

Synopsis

PROMOTEUR DE L'ETUDE	Centre Hospitalier Universitaire de Lille Direction de la Recherche et de l'innovation 2 Avenue Oscar LAMBRET 59037 Lille cedex
TITRE	Étude multicentrique, prospective, de phase II évaluant l'efficacité d'eltrombopag dans la prise en charge du dysfonctionnement du greffon après une allogreffe de cellules souches Hématopoïétiques (REGALIA)
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR	Pr Ibrahim YAKOUB-AGHA
NOMBRE DE CENTRES	11 centres : (Lille, Nantes, Bordeaux, Clermont-Ferrand, St Louis, Amiens, Caen, St Antoine, St Etienne, Lyon, Angers).
TYPE D'ETUDE	Recherche interventionnelle (RIPH catégorie 1), prospective de phase II, multicentrique, en un seul groupe.
OBJECTIFS	<p>Principal :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Démontrer que l'eltrombopag améliore le mauvais fonctionnement du greffon. <p>Secondaires :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diminuer les besoins transfusionnels, 2. Diminuer le taux d'événements infectieux, 3. Diminuer les risques hémorragiques, 4. Démontrer que l'eltrombopag améliore la cellularité de la moelle osseuse, 5. Evaluer les évènements indésirables liés au traitement, 6. Améliorer les paramètres de qualité de vie, 7. Améliorer la reconstitution immunitaire après le traitement par eltrombopag,

	<p>8. Evaluer la survie globale et la mortalité sans rechute.</p>
<p>CRITERES D'EVALUATION</p>	<p>Principal :</p> <p>Réponse plaquettaire définie comme une numération plaquettaire $\geq 20G / L$ à 12 semaines mesurée sur au moins deux mesures effectuées à 1 semaine d'intervalle et maintenue pendant 1 mois ou plus sans transfusion des plaquettes.</p> <p>Secondaires :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Temps de réponse érythroïde défini comme une augmentation d'au moins 1,5 g / dL sans transfusion des globules rouges (CGR), maintenue pendant au moins 2 semaines, 2. Temps de réponse des polynucléaires neutrophiles défini comme une augmentation des PNN supérieure à 1G / L, qui est maintenue pendant au moins 7 jours, 3. Meilleure réponse médullaire à 12 et 24 semaines, 4. Besoins transfusionnels à 12 et 24 semaines pour les CGR et les plaquettes par rapport aux besoins transfusionnels pendant les huit semaines précédant l'entrée dans l'étude, 5. Recueil des évènements indésirables (grade 3 et 4) à partir de la première administration d'eltrombopag jusqu'à 1 mois après la dernière administration d'eltrombopag, 6. Qualité de vie évaluée par le questionnaire EORTC QLQ-C30 à l'inclusion, 12 et 24 semaines de traitement, 7. Fonction immunitaire (nombre de cellules T / B / NK) à 12 et 24 semaines, 8. Survie globale, survie sans rechute, mortalité sans rechute et l'incidence cumulative de la rechute de la maladie sous-jacente à 6 mois.

<p>CRITERES D'INCLUSION</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patients âgés de 6 ans ou plus, - Signature d'un consentement éclairé avant toute procédure spécifique à l'étude, - Affiliation à un régime de sécurité sociale, - Diagnostic du mauvais fonctionnement du greffon défini comme : <ul style="list-style-type: none"> • Patient au, ou au-delà, jour + 60 après l'allogreffe, • Thrombopénie persistante sur deux échantillons différents pendant au moins deux semaines (plaquettes <20 G / L ou besoins transfusionnels) +/- neutropénie (diminution de PNN <1 G / L ou dépendance au G-CSF) +/- anémie (Hb <8g / dL ou besoins transfusionnels en CGR), • Chimérisme complet de type donneur sur sang total ($\geq 95\%$), • Une moelle hypocellulaire prouvée par biopsie sans évidence de myélodysplasie, • Aucune preuve de rechute, • Aucune preuve de maladie du greffon contre l'hôte active, • Absence d'infection virale active (EBV, CMV, ADENOVIRUS, PARVOVIRUS B19), • Absence de déficit en B9 / B12, • Absence d'hypothyroïdie, • Absence d'hypogonadisme, • Absence de dialyse, • Absence de microangiopathie thrombotique, • Absence de syndrome d'activation des macrophages, • Aucune autre cause connue de mauvais fonctionnement du greffon, • Qualité d'assuré social ou ayant droit d'assuré social.
<p>CRITERES DE NON INCLUSION</p>	<p>Les critères de mauvais fonctionnement du greffon ne sont pas remplis (voir ci-dessus) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients âgés de moins de 6 ans (ou incapables d'avalier), - Insuffisance hépatique (Child-Pugh ≥ 5),

	<ul style="list-style-type: none"> - Patients ayant une fibrose de la moelle, - Patients ayant une anomalie cytogénétique du chromosome 7, - Hypersensibilité à l'eltrombopag ou à l'un des excipients, - Les patients présentant une contre-indication à l'eltrombopag ou au filgrastim, - Impossibilité de comprendre la nature expérimentale de l'étude ou de donner un consentement éclairé, - Antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, arythmie nécessitant un traitement chronique, artériel ou veineux, - Thrombose (excluant la thrombose sur cathéter veino-central) au cours de la dernière année, ou infarctus myocardique dans les 3 mois précédant l'évaluation, - Patients ayant déjà été traités avant l'inclusion par eltrombopag pendant au moins 4 jours, - Statut de performance ECOG de 3 ou plus, - Femmes enceintes et/ou allaitantes, - Personnes privées de liberté.
<p>DEROULEMENT DE L'ETUDE</p>	<p>Les patients éligibles recevront le médicament expérimental « eltrombopag » à la dose initiale de 50 mg/jour. Après deux semaines d'initiation d'eltrombopag, et en l'absence d'une réponse plaquettaire, l'eltrombopag sera augmenté toutes les deux semaines (augmentation de 50 mg) jusqu'à une dose maximale de 150 mg/jour. Le critère d'évaluation principal sera évalué à 12 semaines de traitement. Si le critère principal est atteint, le patient continuera à prendre l'eltombopag jusqu'à la semaine 24.</p>

	Visite de screening	Visite inclusion V0	Visite 1 (4 semaines)	Visite 2 (8 semaines)	Visite 3 (12 semaines)	Visite 4 (16 semaines)	Visite 5 (20 semaines)	Visite 6 (24 semaines)	Visite de fin d'étude
Critères d'inclusion / non inclusion	X	X							
Signature du consentement	X								
Examen clinique	X		X	X	X	X	X	X	X
Bilan biologique	X		X	X	X	X	X	X	X
Réticulocytes, Examen de frotté sanguin périphérique, test de coagulation, chem20	X		X	X	X	X	X	X	X
Taux de CD3+/CD4+/CD56+ par cytométrie en flux	X				X			X	
Aspiration de la moelle osseuse	X				X			X	X
Caryotype de la moelle osseuse	X				X			X	X
Biopsie de la moelle osseuse avec coloration de la fibrose	X				X*			X	X*
ASAT, ALAT et bilirubine **	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Taux de plaquettes***	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Dispensation du traitement	X	X	X	X	X	X	X	X	
Test de grossesse	X	X							
Evaluation de la compliance			X	X	X	X	X	X	X
Evaluation de la qualité de vie	X				X			X	X
Evaluation des besoins transfusionnels	X				X			X	
Retour et destruction des médicaments non utilisés								X	
Suivi et notification des EI / EIG		X	X	X	X	X	X	X	X
<p>*uniquement pour les patients répondeurs et reste optionnelle suivant l'appréciation de l'investigateur ** : Les taux sériques d'ALAT, d'ASAT et de bilirubine seront mesurés avant l'instauration du traitement par eltrombopag, toutes les deux semaines pendant la phase d'adaptation de doses d'ajustement de la dose et mensuellement après établissement d'une dose stable. *** : Le nombre de plaquettes sera surveillé chaque semaine pendant 4 semaines après l'arrêt du traitement par eltrombopag.</p> <p>A côté des visites de suivi, un examen clinique, une numération globulaire complète avec des tests différentiels, de la fonction rénale et de la fonction hépatique doit être surveillée au moins une fois par semaine, ou plus fréquemment si besoin, pendant toute la durée de l'étude.</p>									
NOMBRE DE PARTICIPANTS	25 patients au total.								
STRATEGIE D'ANALYSE STATISTIQUE	Vu que l'efficacité d'eltrombopag dans cette population de patients présentant un mauvais fonctionnement du greffon est inconnue, nous								

	<p>aimerions rejeter le traitement le plus rapidement possible avec un petit nombre de patients si le traitement n'est pas efficace.</p> <p>Nous utiliserons le Design Minimax en deux étapes décrit par Simon et al. avec une probabilité de réponse de 10% ou moins pour terminer le traitement et la probabilité de réponse réelle hypothétique de 30% ou plus. La taille de l'échantillon est déterminée en testant l'hypothèse nulle $H_0: p \leq 10\%$ par rapport à l'alternative $H_1: p \geq 30\%$ à un niveau de signification de 0,05 et une puissance de 0,8. Au premier stade, 15 sujets seront accumulés et l'hypothèse nulle ne sera pas rejetée si pas plus d'un sujet répond au traitement dans les 3 mois. Si 2 sujets ou plus répondent au traitement dans les 3 mois au premier stade, 10 sujets supplémentaires seront accumulés (deuxième étape), portant le nombre total de sujets à $n = 25$. L'hypothèse nulle de $p \leq 10\%$ être accepté si le nombre total de répondants dans les 3 mois est 5 ou moins.</p>
<p>EVALUATION DES BENEFICES, RISQUES ET CONTRAINTES LIES A LA RECHERCHE</p>	<p>Les bénéfices attendus pour les sujets participant à cette étude sont théoriquement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La diminution des besoins transfusionnels, - Diminution du risque d'événements hémorragiques et infectieux, - Amélioration de la qualité de vie, - Amélioration de la fonction globale de la moelle osseuse. <p>Les risques et les contraintes pour les sujets sont les risques connus et les effets secondaires associés à eltrombopag (progression possible des néoplasmes myéloïdes existants, développement d'anomalies cytogénétiques).</p>
<p>PARTICIPATION SIMULTANEE A UNE AUTRE ETUDE ET PERIODE D'EXCLUSION</p>	<p>Les patients participant à cette recherche ne pourront pas participer à une autre étude clinique comportant un traitement expérimental, pendant les 30 jours précédant la réalisation du traitement et pendant toute la durée de cette étude.</p> <p>Aucune période d'exclusion n'est requise à la fin de l'étude.</p>
<p>JUSTIFICATION DE LA CONSTITUTION OU NON D'UN COMITE DE SURVEILLANCE</p>	<p>Compte tenu de la mise en place de cette étude pour des patients allogreffés, de l'inclusion de patients pédiatriques, du nombre de centre</p>

INDEPENDANT	en France (11 centres) un comité de surveillance indépendant sera constitué. Les membres de ce comité sont les suivants : Pr. Christian Berthou (CHU de Brest); Pr. Sebastian Maury (CHR de Créteil), Dr. Didier Blaise (IPC, Marseille).
DUREE DE L'ETUDE	Durée de période d'inclusion : 18 mois. Durée de participation effective pour le patient : 3 à 6 mois. Durée totale de la recherche : 24 mois.