réfractaires primaires

En cas de leucémie aiguë myéloïde (LAM), un patient est considéré réfractaire primaire si une rémission complète (RC) n'est pas obtenue après deux chimiothérapies d'induction ou s'il rechute dans les 6 mois après avoir atteint une RC (1,2). Pour ces patients, la probabilité d'atteindre une nouvelle RC avec un autre traitement de chimiothérapie conventionnelle est au mieux de 10 à 20%, y compris après cytarabine (Ara-C) à haute dose. La survie globale (SG) à un an est inférieure à 10% (médiane de seulement 4 mois de survie). De plus, en cas d'échec d'une induction de rattrapage, la probabilité de RC est inférieure à 1% (3).

2.1.2 L'allogreffe de cellules souches hématopoïétique dans les leucémies aiguës myéloïdes réfractaires

L'allo-CSH est donc considérée comme la seule option thérapeutique raisonnable, en dehors d'une prise en charge palliative, pour les patients atteints de LAM réfractaire, plus particulièrement si un donneur HLA compatible est disponible rapidement (4–6). Aucun autre traitement ne permet aujourd'hui la guérison d'un patient à ce stade avancé de LAM. Les avantages théoriques de l'allo-CSH sont l'effet cytoréducteur des chimiothérapies administrées dans le conditionnement préalable à la greffe, auquel s'associe un effet immunologique durable du greffon contre la leucémie (effet GVL). Néanmoins, l'allo-CSH s'accompagne encore aujourd'hui d'une lourde morbidité et d'une mortalité liée à la procédure (7), qui sont des freins majeurs à sa réalisation. Les résultats de l'allo-CSH avec conditionnement myéloablatif (MAC) restent limités par un haut risque de rechute et, plus particulièrement, une mortalité sans rechute (NRM) élevée.

La complication la plus fréquente, qui demeure la première cause de mortalité en post-greffe, est la réaction du greffon contre l'hôte (GVH) (8). La toxicité dépend également des comorbidités du patient (9), du type de conditionnement, du choix du greffon et du déficit immunitaire induit. Ce dernier favorise la survenue d'infections bactériennes, virales, fongiques ou parasitaires qui peuvent en elles-mêmes créer des lésions tissulaires qui facilitent le développement de la GVH (8).

2.1.3 Réduire la toxicité de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Les conditionnements à intensité réduite (RIC) ont permis le développement d'allo-CSH moins toxiques permettant une diminution de la NRM (10–13). Elle peut désormais être réalisée chez des patients non-éligibles à un MAC du fait de leur âge ou de leurs comorbidités (9,14). L'âge médian des patients atteints de LAM est de 60 ans. Or, la limite d'âge pour une allo-CSH avec un MAC est habituellement de 50-55 ans (11,15,16). Donc, ce type d'allo-CSH n'est possible que pour une minorité de patients. Les RIC, qui sont très immunosuppresseurs et peu cytotoxiques, présentent l'avantage d'être réalisables jusqu'à 65 voire 70 ans. Néanmoins, les RIC n'apparaissent pas comme une option suffisante pour améliorer la SG de l'ensemble des patients par rapport au MAC. Alors que la NRM peut dépasser les 30% à 100 jours après MAC chez les malades réfractaires, le risque de rechute après RIC (30-40% des patients) reste cependant 1,5 à 2 fois plus élevé qu'après MAC (10,17,18). L'amélioration de la SG obtenue par la réduction de la toxicité est ainsi contrebalancée par un taux de rechute augmenté.

Des conditionnements séquentiels (SET), ajoutant une polychimiothérapie potentiellement active contre la maladie avant un RIC, ont donc été développés (19,20). Ils semblent permettre une amélioration de la survie des patients atteints de leucémie aiguë réfractaire ou en rechutes (SG de 40% à 2 ans avec un SET *versus* 20% avec un RIC seul ou un MAC dans la littérature) sans augmenter la toxicité (NRM de 17,2% à 1 an *versus* 44 à 70%). Cependant, à notre connaissance aucune étude prospective multicentrique n'a pour le moment été effectuée avec un SET pour les LAM.

2.1.4 Augmenter la probabilité d'avoir un greffon disponible

Considérée trop toxique jusqu'au début des années 2000, la greffe haplo-identique est désormais faisable grâce à l'utilisation de Cyclophosphamide en post-greffe (21). En effet, la disparité HLA entre les cellules du greffon et celles du patient receveur est associée au développement de la GVH (8). Depuis 2008, plusieurs équipes ont montré que l'administration de Cyclophosphamide aux jours J+3 et J+5 après une greffe haplo-identique permet réduire très significativement le risque de GVH à un taux proche de celui observé après greffe géno-identique (environ 30% de GVH aiguë de grade 2 à 4) (21–27).

Cette avancée thérapeutique majeure offre la possibilité de trouver un donneur rapidement pour la quasi-totalité des patients ayant une indication d'allo-CSH. Alors que la probabilité d'avoir un donneur géno-identique familial est de 30%, et que celle d'avoir un donneur non-apparenté compatible est de 40% sur le fichier international de donneur volontaire (*Source* : Agence de la Biomédecine - DIU 2013 et Bone Marrow Donors Worldwide 2015), plus de 95% des patients ayant une indication d'allo-CSH ont potentiellement un donneur haplo-identique parmi leurs frères et sœurs, parents et éventuels enfants. De plus, un donneur haplo-identique est un donneur familial, le délai d'obtention du greffon est donc particulièrement rapide en comparaison de la longue procédure nécessaire pour recruter un donneur issu du registre international, ce qui peut être un élément déterminant chez un patient réfractaire dont l'espérance de survie médiane est inférieure à 4 mois. Par ailleurs, les coûts sont moindres qu'avec un donneur issu du registre international ou qu'avec le sang placentaire, notamment car cela permet d'économiser les coûts liés au transport du greffon.

Enfin, les résultats en termes de toxicité et de survie en cas de greffe haplo-identique semblent similaires à ceux des allo-CSH HLA-identiques ou des greffes de sang placentaire. Bien qu'ils s'agissent d'études rétrospectives, la SG à un an dans les LAM est de 46 à 65% et la survie sans progression de 34 à 54%. L'incidence de la GVH aiguë de grade II-IV est de 16 à 34%, et celle de la NRM de 6 à 18% (22,23,25,27–30). Des études prospectives sont certes nécessaires mais la faisabilité de cette modalité d'allo-CSH est désormais clairement reconnue, et les indications de greffe haplo-identique ont plus que doublé entre 2010 et 2013 d'après le registre de l'EBMT (31).

En somme, une greffe haplo-identique précédée d'un SET permettrait de proposer à un plus grand nombre de patients atteints de LAM réfractaires un meilleur contrôle de la maladie sans majorer la toxicité.

2.1.5 Moduler l'effet du greffon contre l'hémopathie lymphoïde en post-greffe

Les patients atteints d'hémopathie lymphoïde réfractaire ont, même après allo-CSH, un très haut risque de rechute, qui atteint 25% à 75% selon que le patient soit chimio-sensible ou chimio-résistant avant la greffe (32). L'injection des lymphocytes du donneur de manière prophylactique (pDLI) est une approche prometteuse après allo-SCT avec SET (19,20) car elle permet de diminuer l'incidence de rechute en renforçant l'effet du greffon contre l'hémopathie. Sa principale limite est de favoriser le développement de la GVH. Cette option thérapeutique est désormais recommandée par la Société Française de Greffe de Moelle et

Thérapie Cellulaire (SFGM-TC) pour les hémopathies à haut risque, en l'absence de GVH active ou d'antécédent de GVH aiguë de grade > 1 (33). La faisabilité des DLI haplo-identique a par ailleurs été démontrée par plusieurs équipes (34,35) et semble être associée à une efficacité (80% de survie à 2 ans) et une toxicité (10% de GVH induite) similaires à celles des DLI issues de donneur familial géno-identique lorsque que le premier palier de dose est 1×10^6 CD3+ par kg.

2.2 Expérience du centre d'hématologie de Saint-Antoine

Pour les patients réfractaires ou en rechutes ayant une indication d'allo-CSH, nous avons développé depuis 3 ans dans le service d'hématologie de Saint-Antoine un SET associant des chimiothérapies ayant fait leurs preuves dans les hémopathies myéloïdes et lymphoïdes (tels que le Thiotepa, l'Etoposide et le Cyclophosphamide) suivies du RIC le plus largement utilisé (qui associe Fludarabine, Busulfan et sérum anti-lymphocytaire). L'ensemble de ces traitements ont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement des lymphomes et/ou dans les conditionnements de greffe. Enfin, des pDLI ont été réalisées après la greffe, en l'absence de contre-indication, afin de renforcer l'activité allogénique du greffon contre l'hémopathie et prévenir d'avantage la rechute. Ce schéma thérapeutique fait partie des procédures habituelles du service d'hématologie de Saint-Antoine et a été validée dans le programme d'accréditation JACIE (Joint Accreditation Committee-ISCT & EBMT).

Notre expérience locale du SET a été rapportée au congrès 2015 de l'European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT 2015, Abstract P631), et une mise à jour des résultats sera présentée au congrès de 2016 (Abstract P455). Sur les 45 patients ayant reçu ce SET, 25 étaient atteints de LAM, 6 de leucémie aiguë lymphoïde, 10 de syndrome myélodysplasique/myéloprolifératif et 4 de lymphome. L'âge médian était de 53 ans (17 à 72 ans). Nos résultats montrent que cette approche est faisable et qu'un SET permet une prise de greffe rapide (médiane de 14 jours, étendue 11-25). Aucune toxicité sévère n'a été observée. Après un suivi médian de 15 mois (3-34), la survie globale était de 60% et la survie sans rechute de 49%. Seulement 24% de ces patients réfractaires ont rechuté après la greffe. Les incidences cumulées de GVH aiguë de grade II-IV et de grade III-IV étaient respectivement de 29% et 16%. L'incidence cumulée de GVH chronique modéré à sévère était de 27%. La mortalité non liée à la rechute était de 26%. Des DLI ont pu être administrés à 9 patients, dont 8 sont encore vivants et en rémission complète. Aucune différence dans le devenir des patients n'a été observée selon que le greffon soit haplo-identique ou non. Parmi ces 45 patients, 17 ont reçu une greffe haplo-identique, avec des résultats au moins équivalents à ceux des patients allogreffés à partir d'un autre type de donneur (71% de survie globale, 23,5% des patients ayant rechuté).

2.3 Hypothèses de la recherche et résultats attendus

En conséquence, réaliser un SET suivi d'une greffe haplo-identique avec immuno-modulation post-greffe par pDLI devrait permettre d'améliorer la survie des patients atteints d'une hémopathie lymphoïde réfractaire en combinant des propriétés favorables à la fois en terme d'efficacité anti-tumorale et de prise de greffe des cellules souches haplo-identiques, tout en limitant la toxicité par rapport au conditionnement myéloablatif. Si nos hypothèses se confirment, l'étude que nous proposons permettra d'établir prospectivement le premier standard de traitement dans les LAM réfractaires, auquel de futures stratégies innovantes pourront être comparées.

2.4 Dénomination et description du ou des médicaments expérimentaux

Cette étude propose d'utiliser de manière non-interventionnelle, une stratégie thérapeutique globale associant de manière séquentielle une chimiothérapie à un conditionnement d'intensité réduite suivi d'une greffe haplo-identique avec Cyclophosphamide post-greffe puis d'une immunomodulation avec injections de lymphocytes du donneur prophylactiques.

2.5 Potentiel de recrutement

Cette étude sera réalisée dans 10 centres des plus grands centres d'hématologie de la Société Française de Greffe de Moelle et Thérapie Cellulaire (SFGM-TC), ce qui facilitera le déroulement de l'étude. En effet, les centres participants à la SFGM-TC ont une longue expérience de collaboration sur des protocoles prospectifs multicentriques, financés par des PHRC et menés avec succès à leur terme (MINICORD, R-GVHD, Ritallo...).

Dans une analyse du registre des allogreffes réalisées en France entre 2006 et 2009, nous avons été capables d'identifier 840 patients âgés de 16 à 71 ans (âge médian : 50 ans) dont 309 cas de LAM réfractaire ou en rechute au moment de la transplantation. Cette analyse suggère que plus de 100 patients avec une maladie réfractaire (majoritairement des LAM) reçoivent une allo-greffe de cellules souches tous les ans en France. Ainsi, en dépit de critères de plus en plus stricts, nous ne nous attendons pas à avoir de difficulté pour inclure les 24 patients nécessaires à l'étude.

L'évaluation du nombre de patients répondant aux critères d'inclusions et de non-inclusion (cf. chapitre 4) a été faite dans chaque service en se basant sur le registre ProMISe de la SFGM-TC. Le potentiel d'inclusion par centre est résumé dans le tableau suivant :

Centre	Potentiel d'inclusion / mois	Soit sur 18 mois
Saint-Antoine, APHP	1 patient/3 mois	3
Institut Paoli-Calmettes	1 patient/4 mois	2
Hôpital Huriez, CHRU de Lille	1 patient/4 mois	3
CHU de Besançon	1 patient/6 mois	2
CHU de Toulouse	1 patient/6 mois	2
CHU de Limoges	1 patient/6 mois	2
CHU de Nantes	1 patient/6 mois	2
CHU de Caen	1 patient/6 mois	2
CHU d'Amiens – Site Sud	1 patient/6 mois	2
CHU St Eloi, Montpellier	1 patient/4 mois	3
TOTAL	1,3 / mois	24

2.6 Déclaration indiquant que la recherche sera conduite conformément au protocole, aux bonnes pratiques cliniques et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur

Je soussigné, Docteur Duléry Rémy, certifie que la recherche en soins courants que je coordonnerai, sera conduite conformément au protocole, aux bonnes pratiques cliniques et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

3. OBJECTIFS ET CRITERES DE JUGEMENT DE LA RECHERCHE

3.1 Objectif principal

Le but est d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'association d'un SET suivi d'un RIC préparant une greffe haplo-identique avec immuno-modulation post-greffe par pDLI chez des patients atteints de LAM réfractaires. L'objectif principal est donc d'évaluer la survie globale à 2 ans chez ces patients.

3.2 Critère de jugement principal

Survie globale (SG) à 2 ans.

3.3 Objectifs et critères de jugement secondaires

Objectifs secondaires :

1. Evaluer l'efficacité de cette stratégie thérapeutique en termes de rémission de la maladie, incidence de rechute et survie sans rechute
2. Evaluer la mortalité non liée à la rechute
3. Evaluer l'incidence de la réaction aiguë et chronique du greffon contre l'hôte (GVH)
4. Evaluer la faisabilité des injections prophylactiques de lymphocytes du donneur (pDLI)
5. Etudier la reconstitution immunitaire post-greffe

Critères d'évaluation secondaires :

1. Taux de rémission partielle ou complète selon les critères standards (1) à 90 jours puis 6, 12 et 24 mois après la greffe.
Incidence de rechute et nombre de décès liés à la maladie 90 jours puis 6, 12 et 24 mois après la greffe
Survie sans rechute à 1 an et 2 ans après la greffe
2. Incidence cumulée de décès non liés à la rechute à 90 jours, 1 an et 2 ans après la greffe
3. Incidence cumulée de réaction aiguë et chronique du greffon contre l'hôte (GVH)
4. Nombre de patients pour qui une pDLI a été possible et nombre de pDLI/patient ; incidence, sévérité et traitements de l'éventuelle GVH secondaire chez ces patients
5. Etude de la reconstitution immunitaire post-greffe dans le sang périphérique 30, 90 et 180 jours après la greffe (taux des lymphocytes CD4, CD8, T régulateurs, des cellules Natural Killer et des lymphocytes B)

4. SELECTION DES PERSONNES DE LA RECHERCHE

4.1 Critères d'inclusion

- Patient ayant un diagnostic confirmé de leucémie aiguë myéloïde après échec de traitement d'induction primaire (leucémie persistante après 2 cycles de chimiothérapie d'induction)
- Patient âgé de ≥ 18 à ≤ 70 ans
- Fraction d'éjection cardiaque du ventricule gauche $\geq 45\%$

- Fonction pulmonaire – capacité de diffusion libre du monoxyde de carbone \geq 50% de la valeur théorique
- Clairance de la créatinine \geq 50 mL/min selon la formule de CKD-EPI
- Disponibilité d'un donneur HLA haplo-identique dans la famille
- Recueil de la non-opposition

4.2 Critères de non-inclusion

- Envahissement du système nerveux central non contrôlé
- Présence chez le patient d'anticorps HLA-spécifiques dirigé contre un antigène HLA du donneur familial haplo-identique
- Score de Karnofsky $<$ 70%
- Patient VIH positif
- Hépatite B ou C active ou chronique
- Infection non contrôlée au moment de débiter le conditionnement
- Contre-indication à l'utilisation d'un des traitements prévus par le protocole
- Non bénéficiaire d'un régime de Sécurité Sociale.

5. METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE

5.1 Type d'étude

Etude prospective, en soins courants

5.2 Nombre de centres participants prévus

Etude multicentrique (10 centres)

5.3 Recherche nationale/internationale

Etude nationale (France)

5.4 Durée de la recherche

Durée totale de l'étude : 43 mois

Période d'inclusion : 18 mois

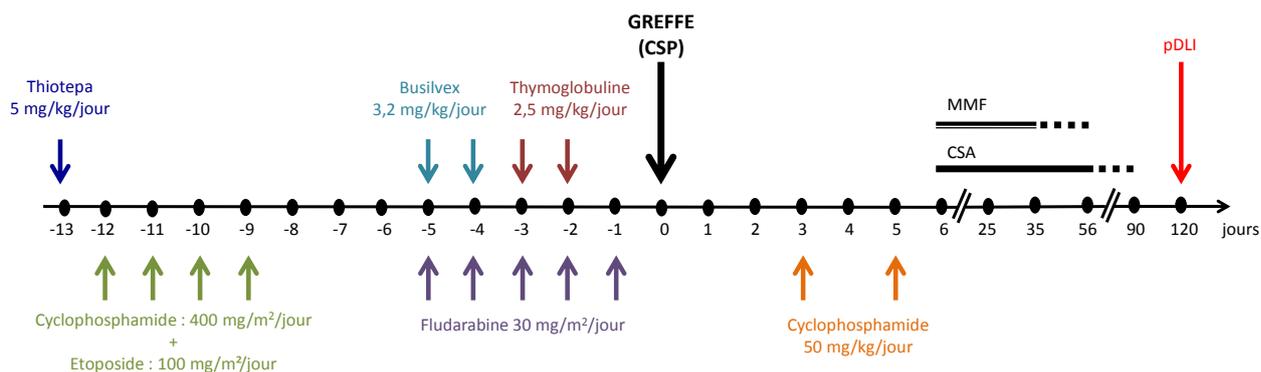
Durée de participation pour un patient : 25 mois

5.5 Participation simultanée à une autre recherche, période d'exclusion

La participation simultanée à une étude interventionnelle ne sera pas autorisée pendant toute la période du suivi de cette étude. Une participation à une autre étude observationnelle sera possible pendant toute la durée de l'essai.

6. DEROULEMENT DE LA RECHERCHE

6.1 Schéma de l'étude



6.2 Plan expérimental - déroulement pratique

6.2.1 Visite de pré-inclusion

La visite de pré-inclusion sera effectuée par le médecin investigateur lors d'une visite de préparation à la greffe dans le cadre du parcours de soins habituel du patient. La visite de pré-inclusion a lieu entre 2 jours et au plus tard 17 jours avant la visite d'inclusion (la validité réglementaire du bilan pré-greffe étant de 30 jours).

Lors de la visite de pré-inclusion, le médecin investigateur informe le patient et recueille la non-opposition à la réalisation d'une étude en soins courants et demande son accord. Un exemplaire de la note d'information est alors remis au patient par le médecin investigateur.

6.2.2 Visite d'inclusion (J0)

Elle peut avoir lieu le jour du début du conditionnement ou dans les 2 jours précédents.

Un examen clinique et un bilan biologique seront effectués par le médecin en charge du patient comme réalisé habituellement. Le score de comorbidité pré-greffe de Sorror devra être calculé (cf. annexe 5).

6.2.3 Schéma thérapeutique

Après avoir réalisé le bilan pré-thérapeutique, les patients éligibles recevront dans le cadre de l'AMM le schéma thérapeutique suivant :

1- Conditionnement séquentiel (SET) :

a- Chimiothérapie séquentielle :

- Thiotepa 5 mg/kg/jour pendant 1 jour (J-13)
- Cyclophosphamide 400 mg/m²/jour pendant 4 jours (de J-12 à J-9)
- Etoposide 100 mg/m²/jour pendant 4 jours (de J-12 à J-9)

b- Repos : les jours J-8 et J-6

c- Conditionnement d'intensité réduite (RIC) :

- Fludarabine 30 mg/m²/jour pendant 5 jours (de J-5 à J-1)
- Busulfan IV 3,2 mg/kg/jour pendant 2 jours (J-5 et J-4)
- Sérum anti-lymphocytaire (Thymoglobuline) 2,5 mg/kg/jour pendant 2 jours (J-3 et J-2)

2- Transfusion du greffon : le jour J0. Les greffons de cellules souches périphériques seront privilégiés.

3- Prophylaxie de la GVH :

- Cyclophosphamide 50mg/kg/jour les jours J+3 et J+5
- Cyclosporine A (CSA; 3 mg/kg/jour IV à partir du jour J+6, puis relais PO à la sortie d'aplasie)
- Mycophénolate Mofétil (MMF; 30 mg/kg/jour, maximum 1g x2/jour IV à partir du jour J+6. Relais PO à la même posologie dès que possible)

4- Soins de supports et prophylaxie infectieuse : S'agissant d'une étude en soins courants les patients seront traités selon les procédures habituelles du centre participant à l'étude, à la discrétion du praticien investigateur.

5- Modulation de l'immunosuppression post-greffe : la diminution progressive des traitements immunosuppresseurs et l'administration prophylactique de DLI sera réalisée selon les procédures habituelles du centre participant à l'étude, à la discrétion du praticien investigateur.

Le schéma suivant est néanmoins proposé :

a- Diminution progressive des traitements immunosuppresseurs : en l'absence de contre-indication clinique telle qu'une réaction du greffon contre l'hôte (GVH) active (cf. annexe 4), arrêt progressif du MMF entre les jours J+35 et J+56, puis arrêt progressif du CSA entre J+62 et J+90. Le schéma proposé est le suivant :

- J+35 : diminution du MMF à 3 x 500 mg, en l'absence de contre-indication (GVH active)
- J+42 : diminution du MMF à 2 x 500 mg, en l'absence de contre-indication (GVH)
- J+49 : diminution du MMF à 1 x 500 mg, en l'absence de contre-indication (GVH)
- J+56 : arrêt du MMF, en l'absence de contre-indication (GVH)
- J+62 : diminution progressive de la CSA, en l'absence de contre-indication (GVH)
- J+90 : arrêt de la CSA, en l'absence de contre-indication (GVH)

En cas de progression de la maladie avant J90, une décroissance plus rapide de l'immunosuppression est possible.

b- Injection de lymphocytes du donneur prophylactique (pDLI) : 3 injections à partir du jour J+120 chez les patients :

- En rémission hématologique complète ou partielle
- Sans signes de GVH active (cf. annexe 4) après au moins 30 jours d'arrêt des traitements immunosuppresseurs
- Sans antécédent de GVH aiguë de grade II à IV
- Sans infection active
- Ayant un chimérisme des lymphocytes CD3+ du sang périphérique avec > 80% des cellules du donneur

Si une de ces conditions n'est pas remplie à J+120, les pDLI seront reportées aussi longtemps que nécessaire. Ces conditions seront ensuite réévaluées toutes les 2 semaines.

Si toutes ces conditions sont remplies, les pDLI seront administrées en escalade de dose toutes les 4 à 6 semaines. Avec chaque nouvelle administration de pDLI, toutes ces conditions doivent à nouveau être évaluées. Si une des conditions n'est pas remplie, les pDLI seront arrêtées après une ou deux administrations. Après chaque pDLI, les patients seront examinés 1 fois par semaine, en recherchant plus particulièrement les signes de GVH ou d'infection, jusqu'à 6 semaines après la dernière pDLI.

Les doses des pDLI sont les suivantes :

- pDLI n°1 : 1×10^5 CD3+/kg poids du receveur
- pDLI n°2 : 5×10^5 CD3+/kg poids du receveur
- pDLI n°3 : 1×10^6 CD3+/kg poids du receveur

Si par la suite il était observé un chimérisme avec $< 80\%$ de cellules du donneur, il est possible d'administrer une DLI à la dose de 1×10^5 CD3+/kg poids du receveur, en l'absence de contre-indication.

6.3 Visites de suivi de la recherche

Les patients seront suivis selon les pratiques habituelles du centre participant. Le suivi de cette étude sera réalisé pendant 25 mois. Les patients devront être vus systématiquement aux mois 1 M1, M2, M3, M4, M5, M6, M9, M12, M18 et M24 après la greffe, comme c'est habituel après une allogreffe.

Un examen clinique à la recherche notamment d'une rechute, de la présence de signes de GVH aiguë ou chronique ou d'un autre de signe de mauvaise tolérance sera effectué à chaque visite de suivi du patient selon la pratique habituelle de suivi en post greffe.

6.4 Visite de fin de la recherche

Elle aura lieu à M24. A l'issue de cette visite la participation du patient à l'étude prend fin.

6.5 Tableau récapitulatif du suivi du patient

Aucun examen clinique ou para-clinique n'est ajouté par la recherche. Le tableau suivant précise néanmoins le rythme auquel les examens peuvent être effectués :

	Suivi post-greffe											
	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12
	Pré-inclusion J-30 à J-15	Inclusion J-15 à J-13	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M9	M12	M18	M24
Recueil de la non opposition	✓											
Examen clinique ¹	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Bilan biologique ²	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Myélogramme	✓				✓							
Phénotype médullaire ³	✓				✓							
Caryotype médullaire	✓				✓							
Biologie moléculaire ⁴	✓		✓	✓	✓			✓	✓	✓	✓	✓
ETT ⁵	✓									✓		✓
EFR	✓				✓			✓		✓		✓
Bilan radiologique ⁶	✓											
Chimérisme ⁷			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Sous-pop. Ly. B, T, NK ⁸					✓			✓	✓	✓	✓	✓

V = visite, M = mois.

- 1 : Examen clinique : ECOG et indice de Karnofsky, examen des aires ganglionnaires superficielles, de la rate, du foie. Examen clinique complet. Après la greffe : signes cliniques de GVH aigüe ou chronique, signes infectieux.
- 2 : Bilan biologique : numération formule sanguin, réticulocytes, TP, TCA, fibrinogène, haptoglobine, ionogramme sanguin, calcémie, phosphorémie, glycémie, ASAT, ALAT, phosphatases alcalines, GGT, bilirubine totale, bilirubine conjuguée, LDH, CRP, électrophorèse des protéines plasmatiques avec sous-dosage des IgA, IgG, IgM, albuminémie, pré-albuminémie. Les bilans biologiques V1, V5, V10, V12 comporteront en plus T3, T4, TSH, Fer sérique, Ferritine, Sérologies virales (HIV, EBV, CMV, HSV1+2, Hépatites B et C, HTLV1), sérologie toxoplasmose.
- 3 : Phénotype médullaire par cytométrie en flux
- 4 : Biologie moléculaire sur moelle en pré-greffe et M3, et sur sang en pré-greffe puis à M1, 2, 3, 6, 9, 12, 18 et 24 en cas de marqueur moléculaire pouvant être suivi en maladie résiduelle (MRD)
- 5 : Echographie cardiaque transthoracique. Un électrocardiogramme sera également réalisé lors du bilan V1.
- 6 : Radiographies thoracique et panoramique dentaire à la recherche d'un foyer infectieux profond.
- 7 : Etude du chimérisme sur cellules sur les lymphocytes CD3+ du sang périphérique.
- 8 : Etude des sous-populations lymphocytaires sanguines B et T et des Natural Killer par cytométrie de flux

Tableau 2 : Tableau récapitulatif de la chronologie de la recherche pour le patient

7. DISTINCTION SOIN-RECHERCHE

Il s'agit d'une étude en soins courants évaluant prospectivement un schéma de traitement destiné à des patients recevant une greffe haploidentique pour une hémopathie lymphoïde réfractaire.

Les traitements évalués dans cette stratégie peuvent tous être utilisés dans les soins courants des patients. En effet, chacun des médicaments utilisés a une indication reconnue soit pour le traitement des hémopathies lymphoïdes (Thiotepa, Etoposide, Cyclophosphamide, Fludarabine), soit dans les conditionnements de greffe (Busilvex, Fludarabine, Thymoglobuline), soit dans l'immuno-modulation post-greffe (Ciclosporine, mycophénolate mofétil, DLI). L'objet de notre étude n'est pas d'évaluer spécifiquement un des médicaments mais une stratégie globale qui associe l'ensemble de ces traitements. Les examens cliniques et para-cliniques réalisés en pré-greffe et dans le cadre du suivi entrent également dans la prise en charge habituelle des patients allogreffés. Aucune biocollection spécifique ne sera réalisée pour cette étude et aucun n'examen n'est ajouté par la recherche.

Actes, procédures et traitements réalisés dans le cadre de la recherche	Actes, procédures et traitements liés aux <u>soins</u>	Actes, procédures et traitements ajoutés par la <u>recherche</u>
Traitements	Conditionnement, modulation des immunosuppresseurs et DLI	Aucun traitement supplémentaire
Consultations	A l'inclusion et aux mois M1, M2, M3, M4, M5, M6, M9, M12, M18 et M24 après la greffe	Aucune consultation supplémentaire
Prises de sang	A l'inclusion et aux mois M1, M2, M3, M4, M5, M6, M9, M12, M18 et M24 après la greffe	Aucune biocollection supplémentaire
Imagerie	A l'inclusion et aux mois M3, M6, M12, M18 et M24 après la greffe	Aucune imagerie supplémentaire

Tableau 4 : Distinction entre les actes liés au « soin » et les actes ajoutés par la « recherche »

8. TRAITEMENTS ADMINISTRES

8.1 Description de la voie d'administration, de la posologie, du schéma d'administration et de la durée du traitement

Le but de notre étude est d'évaluer l'intérêt d'une stratégie thérapeutique globale associant un SET suivi d'une greffe haplo-identique avec immuno-modulation post-greffe par pDLI. Les traitements administrés dans le cadre de cette étude sont utilisés dans les soins courants.

Leurs modalités d'administration sont les suivantes :

8.2 Conditionnement séquentiel

a- Chimiothérapie :

- Thiotepea 5 mg/kg/jour sur 2 heures pendant 1 jour (J-13)
- Cyclophosphamide 400 mg/m²/jour sur 1 heure pendant 4 jours (de J-12 à J-9)
- Etoposide 100 mg/m²/jour sur 2 heures pendant 4 jours (de J-12 à J-9)

b- Repos : les jours J-8 et J-6

c- Conditionnement d'intensité réduite (RIC) :

- Fludarabine 30 mg/m²/jour sur 30 minutes pendant 5 jours (de J-5 à J-1)
- Busulfan IV 3,2 mg/kg/jour sur 3 heures pendant 2 jours (J-5 et J-4)
- Sérum anti-lymphocytaire (Thymoglobuline) 2,5 mg/kg/jour sur 8 heures pendant 2 jours (J-3 et J-2)

8.3 Prophylaxie de la GVH

- Cyclophosphamide 50mg/kg/jour sur 3 heures les jours J+3 et J+5
- Cyclosporine A (CSA; 3 mg/kg/jour en IV en continue sur 24 heures à partir du jour J+6, puis relais PO à la sortie d'aplasie)
- Mycophénolate Mofétil (MMF; 30 mg/kg/jour, maximum 1g x2/jour IV à partir du jour J+6. Relais PO à la même posologie dès que possible)

8.4 Traitements associés

S'agissant d'une étude en soins courants, les patients seront traités selon les procédures habituelles du centre participant à l'étude, à la discrétion du praticien investigateur

9. GESTION DES DONNEES

9.1 Modalités de recueil des données

Les procédures de recueil des informations sur le traitement de l'étude suivront celles habituellement pratiquées selon les recommandations de la prise en charge des patients atteints de LAM et recevant une allogreffe de CSH. Actuellement, les données des patients greffés sont systématiquement enregistrées dans un logiciel (ProMISe) au centre international greffe de l'hôpital Saint-Antoine dirigé par le Dr Myriam Labopin. Ce centre constitue un des 4 sites européens de recherche clinique de l'EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation). Les données cliniques et biologiques sont colligées sur des fiches réalisées spécifiquement à cet effet (CRF). Les données minimales sont dans le CRF « Med A » et il existe une version plus détaillée qualifiée de « Med B ». Pour notre

étude, nous remplirons les CRF « Med B », l'un propre à la maladie à l'étude, et l'autre propre à la procédure de traitement, l'allogreffe.

De même, seront collectés les données de survie, les données de tolérance, et les résultats des bilans biologiques qui sont réalisés dans le cadre du suivi de la tolérance du schéma thérapeutique et de la réponse au traitement selon les critères habituellement recommandés. Il s'agit du « Med B » en rapport avec la procédure d'allogreffe. Les données seront extraites du registre, qui est par ailleurs déclaré à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

Toutes les informations requises par le protocole doivent être fournies dans l'e-CRF et une explication donnée par le médecin pour chaque donnée manquante.

Les données seront saisies par le TEC (Technicien de Recherche Clinique) dédié dans la base de données spécifique et enregistrées dans le logiciel ProMISe en se connectant avec ses codes d'accès (identifiant et mot de passe). Ces codes sont strictement personnels et confidentiels et ne sont en aucun cas diffusés à un tiers ; ils contribuent à assurer la confidentialité des données et à authentifier les interventions. Chaque modification apportée sur la base de données sera enregistrée dans « l'audit trail » de la recherche.

L'anonymat des sujets sera assuré par la mention au maximum du numéro dans la recherche, des premières lettres du nom et prénom de la personne se prêtant à la recherche, sur tous les documents nécessaires à la recherche, ou par effacement par les moyens appropriés (blanc correcteur...) des données nominatives sur les copies des documents source, destinés à la documentation de la recherche.

9.2 Contenu des e-CRF

En plus des données nécessaires aux objectifs primaires et secondaires, les données suivantes devront être recueillies dans l'e-CRF :

- Score de comorbidités pré-greffe de Sorror (cf. annexe 5)
- Incidence et cinétique de la prise de greffe, définie par des polynucléaires neutrophiles (PNN) $\geq 500/\text{mm}^3$ pendant 3 jours consécutifs (le premier jour comptant comme le jour de la prise de greffe). L'échec de prise de greffe est définie par des PNN $< 500/\text{mm}^3$ 42 jours après la greffe.
- Chimérisme sur lymphocytes T périphériques aux mois 1 M1, M2, M3, M4, M5, M6, M9, M12, M18 et M24 après la greffe
- Nombre de patients pour qui une diminution précoce des traitements immunosuppresseurs a été possible
- Incidence, sévérité et traitements de l'éventuelle GVH secondaire chez ces patients
- Incidence des complications infectieuses bactériennes, fongiques et virales (notamment celles à BK virus) à 90 jours, 1 an et 2 ans après la greffe

Concernant la date de naissance, elle est colligée dans son intégralité par les centres dans la base de données, puis extraite dans son intégralité et traitée par le data-manager afin de transmettre uniquement le mois et l'année de naissance du patient au statisticien pour analyse.

9.3 Traitement des données et conservation des documents et des données relatives à la recherche

Le traitement des données sera réalisé dans les conditions de confidentialité définies par la loi du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (CNIL).

Les données concernant cette étude seront archivées sous la responsabilité de l'investigateur et du gestionnaire pendant une durée minimum de quinze ans à compter de la fin de la recherche ou de son arrêt anticipé sans préjudice des dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

9.4 Contrôle qualité de la recherche

Le déroulement de la recherche dans les centres participants et la prise en charge des patients sera fait conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques en vigueur et à la déclaration d'Helsinki.

Le contrôle de la qualité des données des cahiers d'observation consiste à vérifier que les données sont complètes, cohérentes et plausibles.

Pour faciliter le travail des référents participant à cette étude et pour améliorer l'exhaustivité des données recueillies, un attaché de recherche clinique (ARC) spécifiquement formé à cette thématique assurera le contrôle qualité de l'étude clinique dans chaque centre participant à l'étude. Il assurera le data management des CRF.

10. STATISTIQUES

10.1 Description des méthodes statistiques prévues y compris du calendrier des analyses intermédiaires prévues

L'analyse statistique sera réalisée par le Dr Myriam Labopin.

Les résultats seront exprimés en fréquence et pourcentage pour les variables catégorielles, et en moyenne et dérivation standard pour les variables quantitatives. La survie globale est définie comme la probabilité d'être vivant (indépendamment du statut de la maladie) quel que soit le moment considéré ; la rechute comme une reprise évolutive de la maladie initiale ; la NRM comme la probabilité de décéder sans avoir rechuté (événement compétitif) ; et l'EFS comme la probabilité d'être en vie sans avoir rechuté quel que soit le moment considéré.

Pour la survie globale et l'EFS, les courbes de survie seront estimées par la méthode de Kaplan-Meier. Pour la NRM et la rechute, l'incidence cumulée sera calculée selon la méthode de Gray (36). La date d'origine sera la date d'inclusion dans l'étude et le délai de survenue est la différence entre l'évènement et la date d'inclusion.

Tous les facteurs de risque potentiels seront comparés par un test de log-rank. Les paramètres ayant une valeur $p < 0,10$ seront ensuite introduits dans une analyse multivariée par régression linéaire à risque proportionnel selon le modèle de Cox (en utilisant les méthodes de Fine et Gray (37)). Dans le modèle final, le risque relatif (RR) et l'intervalle de confiance à 95% (IC 95%) seront calculés. Les valeurs $p < 0,05$ sont considérées comme significatives.

Toutes les comparaisons seront bilatérales. Le risque d'erreur de type 1 est fixé à 0,05. Les logiciels utilisés seront SPSS 20 (Chicago, Inc) et R 2.13.2 (R Development Core Team, Vienne, Autriche).

10.2 Nombre prévu de personnes à inclure dans la recherche

D'après les résultats de la littérature présentées dans le chapitre 2 (17,32,38–50,24,26,22) et les données non publiées du registre EBMT, l'hypothèse pour le critère principal est une amélioration de la survie globale après la greffe de 15% à 40%. Selon la méthode en 1 étape de A'Hern (51), 22 patients sont nécessaires. Au total, 24 patients seront donc inclus (pour prendre en compte le risque de sortie d'étude prématuré avant le début du conditionnement).

10.3 Degré de signification statistique prévu

Avec un risque α de 5%, la puissance $1-\beta$ serait de 80%.

11. EVALUATION DE LA TOLERANCE DU TRAITEMENT

S'agissant d'une étude en soins courants, le risque d'effet indésirable n'est pas augmenté par l'étude. Les événements indésirables potentiels sont donc ceux liés à la prise en charge habituelle du patient (liés au soin) et ne requièrent pas de déclaration spécifique de la part du gestionnaire de la recherche. Ils doivent suivre le circuit habituel de déclaration prévu par la réglementation en vigueur.

11.1 Evaluation de la toxicité d'organe et infections

L'évaluation des toxicités organiques et des infections sera classée conformément aux critères communs de toxicité de l'Institut national pour le cancer (NCI-CTC) spécifiques pour les greffes de cellules souches (cf. annexe 6).

Les investigateurs ou cliniciens désignés doivent rechercher et évaluer les événements indésirables à chaque visite. Des examens cliniques et biologiques appropriés doivent être effectués pour essayer d'en déterminer la cause. Les normes des laboratoires de chaque centre seront utilisées.

L'évaluation de l'état général sera faite classiquement selon l'ECOG et la classification Karnofsky (cf. annexe 3). La GVH aiguë ou chronique sera gradée selon les critères habituels (cf. annexe 4).

11.2 Documentation relative aux injections prophylactiques de lymphocytes du donneur (pDLI)

La date de l'arrêt de l'immunosuppression doit être documentée dans le dossier, de même que la dose et la date de chaque pDLI.

En cas de réalisation de moins de 3 pDLI, l'investigateur doit :

- Documenter la ou les raison(s) (progression de la maladie, GVH ou autre effet(s) indésirable(s) grave(s), autre problème médical, raison personnelle)
- Recueillir les critères d'évaluation au moment de l'arrêt prématuré, si le sujet est d'accord
- Prévoir un suivi du patient, notamment en cas d'effet indésirable grave

Après la dernière pDLI, l'investigateur doit évaluer :

- Le grade maximal de toxicité pour chaque organe (muqueuses, intestin, foie, pancréas, reins, vessie, poumons, cœur, système neurologique) (cf. annexe 6)
- Les infections (bactériémie, infection fongique invasive, réaction ou maladie CMV, cystite hémorragique à BK virus ou toute autre infection ou réactivation virale)

- Le grade maximal de GVH aiguë ou chronique (cf. annexe 4)
- Le chimérisme sur les lymphocytes CD3+ du sang périphérique

12. EVALUATION DE L'EFFICACITE

12.1 Evaluations de la réponse au traitement

La réponse au traitement sera évaluée selon les critères suivant :

- **Réponse complète cytologique:** blastes < 5% sur le myélogramme
- **Echec :** blastes > 20% sur le myélogramme sans rémission préalable
- **Rechute :** reprise évolutive de la maladie initiale après avoir obtenu une réponse complète

12.2 Définitions de la survie

- **Survie globale (OS) :** probabilité d'être vivant (indépendamment du statut de la maladie) quel que soit le moment considéré, en considérant comme J0 le jour de la greffe.
- **Mortalité toxique liée à la greffe, ou mortalité non liée à la rechute (NRM) :** probabilité de décéder sans avoir rechuté (événement compétitif).
- **Survie sans progression (PFS) :** est définie comme la probabilité d'être en vie sans avoir rechuté quel que soit le moment considéré

13. CONSIDERATIONS ETHIQUES ET LEGALES

13.1 Conduite éthique de l'étude

La recherche sera conduite conformément au protocole, aux bonnes pratiques cliniques, aux principes éthiques issus de la Déclaration d'Helsinki révisée en 2013, et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

L'investigateur est responsable du déroulement de l'essai dans son centre. Il s'engage :

- à garder des données sources ainsi que les documents administratifs relatifs au protocole,
- à respecter le protocole,
- à conduire l'étude suivant les principes moraux, réglementaires, éthiques et scientifiques qui régissent la recherche clinique,

13.2 Information des patients

Les patients auront une information complète orale et écrite précisant le déroulement de l'étude. Une note d'information devra être remise au patient par l'investigateur ou le médecin qui le représente avant son inclusion dans l'étude.

La non-opposition sera recueillie pour chaque patient avant leur entrée dans l'étude.

13.3 Avis du comité de Protection des Personnes (CPP)

Cette recherche répondant à la définition du 1° de l'article L.1121-1 du Code de la Santé Publique, un avis éthique sur le protocole, la note d'information et le formulaire de recueil de la non opposition sera demandé au Comité de Protection des Personnes Paris Ile de France X (Aulnay sous-Bois) par le gestionnaire de l'étude.

L'avis du comité mentionné ci-dessus est notifié dans la note d'information et de recueil de non opposition remis aux patients.

13.4 Déclaration CNIL

Cette recherche est soumise à la loi du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, modifiée.

Avant son début effectif, le traitement des données collectées dans la recherche est subordonné à la saisine du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) puis de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). La recherche fera l'objet d'une déclaration unitaire.

Les informations relatives aux droits des personnes participant à cette recherche sont intégrées dans la note d'information et formulaire de recueil de non opposition remis aux patients.

14. FINANCEMENT ET ASSURANCE

14.1 Financement

Les traitements évalués dans le cadre de cette étude sont tous administrés dans le cadre de leur autorisation de mise sur le marché (AMM). Ils sont tous utilisés dans le cadre de la prise en charge habituelle des patients et leur suivi ne sera pas modifié. Le recueil et la saisie des données dans le logiciel ProMISe sont financés par l'Agence de la Biomédecine et l'EBMT.

14.2 Assurance

Aucune assurance ne sera contractée dans le cadre de l'étude.

15. PUBLICATION- VALORISATION

Le rapport final de l'étude sera rédigé par le coordonnateur du projet en collaboration avec le biostatisticien et sera adressée au gestionnaire dans les meilleurs délais après la fin de la recherche. Les équipes participantes seront désignées dans la publication des résultats selon un ordre de citation dépendant du nombre de patients inclus dans les centres respectifs ou de leur contribution au protocole ou à la réalisation de l'étude.

Mention de l'affiliation de l'AP-HP pour les projets gérés par l'AP-HP

- Si un auteur a plusieurs affiliations, l'ordre dans lequel sont citées les institutions (AP-HP, Université, INSERM...) n'a pas d'importance.
- Chacune de ces affiliations doit être identifiée par une adresse séparée par un point-virgule (;).

L'institution AP-HP doit apparaître sous le sigle « **AP-HP** » en premier dans l'adresse suivi précisément par : **AP-HP, hôpital, service, ville, code postal, France.**

Conformément à l'article R 5121-13 du Code de la Santé Publique, les essais ne peuvent faire l'objet d'aucun commentaire écrit ou oral sans l'accord conjoint de l'investigateur et du gestionnaire. L'investigateur adresse une copie de ses publications au gestionnaire.

Cette recherche sera enregistrée sur le site <http://clinicaltrials.gov/>

16. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Büchner T, Willman CL, Estey EH, et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2003 Dec 15;21(24):4642–9.
2. Hiddemann W, Martin WR, Sauerland CM, Heinecke A, Büchner T. Definition of refractoriness against conventional chemotherapy in acute myeloid leukemia: a proposal based on the results of retreatment by thioguanine, cytosine arabinoside, and daunorubicin (TAD 9) in 150 patients with relapse after standardized first line therapy. *Leukemia*. 1990 Mar;4(3):184–8.
3. Estey E. Treatment of refractory AML. *Leukemia*. 1996 Jun;10(6):932–6.
4. Appelbaum FR. Who should be transplanted for AML? *Leukemia*. 2001 Apr;15(4):680–2.
5. Craddock C, Labopin M, Pillai S, Finke J, Bunjes D, Greinix H, et al. Factors predicting outcome after unrelated donor stem cell transplantation in primary refractory acute myeloid leukaemia. *Leukemia*. 2011 May;25(5):808–13.
6. Singhal S, Powles R, Henslee-Downey PJ, Chiang KY, Treleaven J, Godder K, et al. Allogeneic transplantation from HLA-matched sibling or partially HLA-mismatched related donors for primary refractory acute leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2002 Feb;29(4):291–5.
7. Bacigalupo A, Sormani MP, Lamparelli T, Gualandi F, Occhini D, Bregante S, et al. Reducing transplant-related mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2004 Oct;89(10):1238–47.
8. Ferrara JLM, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet*. 2009 May 2;373(9674):1550–61.
9. Sorrow ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005 Oct 15;106(8):2912–9.
10. Blaise D, Vey N, Faucher C, Mohty M. Current status of reduced-intensity-conditioning allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2007 Apr;92(4):533–41.
11. Kassim AA, Chinratanalab W, Ferrara JLM, Mineishi S. Reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute leukemias: “what is the best recipe?” *Bone Marrow Transplant*. 2005 Oct;36(7):565–74.
12. Saito T, Kanda Y, Kami M, Kato K, Shoji N, Kanai S, et al. Therapeutic potential of a reduced-intensity preparative regimen for allogeneic transplantation with cladribine, busulfan, and antithymocyte globulin against advanced/refractory acute leukemia/lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2002 Apr;8(4):1014–20.
13. Slavin S, Nagler A, Naparstek E, Kapelushnik Y, Aker M, Cividalli G, et al. Nonmyeloablative Stem Cell Transplantation and Cell Therapy as an Alternative to Conventional Bone Marrow Transplantation With Lethal Cytoablation for the Treatment of Malignant and Nonmalignant Hematologic Diseases. *Blood*. 1998 Feb 1;91(3):756–63.
14. Sorrow ML, Storb RF, Sandmaier BM, Maziarz RT, Pulsipher MA, Maris MB, et al. Comorbidity-age index: a clinical measure of biologic age before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2014 Oct 10;32(29):3249–56.
15. Storb RF, Champlin R, Riddell SR, Murata M, Bryant S, Warren EH. Non-Myeloablative Transplants for Malignant Disease. *Hematology*. 2001 Jan 1;2001(1):375–91.

16. Sorror ML, Sandmaier BM, Storer BE, Franke GN, Laport GG, Chauncey TR, et al. Long-term outcomes among older patients following nonmyeloablative conditioning and allogeneic hematopoietic cell transplantation for advanced hematologic malignancies. *JAMA*. 2011 Nov 2;306(17):1874–83.
17. Khouri IF. Reduced-intensity regimens in allogeneic stem-cell transplantation for non-hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006;390–7.
18. Aoudjhane M, Labopin M, Gorin NC, Shimoni A, Ruutu T, Kolb H-J, et al. Comparative outcome of reduced intensity and myeloablative conditioning regimen in HLA identical sibling allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for patients older than 50 years of age with acute myeloblastic leukaemia: a retrospective survey from the Acute Leukemia Working Party (ALWP) of the European group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Leukemia*. 2005 Dec;19(12):2304–12.
19. Schmid C, Schleuning M, Schwerdtfeger R, Hertenstein B, Mischak-Weissinger E, Bunjes D, et al. Long-term survival in refractory acute myeloid leukemia after sequential treatment with chemotherapy and reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2006 Aug 1;108(3):1092–9.
20. Schmid C, Schleuning M, Ledderose G, Tischer J, Kolb H-J. Sequential regimen of chemotherapy, reduced-intensity conditioning for allogeneic stem-cell transplantation, and prophylactic donor lymphocyte transfusion in high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol*. 2005 Aug 20;23(24):5675–87.
21. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, Chen AR, Leffell MS, Zahurak M, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008 Jun;14(6):641–50.
22. Munchel AT, Kasamon YL, Fuchs EJ. Treatment of hematological malignancies with nonmyeloablative, HLA-haploidentical bone marrow transplantation and high dose, post-transplantation cyclophosphamide. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2011 Sep;24(3):359–68.
23. Bashey A, Zhang X, Sizemore CA, Manion K, Brown S, Holland HK, et al. T-cell-replete HLA-haploidentical hematopoietic transplantation for hematologic malignancies using post-transplantation cyclophosphamide results in outcomes equivalent to those of contemporaneous HLA-matched related and unrelated donor transplantation. *J Clin Oncol*. 2013 Apr 1;31(10):1310–6.
24. Castagna L, Bramanti S, Furst S, Giordano L, Crocchiolo R, Sarina B, et al. Nonmyeloablative conditioning, unmanipulated haploidentical SCT and post-infusion CY for advanced lymphomas. *Bone Marrow Transplant*. 2014 Dec;49(12):1475–80.
25. Raiola AM, Dominietto A, di Grazia C, Lamparelli T, Gualandi F, Ibatici A, et al. Unmanipulated haploidentical transplants compared with other alternative donors and matched sibling grafts. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014 Oct;20(10):1573–9.
26. Raiola AM, Dominietto A, Ghiso A, Di Grazia C, Lamparelli T, Gualandi F, et al. Unmanipulated haploidentical bone marrow transplantation and posttransplantation cyclophosphamide for hematologic malignancies after myeloablative conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013 Jan;19(1):117–22.
27. Di Stasi A, Milton DR, Poon LM, Hamdi A, Rondon G, Chen J, et al. Similar transplantation outcomes for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome patients with haploidentical versus 10/10 human leukocyte antigen-matched unrelated and related donors. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014 Dec;20(12):1975–81.
28. Ruggeri A, Labopin M, Sanz G, Piemontese S, Arcese W, Bacigalupo A, et al. Comparison of outcomes after unrelated cord blood and unmanipulated haploidentical stem cell transplantation in adults with acute leukemia. *Leukemia*. 2015 Sep;29(9):1891–900.

29. Kasamon YL, Bolaños-Meade J, Prince GT, Tsai H-L, McCurdy SR, Kanakry JA, et al. Outcomes of Nonmyeloablative HLA-Haploidentical Blood or Marrow Transplantation With High-Dose Post-Transplantation Cyclophosphamide in Older Adults. *J Clin Oncol*. 2015 Oct 1;33(28):3152–61.
30. McCurdy SR, Kanakry JA, Showel MM, Tsai H-L, Bolaños-Meade J, Rosner GL, et al. Risk-stratified outcomes of nonmyeloablative HLA-haploidentical BMT with high-dose posttransplantation cyclophosphamide. *Blood*. 2015 May 7;125(19):3024–31.
31. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Cesaro S, Dreger P, et al. Hematopoietic SCT in Europe 2013: recent trends in the use of alternative donors showing more haploidentical donors but fewer cord blood transplants. *Bone Marrow Transplant*. 2015 Apr;50(4):476–82.
32. Robinson SP, Goldstone AH, Mackinnon S, Carella A, Russell N, de Elvira CR, et al. Chemoresistant or aggressive lymphoma predicts for a poor outcome following reduced-intensity allogeneic progenitor cell transplantation: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. *Blood*. 2002 Dec 15;100(13):4310–6.
33. Guillaume T, Porcheron S, Audat F, Bancillon N, Berceanu A, Charbonnier A, et al. Recommandations de la SFGM-TC concernant l'injection prophylactique, préemptive et curative des lymphocytes du donneur (DLI) après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. *Pathologie Biologie*. 2014 Aug;62(4):193–6.
34. Zeidan AM, Forde PM, Symons H, Chen A, Smith BD, Pratz K, et al. HLA-haploidentical donor lymphocyte infusions for patients with relapsed hematologic malignancies after related HLA-haploidentical bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014 Mar;20(3):314–8.
35. Ghiso A, Raiola AM, Gualandi F, Dominietto A, Varaldo R, Van Lint MT, et al. DLI after haploidentical BMT with post-transplant CY. *Bone Marrow Transplant*. 2015 Jan;50(1):56–61.
36. Ruan PK, Gray RJ. Analyses of cumulative incidence functions via non-parametric multiple imputation. *Stat Med*. 2008 Nov 29;27(27):5709–24.
37. Fine J, Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of A Competing Risk. *Journal of the American Statistical Association*. 1999;94:496–509.
38. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute–Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008 Jun 15;111(12):5446–56.
39. Buske C, Leblond V, Dimopoulos M, Kimby E, Jäger U, Dreyling M, et al. Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013 Oct;24 Suppl 6:vi155–159.
40. Kusumi E, Kami M, Kanda Y, Murashige N, Kishi Y, Suzuki R, et al. Reduced-intensity hematopoietic stem-cell transplantation for malignant lymphoma: a retrospective survey of 112 adult patients in Japan. *Bone Marrow Transplant*. 2005 Aug;36(3):205–13.
41. Corradini P, Doderio A, Farina L, Fanin R, Patriarca F, Miceli R, et al. Allogeneic stem cell transplantation following reduced-intensity conditioning can induce durable clinical and molecular remissions in relapsed lymphomas: pre-transplant disease status and histotype heavily influence outcome. *Leukemia*. 2007 Nov;21(11):2316–23.
42. Armand P, Kim HT, Ho VT, Cutler CS, Koreth J, Antin JH, et al. Allogeneic transplantation with reduced-intensity conditioning for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: importance of histology for outcome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008 Apr;14(4):418–25.
43. Vaughn JE, Sorrow ML, Storer BE, Chauncey TR, Pulsipher MA, Maziarz RT, et al.

- Long-term sustained disease control in patients with mantle cell lymphoma with or without active disease after treatment with allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *Cancer*. 2015 Jul 24;
44. Mussetti A, Devlin SM, Castro-Malaspina HR, Barker JN, Giralt SA, Zelenetz AD, et al. Non-myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adults with relapsed and refractory mantle cell lymphoma: a single-center analysis in the rituximab era. *Bone Marrow Transplant*. 2015 Jul 6;
 45. Seshadri T, Kuruvilla J, Crump M, Keating A. Salvage therapy for relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008 Mar;14(3):259–67.
 46. Sorror ML, Storer BE, Sandmaier BM, Maris M, Shizuru J, Maziarz R, et al. Five-year follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *J Clin Oncol*. 2008 Oct 20;26(30):4912–20.
 47. Khouri IF, Bassett R, Poindexter N, O'Brien S, Bueso-Ramos CE, Hsu Y, et al. Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: long-term follow-up, prognostic factors, and effect of human leukocyte histocompatibility antigen subtype on outcome. *Cancer*. 2011 Oct 15;117(20):4679–88.
 48. Brown JR. The Treatment of Relapsed Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Hematology*. 2011 Dec 10;2011(1):110–8.
 49. Dreger P, Döhner H, Ritgen M, Böttcher S, Busch R, Dietrich S, et al. Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor-risk chronic lymphocytic leukemia: long-term clinical and MRD results of the German CLL Study Group CLL3X trial. *Blood*. 2010 Oct 7;116(14):2438–47.
 50. Brown JR, Kim HT, Armand P, Cutler C, Fisher DC, Ho V, et al. Long-term follow-up of reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: prognostic model to predict outcome. *Leukemia*. 2013 Feb;27(2):362–9.
 51. A'Hern RP. Sample size tables for exact single-stage phase II designs. *Stat Med*. 2001 Mar 30;20(6):859–66.

17. ANNEXES

17.1 Annexe 1 : Liste des investigateurs

CENTRES		LISTE DES PERSONNES	TELEPHONE ET COURRIEL
N°	NOM ET ADRESSE COMPLETE		
1	Saint-Antoine, Paris Service d'Hématologie Clinique et Thérapie Cellulaire Hôpital Saint-Antoine, AP-HP 184 rue du Faubourg Saint-Antoine 75012 Paris	DULERY Rémy	Tel : 01.49.28.26.20 Courriel : remy.dulery@aphp.fr
2	Marseille Unité de Transplantation Médullaire Institut Paoli-Calmettes 232, bd Sainte Marguerite BP 156 13273 Marseille Cedex 09	BLAISE Didier	Tel : 04.91.22.37.54 Courriel : BLAISED@ipc.unicancer.fr
3	Lille Service des Maladies du Sang Hôpital Huriez, CHRU Lille 1, place de Verdun 59037 Lille Cedex	HERBAUX Charles	Tel : 03.20.44.42.90/57.13 charles.herbaux@chru-lille.fr
4	Besançon Hôpital Jean Minjot Service d'Hématologie Bd Fleming 25030 Besançon Cedex	BERCEANU Anna	Tel : 03.81.66.84.13 Courriel : aberceau@chu-besancon.fr
5	Toulouse Service d'Hématologie CHU Purpan Place du Dr. Baylac 31059 TOULOUSE cedex	HUYNH Anne	Tel : 05.61.77.20.78 Courriel : huynh.a@chu-toulouse.fr
6	Limoges Service d'Hématologie CH Dupuytren 2, av. Martin Luther King 87042 LIMOGES Cedex	TURLURE Pascal	Tel : 05.55.05.66.42 Courriel : pascal.turlure@chu-limoges.fr
7	Nantes Service d'Hématologie Clinique CHU de Nantes – Hôtel Dieu Place Alexis Ricordeaux 44035 Nantes Cedex 01	CHEVALLIER Patrice	Tel : 02.40.08.32.71 Courriel : patrice.chevallier@chu-nantes.fr
8	Caen Service d'Hématologie CHU Clémenceau Avenue Georges Clémenceau 14033 CAEN	Dr Sylvain Chantepie	Tel : 02.31.27.25.46 Courriel : chantepie-s@chu-caen.fr
9	Amiens Service d'Hématologie Clinique CHU Amiens – Site Sud Avenue Laënnec 80054 Amiens Cedex 1	LEBON Delphine	Tel : 03.22.45.59.14 Courriel : lebon.delphine@chu-amiens.fr
10	Montpellier Service d'hématologie Clinique CHU St Eloi 80, Avenue Augustin Fliche Montpellier 34295 Cedex 5	FEGUEUX Nathalie	Tel : 0467336733 Courriel : nathalie-laurent@chu-montpellier.fr

17.2 Annexe 3 : Classification Karnofsky et échelle ECOG.

EVALUATION DE L'ETAT GENERAL EN FONCTION DE LA CLASSIFICATION DE KARNOFSKY ET DE L'ECHELLE DE VALEUR DE L'ECOG

Karnofsky	ECHELLE		ETAT GENERAL ECOG-ZUBROD/WHO
Normal, pas de plaintes, pas de signes de la maladie	100	0	Activité normale, sans restriction.
Capacité à mener une activité normale; signes ou symptômes mineurs de la maladie	90	1	Restreint pour des activités physiques importantes mais patient ambulatoire et capable de fournir un travail léger.
Activité normale avec effort ; quelques signes ou symptômes mineurs de la maladie	80	1	Idem
Capable d'assurer ses soins personnels; incapable de mener une activité normale ou d'effectuer un travail actif	70	2	Ambulatoire et capable de se prendre en charge mais incapable de fournir un travail pendant plus de 50% de son temps
Nécessite une aide occasionnelle mais est capable d'assurer la plupart de ses besoins personnels	60	2	Idem
Nécessite une aide considérable et des soins médicaux fréquents	50	3	Capacité de prise en charge propre beaucoup plus limitée. Passe plus de 50% de son temps au lit ou dans une chaise
Incapacité ; nécessite des soins spéciaux et une assistance	40	3	Idem
Incapacité sévère ; hospitalisation indiquée même si décès non imminent	30	4	Complètement grabataire incapable de se prendre en charge. Le patient reste totalement couché au lit ou sur une chaise.
Très malade; hospitalisation nécessaire; traitement de soutien actif nécessaire	20	4	Idem
Moribond; évolution rapide vers la mort	10	4	Idem
Décédé	0	5	Décédé

17.3 Annexe 4 : Evaluation de la GVH aiguë

PATIENT :

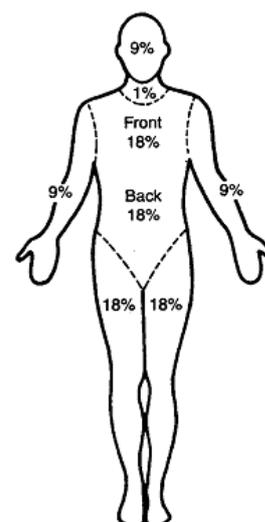
DATE :/...../..... : jours post greffe

Date de début de la GVH aiguë :/...../.....

Date d'évaluation de la GVH aiguë J0 J3 J7 autre

Gradation de la GVH aigue :

1. Stade par organe : entourer les cases correspondantes à chaque organe



Stade	Peau	Foie	Tube digestif
0	Absence	Bilirubine normale	Absence de diarrhée
1	Eruption < 25% surface corporelle	Bilirubine : 34-50 µmol/l	Diarrhée 0,5 à 1 l/24H
2	Eruption > 25 % surface corporelle	Bilirubine : 51-100 µmol/l	Diarrhée 1 à 1,5 l/24H
3	Erythrodermie généralisée	Bilirubine : 101-250 µmol/l	Diarrhée > 1,5 l/24H
4	Erythrodermie généralisée avec épidermolyse bulleuse	Bilirubine : > 250 µmol/l	Diarrhée > 1 l/24H et douleurs abdominales sévères ou hémorragie

Stade GVH cutanée :

Stade GVH digestive :

Stade GVH hépatique :

2. Grade de la GVH : entourer les cases correspondantes

Grade	Peau	Foie	Tube digestif	PS
I	1 à 2	0	0	0
II	1 à 3	et/ou 1	et/ou 1	et 0-1
III	2 à 3	et/ou 2 à 3	et/ou 2 à 3	et 2-3
IV	2 à 4	et/ou 2 à 4	et/ou 2 à 4	et 3-4

Grade de GVH aiguë :

17.4 Annexe 5 : Score de comorbidité de Sorrow.

Co -morbidité	Définition de la co-morbidité	Score	Score du patient
Arythmie	Arythmie complète/ fibrillation ou flutter ; maladie du sinus ; arythmie ventriculaire	1	
Cardiaque	Coronaropathie ; insuffisance cardiaque congestive ; infarctus du myocarde : FEVG < 50 %	1	
Colite	Maladie de Crohn ; rectocolite hémorragique	1	
Diabète	Requérant un traitement par insuline ou hypoglycémiant (pas simple régime)	1	
Cardiovasculaire	Accident ischémique transitoire ou accident vasculaire cérébral	1	
Trouble psychiatrique	Dépression ou anxiété nécessitant consultation ou traitement psychiatrique	1	
Hépatite minime	Hépatite chronique ; bilirubine entre N et 1,5 N. AST /ALT Entre N et 2,5 N	1	
Obésité	Indice de masse corporelle (BMI) > 35 mg/ m ²	1	
Infection	Requérant la poursuite du traitement au-delà de J0	1	
Rhumatologique	SLE ; PR, polymyosite, connective mixte, pseudo polyarthrite rhizomélique	2	
Ulcère peptique	Requérant traitement	2	
Rénale sévère à modérée	Créatinine > 180 µmol/ l ; dialyse ; transplanté rénal	2	
Pulmonaire modérée	DLCO et / ou VEMS 66-80 % ou dyspnée pour une activité légère	2	
Tumeur solide	Traitée dans les antécédents du patient, sauf cancer cutané non - mélanomateux	3	
Valvulopathie	Sauf le prolapsus mitral	3	
Pulmonaire sévère	DLCO et / ou FEV < ou = 65 % ou dyspnée de repos ou oxygénéodépendance	3	
Hépatique modérée à sévère	Cirrhose du foie, bilirubine > 1,5 N ou AST/ALT > 2,5 N	3	
Score de Sorrow (total des scores du patient)			

17.5 Annexe 6 : Echelle de toxicité CTCAE V4.0

http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/Archive/CTCAE_4.02_2009-09-15_QuickReference_5x7.pdf