

ALLO-BEST Résumé Français Protocole

Titre	Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques comparée au meilleur standard de traitement disponible pour les patients âgés atteints de leucémie aiguë myéloïde : Essai randomisé de phase 3
Acronyme	ALLO-BEST
Investigateur coordonnateur	Dr Rémy DULERY
Directeur scientifique	Pr Mohamad MOHTY
Sponsor	Assistance Publique-Hôpitaux de Paris
Justification scientifique	<p>Chaque année, 30 000 patients en Europe et 20 000 aux États-Unis reçoivent un diagnostic de leucémie aiguë myéloïde (LAM). Plus de la moitié d'entre eux ont plus de 65 ans. Dans cette population plus âgée, la survie globale (SG) médiane n'est que de 2 à 8 mois. Avec la chimiothérapie d'induction conventionnelle ou les agents hypométylants, la SG attendue sur 2 ans est inférieure à 25% chez les patients atteints d'une maladie à risque intermédiaire ou élevé.</p> <p>Un sujet d'intérêt majeur pour les chercheurs, les cliniciens, les patients et les financeurs est le rôle de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-HSCT) dans le traitement de ces patients plus âgés atteints de LAM. Le développement des conditionnements d'intensité réduite et l'utilisation de donneurs haplo-identiques ont étendu l'allo-HSCT aux soins des patients plus âgés. Plusieurs essais rétrospectifs et de phase II montrent désormais le potentiel curatif de l'allo-HSCT chez des patients sélectionnés. La SG à 2 ans varie de 50 à 56% avec allo-HSCT chez les patients atteints de LAM âgés de plus de 65 ans.</p> <p>La réalisation d'une allo-HSCT chez des patients plus âgés reste cependant controversée en raison du risque plus élevé de mortalité sans rechute (15 à 35%) et de maladie du greffon contre l'hôte. Selon la politique du centre, les patients de plus de 65 ans seront soit contre-indiqués pour la transplantation, soit recevront l'allo-HSCT. Il convient de noter qu'aucun essai prospectif randomisé n'a encore comparé l'allo-HSCT à une stratégie de non-transplantation chez les patients âgés atteints de LAM. Une tentative précédente effectuée par l'EBMT il y a 10 ans pour mener un essai relativement similaire a échoué en France et dans la plupart des pays européens, principalement (i) parce qu'elle imposait le type de procédure de transplantation à appliquer et (ii) en raison de l'absence de possibilité d'utiliser des médicaments nouveaux et efficaces.</p> <p>De nouvelles thérapies et stratégies de traitement ciblées évoluent rapidement. Un traitement unique standardisé administré à tous les sous-types de LAM n'est plus l'approche optimale pour les stratégies d'entretien d'induction et de non-transplantation. Aucun traitement ne fait consensus pour les patients plus âgés. Pour ces raisons, cet essai ne limitera pas les choix pour les médicaments administrés aux patients mais comparera deux stratégies (allo-HSCT versus pas d'allo-HSCT) permettant aux patients de bénéficier, dans chacune de ces stratégies, des meilleurs soins disponibles.</p>

ALLO-BEST Résumé Français Protocole

	<p>Nous visons à évaluer de manière prospective les résultats et la qualité de vie des patients âgés atteints de LAM recevant une stratégie allo-HSCT par rapport à ceux recevant une approche sans transplantation.</p> <p>Le critère d'évaluation principal de l'essai sera l'évaluation de la survie globale (SG) à 2 ans après l'inclusion chez les patients âgés atteints de LAM en première rémission complète.</p>
Objectif primaire et critère de jugement principal	Le critère d'évaluation principal de l'essai sera l'évaluation de la survie globale (SG) à 2 ans après l'inclusion chez les patients âgés atteints de leucémie myéloïde aiguë en première rémission complète.
Objectifs et critères de jugements secondaires	<ol style="list-style-type: none"> 1- Survie sans leucémie à 2 ans après l'inclusion. 2- Évaluation de la maladie résiduelle minimale (MRD) et de l'incidence de rechute de l'inclusion jusqu'à 2 ans. 3- Qualité de vie au départ, 12 et 24 mois après inclusion à l'aide de 2 questionnaires: FACT-BMT (Functional Assessment of Cancer Therapy - Bone Marrow Transplant) et EQ 5D 5L (groupe EuroQuol). 4- Les ratios incrémentaux de rentabilité (ICER) exprimés en coût par année de vie ajustée en fonction de la qualité (QALY) gagnée et en coût par année de vie gagnée. 5- Mortalité sans rechute 2 ans après l'inclusion. 6- Chez les patients recevant une allo-HSCT uniquement: incidence cumulée et sévérité de la maladie du greffon contre l'hôte (GVH) aiguë et chronique 2 ans après l'inclusion.
Type d'étude	<p>Étude comparative de phase III, randomisée, contrôlée, de supériorité, ouverte, prospective et multicentrique.</p> <p>La randomisation des patients sera stratifiée en fonction de l'âge des patients (<70 ou ≥ 70 ans) et de l'indice de risque de maladie afin d'éviter l'effet centre et les biais de sélection.</p>
Population étudiée	Les femmes et les hommes âgés (65-75 ans) atteints de leucémie aiguë myéloïde en première rémission complète.
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Hommes et femmes - Âge ≥ 65 ans et ≤ 75 ans - Patients nouvellement diagnostiqués atteints de LAM de novo ou secondaire en première rémission complète qui sont considérés comme des candidats potentiels et éligibles à une allo-HSCT - Présence d'un donneur (apparenté ou non-apparenté ou haplo-identique) prêt à donner des cellules souches de sang périphérique dans le cadre des soins courants - Le patient est considéré apte à un allo-HSCT - Le patient est considéré apte à poursuivre la thérapie de consolidation - Consentement éclairé écrit - Affiliation à un régime français de sécurité sociale
Critères	- Leucémie promyélocytaire aiguë (AML FAB M3)

ALLO-BEST Résumé Français Protocole

d'exclusion	<ul style="list-style-type: none">- LAM non éligible à l'allo-HSCT- Score de Karnofsky <70%- Patient séropositif pour le VIH- Espérance de vie inférieure à un mois selon le médecin traitant- Insuffisance cardiaque aiguë ou chronique (fraction d'éjection cardiaque <40%)- Fonction pulmonaire - capacité de diffusion <50% prévue- Débit de filtration glomérulaire estimé <50 ml / min (CKD-EPI)- Troubles neurologiques sévères- Patient faisant l'objet d'une mesure de protection légale (tutelle, curatelle et sauvegarde de justice) ou incapable de consentir- Patients privés de liberté par une décision judiciaire ou administrative- Patient atteint de troubles psychiatriques sévères ou hospitalisé sans consentement pour des soins psychiatriques
Déroulé du traitement	<p>Les patients recevront un traitement initial par chimiothérapie (ou toute autre thérapie non palliative appropriée). Une fois la première rémission complète obtenue et un donneur identifié, les patients seront inclus. Afin d'éviter les biais de sélection, les patients seront assignés au hasard (1: 1) après l'inclusion pour recevoir l'une des stratégies suivantes:</p> <ul style="list-style-type: none">➔ Bras allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (Allo-HSCT): les patients recevront une allo-HSCT après la thérapie de consolidation (ou l'achèvement d'une autre stratégie non palliative appropriée) selon les procédures standard du centre de transplantation (choix du donneur, régime de conditionnement, GVHD et prophylaxie des infections). Les patients recevront les meilleurs traitements disponibles, y compris les nouvelles thérapies (telles que le sorafénib, la midaustorine, le vénétoclax, etc.) comme stratégie d'entretien post-greffe.➔ Bras sans allogreffe de cellules souches hématopoïétiques: les patients seront traités selon les procédures habituelles du centre de traitement pour ce type de population. Les patients recevront les meilleurs traitements disponibles (y compris une chimiothérapie conventionnelle supplémentaire ou d'autres thérapies non palliatives telles que la 5-azacytidine, la décitabine, le vénétoclax, la midaustorine, l'énasidenib, etc.). <p>Soins de supports: ils seront effectués selon la pratique habituelle de chaque centre participant.</p>

ALLO-BEST Résumé Français Protocole

	<p>Le diagramme illustre le calendrier de l'étude ALLO-BEST. Une timeline verticale à gauche indique les dates clés : Jour -35 à jour -1 (Période de screening), Jour 0 (Visite d'inclusion), Mois 3, 6, 9, 12, 15, 18 et 21 (+/- 15 jours) (Visites de suivi), et Mois 24 (+/- 15 jours) (Visite de fin d'étude). Les interventions sont représentées par des barres horizontales : 'Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques' (barre bleue) et 'Pas d'allogreffe' (barre rouge) commencent à Jour 0 et se terminent à Mois 3. 'Meilleurs traitements disponibles' (barre verte) est administré de Jour 0 à Mois 24. Les 'Visites de suivi' (barre noire) sont effectuées à Jour 0, Mois 3, 6, 9, 12, 15, 18 et 21. La 'Visite de fin d'étude' (barre noire) a lieu à Mois 24.</p>								
Interventions ajoutées par la recherche	La seule intervention ajoutée pour l'étude est la randomisation entre deux stratégies. Les patients recevront les meilleurs soins disponibles dans les deux bras et seront traités selon la pratique habituelle de chaque centre participant.								
Bénéfices attendus pour les patients et en termes de santé publique	La randomisation d'une allo-HSCT par rapport à une approche sans allo-HSCT est une approche très innovante. La conception de l'étude permet un haut niveau de preuve. Il pourrait donc permettre pour la première fois la mise en place d'une approche standard pour les patients atteints de LAM de plus de 65 ans. Les résultats de cet essai clinique changeront les pratiques et pourraient bénéficier à des dizaines de milliers de patients en Europe et aux États-Unis chaque année. Si nous confirmons notre hypothèse, le bénéfice attendu pour les patients serait une survie plus longue, un risque de rechute plus faible et une meilleure qualité de vie.								
Risques et contraintes liées à la recherche	Le risque pour le patient doit être assigné au hasard à un bras de traitement, qui peut être moins efficace pour prévenir la rechute de la maladie. Cependant, dans les deux bras de traitement, les patients recevront les meilleurs soins disponibles.								
Nombre de patients à inclure	172								
Nombre de centres participants	12								
Durée de l'étude	Période d'inclusion : 24 mois Durée de participation à l'étude : 24 mois Durée totale de l'étude : 48 mois								
Nombre d'inclusion par centre	<table border="1" data-bbox="427 1783 1169 2033"> <thead> <tr> <th>Centre</th> <th>Nombre total de patients/centre/24 mois</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Saint-Antoine, Paris</td> <td>21</td> </tr> <tr> <td>Institut Paoli-Calmettes, Marseille</td> <td>21</td> </tr> <tr> <td>Lille, CHRU</td> <td>16</td> </tr> </tbody> </table>	Centre	Nombre total de patients/centre/24 mois	Saint-Antoine, Paris	21	Institut Paoli-Calmettes, Marseille	21	Lille, CHRU	16
Centre	Nombre total de patients/centre/24 mois								
Saint-Antoine, Paris	21								
Institut Paoli-Calmettes, Marseille	21								
Lille, CHRU	16								

ALLO-BEST Résumé Français Protocole

	Nantes, CHU	21	
	Besançon, CHU	8	
	Montpellier, CHU	20	
	Limoges, CHU	12	
	Caen, CHU	12	
	Toulouse, CHU	16	
	Amiens, CHU	10	
	Bordeaux, CHU	6	
	Angers, CHU	9	
	TOTAL	172	
Analyse statistique	<p>Le critère de jugement principal est la survie globale à 2 ans après la randomisation. L'analyse principale sera effectuée en utilisant le principe de l'intention de traiter de sorte que tous les patients randomisés seront inclus dans l'analyse.</p> <p>La taille de l'échantillon et les considérations de puissance sont basées sur la comparaison de l'allo-HSCT au bras sans allo-HSCT. La SG à 2 ans est estimée à 25% dans le bras non transplanté. Sur la base des résultats ci-dessus, la SG attendue à 2 ans dans le bras allo-HSCT est de 45%, ce qui serait considéré comme hautement et cliniquement pertinent dans ce contexte. Ainsi, avec 2 bras de taille égale, $\alpha = 5\%$ bilatéral, et $\beta = 15\%$ (puissance = 85%), jusqu'à 86 patients par bras doivent être traités (en considérant une période d'inclusion de 2 ans et un suivi de 2 ans, avec un risque de sortie d'étude estimé à 5% dans le bras sans allo-HSCT et 15% dans le bras allo-HSCT, c'est-à-dire les patients, qui ne recevront pas la stratégie de traitement en raison d'événements survenus après la randomisation). Au total, 172 patients seront inclus.</p> <p>Analyse médico-économique L'évaluation économique sera réalisée parallèlement à l'étude. Les composantes de l'étude économique sont: 1) les calculs et comparaisons des coûts, 2) une analyse coût-efficacité. Par conséquent, nous allons estimer les coûts totaux sur 2 ans de l'allo-HSCT par rapport à la meilleure gestion standard disponible sans allo-HSCT. Le devenir des patients sera mesuré en années de vie ajustées sur la qualité (QALY) et en années de vie. Les coûts et les conséquences seront agrégés pour estimer les ratios différentiels de rentabilité (ICER).</p> <p>Les résultats de référence seront présentés sous forme de moyenne \pm écart-type, d'intervalles interquartiles médians ou de fréquences avec des pourcentages. Les données d'utilisation des ressources seront présentées comme des moyennes avec une erreur standard de la moyenne malgré une distribution non normale car elles représentent mieux les données par patient que les valeurs médianes et sont comparées à l'aide de tests non paramétriques. Les coûts et la survie seront présentés comme des moyennes avec des intervalles d'amorçage de 2,5 à 97,5%. La courbe d'acceptabilité sera tracée en calculant la probabilité que l'ICER estimé</p>		

ALLO-BEST Résumé Français Protocole

	exprimé en coût par QALY gagnée tombe en dessous des valeurs spécifiées de consentement à payer.
Financement	PHRC-K 2019 (DGOS-INCa)
L'étude aura un comité de surveillance de la sécurité des données	Oui