

ALTERGREF - ALTERGREF (dernière mise à jour : 05/01/2021)

<http://archimaid.fr/index.php?action=show&id=672>

Informations générales

Titre de l'étude : Essai de phase II randomisé comparant une greffe à partir d'un donneur non apparenté HLA 9/10 à une greffe à partir d'un donneur familial haplo-identique avec une prévention de la GVHD basée sur l'administration de fortes doses de cyclophosphamide post-greffe

Situation thérapeutique : Greffe / GvH

Traitement : Thérapie génique et cellulaire

Type d'étude : Hors ciblage moléculaire

Phase : II **Stade** : NA **Ligne(s)** :

Schéma : Procédure de l'étude:

1. Conditionnement

- Conditionnement myéloablatif à toxicité réduite type TBF

THIOTÉPA (Tepadina) 5mg/kg/j IV à J-7 et J-6

FLUDARABINE (Fludara) 40mg/m²/j IV de J-5 à J-2

BUSULFAN (Busilvex) 3.2mg/kg/j IV à J-5, J-4 et J-3

Pour les patients avec comorbidités ou ceux âgés de plus de 55 ans, possibilité de baisser à 2 jours de Busulfan et diminuer la dose de Thiotépa à 5 mg/kg à J-6 seul.

- Greffon: injection de CSH non T déplétées à J0. Le greffon de moelle est recommandé. possibilité de greffon de CSP si la moelle est impossible. Administration de G-CSF à partir de J5.

2. Prophylaxie de la GVHD

CYCLOPHOSPHAMIDE (Endoxan) 50mg/kg/j à J+3 et J+4

Ciclosporine 3mg/kg IV (résiduelle 200-300ng/l) à partir de J+5 (au moins 24h après la dernière injection de cyclophosphamide)

Cellcept 15mg/kg x3/j max 1g x3/j à partir de J+5 (au moins 24h après la dernière injection de cyclophosphamide), IV puis per os quand la voie orale est possible.

en l'absence d'aGVHD, arrêt du Cellcept à J35 (ou progressivement à partir de J28 pour éviter un arrêt brutal) et de la ciclosporine entre 4 et 6 mois en fonction du risque de rechute de la maladie.

Bras expérimentaux:

- Bras Experimental: groupe avec donneur familial haplo-identique

- Bras de Référence: groupe avec donneur non apparenté HLA-9/10 MMUD

Objectif principal:

comparer la survie à 2 ans sans progression et sans GVHD aigue grade III-IV ni GVHD chronique modérée ou sévère chez des patients ayant reçu un greffon familial haplo-identique ou un donneur non apparenté 9/10, après conditionnement de type TBF et prophylaxie de la GVH par cyclophosphamide à fortes doses post-greffe

Objectifs secondaires:

- évaluer la toxicité du conditionnement et du cyclophosphamide en post-greffe

- évaluer l'efficacité sur l'incidence de prise de greffe, cGVHD, survie, survie sans progression, mortalité liée à la greffe (non relapse mortality: NRM), délai entre le diagnostic de l'hémopathie et la réalisation de l'allo-greffe, qualité de vie des patients

- Reconstitution immunitaire post-greffe (sur sous-groupe de patients)

Spécialités / Localisations

Spécialité n°1 : Tissus lymphoïde, hématopoïétique et apparentés

CIM10 - Localisation n°1 : **C95** - Leucémie à cellules non précisées

Spécialité n°2 : Tissus lymphoïde, hématopoïétique et apparentés

CIM10 - Localisation n°2 : **C96** - Tumeurs malignes des tissus lymphoïde, hématopoïétique et apparentés, autres et non précisées

Spécialité n°3 : Tissus lymphoïde, hématopoïétique et apparentés

CIM10 - Localisation n°3 : **C85** - Lymphome non hodgkinien, de types autres et non précisés

Spécialité n°4 : Tissus lymphoïde, hématopoïétique et apparentés

CIM10 - Localisation n°4 : **C81** - Lymphome de Hodgkin

Spécialité n°5 : Tissus lymphoïde, hématopoïétique et apparentés

CIM10 - Localisation n°5 : **C91** - Leucémie lymphoïde

Spécialité n°6 : Tissus lymphoïde, hématopoïétique et apparentés

CIM10 - Localisation n°6 : **C90** - Myélome multiple et tumeurs malignes à plasmocytes

Critères

Critères d'inclusion : - Patients âgés de 18 à 65 ans

- Patients présentant une hémopathie maligne nécessitant une allo-greffe de cellules souches hématopoïétiques (a) leucémie aigue en rémission complète, b) syndrome myélodysplasique avec moins de 20% de moelle, c) syndrome myeloprolifératif avec moins de 20% de blasts dans la moelle, d) lymphome non hodgkinien (NHL), maladie de Hodgkin, leucémie lymphoïde chronique au moins en réponse partielle, e) myelome au moins en réponse partielle)
- Patients en en réponse de leur hémopathie
- Absence de donneur familial ou non apparenté HLA-identique (10/10) sur le book
- Identification possible d'un donneur non apparenté HLA-9/10 et d'un donneur familial haplo-identique
- Ayant lu et compris la lettre d'information et signé le consentement éclairé
- Test de grossesse négatif à l'initiation du traitement chez les femmes en âge de procréer

Critères de non-inclusion : - Patient atteint d'une pathologie organique ou psychiatrique sévère, présumée indépendante de l'hémopathie contre-indiquant l'allo-greffe

- Echelle de performance ECOG>2
- infection sévère non contrôlée
- contre-indication cardiaque à l'utilisation du Cyclophosphamide à fortes de doses (insuffisance coronarienne décompensée ou non contrôlée, infarctus du myocarde récent, manifestation actuelle d'insuffisance cardiaque, trouble du rythme non contrôlé, fraction d'éjection ventriculaire <50%), insuffisance cardiaque selon NYHA de II ou plus
- insuffisance rénale avec clairance de la créatinine <50ml/mn
- Obstruction des voies urinaires
- ASAT et ALAT >2.5 fois la limite supérieure de la normale (LSN), bilirubine >2 fois la LSN (sauf si ces anomalies biologiques sont liées à l'hémopathie)
- Patients qui, pour des raisons psychologiques, familiales, sociales ou géographiques, ne pourraient être suivis régulièrement en consultation
- ATCD de cancer non contrôlé depuis au moins 2 ans à l'exception des carcinomes cutanés basocellulaires et des carcinomes in situ du col utérin
- Sérologie positive pour le VIH ou HTLV 1, 2, ou infection virale active VHB ou VHC
- vaccination contre la fièvre Jaune inférieure à 2 mois avant la greffe (les vaccins non vivants sont autorisés)

- Cystite hémorragique préexistante
- Femme enceinte (béta-HCG positives) ou en cours d'allaitement
- Patients incapable majeur, sous tutelle, curatelle, ou sauvegarde de justice
- Les femmes en âge de procréer refusant une contraception efficace
- patients non affiliés à un régime de sécurité sociale (SS ou CMU)

Informations promoteur

Nom du promoteur : APHP

Type de promoteur : Institutionnel

Adresse : - 75010 PARIS 10

Coordonnateur : - *Mail :* - *Tél :*

Informations centre investigateur n°1

Nom du centre : Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Adresse : 2 Avenue Oscar Lambret 59000 LILLE

Investigateur : Professeur Ibrahim YAKOUB-AGHA

TEC / ARC / IDE : Secrétariat de recherche - *Mail :* fanny.miquel@chru-lille.fr - *Tél :* 03.20.44.57.13

Statut de l'essai : OUVERT

Liens utiles

clinical trial : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03250546?term=altergref&rank=1>