

**ESSAI THERAPEUTIQUE DE PHASE III COMPARANT
IMATINIB 400MG (GLIVEC[®]) EN ASSOCIATION AVEC
INTERFERON ALPHA OU CYTARABINE
ET IMATINIB 600MG SEUL, ET IMATINIB A DOSE STANDARD 400MG
CHEZ DES PATIENTS EN PHASE CHRONIQUE DE LEUCEMIE MYELOIDE
CHRONIQUE DE DIAGNOSTIC RECENT.**

*Etude multicentrique de Phase III randomisée
avec bénéfice individuel direct*

ETUDE SPIRIT :
« STI571 Prospective Randomized Trial - ϕ »

FRANCE INTERGROUPE DES
LEUCEMIES MYELOÏDES CHRONIQUE - FI (ϕ) LMC -

PRESENTATION DE LA RECHERCHE

Titre	ESSAI THERAPEUTIQUE DE PHASE III COMPARANT IMATINIB 400MG (GLIVEC [®]) EN ASSOCIATION AVEC INTERFERON ALPHA OU CYTARABINE, ET IMATINIB 600MG SEUL, ET IMATINIB A DOSE STANDARD 400MG CHEZ DES PATIENTS EN PHASE CHRONIQUE DE LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE DE DIAGNOSTIC RECENT.
Nom des produits	IMATINIB MÉSYLATE ; CYTARABINE (Ara-C), PEG IFN α 2a
Période d'étude	mai 2003 \Rightarrow octobre 2007 puis suivi ultérieur
Comité de pilotage	T. Facon, J. Reiffers, Ph. Rousselot, MP Noël, F.X. Mahon, M. Gardembas , F. Maloisel, M. Michallet, C. Preudhomme, A. Devergie.
Investigateur Coordonnateur	Guilhot François
Investigateurs	Cf. liste page 3
Biostatisticien	Guilhot Joëlle
Promoteur	CHU POITIERS - Hôpital La Milétrie
Enregistrement des patients et déclaration des évènements indésirables	Unité de Recherche Clinique, Pr Guilhot Service d'Oncologie Hématologique et Thérapie cellulaire Hôpital Jean BERNARD - CHU - 86021 POITIERS CEDEX Tél : 05.49.44.46.17 - Fax : 05.49.44.48.43.
Surveillance de l'étude	Assistants de Recherche Clinique : Caroline Célier, Farid Guétarni Data management : Alexandre Bernard Hôpital Jean BERNARD - CHU - 86021 POITIERS CEDEX Tél : 05.49.44.46.17 - Fax : 05.49.44.48.43. Email : urchom@chu-poitiers.fr
Secrétariat	Cécile Vignaud-Demer Tél : 05.49.44.42.01 - Fax : 05.49.44.38.63 Email : onco.hema@chu-poitiers.fr

INVESTIGATEURS ET LIEUX DE LA RECHERCHE

ETUDE SPIRIT

Centre n° 01 : Pr GUILHOT François (Investigateur Coordonnateur)

Département d'Hématologie et Oncologie - Hôpital Jean Bernard - CHU de Poitiers - 86021 POITIERS
Cedex

Tél : 05.49.44. 44.72 - Fax : 05.49.44.38.63

f.guilhot@chu-poitiers.fr

Centre n° 02 : Pr REIFFERS Josy - Pr MARIT Gérald

Service d'Hématologie - Hôpital du Haut Lévêque - 33604 PESSAC

Tél : 05.57.65.65.11 - Fax : 05.57.57.65.14

president@u-bordeaux2.fr

gerald.marit@chu-bordeaux.fr

Pr MAHON François Xavier Service du Professeur Praloran, Service Hématologie, Groupe Hospitalier Pellegrin, place Amélie Raba Léon 33000 BORDEAUX

Francois-Xavier.Mahon@umr5540.u-bordeaux2.fr

Centre n°03 : Dr ROUSSELOT Philippe - Dr Agnès DEVERGIE

Fédération d'Hématologie et d'Oncologie - Service Clinique des Maladies du Sang - Myosotis 3ème étage
- Hôpital Saint Louis - 1 Avenue Claude Vellefaux - 75475 PARIS Cedex 10

Tél : 01.42.49.96.43 - Fax : 01.42.49.93.45

philippe.rousselet@chu-stlouis.fr

agnes.devergie@sls.ap-hop-paris.fr

Centre n° 04 : Pr FACON Thierry – Pr Jean-Pierre JOUET – Pr Francis BAUTERS –

Dr Marie-Pierre NOEL

Service des Maladies du Sang - Hôpital Claude Huriez - Place de Verdun - 59037 LILLE

Tél : 03.20.44.57.12 - Fax : 03.20.44.40.94 ou 03.20.44.47.08 (Pr Facon)

Tel : 03.20.44.55.51 – Fax : 03.20.44.43.30 (Pr. JOUET)

Secrétariat : 03.20.44.42.90

t-facon@chru-lille.fr

jpjouet@chru-lille.fr

mp-noel@chru-lille.fr

f-bauters@chru-lille.fr

Centre n° 05 : Dr Martine GARDEMBAS-PAIN - Pr IFRAH Norbert – Dr Mamoun DIB –

Dr Sylvie FRANCOIS

Service de Médecine D - C.H.U. d'Angers Cedex 01 - 4 Rue Larrey - 49033 ANGERS

Tél : 02.41.35.44.75 - Fax : 02.41.35.45.82

MaGardembas@chu-angers.fr

Nolfrac@chu-angers.fr

MaDib@chu-angers.fr

SyFrancois@chu-angers.fr

Centre n° 06 : Dr MALOISEL Frédéric – Dr Bruno LIOURE

Service d'Onco-Hématologie - Hôpital Civil - 67000 STRASBOURG

Tél : 03.88.11.50.98 - Fax : 03.88.11.58.05 ou 63.60 – secrétariat Tél: 03.88.11.67.28

Frederic.Maloisel@chru-strasbourg.fr

Bruno.Lioure@chru-strasbourg.fr

Centre n° 07 : Dr RIGAL-HUGUET Françoise – Pr Michel ATTAL – Pr Guy LAURENT – Pr PRIS – Dr Christian RECHER – Dr Christiane NOUVEL – Dr Anne HUYNH

Service d'Hématologie - Hôpital Purpan - 31059 TOULOUSE

Tél : 05.61.77.20.78- Fax : 05.61.77.75.41

huguet.f@chu-toulouse.fr

attal.m@chu-toulouse.fr

laurent.g@chu-toulouse.fr

pris.j@chu-toulouse.fr

nouvel.c@chu-toulouse.fr

huynh.a@chu-toulouse.fr

Mme Chantal Escriva ou Mme Gautié (Recherche clinique) - tél : 05.61.77.90.41 – fax :05.61.77.75.41

escriva.c@chu-toulouse.fr

Centre n°08 : Dr GUERCI Agnès-Paule

Service de Médecine A - C.H.U. Brabois - Allée du Morvan - 54500 VANDOEUVRE LES NANCY

Tél : 03.83.15.32.82 - Fax : 03.83.15.35.58

a.guerci@chu-nancy.fr

Centre n° 09 : Pr TULLIEZ Michel – Dr PAUTAS-CHAMBON Cécile – Dr Mathieu KUENTZ – Dr Stéphane GIRAUDIER – Dr Sébastien MAURY – Dr Catherine CORDONNIER

Service Hématologie Clinique - Hôpital Henri-Mondor - 51 Av Maréchal Lattre de Tassigny - 94000 CRETEIL

Tél : 01.49.81.20.51 - Fax : 01.49.81.20.67

Tél : 01.49.81.28.80 ou 01.49.81.28.81 – Fax : 01.49.81.28.78 (Pr Tulliez)

Tél : 01.49.81.20.59 – Fax : 01.49.81.20.67 (Dr Cordonnier)

michel.tulliez@hmn.ap-hop-paris.fr

stephane.giraudier@hmn.ap-hop-paris.fr

mathieu.kuentz@hmn.ap-hop-paris.fr

catherine.cordonnier@hmn.ap-hop-paris.fr

cecile.pautas@hmn.ap-hop-paris.fr

sebastien.maury@hmn.ap-hop-paris.fr

Centre n°10 : Pr HAROUSSEAU Jean Luc – Dr Magda VIGIER

Service d'Hémo-Cancérologie - CHU Hôtel-Dieu - Place Alexis Ricordeau – BP1005 - 44035 NANTES

Tél : 02.40.08.32.71 - Fax : 02.40.08.32.50

jlharousseau@sante.uni-nantes.fr

mvigier@chu-nantes.fr

Centre n° 11 : Pr BERTHOU Christian

Service d'Hématologie - Hôpital Morvan - 5 Avenue Foch - 29285 BREST

Tél : 02.98.22.34.45 - Fax : 02.98.46.15.22

Tél : 02.98.22.35.04 (42.23.08/42.23.39) – Fax : 02.98.42.23.08

ChristianBerthou@wanadoo.fr

Centre n° 12 : Pr Bruno VARET - Dr. BUZYN Agnès

Service d'Hématologie -Hôpital Necker-Enfants Malades- 149 Rue de Sèvres - 75743 PARIS

Tel :01.44.49.52.82 - Fax : 01.44.49.52.80

Tél : 01.44.49.52.86 (secrétaire)

bruno.varet@nck.ap-hop-paris.fr

agnes.buzyn@nck.ap-hop-paris.fr

Centre n°13 : Pr MICHALLET Mauricette – Dr Franck NICOLINI – Dr Anne THIEBAUT – Dr Xavier THOMAS – Dr Jacques TRONCY – Dr Philippe RENAUDIER – Dr Anne-Sophie MICHALLET

Service d'Hématologie - Hôpital Edouard Herriot - 5 Place d'Arsonval - 69374 LYON

Tél : 04.72.11.74.01 - Fax : 04.72.11.74.04

Tél : 04.72.11.74.02

mauricette.michallet@chu-lyon.fr

franck.nicolini@chu-lyon.fr

anne.thiebaut@chu-lyon.fr

xavier.thomas@chu-lyon.fr

jacques.troncy@chu-lyon.fr

philippe.renaudier@chu-lyon.fr

anne-sophie.michallet@chu-lyon.fr

Céline Vigouroux ARC : Tél : 04 72 11 73 13 - Fax : 04.72.11.73.03 / celine.vigouroux@chu-lyon.fr

Centre n° 14 : Dr CHRISTIAN Bernard – Dr Véronique DORVAUX

Service de médecine A – Hématologie Clinique - CHR de Metz-Thionville – Hôp. Notre Dame de Bon Secours - 1 pl. Philippe de Vigneulles – BP 81065 - 57038 METZ Cedex 01

Tel : 03.87.55.32.32 – Fax : 03.87.55.14.46

b.christian@chr-metz-thionville.rss.fr

v.dorvaux@chr-metz-thionville.rss.fr

Centre n° 15 : Dr LEGROS Laurence – Pr Jill-Patrice CASSUTO

CHU de Nice – Hématologie clinique – Hôpital Archet 1 – BP 3079 06202 NICE Cedex 3

Tel : 04.92.03.58.41 – Fax : 04.92.03.58.95

legros@unice.fr ; legros.l@chu-nice.fr

cassuto.jp@chu-nice.fr

Centre n°16 : Pr GUYOTAT Denis – Dr Jérôme JAUBERT – Dr Christiane MOUNIER

Service d'Hématologie - Hôpital Nord - St Priest en Jariez - 42000 SAINT ETIENNE Cedex 2

Tél : 04.77.82.80.00 - Fax : 04.77.82.84.55

Tél : 04.77.82.83.03 (Dr Jaubert)

Tél : 04.77.82.83.24 ou 04.77.82.83.04 – Fax : 04.77.82.81.61 (Dr Mounier)

guyotat@univ-st-etienne.fr

christiane.mounier@chu-st-etienne.fr

jerome.jaubert@chu-st-etienne.fr

Centre n° 17 : Pr BRIERE Jean – Pr. Pierre FENAUX– Dr Jean-Jacques KILADJIAN

Service d'Hématologie - Hôpital Beaujon - 100 Bd du Général Leclerc - 92118 CLICHY

Tél : 01.40.87.52.61 - Fax : 01.40.87.54.87

jean.briere@bjn.ap-hop-paris.fr

jean-jacques.kiladjian@bjn.ap-hop-paris.fr

Centre n° 18 : Pr NAJMAN Albert – Dr Loïc FOUILLARD

Service des Maladies du Sang - CHU Saint Antoine - 184 Rue du Fg Saint Antoine –
75571 PARIS

Tél : 01.49.28.26.21 / 01.49.28.21.62 - Fax : 01.43.44.55.01

Tél : 01.49.28.26.20 (secrétariat Dr Fouillard)

albert.najman@sat.ap-hop-paris.fr

fouillar@ext.jussieu.fr

**Centre n° 19 : Dr RIO Bernard – Pr MARIE Jean-Pierre – Dr Alain DELMER –
Dr Ollivier LEGRAND**

Dept. d'Hématologie et Oncologie Médicale – 1 place du Parvis Notre Dame - Hôtel Dieu
75181 PARIS Cedex 04

Tel : 01.42.34.84.13 – Fax : 01.42.34.84.06

Tél : 01.42.34.84.08 ou 84.19 (Pr Delmer)

Tél : 01.42.34.85.85 (Dr Legrand)

alain.delmer@htd.ap-hop-paris.fr

ollivier.legrand@htd.ap-hop-paris.fr

anne.vekhoff@htd.ap-hop-paris.fr (Dr Rio)

jean-pierre.marie@htd.ap-hop-paris.fr

Centre n° 20 : Pr Philippe CASASSUS – Pr. Pierre FENAUX - Dr Marie-Paule LEMONNIER

Service Hématologie - Hôp Avicenne – Bât. Charcot - 125 Rue Stalingrad – 93000 BOBIGNY

Tel : 01.48.95.54.58 – Fax : 01.48.95.54.99

Tél : 01.48.95.54.55 (Pr Casassus)

pierre.fenaux@avc.ap-hop-paris.fr

philippe.casassus@avc.ap-hop-paris.fr

marie-paule.lemonnier@avc.ap-hop-paris.fr

**Centre n° 21 : Pr Bertrand COIFFIER – Pr Gilles SALLES - Dr Daniel ESPINOUSE – Dr Catherine
THIEBLEMONT**

C.H Lyon Sud – Service Hématologie– Chemin du Grand Revoyet – 69495 PIERRE BENITE

Tel : 04.78.86.11.93 – Fax : 04.78.86.65.66

Tél : 04.78.86.11.94 (Pr Coiffier)

Tél : 04.78.86.11.91 (Pr Salles)

bertrand.coiffier@chu-lyon.fr

gilles.salles@chu-lyon.fr

daniel.espinouse@chu-lyon.fr

catherine.thieblemont@chu-lyon.fr

Centre n° 22 : Dr Emma GOLDSCHMIDT

Fédération des Maladies Sanguines – Hôpital Paul Brousse – Rue Paul Vaillant Couturier – 94805 VILLEJUIF

Tel : 01.45.59.36.14 – Fax : 01.45.59.34.84

emma.golschmidt@pbr.ap-hop-paris.fr

Centre n° 23 : Dr BOUSCARY Didier

Hôpital Cochin – Service Hématologie – 27 Rue du Fbg St Jacques – 75679 PARIS Cedex 14

Tel : 01.58.41.21.19 – Fax : 01.40.51.65.10

Portable : 06.61.98.39.40

Tél secrétaire : 01.58.41.21.36

bouscary@cochin.inserm.fr

Centre n° 24 : Pr Henri GUY – Pr Eric SOLARY – Dr Lionel MANNONE – Dr René-Olivier CASASNOVAS – Dr Denis CAILLOT – Dr Nicolas ISAMBERT

Hématologie Clinique – CHU Le Bocage – BP 1542 - 21034 DIJON Cedex

Tel : 03.80.29.50.41 – Fax : 03.80.29.50.42 –

esolary@u-bourgogne.fr

olivier.casasnovas@chu-dijon.fr

hemato.clinique@planetb.fr

henri.guy@chu-dijon.fr

lionel.mannone@chu-dijon.fr

denis.caillot@chu-dijon.fr

nicolas.isambert@chu-dijon.fr

Centre n° 25 : Dr Frédéric BAUDUER

Service Hématologie – Centre hospitalier de la Côte Basque – 64109 BAYONNE

Tel : 05.59.44.38.32 – Fax : 05.59.44.38.39

fbauduer001@CHCB.rss.fr

Centre n° 26 : Pr CAHN Jean-Yves – Dr Eric DECONINCK – Dr Annie BRION – Dr Claude-Eric BULABOIS

CHU – 3 Bd Alexandre Fleming – 25000 BESANCON

Tel : 03.81.66.82.32 – Fax : 03.81.66.82.15

jean-yves.cahn@ufc-chu.univ-fcomte.fr

edeconinck@chu-besancon.fr

abrion@chu-besancon.fr

cebulabois@chu-besancon.fr

Centre n° 27 : Pr Thierry LAMY – Dr Charles DAURIAC – Dr Marc BERNARD – Dr Martine ESCOFFRE-BARBE

Serv. Hématologie - CHU de Rennes – Pontchaillou – Rue H. Le Guilloux

35033 RENNES Cedex

Tel : 02.99.28.42.91 ou 92 – Fax : 02.99.28.41.61

thierry.lamy@univ-rennes1.fr

charles.dauriac@chu-rennes.fr

marc.bernard@chu-rennes.fr

Centre n° 28 : Pr Philippe COLOMBAT – Dr Martine DELAIN

Service Hémato-oncologie – CHU de Tours - 2 Bis Bd Tonnelé – 37000 TOURS

Tel : 02.47.47.86.25 – (Mme Malivoir – Recherche Clinique) Fax : 02.47.47.38.11

Tél : 02.47.47.37.12 (Dr Colombat)

colombat@med.univ-tours.fr

Centre n° 29 : Pr Hervé TILLY – Dr Pascal LENAIN – Dr Nathalie CONTENTIN – Dr Aspasia STAMATOULLAS – Pr Mathieu MONCONDUIT – Dr Stéphane LEPRETRE

Dept Hématologie – Centre Henri Becquerel – Rue d’Amiens – 76038 ROUEN Cedex
Tel : 02.32.08.22.21 – Fax : 02.32.08.22.83 – Email : hemato@rouen.fnclcc.fr
Tél : 02.32.08.22.23
htilly@rouen.fnclcc.fr
plenain@rouen.fnclcc.fr
stamatoullas@rouen.fnclcc.fr
slepretre@rouen.fnclcc.fr
ncontentin@rouen.fnclcc.fr
mmonconduit@rouen.fnclcc.fr

Centre n° 30 : Dr Michèle SCHOENWALD

Service Hématologie - Hôpital La Source – 45100 LA SOURCE ORLEANS
Tel : 02.38.51.49.46 - 02.38.22.95.52 – Fax : 02 38 51 41 82 michele.schoenwald@chr-orleans.fr

Centre n° 31 : Pr Gérard NEDELLEC – Dr Thierry DE REVEL

Service Hématologie - Hôpital d’instructions des Armées – 101 Av. Henri Barbusse
92140 CLAMART
Tel : 01.41.46.63.01 – Fax : 01.41.46.64.55
hematologie.percy@wanadoo.fr

Centre n° 32 : Dr DINE Gérard

Laboratoire d’Hématologie – Centre Hospitalier – 101 Av. Anatole France – 10003 TROYES
Tel : 03.25.49.47.21 – Fax : 03.25.49.47.22
ibt.ims@wanadoo.fr

Centre n° 33 : Dr Maud JANVIER – Dr Alain BOURGUIGNAT – Dr François TURPIN

Oncologie médicale et Hématologie – Centre René Huguenin – 35 Rue Dailly –
92210 SAINT CLOUD
Tel : 01.47.11.15.15 - Fax : 01.47.11.15.84
Tél : 01.47.11.15.61 secrétariat
m.janvier@stcloud-huguenin.org
a.bourguignat@stcloud-huguenin.org
f.turpin@stcloud-huguenin.org

Centre n° 34 : Dr Pascale CONY-MAKHOUL – Dr Bernadette CORRONT – Dr Claude MARTIN

Centre Hospitalier de la Région Annecienne - Service Hématologie – 1 avenue Trésum –
BP 2333 - 74011 ANNECY
Tel : 04.50.88.33.28 – Fax : 04.50.88.31.54
pcony110@aol.com

Centre n° 35 : Dr Christian ALLARD

Centre hospitalier – Service Hématologie – 6 Rue St Fiacre – 77100 MEAUX
Tel : 01.64.35.38.76 – Fax : 01.64.35.03.04
c-allard@ch-meaux.fr

Centre n° 36: Dr SIMON – Dr POLLET

Centre hospitalier – Service hématologie – Av. Desandrouins – 59300 VALENCIENNE
Tel : 03.27.14.36.07 – Fax : 03.27.14.36.82
Tél : 03.27.14.36.09 (Dr Simon)
Tél : 03.27.14.36.82 (Dr Pollet)

Centre n° 37 : Dr Hervé MAISONNEUVE

Centre hospitalier - Service de médecine interne Onco-Hématologie –
85025 LA ROCHE SUR YON Cedex
Tel : 02.51.44.61.73 – Fax : 02.51.44.63.14
oncohemato@ch-larochesuryon.fr

Centre n° 38 : Dr WETTERWALD - Dr J.M. PIGNON

C.H.– Service hématologie – BP 6-367 – 59385 DUNKERQUE

Tel : 03.28.28.56.33 – Fax : 03.28.28.59.28

marc.wetterwald@ch-dunkerque.fr

jean-michel.pignon@ch-dunkerque.fr

Centre n° 39 : Dr Gérard LEPEU – Dr. Olivier BOULAT – Dr Anne-Marie TOUCHAIS

Dr Hacène ZERAZHI – Dr Ahmed AZZEDINE – Dr Borhane SLAMA

C.H.d' Avignon – Hôpital Henri Duffaut - Service Onco-hématologie

305 Rue Raoul Follereau – 84902 AVIGNON Cedex 9

Tel : 04.32.75.31.21 – Fax : 04.32.75.31.22

glepeu@ch-avignon.fr

oboulat@ch-avignon.fr

amtouchais@ch-avignon.fr

hzerazhi@ch-avignon.fr

aazzedine@ch-avignon.fr

bslama@ch-avignon.fr

Centre n° 40 : Dr CHOUI Bachra

Serv. Oncologie Médicale - Centre Jean Perrin – 58 rue Montalembert – BP 392 –

63011 CLERMONT FERRAND

Tel : 04.73.27.81.31 – Fax : 04.73.27.81.17

Téléphone ligne directe :04.73.27.81.99

bchoufi@cjp.u-clermont1.fr

Centre n° 41 : Pr Dominique BORDESSOULE – Dr Arnaud JACCARD – Dr Pascale TURLURE – Dr Liliane REMENIERAS – Dr Mohamed TOUATI – Dr Stéphane MOREAU – Dr Marie-Pierre CHAURY – Dr Stéphane GIRAULT

Serv. Hématologie Clinique – Hôp. Universitaire Dupuytren – 2 Av. Martin Luther King – 87042 LIMOGES

Tel : 05.55.05.66.42 – Fax : 05.55.05.66.49

bordessoule@unilim.fr

Dr Marie-Pierre Chaury : hemato-recherche-clinique@chu-limoges.fr

Centre n° 42 : Dr Jean-Claude EISENMANN

CH de Mulhouse - Hôpital E. Muller – Dept. d'Hématologie - 20 Rue Dr René Laennec – BP 1370 - 68070 MULHOUSE Cedex.

Tel : 03.89.64.77.55 – fax : 03.89.64.77.47

eisenmanj@ch-mulhouse.fr

Centre n° 43 : Dr Michel BLANC

Centre hospitalier - Service de médecine – BP 1125 – 73011 CHAMBERY

Tél : 04.79.96.50.50 – Fax : 04.79.96.56.53

michel.blanc@ch-chambery.fr

Centre n° 44 : Pr Gilbert TCHERNIA

CHU de Bicêtre – Secteur Paul Broca – 78 Rue du Général Leclerc – 94275 LE KREMLIN BICETRE Cedex –

Tel : 01.45.21.35.94 – Fax : 01.45.21.20.16

gilbert.tchernia@bct.ap-hop-paris.fr

Centre n°45 : Dr Jean-Pierre VILQUE

Service de Médecine Interne – CH de Cornouailles – 14 Av. Yves Thépot – B.P. 1757 – 29107 QUIMPER

Tel : 02.98.52.61.50 – Fax :02.98.52.62.52

jp.vilque@ch-cornouaille.fr

Centre n° 46 : Pr Jean-Jacques SOTTO

Dépt de Cancérologie et d'Hématologie – CHU de Grenoble – BP 217 – 38043 GRENOBLE

Tel : 04.76.76.57.55

JJSotto@chu-grenoble.fr

Centre n° 47 : Dr Christophe FRUCHART – Dr Jean-Yves GENOT – Dr Anne-Marie PENY

Centre François Baclesse – Route de Lion sur mer – BP 5026 – 14076 CAEN Cedex

Tél : 02.31.45.50.12 – Fax : 02.31.45.50.47

c.fruchart@baclesse.fr

jy.genot@baclesse.fr

am.peny@baclesse.fr

Centre n° 48 : Dr Eric JOURDAN – Dr Delphine TOPART – Dr Bruno RICHARD

Service de Médecine interne B – CHRU de Nîmes - Hôpital Caremeau - 30029 Nîmes cedex 4

Tél : 04.66.68.32.31 – Fax : 04.66.68.38.24

eric.jourdan@chu-nimes.fr

bruno.richard@chu-nimes.fr

Centre n° 49 : Dr Nathalie CHERON – Dr Sylvie LESAGE

Centre médical de BLIGNY – Médecine Interne Hémato-Oncologie - 91640 Briis-sous-Forges

Tél : 01.69.26.32.15 – Fax : 01.69.26.30.96

Tél : 01.69.26.32.01 (secrétaire)

n.cheron@cm-bligny.com

s.lesage@cm-bligny.com

Centre n°50 : Pr Sylvie CASTAIGNE – Dr Sylvain CHOQUET

Centre Hospitalier de Versailles - Hôpital André Mignot – Service de Médecine B Hématologie-Oncologie – 177, Route de Versailles – 78157 Le Chesnay Cedex

Tél : 01.39.63.89.09 – Fax : 01.39.63.94.08

Mme Fadela Pousset - ARC - Tél : 01.39.63.82.96

scastaigne@ch-versailles.fr

schoquet@ch-versailles.fr

Centre n°51 : Dr Claudine SOHN – Dr Hacène FEZOUÏ

Centre Hospitalier Intercommunal Toulon - La Seyne-sur-Mer – Hôpital Font-Pré – Service d'Onco-Hématologie – 1208 Avenue Colonel Picot – 83100 Toulon

Tél : 04.94.61.61.35 – Fax : 04.94.61.61.17

hacene.fezoui@ch-toulon.fr

claudine.sohn@ch-toulon.fr

Centre n°52 : Dr Olivier GISSEROT – Dr Philippe BERNARD – Pr Jean-Pierre de JAUREGUIBERRY

Service de Médecine Interne – Oncologie – Hôpital d'Instruction des Armées Sainte-Anne – Boulevard Sainte-Anne – 83000 Toulon Naval

Tél : 04.94.09.97.42 - Fax : 04.94.09.92.32

Tél : 04.94.09.93.08 (Pr JAUREGUIBERRY)

oncologie@sainteanne.org

Centre n°53 : Dr Henry JARDEL – Dr Pascal GODMER

Centre hospitalier Bretagne Atlantique – Service P5 Hématologie – 20 boulevard du Général Maurice Guillaudot - 56017 VANNES

Tél : 02.97.01.41.45 – Fax : 02.97.01.45.67

henry.jardel@ch-bretagne-atlantique.fr

pascal.godmer@ch-bretagne-atlantique.fr

Centre n°54 : Dr Jean-Luc DUTEL – Dr Kamel GHOMARI

Service d'Hématologie (4ème étage) - Centre Hospitalier de Beauvais - 40, Avenue Léon Blum - 60000 BEAUVAIS

Tél : 03 44 11 23 09 – Fax : 03 44 11 22 09

jl.dutel@ch-beauvais.fr

k.ghomari@ch-beauvais.fr

Centre n°55 : Pr Didier BLAISE – Dr Réda BOUABDALLAH

Hématologie 3 - Institut Paoli Calmette - 232, Boulevard St-Marguerite - 13273 MARSEILLE Cedex 9

Tél : 04 91 22 37 54 – Fax : 04 91 22 35 79

uttc@marseille.fnclcc.fr

bouabdr@marseille.fnclcc.fr

hemato1@marseille.fnclcc.fr

Centre n°56 : Dr Véronique MOREL

Service d'Hématologie - Hôpital La Pitié Salpêtrière - 47, Boulevard de l'Hôpital – 75651 PARIS cedex

13

Tél : 01 42 16 02 07 – Fax : 01 42 16 01 99

veronique.morel@psl.ap-hop-paris.fr

Centre n° 57 : Dr Philippe AGAPE – Dr Marie BEAUMONT – Dr Bertrand POLLET

Service d'Hématologie - Hôpital du Docteur Duchenne - Centre Hospitalier de Boulogne sur Mer - B.P. 609 - 62321 BOULOGNE SUR MER

Tél : 03 21 99 37 31 – Fax : 03 21 99 37 32

hemato@ch-boulogne-mer.fr

m.beaumont@ch-boulogne-mer.fr

b.pollet@ch-boulogne-mer.fr

Centre n° 58 : Pr Michel LEPORRIER - Dr Margaret MACRO - Dr Oumedaly REMAN - Dr Stéphane CHEZE

Service Hématologie Clinique - C.H.U. Clémenceau - Avenue Georges Clemenceau - 14033 CAEN cedex

Tél : 02 31 27 25 39 – Fax : 02 31 27 25 43

leporrier-m@chu-caen.fr

reman-o@chu-caen.fr

macro-m@chu-caen.fr

cheze-s@chu-caen.fr

Centre n°59 : Dr Bruno AUDHUY - Dr Pascale RABY

Service d'Onco-Hématologie et Immunologie Clinique - Hôpital Pasteur - Hôpital Civils de Colmar - 39, Avenue de la Liberté – 68024 COLMAR Cedex

Tél. : 03 89 12 41 02 (Dr Audhuy)

Tél. : 03 89 12 44 79 (Dr Raby)

Fax : 03 89 12 43 43

bruno.audhuy@ch-colmar.rss.fr

pascale.raby@ch-colmar.rss.fr

SYNOPSIS

Investigateur coordonnateur	F. Guilhot
Objectifs	Objectif primaire : amélioration de la survie globale. Objectifs secondaires : amélioration de la réponse moléculaire à 12 mois et des taux de réponse hématologique et cytogénétique, de la durée des réponses, de la survie sans progression avec une tolérance acceptable.
Critères d'inclusion - Diagnostic - Traitements antérieurs - Clinique - Laboratoire	Hommes et femmes d'âge ≥ 18 ans LMC Ph+ en Phase chronique confirmée par un examen cytogénétique ou LMC Ph- BCR-ABL+ incluse dans les 14 semaines Non traitée sauf éventuellement par Hydroxyurée ou Anagrélide Performance status grade 0 - 2 (ECOG). $\leq 5\%$ de blastes médullaires SGOT et SGPT $\leq 2N$ Bilirubine sérique $\leq 2N$ Créatinine sérique $\leq 2N$
Produits à l'étude ⇒ IMATINIB MÉSYLATE - Forme : - Voie d'administration : - Doses de départ : - Durée du traitement ⇒ CYTARABINE - Forme : - Voie d'administration : - Dose : - Durée du traitement ⇒ PEG IFNα2a - Forme : - Voie d'administration : - Dose : - Durée du traitement	GLIVEC® Gélules à 100 mg Voie orale. 400mg ou 600mg/jour chaque jour Jusqu'à échec, intolérance, décision du patient et/ou médecin, décès. Ara-C : ARACYTINE® Poudre Voie sous-cutanée 20mg/m ² /jour, 14 jours consécutifs par cycle de 28 jours. Au moins 1 an sauf résistance hématologique, rechute hématologique et/ou perte de réponse cytogénétique. PEGASYS® Solution injectable Voie sous-cutanée 90 µg/semaine, puis 180 µg/semaine après 2 mois d'association Imatinib-Pegasys selon tolérance Au moins 1 an sauf résistance hématologique, rechute hématologique et /ou perte de réponse cytogénétique.
Statistiques - Nombre de patients : Critères de jugement majeurs - Efficacité : - Tolérance :	Essai multicentrique prospectif randomisé de Phase III, avec bénéfice individuel direct, ouvert. 636 patients au total pour la 1 ^{ère} partie, puis, selon analyse intermédiaire, environ 700 patients par bras pour le bras de référence et le bras expérimental sélectionné à 12 mois. - Réponse moléculaire à 12 mois - Survie globale pour le bras sélectionné et le bras de référence (critère principal) - Tolérance hématologique - Tolérance extra-hématologique
Période de recrutement	Mai 2003 – Octobre 2007 pour l'analyse intermédiaire Recrutement ultérieur : évalué lors de l'analyse intermédiaire
Durée de l'étude	Mai 2003 – Octobre 2007 pour l'analyse intermédiaire Suivi ultérieur : évalué lors de l'analyse intermédiaire

SOMMAIRE

PRESENTATION DE LA RECHERCHE	2
INVESTIGATEURS et lieux de la RECHERCHE.....	3
SYNOPSIS	11
1. RESUME DE L'ETUDE	15
1.1. Pourquoi cette étude est-elle importante ?	15
1.2. Présentation de l'étude	15
1.3. Services impliqués dans l'étude en France	16
1.4. Site Web et collection des données.....	16
2. RATIONNEL	16
2.1. La leucémie myéloïde chronique	16
2.2. L'Imatinib mésylate.....	16
2.3. Interféron alpha	18
2.4. Interféron alpha pégylé	20
2.5. Résultats de l'étude multicentrique Imatinib mésylate versus Interféron-α plus Ara-C.....	20
2.6. Imatinib mésylate en combinaison avec Interféron alpha conventionnel	21
2.7. Interféron Alpha conventionnel comparé à Interféron Alpha pégylé.....	22
2.8. Imatinib mésylate en combinaison avec la forme pégylé d'Interféron Alpha	22
2.9. Imatinib mésylate en combinaison avec Ara-C.....	23
2.10. La réponse moléculaire comme nouveau critère de jugement.....	25
3. OBJECTIFS.....	26
3.1. Objectif principal.....	26
3.2. Objectifs secondaires.....	26
4. ORGANISATION DE LA RECHERCHE.....	27
4.1. Présentation générale de l'étude	27
4.2. Sélection des patients	27
4.3. Critères d'inclusion et de non inclusion.....	27
4.3.1. Critères d'inclusion :.....	27
4.3.2. Critères de non inclusion	28
4.4. Modalité pratiques d'enregistrement d'un nouveau patient dans l'étude SPIRIT	29
4.4.1. Randomisation	29
4.4.2. Suivi ultérieur :	29
4.5. Traitements	29
4.5.1. Bras 1 et 2 : Imatinib mésylate en monothérapie : 400mg/jour ou 600mg/jour.....	30
4.5.2. Bras 3 : Imatinib mésylate plus PEGInterféron-α2a (Pégasys).....	33
4.5.3. Bras 4 : Imatinib mésylate + Ara-C	34
4.5.4. Durée des traitements.....	40
4.6. Produits de l'essai : description, conservation, mode d'administration, dispensation	40
4.6.1. Imatinib mésylate (Glivec®).....	40
Description.....	40
Mode d'administration	40
Conservation	40
4.6.2. PEGInterféron-α2a (Pégasys®).....	41
Description.....	41
Mode d'administration.....	41
Conservation.....	41
4.6.3. Cytarabine (Aracytine® ou Ara-C).....	41
Description :	41

Mode d'administration.....	41
4.7. Traitements concomitants.....	41
4.8. Définition des critères de réponse.....	42
4.8.1. Réponse hématologique complète.....	42
4.8.2. Réponse cytogénétique.....	42
4.9. Définition de l'échec thérapeutique.....	42
4.10. Définition de la progression de la maladie.....	43
Phase accélérée.....	43
5. Bilan initial et suivi des patients.....	43
5.1. Examen et bilan initial.....	43
5.2. Bilan le premier mois.....	44
5.3. Bilans les 12 premiers mois.....	44
5.4. Bilan de surveillance ultérieure après 12 mois.....	44
5.5. Evènements indésirables.....	45
6. PROTECTION DES PATIENTS.....	46
Protection des patients :.....	46
7. ASSURANCE.....	47
8. Considérations statistiques et analyses des données.....	47
8.1. Planification.....	47
8.1.1. Nombre de patients et durée d'étude :.....	48
8.2. Analyse des données.....	50
8.3. Analyses statistiques.....	50
8.3.1. Tolérance :.....	50
8.3.2. Qualité de vie :.....	50
8.3.3. Efficacité.....	50
8.4. Surveillance de l'étude.....	51
9. APPROVISIONNEMENT EN MEDICAMENTS ET TRACABILITE.....	51
10. EXPLOITATION DES DONNEES ET ASSURANCE QUALITE.....	52
10.1. Monitoring.....	52
10.2. Traitement des données.....	53
10.3. Déclaration immédiate des évènements indésirables.....	53
10.4. Fin prématurée de l'étude.....	53
10.5. Confidentialité.....	53
10.6. Rapport final.....	54
10.7. Publication.....	54
10.8. Audits.....	54
10.9. Autorité d'exécution.....	54
11. REFERENCES.....	55

ANNEXES

Annexe A :	Avis du Comité Consultatif de Protection des Personnes
Annexe B :	Attestation d'assurance
Annexe C :	Déclaration d'Helsinki
Annexe D :	Information du patient et consentement éclairé
Annexe E :	Engagement du Directeur de l'Etablissement
Annexe F :	Echelle des conditions de vie
Annexe G :	Cotation des effets toxiques
Annexe H :	Formulaire de déclarations des événements indésirables
Annexe I :	Médicaments métabolisés par le cytochrome CYP450
Annexe J :	Etude moléculaire
Annexe K :	Formulaire de demande de randomisation

1. RESUME DE L'ETUDE

1.1. Pourquoi cette étude est-elle importante ?

Le seul traitement curatif de la leucémie myéloïde chronique (LMC) est la transplantation allogénique de moelle (BMT) mais les risques de ce traitement sont élevés et il n'est possible que chez une minorité de patients ayant une LMC. L'Imatinib mésylate a permis d'obtenir de remarquables résultats dans le traitement de la LMC mais il n'y a pas pour l'instant de données sur la survie.

Il est apparu récemment que les patients et leurs médecins pouvaient considérer que l'Imatinib mésylate devenait le standard de traitement de la LMC chez les patients au diagnostic récent. L'étude SPIRIT a comme but d'étudier l'intérêt de l'Imatinib mésylate combiné avec d'autres médicaments ou de tester l'intérêt d'augmenter la dose à 600mg par rapport à 400mg dans le but d'augmenter la survie. Il s'agira d'une étude prolongée qui cherchera à améliorer encore le pronostic des patients atteints de LMC.

1.2. Présentation de l'étude

L'étude SPIRIT est une étude de Phase III, multicentrique, ouverte, prospective, randomisée comparant deux dosages d'Imatinib mésylate seul et Imatinib mésylate dose standard + Cytarabine (Ara-C) et Imatinib mésylate dose standard + interféron alpha chez des patients en Phase chronique de LMC. Les patients devront avoir un diagnostic récent (moins de 14 semaines) et n'ayant reçu préalablement que de l'Hydroxyurée ou de l'Anagrélide si ces traitements se sont avérés nécessaires.

Les patients recevront soit Imatinib mésylate 400mg/jour tous les jours, soit Imatinib mésylate 600mg/jour tous les jours, soit Imatinib mésylate 400mg avec Peg IFNα2a 90µg/semaine, soit Imatinib mésylate 400mg/jour avec Ara-C 20 mg/m²/jour de J15 à J28 de chaque cycle de 28 jours. Le traitement sera poursuivi au moins 12 mois selon le bras de randomisation ou jusqu'à échec du traitement par exemple progression hématologique ou en cas de toxicité majeure.

Après avoir reçu un an de traitement, l'analyse moléculaire permettra de déterminer quel est le bras de traitement qui donne la réduction la plus importante de l'expression moléculaire (dosage du transcrit Bcr-Abl par RT-PCR) de la maladie leucémique. Ce bras sera choisi comme le bras expérimental. Il sera comparé au bras standard 400mg/jour tous les jours. L'essai thérapeutique va donc se dérouler en deux phases, une 1^{ère} phase avec 4 bras de traitement et une 2^{ème} phase avec uniquement 2 bras.

L'objectif principal de l'étude est l'analyse de la survie globale dans le bras sélectionné pour sa réponse moléculaire la meilleure un an après la randomisation, comparé avec la survie globale du bras de référence. Les objectifs secondaires sont 1) les taux de réponses moléculaires un an après la randomisation, 2) la comparaison des taux de réponses cytogénétiques majeures et complètes à 6 et 12 mois, 3) la comparaison des taux de rémissions hématologiques dans chacun des 4 bras, 4) la durée des réponses et la survie sans progression, et 5) la tolérance au traitement.

L'étude, après avoir débuté avec 4 bras, fera l'objet d'une analyse intermédiaire, permettant l'arrêt de la randomisation dans les bras expérimentaux qui auront démontré une efficacité insuffisante. Cette analyse intermédiaire sera basée sur la réponse moléculaire définie comme une réduction d'au moins 4 Log dans l'expression quantitative en PCR du transcrit Bcr-Abl, 1 an après la randomisation.

1.3. Services impliqués dans l'étude en France

Tous les Services d'Hématologie Clinique participeront à cette vaste étude de phase III. Les patients pris en charge par les Services d'Oncologie Médicale ou de Médecine Interne compétents pour ce type de maladie, les patients recrutés dans les Centres Anti-Cancéreux (CAC), ou dans les Cliniques privées ayant la capacité de prise en charge et de suivi de ces patients seront aussi impliqués dans cette recherche.

1.4. Site Web et collection des données.

Tous les Centres participant à l'Etude auront un accès à Internet avec une adresse Email. Les données de l'étude seront collectées en ligne par l'intermédiaire d'une connexion sécurisée au site Web de SPIRIT. Le site Internet sera géré par la société MEDCOST grâce au système WEBTRIAL en conformité avec les règles et la jurisprudence des bonnes pratiques cliniques et de la CNIL.

2. RATIONNEL

2.1. La leucémie myéloïde chronique

La Leucémie Myéloïde Chronique (LMC) est une hémopathie de la cellule souche associée à une translocation spécifique décrite comme le Chromosome de Philadelphie (Ph) (1-2). Le chromosome Ph est détecté dans 95% des cas de LMC et dans 20% des cas de Leucémie Aiguë Lymphoblastique. La conséquence moléculaire de la translocation est la fusion du proto-oncogène ABL sur le gène BCR ce qui entraîne la production d'une forme activée de protéine tyrosine kinase (3-4). La protéine BCR-ABL est capable d'induire des leucémies chez la souris, démontrant l'implication de la protéine anormale dans l'apparition de ces hémopathies(5-6). L'activité tyrosine kinase de la protéine BCR-ABL est essentielle pour la transformation cellulaire.

Cliniquement la LMC progresse à travers 3 Phases distinctes qui sont caractérisées par une résistance progressive au traitement : la Phase chronique (durée médiane de 3 à 4 ans), la Phase accélérée (durée médiane de 3 à 9 mois) et la transformation aiguë (durée médiane 3 à 6 mois) (7). La LMC est caractérisée par une expansion massive de cellules myéloïdes. Pendant la Phase chronique de la maladie, les cellules myéloïdes contenant le gène BCR-ABL gardent leur capacité de différenciation normale. Mais ultérieurement il y a une perte progressive de la capacité de différenciation terminale, ce qui explique la progression de l'hémopathie maligne vers la leucémie aiguë ou la crise blastique. La phase accélérée est un état intermédiaire au cours duquel les patients ont des signes de progression mais sans que les critères de leucémie aiguë ne soient observés. (7)

Bien que la transplantation allogénique de moelle (BMT) reste le seul traitement curateur de la LMC (8-9), des Interférons ont montré leurs capacités à obtenir une normalisation de l'hémogramme au cours de la Phase chronique, et de plus, chez une minorité de patients, il a été observé une réduction du nombre de cellules Ph⁺ au niveau de cellules médullaires (10-12). Quatre grands essais randomisés ont montré que l'Interféron augmentait la survie comparé au traitement standard par Busulfan ou Hydroxyurée (13-16). Ces résultats ont été confirmés par une méta-analyse récente de sept études prospectives randomisées au cours de laquelle les patients étaient traités soit par interféron soit par Busulfan ou Hydroxyurée (17). Les taux de survie à cinq ans ont été de 57% avec l'interféron et de 42% avec la chimiothérapie. L'interféron est actuellement le traitement de choix des patients atteints de LMC qui ne peuvent recevoir une allogreffe de moelle et chez ces patients, une résistance progressive au traitement indique que la maladie est sur le point de progresser vers une Phase plus agressive.

2.2. L'Imatinib mésylate

L'Imatinib mésylate est un inhibiteur de protéine tyrosine kinase associé à BCR-ABL, au récepteur du PDGF (platelet –derived growth factor) et de c-Kit mais pas aux autres kinases testées (18, 19, 20). La LMC représente une cible idéale pour un traitement par l'Imatinib mésylate du fait que la kinase BCR-ABL joue un rôle fondamental dans la physiopathologie de la maladie. L'Imatinib mésylate montre une activité sélective de la protéine tyrosine kinase ABL et ceci in vitro comme in vivo (18, 20, 21).

Le produit **inhibe spécifiquement la prolifération des cellules ayant un réarrangement BCR-ABL**. Dans des tests in vitro de croissance cellulaire, l'Imatinib mésylate montre une inhibition sélective des colonies positives pour BCR-ABL chez les patients atteints de LMC (20, 22). Dans des modèles animaux, le produit a montré une activité anti-tumorale nette sur les cellules exprimant BCR-ABL comme celles exprimant v-ABL et ceci à des doses parfaitement bien tolérées (18, 20, 21).

Après une première étude de Phase I montrant des résultats encourageant chez des patients en Phase chronique de LMC qui étaient en échec d'interféron (23), **une étude de Phase II** a été entreprise chez des patients similaires. Une actualisation récente de ces 532 patients traités à la dose journalière de 400mg d'Imatinib mésylate a été présentée au Congrès de l'ASH 2001 (24). Tous les patients étaient en Phase chronique de LMC et étaient soit réfractaires, soit intolérants à l'Interféron. Après un suivi médian de 18 mois, 95% des patients ont eu une rémission hématologique complète. La meilleure réponse cytogénétique majeure observée était de 60% avec un taux de réponse cytogénétique complète de 41%. A 18 mois, 9% des patients ont arrêté le traitement du fait d'une progression de l'hémopathie maligne. En général l'Imatinib mésylate a été bien toléré avec uniquement 2% des patients arrêtant le traitement du fait des effets secondaires. Une toxicité non hématologique de grade 3/4 a été observée de type nausées (1.1%), des rashes cutanés (2.1%), des douleurs abdominales (1,5%), une augmentation de poids (1.6%). Des effets secondaires moins sévères de grade 1/2 ont été observés avec nausées (51%), crampes musculaires (38,7%), oedèmes péri-orbitaires (27.6%), vomissements (22%), diarrhées (20,3%), rashes cutanés (17%), prise de poids (16.7%), douleurs musculaires (13.9%), arthralgies (12,6%), difficultés digestives (13.5%). Une neutropénie de grade 3/4 a été observée chez 35% des patients et une thrombopénie de grade 3/4 chez 20% mais ces complications ont rarement été associées à des épisodes infectieux ou hémorragiques. La durée médiane de neutropénie ou de thrombopénie a été de 2 à 3 semaines. Chez les patients qui ont été traités pour des sarcomes de l'estomac aux doses de 400 à 600mg d'Imatinib mésylate, les taux de neutropénie et de thrombopénie de grade ¾ ont été respectivement de 5% et moins de 1%, suggérant que ce type de toxicité hématologique est essentiellement observé chez des patients leucémiques. Les résultats de l'étude internationale organisée par Novartis (étude 106) comparant l'Imatinib mésylate avec l'association Interféron + Ara-C chez des patients atteints de LMC de diagnostic récent, sont résumés dans la section 2.5. Il n'y a actuellement pas de données sur la survie sur le long terme de patients traités par Imatinib mésylate et en Phase chronique de LMC.

La dose de 400mg d'Imatinib mésylate pour les études impliquant des patients en Phase chronique de LMC a été sélectionnée essentiellement sur des critères basés sur la tolérance. Cependant dans la **Phase I**, où étaient testées les augmentations de doses, **il est apparu que les patients pouvaient être traités à la dose de 600mg**. Ainsi dans l'étude de Phase II ayant inclus des patients en Phase accélérée, 77 ont reçu 400mg et 158 ont reçu 600mg d'Imatinib mésylate, et dans l'étude de Phase II de traitement des Phases aiguës myéloïdes, 36 ont été traités à la dose de 400mg et 223 à la dose de 600mg (25, 26). Une étude rétrospective des facteurs pronostics de la Phase d'accélération a montré que des cohortes de patients traités aux doses de 400 et 600mg étaient comparables. **Dans les deux études on a observé une tendance à des taux de rémission hématologique et des taux de réponse cytogénétique majeure plus élevés chez des patients traités à la dose de 600mg** d'Imatinib mésylate. Dans l'étude sur la Phase accélérée, il y a une amélioration statistiquement significative de la survie et de la survie sans progression.

	Phase Accélérée		Transformation aiguë	
	400 mg	600 mg	400 mg	600 mg
RH	65%	74%	9%	35%
RCH	39%	57%	3%	14%
RCM	18%	30%	8%	17%
Survie sans progression	8 mois	22 mois (p=0.002)		
Médiane de survie	21 mois	Non atteinte (p=0.02)		

Les toxicités non hématologiques à la dose de 600mg ont été comparables à celles observées à la dose de 400mg, mais chez ces patients en Phase accélérée les toxicités hématologiques ont été cependant plus importantes (25, 26).

Il y a peu d'informations concernant le traitement des patients par des doses supérieures à 600mg. Chez des patients en Phase chronique de LMC inclus dans la Phase II et qui n'avaient pas eu de réponse cytogénétique après un an de traitement par l'Imatinib mésylate, il y avait une possibilité d'augmentation des doses à 800mg. L'expérience encore limitée sur ces patients, suggère qu'un tiers des patients vont cependant obtenir une réponse cytogénétique majeure lorsqu'il y a augmentation des doses (B. Druker, données non publiées). Au Centre Anti-Cancéreux du MD Anderson, on a comparé l'effet d'une dose de 400mg versus 800mg chez une petite cohorte de patients en Phase chronique de LMC. Aussi bien chez les patients au diagnostic récent que chez ceux qui avaient été inclus dans l'essai du fait d'un échec à l'Interféron, il y a eu une tendance à plus de réponse cytogénétique chez les patients qui ont reçu 800mg (J. Cortes, communication personnelle). La toxicité à ces doses était similaire à celle rapportée dans l'étude de Phase I, démontrant que des doses de 800mg ou plus, peuvent être moins bien tolérées que des doses de 600mg (27). Et il y a eu en particulier une fréquence plus élevée de troubles hydriques avec rétention d'eau, de rashes cutanés et de crampes musculaires. Ces données suggèrent que des doses plus importantes que 400mg peuvent permettre d'obtenir plus de réponses. Dans les Phases accélérées et crises blastiques, les patients traités à la dose de 600mg d'Imatinib mésylate ont eu des taux de réponse meilleurs et ont vu leur survie améliorée (25, 26). La dose de 600mg est aussi bien tolérée que celle de 400mg alors que les doses supérieures à 600mg sont responsables d'une nette augmentation de la toxicité (27). Par ailleurs il y a plus de données vérifiées avec la dose de 600mg d'Imatinib mésylate dans les Phases accélérées et aiguës comparées aux données limitées sur la dose de 800mg. Ainsi l'un des buts de cette étude est de comparer les taux de réponse et la survie chez des patients en Phase chronique de LMC de diagnostic récent traités soit par 400mg soit par 600mg d'Imatinib mésylate.

2.3. Interféron alpha

Les Interféron (IFN) sont des glycoprotéines cellulaires qui ont des propriétés anti-prolifératives antivirales et de régulation du système immunitaire. L'IFN a la possibilité de contrôler la progression clinique de la LMC et a été décrit comme le 1^{er} traitement n'appartenant pas à la classe des cytotoxiques et capable d'entraîner une réduction de cellules Ph+ surtout chez les patients à risque faible. Les patients qui ont obtenu une réponse hématologique avec l'IFN sont ensuite classés en fonction de leur réponse cytogénétique : celle-ci peut être complète avec 0% de cellules Ph+, partielle : 1 à 34%, mineure : 35 à 90% ; les réponses cytogénétiques majeures comprennent les réponses complètes et les réponses mineures. L'IFN-α a des effets anti-prolifératifs qui se produisent à travers plusieurs mécanismes d'actions tels que le contrôle du cycle cellulaire, la modulation de l'apoptose et l'induction de gènes qui sont sensibles à l'induction de l'IFN et qui contrôlent la croissance cellulaire. Des mécanismes indirects impliqués dans la suppression des cellules Ph+ s'exercent par l'intermédiaire de mécanismes qui mettent en jeu le système immunitaire et la modulation de la production des cytokines. L'utilisation des IFN, d'abord des Interférons naturels à partir de leucocytes humains, ont été étudiés en premier par le groupe de Houston, et ensuite les

Interférons recombinant $\alpha 2a$, $\alpha 2b$, $\alpha 2c$, ont confirmé à travers plusieurs études provenant de travaux soit isolés soit coopératifs, l'efficacité des Interférons sur la LMC. La dose de 5 MU/m²/jour a été utilisée dans la plupart des études. Après ces études de phase I/II, des essais prospectifs randomisés ont permis d'établir l'intérêt de l'IFN α dans la LMC. La plupart de ces études ont conclu au bénéfice de l'IFN α sur la chimiothérapie standard, sauf les essais des groupes Allemands et du Bénélux (28). De façon à définitivement démontrer l'intérêt du traitement par IFN α , une collaboration internationale incluant 1 550 patients randomisés dans sept essais thérapeutiques a été conduite. **Les patients qui avaient été inclus dans les bras comportant de l' IFN α ont eu une meilleure survie comparée à ceux qui avaient reçu l'hydroxyurée (p = 0.001) ou le busulfan (p=0.00007).** Les taux de survie à 5 ans sont de 57% pour l' IFN α et 42% pour la chimiothérapie (ref). Dans tous ces essais thérapeutiques, des réponses cytogénétiques ont toujours été plus importantes avec l' IFN α comparé à la chimiothérapie, allant de 6 à 19%. Ces résultats sont en général cependant inférieurs à ceux provenant de centres isolés. Ainsi la dose maximum de 5 MU/m²/jour a été utilisée pour le traitement de 274 patients non randomisés au MD Anderson Cancer Center, tous ces patients ayant moins de 12 mois de traitement depuis le diagnostic. Une réponse complète hématologique a été observée chez 80% d'entre eux, une réponse cytogénétique majeure chez 38%, 26% étant complète et la médiane de survie était de 89 mois, avec à 5 ans un taux de survie de 63% (12). **Différents essais ont démontré que l'obtention d'une réponse cytogénétique majeure ou complète augmentait statistiquement la survie (14, 29).** D'autres études n'ont pas montré cette relation entre la réponse cytogénétique et la survie probablement parce que le taux des répondeurs était insuffisamment élevé (14, 28). Cependant en utilisant des méthodes d'analyses multivariées incluant la réponse cytogénétique majeure comme une variable dépendante du temps, on a pu montrer que la réponse cytogénétique était associée à la prolongation de la survie. Une prolongation de la survie a aussi été démontrée chez des patients qui obtenaient une réponse cytogénétique durable, cette survie étant meilleure par rapport à ceux qui n'avaient qu'une réponse cytogénétique transitoire (11). Un certain nombre de caractéristiques pronostics a été identifié permettant d'élaborer des systèmes pronostics dans la LMC. Ceci a permis de classer les patients en risque faible, intermédiaire et élevé. **Le score de Sokal a été largement utilisé** et marche bien pour les patients qui ont été traités par chimiothérapie (30). Cependant le score de Sokal paraît moins utile pour classer les patients traités par IFN α . Ainsi le score de Sokal a été adapté aux patients traités par IFN α . On a pu ainsi mettre au point un système de classification des patients basé sur l'analyse de l'évolution de 1 377 patients traités par IFN α au sein du groupe Européen (31). Les patients qui sont à score faible selon cette classification Européenne ont une survie à 10 ans de l'ordre de 40%. Le délai pour l'obtention de la réponse joue aussi un rôle. Les patients qui sont en réponse hématologique complète à 3 mois, en réponse cytogénétique partielle à 12 mois et en réponse cytogénétique complète à 24 mois, sont ceux qui vont avoir la survie la plus longue (32). Cependant même si la dose recommandée de 5 MU/m²/jour est indiquée dans la plupart des études, le pourcentage de dose réellement administré au patient est inférieur à la dose recommandée et ceci diminue nettement après 2 ans. Ainsi quelques essais randomisés et non randomisés, ont testé les petites doses d'IFN α et ont montré l'intérêt des réponses cytogénétiques (33). L'influence de la dose d'Interféron sur la survie des patients a cependant été un sujet de controverse. En 1995, deux essais prospectifs randomisés ont établi une collaboration pour permettre de trancher cette question. Ces deux essais ont été clôturés en mai 2001. Les deux essais avaient les mêmes plans de traitement, 5 MU/m²/jour comparé à une petite dose fixe de 3 MU/ 5jours par semaine. L'hydroxyurée était autorisé pour contrôler le taux des globules blancs en cas de nécessité. A partir de l'essai HOVON 20, 117 patients randomisés sont analysables, et à partir de l'essai MRC CML V, 247 patients sont rajoutés à la cohorte pour l'analyse finale. Une trentaine de patients randomisés dans l'essai MRC CML IV, un essai comparant autogreffe à l'IFN α a été aussi rajouté à l'ensemble de cette cohorte. Ainsi un total de 197 patients randomisés pour recevoir une forte et 197 patients randomisés pour recevoir une petite dose, a pu être présenté récemment. L'âge médian est de 55 ans dans l'étude HOVON 20 et de 60 ans dans l'étude MRC CML V, et de 46 ans dans l'étude MRC IV. Il n'y a pas de différence statistiquement significative en ce qui concerne la distribution selon les catégories de pronostic entre les deux bras. Les taux de réponse hématologique complète ont été respectivement pour les dosages élevés et faibles d'Interféron à 3 mois de 57 et 74%, à 6

mois de 77 et 80% et à 12 mois de 76 et 84%. Les taux de réponse cytogénétique majeure ont été de 16% (32/197) pour le dosage fort, et de 18% pour le dosage faible (36/197). Les doses moyennes journalières d'IFN α en fait reçues par les patients dans le bras dose élevée aux mois 3, 6 et 12 ont été de 5.4, 5.4 et 4.7 MU dans l'étude HOVON 20 et de 6.1, 5.6 et 4.2 MU dans le MRC CML V. La dose moyenne journalière d'IFN α dans le bras faible dose a été de 2 MU/jour aux mois 3, 6 et 12 dans les deux études. Des effets secondaires sévères avec l'IFN α ont nécessité à 12 mois l'arrêt du traitement chez 22% des patients dans le bras forte dose et de 9% des patients dans le bras faible dose ($p=0.001$). L'IFN α a été stoppé à 12 mois en raison d'une progression de la maladie observée chez 4% des patients dans le bras forte dose et chez 7% des patients dans le bras faible dose ($p=0.1$). Après un suivi médian de 30 mois, la survie globale n'est pas différente entre les deux dosages d'IFN avec à 5 ans, une survie de 51% (intervalle de confiance 38-64%) et de 53% (41-65%) respectivement pour les dosages forts et faibles d'IFN α (34).

2.4. Interféron alpha pégylé

Une 1^{ère} étude de Phase 1/2 a été menée à Houston (MD Anderson Cancer Center) et a porté sur 21 cas de patients atteints de Phase chronique (17 hommes, 4 femmes) traités par la forme pégylé d'interféron PEGIntron, d'âge médian 50 (21-66) et traités après un délai médian par rapport au diagnostic de 4 ans (4 mois-11 ans). Parmi ces patients, 13 étaient en résistance hématologique à l'interféron ou ne pouvaient poursuivre l'interféron alpha du fait d'une intolérance. Il y a eu 6 cohortes de 3 patients traités à des doses de PEGIntron allant de 0.75 μ g/kg, administré par semaine, jusqu'à 1.5 μ g/kg ; 3 μ g/kg ; 4,5 μ g/kg ; 6 et 7,5 μ g/kg. Des effets secondaires à type de fatigue, perte de poids et nausées ont été observés et liés à la dose. Mais il n'y a pas eu de toxicité supérieure au grade II. Des toxicités neurologiques de grade I et II ont aussi été notées avec perte de mémoire, irritabilité et dépression, chez 1/3 des patients traités à 6 μ g/kg, et sur 3/5 des patients traités au palier de 7,5 μ g/kg. Une thrombopénie nette a été observée chez deux patients avec une toxicité hépatique chez 1. Dix patients ont obtenu une rémission hématologique complète ou partielle dont 4 des 13 patients qui avaient été inclus dans l'essai sur la base d'une résistance à l'interféron. Une amélioration cytogénétique a été observée chez deux patients (dont 1 en rémission complète). On a jugé que chez 5 patients la tolérance au traitement était meilleure avec une réduction des effets secondaires (35).

2.5. Résultats de l'étude multicentrique Imatinib mésylate versus Interféron- α plus Ara-C

Les interférons ont été considérés comme le traitement de référence pour les patients qui ne pouvaient pas recevoir de greffes de cellules souches hématopoïétiques. **L'association IFN-ara-c a démontré sa supériorité en terme de réponses hématologiques, cytogénétiques et de survie sur l'IFN donné seul** (29, 43, 44, 45, 46, 47). Mais ce traitement a des effets secondaires importants si bien qu'il doit être suspendu chez près de 50% des patients après 24 mois. L'Imatinib mésylate a été enregistré pour le traitement des patients en phase chronique de la maladie et qui ont dû arrêter le traitement par interféron du fait d'une intolérance ou d'un échec hématologique ou cytogénétique. La tolérance de l'Imatinib mésylate donné par voie buccale est excellente. Mais on ne disposait pas de données concernant son efficacité en temps que traitement de première intention. C'est la raison pour laquelle **une vaste étude multicentrique a été entreprise comparant l'Imatinib mésylate à la dose de 400 mg contre l'association IFN alpha 5 MUI/m² /jour combiné à Ara-c 20mg/m² / jour, 10 jours par mois** (48). Cette étude internationale prévoyait un changement de bras de traitement en cas d'intolérance ou d'inefficacité (absence de réponse hématologique à 6 mois, de réponse cytogénétique majeure à 24 mois ou de perte de la réponse hématologique). L'étude a inclus 1106 patients entre juin 2002 et janvier 2001, 553 patients dans chaque bras, les caractéristiques initiales des patients étant normalement réparties dans les 2 bras. Six patients sont décédés dans le bras Imatinib mésylate : 1 patient d'une mort brutale d'origine indéterminée, 1 patient pour un syndrome

de Steven Johnson, 1 décès par carcinome broncho-pulmonaire, 1 décès par leucémie aiguë myéloblastique, 2 décès par progression de l'hémopathie. Dans le bras IFN-Aracytine, 8 décès ont été enregistrés dont 4 en rapport avec la progression de l'hémopathie maligne. Après un suivi médian de 19 mois, les taux estimés de réponse cytogénétique majeure (moins de 35% de cellules Ph+) à 18 mois auront été de 87,1% (95% d'intervalle de confiance, 84,1 à 90%) dans le bras Imatinib mésylate et 34,7% (95% d'intervalle de confiance, 29,3 à 40%) dans le groupe IFN α + Ara-C ($p < 0.001$). Les taux estimés de réponse cytogénétique complète ont été de 76,2 % (95% d'intervalle de confiance, 72,5 à 79,9%) et de 14,5 % (95% d'intervalle de confiance, 10,5 à 18,5%) ($p < 0.001$). A 18 mois la survie sans progression vers les phases accélérées ou crises blastiques a été de 96,7% pour le groupe Imatinib mésylate et de 91,5% pour le groupe IFN + Ara-C ($p < 0.001$). La toxicité hématologique et extra-hématologique a été statistiquement supérieure avec l'association IFN + Ara-C comparée à Imatinib mésylate. Par ailleurs les taux de réponse hématologique complète ont été de 95,3% avec l'Imatinib mésylate (93.2 à 96.9) contre 55,5% (51.3 à 59.7) ($p < 0.001$) pour le bras IFN + Ara-C. **Sur les données de cet essai, l'Imatinib mésylate est désormais enregistré pour la phase chronique de leucémie myéloïde chronique non prétraitée.**

2.6. Imatinib mésylate en combinaison avec Interféron alpha conventionnel

Du fait que l'Imatinib mésylate et l'Interféron sont les deux traitements les plus actifs pour les patients atteints de LMC, il est logique d'étudier l'effet de leur association. Des données in vitro montrent des effets anti-prolifératifs, additifs ou synergistiques avec une combinaison d'Imatinib mésylate et d'Interféron, les travaux portant sur des lignées cellulaires Bcr-Abl positives et sur des tests in vitro faits à partir d'échantillons de malades (36, 37). A la suite de ces travaux in vitro, deux études de Phase I/II pilotes ont été lancées, l'une avec l'Interféron standard et l'autre avec la forme pégylé d'Interféron.

Un premier essai de Phase I testant des doses différentes d'Interféron a été effectué sur 12 patients, 6 étant nouvellement diagnostiqués, 3 ayant été en échec d'un traitement par Interféron, 1 en échec d'un traitement par Imatinib mésylate et 2 qui ont rechuté après d'autres traitements variés, en dehors de la transplantation. Les patients ont été inclus suivantes :

Imatinib mésylate	Interféron	n
400 mg par jour	3 MU/3xSemaine (9MU/sem)	3
400 mg par jour	3 MU par jour (21 MU/sem)	6
400 mg par jour	5 MU par jour (35 MU/sem)	3
600 mg par jour	5 MU par jour (35 MU/sem)	-

Dans cette étude l'Imatinib mésylate a été donné seul pendant deux semaines avant de débiter l'association avec Interféron. Les patients traités avec 5 MU d'Interféron par jour devaient recevoir 3 MU par jour la première semaine, puis ensuite augmenter à la dose de 5 MU par jour, si la première semaine de traitement combiné avait été tolérée. Tous les patients ont obtenu une rémission hématologique à 3 mois, 4/6 (67%) obtenant une réponse cytogénétique majeure et 3/6 (50%) une réponse cytogénétique complète. Une seule toxicité non hématologique de grade 3/4 a été observée chez 1 patient avec une élévation des transaminases. On a observé des effets secondaires de grade 1/2 de type syndrome pseudo-grippal avec asthénie (58%), myalgies/arthralgies (50%), oedèmes (41%), élévation transitoire des transaminases (25%), épisodes dépressifs (25%). L'incidence des autres effets secondaires est similaire à celle rapportée avec l'Imatinib mésylate seul. Quatre patients ont dû réduire leurs doses de traitement pour des raisons de neutropénie de grade 3/4 qui sont survenues à des taux de 25% et 8% respectivement. Avec un suivi plus prolongé, aucun patient n'a pu maintenir des doses de 400mg d'Imatinib mésylate avec 5MU par jour d'Interféron du fait d'une toxicité

hématologique. Dans ces conditions, les doses retenues pour un essai de Phase II pour des patients nouvellement diagnostiqués sont de 400mg pour l'Imatinib mésylate/jour et de 3MU/jour, tous les jours, d'Interféron.

2.7. Interféron Alpha conventionnel comparé à Interféron Alpha pégylé.

Un vaste essai multicentrique international a inclus 344 patients atteints de LMC nouvellement diagnostiquée. Ils ont été randomisés entre PEGInterféron à la dose de 6µg/kg/semaine (n=171) ou une dose standard d'IFNα2b (5 MIU/m²) donné par voie sous cutanée tous les jours, (n=173).

L'analyse de cet essai montre que les taux de réponse cytogénétique majeure ont été identiques entre les deux bras, 26,3% pour PEGInterféron et 28,3% pour IFNα2b. Les effets secondaires ont été similaires dans les deux groupes avec fièvre, épisodes de thrombopénie, fatigue, myalgies. Cependant dépression, fatigue et céphalées ont été plus souvent une raison pour arrêter l'IFNα2b que la forme PEGIntrona. On a conclu que le PEGIntrona était aussi efficace que l'IFN standard pour le traitement de la LMC et que le produit avait une meilleure tolérance (39).

Un autre essai multicentrique comparant l'IFNα2a à la forme pégylé de l'IFNα2a (PEGInterféron α2a ou Pégasys) a inclus à partir de 52 centres, 144 patients en phase chronique de LMC non prétraitée. Les critères d'inclusion étaient phase chronique de LMC non prétraitée, diagnostic récent depuis moins de 12 mois, âge supérieur à 18 ans. Un traitement par Hydréa était possible avant la phase randomisée de traitement. Les patients ont reçu soit 450 µg/semaine de PEGInterféron α2a (n = 71) ou des injections d'IFNα2a sous cutanée à la dose de 9 MU/jour tous les jours (n = 73). Les doses de PEGInterféron pouvaient être réduites à 360, 270 ou 180 µg par semaine en cas de toxicité, et une même stratégie de réduction de dose était prévue pour le bras IFNα standard avec à une réduction à 6 voire 3 MU/jour ou 3 MU/3 fois la semaine. Après 12 mois de traitement, on a noté une supériorité de la forme pégylé d'IFNα2a comparée à l'IFNα standard avec des taux de rémission hématologique de 66,2% en faveur de l'IFN pégylé versus 42,5%(p = 0.004), et les réponses cytogénétiques ont aussi été statistiquement meilleures avec des taux de réponse complète pour le PEGInterféron-α de 15,5% comparé à 6,8 avec l'IFNα standard, et des réponses cytogénétiques majeures de 35% versus 18% (p = 0.0016). Cette étude démontre la supériorité de la forme pégylé de l'IFNα2a comparée à la forme standard d'IFNα. Par ailleurs le taux global d'effets secondaires a été moins important avec la forme pégylé, 13% versus 22% pour la forme standard, mais il a été noté aussi que la dose de 450µg de la forme pégylé d'IFN était trop importante, conduisant 65% des patients à réduire cette dose (49).

2.8. Imatinib mésylate en combinaison avec la forme pégylé d'Interféron Alpha.

Une étude de Phase II a testé l'association Interféron pégylé et Imatinib mésylate chez 49 patients en Phase chronique, d'âge médian 52,5, 32 patients étant atteints de LMC de diagnostic récent (moins de 6 mois par rapport au diagnostic). Après 6 mois de traitement le taux de réponse cytogénétique majeur était de 73,3% (n=22) et de 82,4% (n=14) chez des patients de diagnostic récent (réponse complète : 36.7% et 41.2% respectivement). Parmi les 22 patients qui ont eu une réponse cytogénétique majeure, 59% prenaient soit l'Imatinib mésylate à la dose de 200mg/jour avec 0.25µg/kg/semaine de PEGIntrona (n=8), ou 200mg d'Imatinib mésylate avec 0.5µg/kg/semaine de PEGIntrona (n=4), ou 400mg d'Imatinib mésylate avec 0.5µg/kg/semaine de PEGIntrona (n=1). Tous les patients (n=35) ont obtenu une réponse hématologique complète. Sur les 49 patients, il y a eu 30 cas de neutropénie de grade 3/4 durant le premier mois alors que le traitement associait 400mg d'Imatinib mésylate avec 0.5µg/kg/semaine de PEGIntrona. Des effets secondaires de grade 1/2 ont été observés de type syndrome pseudo-grippal avec asthénie (40.8%), augmentation transitoire des

transaminases (36.7%), oedèmes (34.7%), céphalées (28.6%). Des effets secondaires de grade 3/4 avec neutropénie et douleurs musculaires ont été observés chez 6.1% (38).

Une autre étude a analysé l'effet de l'association de PEGInterféron-α2a (Pégasys) avec Imatinib mésylate. Dans cette étude de phase I/II, 32 patients ont été inclus. Le PEGInterféron-α2a a été donné chaque semaine avec une dose ajustée à la toxicité. Il y a eu plusieurs cohortes de patients, 7 patients ont reçu 400mg d'Imatinib mésylate et 90 µg de PEGInterféron-α2a, 6 patients ont reçu 180µg de PEGInterféron-α2a, et 2 autres cohortes ont reçu 300mg d'Imatinib mésylate et 90 µg de PEGInterféron-α2a ou 180 µg de PEGInterféron-α2a. Une 5^{ème} cohorte a été rajoutée ultérieurement en recevant 400mg d'Imatinib mésylate pendant 6 semaines, puis ensuite 300mg au moment où était rajouté le PEGInterféron-α2a à la dose de 180 µg. Pendant l'étude, 71% des patients ont reçu la dose prévue de PEGInterféron-α2a et 95% la dose d'Imatinib mésylate. Cette étude a conclu à la faisabilité de l'association Imatinib mésylate et PEGInterféron-α2a, et recommandait pour les études ultérieures d'utiliser une dose de départ d'Imatinib mésylate de 400mg/jour et de PEGInterféron-α2a de 90 µg/semaine. La dose de 90 µg par semaine de PEGInterféron-α2a pouvant être augmentée à 180 µg, dose maximum, si la tolérance hématologique et extra-hématologique le permettait (53).

2.9. Imatinib mésylate en combinaison avec Ara-C.

Des données in vitro ont montré un effet anti-prolifératif additif ou synergistique de l'association Imatinib mésylate et Cytosine arabinoside sur des lignées cellulaires exprimant Bcr-Abl et sur des cultures de cellules souches de patients atteints de LMC.

L'Ara-C (1-β-D-arabinofuranosylcytosine) est un nucléoside pyrimidique de synthèse analogue de la cytidine et de la déoxycytidine, mais qui en diffère sur la nature d'un sucre de type arabinose à la place du ribose ou du déoxyribose. L'effet cytotoxique de l'Ara-C passe par un métabolisme actif l'Ara-C triphosphate (Ara-C-CTP), qui interfère avec la synthèse de l'ADN. Pour cette raison l'Ara-C est plutôt cytotoxique pour les cellules proliférantes. **Des études in vitro ont montré l'inhibition préférentielle par l'Ara-C de colonies de cellules granulomonocytaires (CFU-GM) en provenance de patients atteints de LMC comparé à l'effet sur des CFU-GM de sujets normaux.** Deux groupes indépendants ont montré que les CFU-GM de patients en Phase chronique de LMC étaient significativement plus fortement inhibées par des concentrations plus faibles d'Ara-C que ne l'étaient les CFU-GM des sujets normaux (40). Du fait de ces résultats in vitro, l'Ara-C a été testé in vivo pour le traitement en tant qu'agent donné seul de patients en Phase chronique de LMC (40, 41, 42). Une rémission hématologique complète a été fréquemment observée avec de plus, chez certains patients, des réponses cytogénétiques. Bien que ces résultats suggèrent qu'une administration prolongée d'Ara-C puisse inhiber l'hématopoïèse Ph+, cette inhibition a toujours été transitoire et il n'y a actuellement pas de données pouvant suggérer qu'un tel traitement donné seul puisse prolonger la survie.

Des études combinant l'IFNα et la chimiothérapie ont été ensuite proposées pour essayer d'obtenir des réponses hématologiques ou cytogénétiques chez des patients résistants à l'Interféron. On a supposé que ce type d'association en augmentant la myélosuppression, permettrait d'obtenir plus de réponses cytogénétiques. Dans une étude pilote, 24 patients ont reçu de l'Hydréa à la dose de 50mg/kg/jour et l'IFNα2a à une dose initiale de 5.10^6 IU/m²/jour. Des cures de petites doses d'Ara-C ont été données à 11 patients à la dose de 10 à 20mg/m²/jour, 10 à 15 jours par mois (43). Une rémission hématologique a été obtenue chez 18 patients, 8 présentant une réponse cytogénétique majeure. Une réponse cytogénétique rapide a été observée chez 6 des 11 patients qui ont reçu les cures d'Ara-C avec une rémission complète cytogénétique chez 4. Ultérieurement deux grands essais thérapeutiques français ont été conduits testant l'association IFNα avec des cures à petites doses d'Ara-C en tant que traitement de première intention (29, 44, 45, 46). Dans l'étude LMC 88, les

patients ont reçu l'IFN α à la dose de $5 \cdot 10^6$ IU/m²/jour par voie sous cutanée avec Hydréa (HU), 50mg/kg/jour jusqu'à ce qu'une réponse hématologique stable ait été obtenue. Le traitement d'entretien a commencé le troisième mois. Les patients ont été randomisés pour poursuivre l'IFN α seul à la même dose ou pour recevoir l'IFN α à la même dose avec des cures mensuelles d'Aracytine à la dose de 10mg/m²/jour, 10 jours. Sur une période de 33 mois, de avril 1988 à janvier 1991, 237 patients ont été enregistrés. Une étude récente de l'essai a été effectuée sur 207 patients évaluable, 104 inclus dans le groupe IFN seul et 103 dans le groupe IFN + Ara-C. Le suivi médian est de 85 mois. Dans le groupe IFN - Ara-C, 29 des 103 patients (28%) ont obtenu une réponse cytogénétique complète, pendant que 21 sur 104 (20%) ont obtenu ce résultat dans le groupe IFN seul ; la médiane de survie est de 77 mois avec IFN – Ara-C et de 65 mois avec IFN seul (différence non significative). Dans chaque groupe, les patients qui ont eu une réponse cytogénétique majeure ou une réponse cytogénétique complète, ont eu une survie significativement améliorée par rapport à ceux qui n'ont pas eu de réponse ou simplement une réponse mineure. **Dans l'étude LMC 91, la dose d'Ara-C a été augmentée à 20mg/m²/jour, par mois**, les cures commençant deux semaines après la randomisation. L'essai a inclus 810 patients et 721 ont été randomisés : 360 dans le groupe IFN + Ara-C et 361 dans le groupe IFN seul. Une actualisation de cet essai montre que la probabilité d'obtenir une réponse cytogénétique majeure à 24 mois a été significativement augmentée dans le groupe IFN – Ara-C (p = 0.006). De la même manière les patients dans le groupe IFN – Ara-C ont survécu significativement plus longtemps par rapport au groupe IFN seul (p = 0.02). Après un suivi médian de 46 mois (4-82) la probabilité de survie à 5 ans est de 58% (95% intervalle de confiance : 51-65) pour les patients inclus dans le bras IFN α 2b et 70% (95% confiance intervalle : 64-76) pour les patients inclus dans le bras IFN α 2b + Ara-C (44, 45, 46). Dans cet essai une relation a aussi été notée entre la réponse cytogénétique et la survie. Le Groupe Italien de traitement de la LMC a aussi étudié la même association. Les patients ont été inclus dans un essai et ont été randomisés pour recevoir soit IFN α (5MU/m²/jour tous les jours) ou IFN α à la même dose avec des cures d'Ara-C à la dose fixe de 40mg/jour, 10 jours par mois. L'association a permis d'obtenir plus de réponse cytogénétique majeure à 24 mois (28% versus 18%, p = 0.003). Cependant la survie à 5 ans est identique (68% et 56% respectivement) (47).

A partir de ces résultats, une étude de Phase I combinant l'Imatinib mésylate et Ara-C à petites doses a été débutée chez des patients en Phase chronique de LMC étant en échec d'Interféron (50). Vingt deux patients ont été inclus dans cette étude dans 4 cohortes différentes. Imatinib mésylate a été donné tous les jours et l'Ara-C du 15 au 28^{ème} jour de chaque cycle, cycle répété tous les 28 jours.

Imatinib mésylate	Ara-C	n
400 mg	5 mg/m ²	6
400 mg	10 mg/m ²	6
400 mg	20 mg/m ²	6
600 mg	20 mg/m ²	4

Dans cette étude la dose maximale tolérable de Imatinib mésylate a été de 400mg/jour avec 20mg/m²/jour d'Ara-C donné pendant 2 semaines sur 4. Une myélosuppression a été observée aux doses les plus fortes associant 600mg d'Imatinib mésylate et 20mg/m²/jour d'Ara-C. D'autres toxicités ont été celles habituellement observées dans ce type de traitement avec nausées (77% de grade 1/2, 14% de grade 3/4), diarrhées (36% de grade 1/2), rétention hydrique (73% de grade 1/2) et rashes cutanés (45% de grade 1/2, 9% de grade 3/4). Une asthénie de grade 3/4 avec élévation des transaminases a été observée chez 2 sur 22 patients (9%). Après un suivi médian de 300 jours, les taux de réponse hématologique ont été de 86% et de réponse cytogénétique majeure de 32%. Ces résultats sont encourageants et permettent de construire l'étude de Phase III (51, 52).

Une étude similaire de Phase I/II a été conduite en France en 2001. Elle a été mise en place pour étudier la tolérance et l'efficacité d'une association Imatinib mésylate en combinaison avec l'Ara-C.

Les critères d'inclusion étaient des patients de sexe masculin ou féminin, d'âge > 18 ans, avec une phase chronique de LMC. Le traitement avant l'entrée dans l'essai devait comprendre uniquement de l'hydréa donné pendant une période de moins de 6 mois. L'Imatinib mésylate a été donné à la dose fixe de 400mg/jour tous les jours avec Ara-C 20mg/m²/jour du jour 15 au jour 28 de chaque cycle. Trente patients (20 masculins, 10 féminins) avec un diagnostic récent de LMC ont été inclus de juin à août 2001. L'âge médian était de 48 ans (22 à 81). Au cours de cette étude on a noté une toxicité de grade III/IV hématologique chez 70% des patients (toxicité de grade III pour l'anémie pour 2 patients, neutropénie grade III/IV pour 8 patients et thrombopénie de grade III/IV pour 11 patients). Cependant il n'y a jamais eu d'épisode infectieux ni hémorragique. Tous les patients ont eu l'association Imatinib mésylate – Ara-C, mais 21 ont arrêté l'Ara-C soit parce qu'ils avaient obtenu une réponse cytogénétique complète (13 cas) soit pour des raisons de toxicité hématologique (4 cas) ou de toxicité non hématologique (4 cas). La durée médiane pendant laquelle les patients ont reçu les deux agents cytotoxiques a été de 8 mois (2 à 13). Pendant cette période, la dose moyenne d'Imatinib mésylate a été de 363 mg \pm 52. Après un suivi médian de 12 mois, tous les patients ont obtenu une rémission hématologique complète dans un délai médian de 4 semaines. Un seul patient a progressé vers la crise blastique après 11 mois de traitement. **L'incidence cumulée de la réponse cytogénétique complète est de 83% à 12 mois.** On a conclu de cet essai qu'il y avait une toxicité hématologique non négligeable de l'association Ara-C et Imatinib mésylate, mais que les réductions de doses prévues par le protocole avaient permis de continuer l'association chez une majorité des patients. Les taux de réponse hématologique et cytogénétique sont exceptionnellement élevés et justifient d'utiliser cette association dans un essai comparatif multicentrique.

2.10. La réponse moléculaire comme nouveau critère de jugement

Jusqu'à présent, les patients étant traités par IFN associé ou non à l'Ara-C, le critère de jugement était la réponse cytogénétique majeure ou complète. Nous avons observé (protocole LMC 91), qu'en utilisant une analyse en Landmarck, les patients qui avaient après un an de traitement, obtenus une réponse cytogénétique majeure ou complète, avaient une probabilité de survie plus importante que celle des patients sans réponse cytogénétique ou avec une réponse cytogénétique mineure. De nombreuses études ont ensuite confirmé ce rôle important de la réponse cytogénétique permettant d'adapter de façon individuelle la stratégie thérapeutique en arrêtant par exemple un protocole, et en proposant la transplantation si l'évolution n'était pas satisfaisante.

Avec l'arrivée de l'Imatinib mésylate, la réponse cytogénétique risque de ne plus constituer un critère de jugement dès lors, comme il a été dit plus haut, que les taux de réponse à un an seront identiques quelle que soit la stratégie proposée, Imatinib mésylate seul ou Imatinib mésylate en association à d'autres agents anti-leucémiques.

Des travaux préliminaires suggèrent que la réponse moléculaire pourrait devenir un critère de jugement. Il est apparu dans une étude internationale récemment menée, que les patients qui étaient en réponse cytogénétique avec Imatinib mésylate avaient une réduction plus importante de l'expression du transcrite Bcr-Abl comparé à celle observée chez les patients en rémission cytogénétique complète mais avec une association IFN – Ara-C (54). Après 12 mois de traitement une réduction de 3 Log du taux de transcrite Bcr-Abl a été observée chez 56% des patients traités par Imatinib mésylate et en rémission cytogénétique complète, et uniquement chez 24% des patients en rémission cytogénétique avec IFN + Ara-C (p=0.027). Une réduction d'au moins 3 Log dans l'expression du transcrite Bcr-Abl a été observée chez 38% des patients traités par Imatinib mésylate et simplement chez 2% des patients traités par IFN + Ara-C (p<0.001). Pour les patients qui avaient eu une réduction d'au moins 3 Log dans l'expression de leur transcrite à 12 mois (n=134), la probabilité d'une survie sans progression à 24 mois était de 100% comparé à 96% pour les patients en rémission cytogénétique complète mais avec une réduction inférieure à 3 Log, et de 90% chez des patients qui n'étaient pas en rémission complète (p<0.001). Ces résultats indiquent que la réduction d'au moins 3 Log dans l'expression du transcrite Bcr-Abl est un objectif important à atteindre au cours du traitement de patients atteints de LMC, et qu'une stratégie thérapeutique qui augmenterait le

pourcentage de patients ayant atteints cette réduction dans la masse tumorale, contribuerait avec une forte probabilité, à augmenter leur survie.

Avec l'utilisation d'un nouveau médicament dont la cible est moléculaire, il convient d'adapter les méthodes d'évaluation des stratégies thérapeutiques, et c'est la raison pour laquelle le protocole SPIRIT construit sa méthodologie à partir de la réponse moléculaire (54).

Des études préliminaires ont suggéré que les malades qui avaient un score faible selon Sokal répondaient moins bien à une association d'Imatinib mésylate et de forme pégylé d'IFN α 2b (55). Ces données demandent confirmation. Dans toutes les études, il a été observé une excellente tolérance de l'Imatinib mésylate, et ceci est confirmé dans la vaste étude internationale IRIS en cours de publication (56). Les essais de phase 2 en cours testant de fortes doses d'Imatinib mésylate (800mg) et/ou de fortes doses d'Ara-C (57, 58) demandent un suivi plus important pour démontrer que ces fortes doses ont un impact sur la survie. Leur utilisation dans un essai multicentrique paraît difficile, et les fortes doses d'Ara-C nécessitent des hospitalisations complètes prolongées pour réanimation hématologique.

3. OBJECTIFS

3.1. Objectif principal

L'objectif principal est de vérifier si l'augmentation de la dose d'Imatinib mésylate, ou si son association avec un autre traitement anti-leucémique, améliore la survie globale par rapport à celle obtenue avec Imatinib mésylate à dose standard.

Les premiers résultats obtenus avec l'Imatinib mésylate pour la phase chronique de la leucémie myéloïde chronique montre des taux très élevés de rémission hématologique (près de 98%) et très élevés de réponse cytogénétique majeure (87%). Par conséquent on s'attend à ce que les taux de réponse hématologique et cytogénétique observés dans chacun des 4 bras soient très proches. Cependant on décrit actuellement de nombreux mécanismes de résistance à l'Imatinib mésylate expliquant les non réponses et surtout les rechutes cytogénétiques et hématologiques. Ces phénomènes de résistance pourraient compromettre la survie des patients traités par Imatinib mésylate seul et justifient l'objectif principal qui est la survie laquelle est fonction de la réponse cytogénétique et surtout de la durée de la réponse cytogénétique que l'on aura obtenue dans chacun des 4 bras.

Ces faits justifient parfaitement d'étudier la dose d'Imatinib mésylate et surtout d'étudier les associations Imatinib mésylate et autres traitements anti-leucémiques. L'étude de la dose est justifiée du fait des informations récentes en provenance de l'essai sur les phases accélérées (la dose de 600mg est plus efficace que la dose de 400mg). L'étude des associations est justifiée par les résultats obtenus au cours des essais pilotes récents ayant testé la Ara-C ou l'interféron en association avec l'Imatinib mésylate.

D'un point de vue pratique, 3 essais successifs ayant pour critère la survie demanderaient un nombre beaucoup trop grand d'années pour être raisonnablement envisagé. Par ailleurs on perdrait le bénéfice de comparaison avec randomisation entre certains bras. Toutefois il ne serait pas non plus éthique de prolonger de nombreuses années des bras expérimentaux qui s'avèreraient d'emblée peu efficaces. Une règle d'arrêt des inclusions, basée sur la réponse moléculaire, a donc été prévue.

3.2. Objectifs secondaires

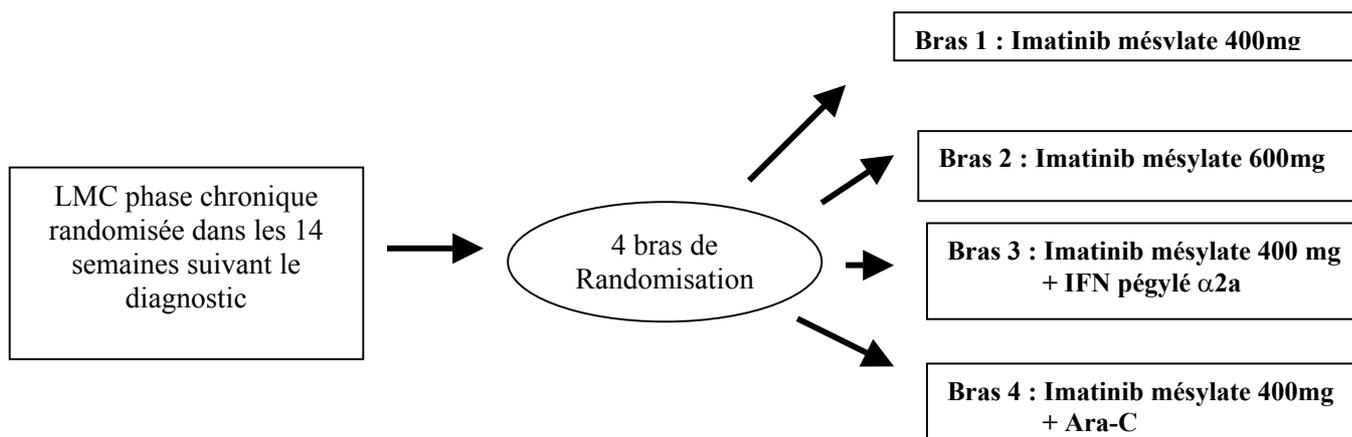
Seront aussi étudiés :

1. Les taux de réponse hématologique dans chacun des 4 bras

2. Les taux de réponse cytogénétique majeure et complète à 6 mois et 12 mois et l'incidence cumulée de ces réponses dans chacun des 4 bras
3. Les niveaux de réponse moléculaire (mesure du transcrit Bcr-Abl) dans chacun des 4 bras
4. Le délai jusqu'à l'échec du traitement dans les 4 bras de l'étude
5. La survie sans progression dans chacun des 4 bras de l'étude.
6. La tolérance de chacun de ces 4 traitements

4. ORGANISATION DE LA RECHERCHE

4.1. Présentation générale de l'étude



Après bilan initial et vérification des critères d'inclusion, les patients seront inclus dans l'étude. Le premier jour de l'étude comparative correspond au jour de la randomisation.

4.2. Sélection des patients

Les patients inclus dans l'étude sont des patients qui ont une LMC en phase chronique et présentant un chromosome de Philadelphie confirmé à l'analyse cytogénétique. Les cas Ph- mais avec réarrangement génomique détecté par une technique d'hybridation in situ (FISH) ou en biologie moléculaire seront aussi inclus dans l'essai. **Le diagnostic de leucémie myéloïde chronique aura dû être porté dans un délai de 14 semaines maximum avant la randomisation du patient dans l'essai. Un pré-traitement par Hydroxyurée ou Anagrélide est autorisé si le médecin traitant le juge nécessaire. Mais ce pré-traitement n'est pas une nécessité pour l'inclusion dans l'essai.** Si une transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques est possible et est envisagée en première intention, on évitera d'inclure le patient dans l'essai.

4.3. Critères d'inclusion et de non inclusion

4.3.1. Critères d'inclusion :

Les patients ne pourront être inclus que s'ils satisfont à tous les critères suivants :

1. Patient masculin ou féminin d'âge ≥ 18 ans

2. Ayant une LMC
 - a) soit avec confirmation cytogénétique de la présence d'un chromosome de Philadelphie ou d'une variante de la translocation t (9; 22), avec ou sans anomalies chromosomiques en plus du chromosome de Philadelphie (Ph)
 - b) soit Ph négatif mais BCR-ABL positif
3. En phase chronique de LMC:
 - (a) < 15% de blastes dans le sang et dans la moelle (avec ≤ 5% de blastes médullaires)
 - (b) < 30% de blastes plus promyélocytes dans le sang et dans la moelle
 - (c) < 20% de basophiles dans le sang
 - (d) ≥ 100 x 10⁹/L de plaquettes
4. Sans atteinte extra-médullaire à l'exception d'une hépato-splénomégalie
5. Non prétraité pour la LMC ou ayant éventuellement reçu de l'hydroxyurée ou de l'anagrélide (Aucun autre traitement de la LMC autre que l'Hydroxyurée ou l'Anagrélide n'auront pu être donnés : Busulfan, IFNα, Imatinib, Homoharringtonine, Cytarabine ou autre, ni produits en expérimentation).
6. Ayant arrêté l'hydroxyurée ou l'anagrélide, si l'une ou l'autre ont été prescrites, au moins une semaine avant le début de l'Imatinib mésylate .
7. N'ayant pas reçu de chimiothérapie pour mobiliser les cellules souches hématopoïétiques en vue d'une éventuelle transplantation autologue. Cependant il est acceptable d'inclure les patients qui auront eu une collection de cellules souches périphériques au moment du diagnostic sans procédure de mobilisation.
8. Inclus dans les **14 semaines** suivant la date de diagnostic de phase chronique de LMC (date de l'examen clinique en milieu hospitalier motivant LA PREMIERE recherche de réarrangement génomique entre les chromosomes 9 et 22).
9. Ayant un score ECOG ≤ 2
10. Avec des taux sériques de bilirubine, SGOT/ASAT, SGPT/ALAT, ou de créatinine ≤ 2 fois les limites de la normale.
11. Pour lequel un prélèvement sanguin pour biologie moléculaire a été réalisé.
12. Couvert par un régime de Sécurité Sociale.
13. Ayant donné son consentement éclairé écrit signé.

4.3.2. Critères de non inclusion

Même s'ils satisfont aux critères précédents, les patients suivants ne pourront être inclus :

1. Patients qui ont spontanément une anomalie de la coagulation avec un INR ou un temps de thrombine > 1.5 fois la norme, à l'exception de ceux qui ont un traitement anti-coagulant.
2. Patients ayant une affection médicale non contrôlée telle qu'un diabète, une pathologie thyroïdienne, une maladie neuro-psychiatrique, une infection, une insuffisance coronarienne ou une maladie cardiaque de grade 3/4 définie par l'association « New York Heart ».
3. Patients ayant des antécédents de maladie psychiatrique et particulièrement dépression.
4. Patients ayant une positivité connue pour le virus HIV, cependant le test HIV n'est pas nécessaire pour le bilan d'inclusion.

5. Patients ayant eu une opération chirurgicale majeure dans les 4 semaines précédant le début du traitement ou qui n'ont pas récupéré de cette chirurgie majeure.
6. Patientes qui sont soit (a) enceintes, soit (b) allaitantes, soit (c) susceptibles d'être enceintes ou chez lesquelles il n'y a pas eu de test négatif de grossesse et (d) patients de sexe masculin ou féminin qui n'utilisent pas de moyens anti-conceptionnels adéquats pour prévenir une grossesse chez la femme.
7. Patients ayant une histoire de cancer dans les 5 ans avant l'inclusion dans l'essai, à l'exception d'un carcinome cutané basocellulaire ou d'un carcinome du col de l'utérus in situ.
8. Patients susceptibles d'avoir une compliance pauvre au cours du traitement.

4.4. Modalité pratiques d'enregistrement d'un nouveau patient dans l'étude SPIRIT

4.4.1. Randomisation

La procédure de demande de randomisation s'effectue par Fax (modalités pratiques en Annexe K)
L'investigateur devra faxer une demande de randomisation qui comportera :

- l'identification du patient
- sa date de diagnostic et les éléments cliniques (taille de la rate **sous le rebord costal**) et biologiques (hémogramme avec le **décompte de la myélémie**) nécessaires à la stratification du patient selon son risque pronostic au diagnostic (score de Sokal), avant tout traitement et s'il y a lieu la date de début du traitement par hydroxyurée ou anagrélide.
- le caryotype ou la FISH ou le résultat de biologie moléculaire prouvant qu'il s'agit bien d'une LMC Ph+ ou d'une LMC Ph- Bcr-Abl+
- le myélogramme
- le bordereau de vérification des critères d'inclusion et de non inclusion
- le formulaire de consentement éclairé et signé du patient.

Si tous les critères sont validés et que le nombre de patients prévu n'a pas été atteint, le patient sera inclus dans l'étude.

Un numéro de randomisation composé du numéro du centre et d'un numéro propre au patient dans le centre sera attribué à ce patient et l'un des 4 bras de traitement lui sera alloué.

Une confirmation de cette inclusion sera immédiatement adressée :

- à l'investigateur qui a fait la demande
- à la pharmacie hospitalière de son centre
- à la Société Euclidis, prestataire responsable de l'approvisionnement des produits en expérimentation
- pour information, au pharmacien responsable de l'étude au CHU de Poitiers, promoteur.
- pour information, au Dr Claude Preudhomme responsable de l'analyse centralisée de la biologie moléculaire, au CHU de Lille.

4.4.2. Suivi ultérieur :

Le centre coordonnateur enregistrera le patient sur le site web de l'étude afin de permettre le suivi du patient par CRF électronique et la gestion des produits à délivrer.

4.5. Traitements

Tous les patients devront débuter l'Imatinib mésylate dans un délai maximum de 2 semaines à partir de la randomisation.

S'ils ont été débutés, les traitements par hydroxyurée ou anagrélide devront être arrêtés une semaine avant le début de l'Imatinib mésylate

4.5.1. Bras 1 et 2 : Imatinib mésylate en monothérapie : 400mg/jour ou 600mg/jour.

Les patients randomisés dans le bras 1 vont recevoir tous les jours une administration d'Imatinib mésylate à la dose de 400mg. Les patients recevront l'Imatinib mésylate en ambulatoire. L'Imatinib mésylate sera administré tous les jours avec de la nourriture. Les patients du bras 2 recevront 400mg/jour pendant 14 jours, puis 600mg d'Imatinib mésylate par jour à partir du jour J15. Toutes les modifications de doses et les arrêts de traitement seront consignés dans le cahier d'observation.

4.5.1.1. Modifications des doses pour l'Imatinib mésylate à 400 mg par jour

4.5.1.1.1. Réduction de la dose pour une toxicité non hématologique

4.5.1.1.1.1. Toxicité de grade 2 à la dose de 400mg/jour.

Si un patient présente une toxicité de grade 2 non hématologique qui ne disparaît pas malgré un traitement de la toxicité, l'Imatinib mésylate doit être arrêté jusqu'à ce que la toxicité revienne à un grade ≤ 1 . L'Imatinib mésylate peut être redonné à la dose de 400mg/jour. Si la toxicité de grade 2 revient, l'Imatinib mésylate doit être arrêté jusqu'à ce que la toxicité revienne à un grade ≤ 1 , et la réintroduction de l'Imatinib mésylate se fait à la dose de 300mg/jour. En cas de nouvelle toxicité à la dose de 300mg/jour, la poursuite à la dose de 300mg ou la baisse à la dose de 200mg/jour, doit être envisagée après discussion cas par cas avec le Comité de pilotage.

4.5.1.1.1.2. Toxicité de grade 3-4 à la dose de 400mg/jour.

Si un patient présente une toxicité \geq de grade 3 non hématologique, l'Imatinib mésylate doit être arrêté jusqu'à ce que la toxicité revienne à un grade ≤ 1 . L'Imatinib mésylate peut être continué ensuite à une dose réduite de 300mg/jour. Si une toxicité de grade \geq à 3 non hématologique réapparaît malgré la réduction de dose ou si un événement pouvant mettre en jeu la survie du patient apparaît à la reprise de l'Imatinib mésylate, on considèrera qu'il n'est pas possible de reprendre l'Imatinib mésylate et que le traitement sera interrompu définitivement pour intolérance majeure.

4.5.1.1.2. Toxicité hématologique

Rappel des grades de toxicité hématologique :

Grade	0	1	2	3	4
Neutrophiles / granulocytes (ANC/AGC)	Valeur normale	1.5 - <2.0 x 10 ⁹ /L ≥1500 - <2000/mm ³	1.0 - <1.5 x 10 ⁹ /L ≥1000 - <1500/mm ³	0.5 - <1.0 x 10 ⁹ /L ≥500 - <1000/mm ³	< 0.5 x 10 ⁹ /L < 500/mm ³
Plaquettes	Valeur normale	normal à 75.0 x 10 ⁹ /L normal à 75000/mm ³	50.0 - < 75.0 x 10 ⁹ /L 50000 - < 75000/mm ³	10.0 - < 50.0 x 10 ⁹ /L 10000 - < 50000/mm ³	< 10.0 x 10 ⁹ /L < 10000/mm ³

4.5.1.1.2.1. Toxicité de grade 2 survenant à la dose de 400mg/jour.

Il n'y a pas d'interruption ni de réduction de dose pour une toxicité hématologique de grade 1-2.

4.5.1.1.2.2. Toxicité de grade 3-4 survenant à la dose de 400mg/jour.

Si un patient présente une toxicité hématologique de grade 3-4 définie comme polynucléaires $< 1.0 \times 10^9/L$ ou plaquettes $< 50 \times 10^9/L$, Imatinib mésylate sera arrêté jusqu'à ce que la toxicité revienne à un grade < 2 . C'est le taux des neutrophiles qui permettra de juger s'il est possible de reprendre le traitement ou de l'arrêter. Ainsi un traitement ne devrait pas être arrêté si le taux des globules blancs est $< 2.0 \times 10^9/L$ mais le taux des polynucléaires $> 1.0 \times 10^9/L$. Si la toxicité s'estompe en deux semaines, l'Imatinib mésylate peut être repris à la dose de 400mg/jour tous les jours. Si une toxicité de grade 3-4 revient et persiste plus de deux semaines, l'Imatinib mésylate doit être arrêté et réduit ensuite à la dose de 300mg lorsque la reprise du traitement sera possible, quand la toxicité sera revenue à un grade < 2 .

Si une toxicité de grade 3-4 sur les neutrophiles et/ou les plaquettes réapparaît à la dose réduite de 300mg/jour tous les jours, l'Imatinib mésylate doit être arrêté et peut être repris à la même dose lorsqu'il y a récupération à un grade < 2 . **Si après réintroduction de la dose de 300mg, il y a de nouveau une toxicité, alors la reprise ultérieure de 300mg ou la réduction à 200mg/jour ne peut être envisagée qu'après discussion avec le Comité de pilotage, cas par cas.**

Pour les patients qui reçoivent un traitement anti-coagulant, il faut suivre pour le taux de plaquettes les recommandations suivantes : en cas de taux de plaquettes $\leq 100 \times 10^9/L$, le traitement doit être interrompu jusqu'à récupération à un taux $> 100 \times 10^9/L$ et repris ensuite à la même dose. Mais si de nouveau il y a une chute des plaquettes $\leq 100 \times 10^9/L$, le traitement doit être interrompu jusqu'à récupération d'un taux de plaquettes $> 100 \times 10^9/L$, et la dose de traitement devient 300mg/jour. Si les plaquettes restent ensuite en dessous de $100 \times 10^9/L$, la poursuite du traitement est sous la responsabilité de l'Investigateur qui peut être amené à revoir la thérapeutique anti-coagulante.

Il n'y aura pas de réduction de dose pour une anémie de grade 3-4. Si une telle anémie survenait les patients pourraient être transfusés ou recevoir de l'érythropoïétine par voie sous cutanée selon les préférences de l'Investigateur.

4.5.1.1.3. Ré-augmentation des doses

Après avoir réduit les doses d'Imatinib mésylate, la tolérance peut s'améliorer ultérieurement. Ainsi on peut revenir à la dose de 400mg/jour éventuellement, et ceci après au moins un mois de surveillance à la dose réduite précédemment prescrite. Les mêmes règles ultérieures de réduction de dose sont à employer en cas de nouveaux épisodes de toxicité.

4.5.1.2. Modifications des doses pour l'Imatinib mésylate à 600 mg par jour

4.5.1.2.1 Réduction de la dose pour une toxicité non hématologique

4.5.1.2.1.1. Toxicité de grade 2 à la dose de 600mg/jour.

Si un patient présente une toxicité de grade 2 non hématologique qui ne disparaît pas malgré un traitement de la toxicité, l'Imatinib mésylate doit être arrêté jusqu'à ce que la toxicité revienne à un grade ≤ 1 . L'Imatinib mésylate peut être redonné à la dose de 600mg/jour. Si la toxicité de grade 2

revient, l'Imatinib mésylate doit être arrêté jusqu'à ce que la toxicité revienne à un grade ≤ 1 , et la réintroduction de l'Imatinib mésylate se fait à la dose de 400mg/jour. En cas de nouvelle toxicité à la dose de 400mg/jour, la poursuite à la dose de 400mg ou la baisse à la dose de 300mg/jour, doit être envisagée après discussion cas par cas avec le Comité de pilotage.

4.5.1.2.1.2. Toxicité de grade 3-4 à la dose de 600mg/jour.

Si un patient présente une toxicité \geq de grade 3 non hématologique, l'Imatinib mésylate doit être arrêté jusqu'à ce que la toxicité revienne à un grade ≤ 1 . L'Imatinib mésylate peut être continué ensuite à une dose réduite de 400mg/jour. Si une toxicité de grade \geq à 3 non hématologique réapparaît malgré la réduction de dose ou si un événement pouvant mettre en jeu la survie du patient apparaît à la reprise de l'Imatinib mésylate, on considèrera qu'il n'est pas possible de reprendre l'Imatinib mésylate et que le traitement sera interrompu définitivement pour intolérance majeure.

4.5.1.2.2. Toxicité hématologique

4.5.1.2.2.1. Toxicité de grade 2 survenant à la dose de 600mg/jour.

Il n'y a pas d'interruption ni de réduction de dose pour une toxicité hématologique de grade 1-2.

4.5.1.2.2.2. Toxicité de grade 3-4 survenant à la dose de 600mg/jour.

Si un patient présente une toxicité hématologique de grade 3-4 définie comme polynucléaires $< 1.0 \times 10^9/L$ ou plaquettes $< 50 \times 10^9/L$, Imatinib mésylate sera arrêté jusqu'à ce que la toxicité revienne à un grade < 2 . C'est le taux des neutrophiles qui permettra de juger s'il est possible de reprendre le traitement ou de l'arrêter. Ainsi un traitement ne devrait pas être arrêté si le taux des globules blancs est $< 2.0 \times 10^9/L$ mais le taux des polynucléaires $> 1.0 \times 10^9/L$. Si la toxicité s'estompe en deux semaines, l'Imatinib mésylate peut être repris à la dose de 600mg/jour tous les jours. Si une toxicité de grade 3-4 revient et persiste plus de deux semaines, l'Imatinib mésylate doit être arrêté et réduit ensuite à la dose de 400mg lorsque la reprise du traitement sera possible, quand la toxicité sera revenue à un grade < 2 .

Si une toxicité de grade 3-4 sur les neutrophiles et/ou les plaquettes réapparaît à la dose réduite de 400mg/jour tous les jours, l'Imatinib mésylate doit être arrêté et peut être repris à la même dose lorsqu'il y a récupération à un grade < 2 . **Si après réintroduction de la dose de 400mg, il y a de nouveau une toxicité, alors la reprise ultérieure de 400mg ou la réduction à 300mg/jour ne peut être envisagée qu'après discussion avec le Comité de pilotage, cas par cas.**

Pour les patients qui reçoivent un traitement anti-coagulant, il faut suivre pour le taux de plaquettes les recommandations suivantes : en cas de taux de plaquettes $\leq 100 \times 10^9/L$, le traitement doit être interrompu jusqu'à récupération à un taux $> 100 \times 10^9/L$ et repris ensuite à la même dose. Mais si de nouveau il y a une chute des plaquettes $\leq 100 \times 10^9/L$, le traitement doit être interrompu jusqu'à récupération d'un taux de plaquettes $> 100 \times 10^9/L$, et la dose de traitement devient 400mg/jour. Si les plaquettes restent ensuite en dessous de $100 \times 10^9/L$, la poursuite du traitement est sous la responsabilité de l'Investigateur qui peut être amené à revoir la thérapeutique anti-coagulante.

Il n'y aura pas de réduction de dose pour une anémie de grade 3-4. Si une telle anémie survenait les patients pourraient être transfusés ou recevoir de l'érythropoïétine par voie sous cutanée selon les préférences de l'Investigateur.

4.5.1.2.3. Ré-augmentation des doses

Après avoir réduit les doses d'Imatinib mésylate, la tolérance peut s'améliorer ultérieurement. Ainsi on peut revenir à la dose de 600mg/jour éventuellement, et ceci après au moins un mois de surveillance à la dose réduite précédemment prescrite. Les mêmes règles ultérieures de réduction de dose sont à employer en cas de nouveaux épisodes de toxicité. »

4.5.2. Bras 3 : Imatinib mésylate plus PEGInterféron-α2a (Pégasys)

Imatinib mésylate sera débuté à la dose de 400mg/j par voie orale à prendre au petit déjeuner.

Le Pégasys sera injecté à la dose de 90µg 1 fois/semaine chaque semaine à partir de la 3^{ème} semaine. C'est à dire lorsque le patient aura reçu deux semaines complètes d'Imatinib mésylate à la dose de 400mg/jour tous les jours. Le traitement sera encadré par du Paracétamol 1g avant et 1g après l'injection. L'injection se fera préférentiellement le soir.

La dose de départ du PEGInterféron-α2a est de 90µg 1 fois/semaine, chaque semaine. Après 2 mois de traitement avec l'association PEGInterféron-α2a 90µg - Imatinib mésylate 400mg, si le taux des leucocytes est constamment supérieur à 3 000, celui des neutrophiles constamment supérieur à 1 500 et celui des plaquettes constamment supérieur à 100 000, et si la tolérance extra-hématologique le permet, la dose hebdomadaire de PEGInterféron-α2a sera augmentée à 180µg par injection hebdomadaire. L'allopurinol sera donné de façon systématique à la dose générale de 300mg/jour tant que les globules blancs sont supérieurs à $20 \times 10^9/l$ ou tant que persiste une élévation de l'acide urique.

Une pancytopenie avec thrombopénie, anémie et parfois granulopénie profonde peut être observée avec le Pégasys. Dans certains cas il peut s'avérer nécessaire d'hospitaliser le patient pour antibiothérapie à large spectre par voie intraveineuse.

Toutes les modifications de doses et les arrêts de traitement seront consignés dans le cahier d'observation.

4.5.2.1. Conduite à tenir en cas de toxicité hématologique.

On estime que des deux agents anti-leucémiques, Imatinib mésylate est probablement le plus efficace ; on tentera par conséquent de le prescrire continuellement.

4.5.2.1.1. Toxicité de grade 1-2.

En cas de toxicité de grade 1 : Imatinib mésylate et PEGInterféron-α2a seront poursuivis à la même dose.

En cas de toxicité de grade 2 : Imatinib mésylate sera continué à la dose de 400mg/jour, PEGInterféron-α2a sera interrompu, l'hémogramme effectué chaque semaine, et PEGInterféron-α2a sera repris si les plaquettes sont de nouveau supérieures à 100 000 et les neutrophiles supérieurs à 1500.

4.5.2.1.2. Toxicité de grade 3-4.

En cas de toxicité de grade 3 l'Imatinib mésylate est repris lorsque les neutrophiles sont supérieurs à 1 500 et/ou les plaquettes supérieures à 100 000/mm³. PEGInterféron-α2a est repris 15 jours plus tard à la dose réduite de 50% donc soit à la dose de 90µg si le patient recevait 180µg, ou à la dose de 45µg si le patient recevait 90µg.

Si avec cette nouvelle association, un 2^{ème} épisode de toxicité hématologique de grade 3-4 survient, Imatinib mésylate et PEGInterféron-α2a seront arrêtés tous les deux et PEGInterféron-α2a est définitivement stoppé si la dose en cours était de 45µg ou repris à la dose diminuée de 50%, soit 45µg, si la dose en cours était de 90µg.

Si un nouvel épisode de toxicité de grade 3-4 survient, le PEGInterféron-α2a est définitivement stoppé. L'Imatinib mésylate est repris à la dose de 400mg/jour tous les jours, quand les neutrophiles sont de nouveau supérieures à 1 500 et/ou les plaquettes de nouveau supérieures à 100 000. Ensuite l'Imatinib mésylate est administré à la dose soit de 400mg, soit de 300mg selon le schéma décrit pour le bras Imatinib mésylate seul.

4.5.2.2. Toxicité extra-hématologique.

Une toxicité extra hématologique générale liée au PEGInterféron-α2a devra faire suspendre PEGInterféron-α2a, telle qu'une insuffisance rénale, un syndrome pseudo-grippal persistant, et surtout des manifestations neuro-psychiatriques avec dépression. Les manifestations neuro-psychiatriques avec dépression devront être systématiquement prévenues par des anti-dépresseurs d'usage courant.

En cas de toxicité de grade 2 non hématologique ne répondant pas à un traitement symptomatique, les deux médicaments à l'essai doivent être arrêtés jusqu'à ce que la toxicité retourne à un grade égal ou inférieur à 1.

En cas de résolution de la toxicité à un grade inférieur ou égal à 1, les deux médicaments à l'essai peuvent être repris.

Si une toxicité de grade 2 réapparaît, les deux médicaments à l'essai doivent être arrêtés jusqu'à ce que la toxicité revienne à un grade égal ou inférieur à 1. L'Imatinib mésylate sera repris à la même dose de 400mg mais le PEGInterféron-α2a, s'il était prescrit à la dose de 180µg, sera désormais administré à la dose de 90µg/semaine, s'il était administré à la dose de 90µg/semaine, il sera donné à la dose 45µg et si cette dose était déjà administrée, il sera définitivement suspendu.

Un nouvel épisode de toxicité de grade 2 implique la même stratégie mais le PEGInterféron-α2a est définitivement suspendu.

Si une toxicité de grade 2 réapparaît pendant le traitement par Imatinib mésylate seul, la dose sera réduite à 300mg. La réduction de dose suivante éventuelle, ou l'arrêt de l'Imatinib mésylate, seront discutés avec le Comité de pilotage et l'investigateur principal.

4.5.3. Bras 4 : Imatinib mésylate + Ara-C

Le traitement initial comporte des cycles de traitement de 28 jours:

- Imatinib mésylate est donné à dose fixe pour tous les patients.

Imatinib mésylate sera débuté à la dose de 400mg/j par voie orale à prendre au petit déjeuner.

- L'Ara-C sera administrée à la dose de 20 mg/m²/jour en une dose injectée le soir par voie sous-cutanée.

L'Ara-C est donnée au cours d'un cycle de 28 jours du 15^{ème} au 28^{ème} jour soit 14 jours consécutifs de traitement.

L'Ara-C est un agent chimiothérapique myélosuppresseur ce qui implique une surveillance étroite de l'hémogramme.

Au cours du traitement par Ara-C on peut observer des effets secondaires tels que l'association fièvre, douleurs musculaires, douleurs osseuses, douleurs thoraciques, rashes maculo-papuleux, épisodes de conjonctivite et malaise général.

Un traitement par corticostéroïdes peut s'avérer nécessaire pendant une courte période, pendant que l'Ara-C est poursuivie. Par ailleurs on a pu observer des atteintes hépatiques, des infections aux sites d'injections sous-cutanées, des œdèmes pulmonaires ou des rétentions urinaires. La surveillance clinique doit être appropriée. D'autres effets secondaires tels que mucites, anorexie, nausées et vomissements peuvent nécessiter des traitements particuliers. Un traitement préventif des nausées et vomissements peut s'avérer nécessaire. Par ailleurs dans certains cas rares, (moins de 10%) on a pu observer une alopecie et des complications à types de néphropathie hyper-uraturique.

Il est donc conseillé, pour atténuer la toxicité douloureuse de l'Ara-C surtout au point d'injection, de mélanger à Ara-C, Xylocaïne 1%, 1ml. L'allopurinol sera donné de façon systématique à la dose générale de 300mg/jour tant que les globules blancs sont supérieurs à 20x10⁹/l ou tant que persiste une élévation de l'acide urique.

Une pancytopenie avec thrombopénie, anémie et parfois granulopénie profonde peut être observée après les cycles d'Ara-C. Dans certains cas il peut s'avérer nécessaire d'hospitaliser le patient pour antibiothérapie à large spectre par voie intraveineuse.

Toutes les modifications de doses et les arrêts de traitement seront consignés dans le cahier d'observation.

4.5.3.1. Modification des doses pour toxicité hématologique

En cas de neutropénie et/ou de thrombopénie :

On estime que des deux agents anti-leucémiques, Imatinib mésylate est probablement le plus efficace. On tentera par conséquent de le maintenir prescrit continuellement.

L'hémogramme avec formule leucocytaire sera effectué systématiquement avant chaque cycle de chimiothérapie combinant Imatinib mésylate et Ara-C.

Si pour des raisons de toxicité hématologique l'Ara-C doit être interrompue, lorsqu'elle est reprise, on considère qu'il s'agit du 1^{er} jour d'un nouveau cycle de 28 jours.

En cas de plaquettes < 100 000/mm³ et/ou de neutrophiles < 1 500/mm³ :

L'Ara-C ne sera pas administrée. L'hémogramme sera effectué chaque semaine et l'Ara-C sera débutée pour un nouveau cycle lorsque le taux des plaquettes sera supérieur à 100 000/mm³ et les neutrophiles supérieurs à 1 500/mm³.

En cas de plaquettes < 75 000/mm³ et/ou de neutrophiles < 1 250/mm³ :

L'Ara-C est arrêtée et Imatinib mésylate est poursuivi. L'hémogramme est répété toutes les semaines et l'Ara-C est reprise 2 semaines après que l'on ait observé une élévation des plaquettes à 100 000/mm³ et des neutrophiles supérieurs à 1 500/mm³. L'Ara-C est à ce moment là administrée à 50% de sa dose initiale, c'est à dire 10mg/m², et éventuellement, si nécessaire 5mg/m² s'il s'agit du 2^{ème} épisode de cytopénie.

Si les plaquettes sont < 50 000/mm³ et/ou les neutrophiles < 1 000/mm³ :

Imatinib mésylate et Ara-C sont arrêtés tous les deux. Imatinib mésylate est repris lorsque les neutrophiles sont supérieurs à 1 500/mm³ et/ou les plaquettes supérieures à 100 000/mm³. L'Ara-C est reprise deux semaines plus tard à une dose réduite de 50%, soit 10mg/m² puis ultérieurement si nécessaire 5mg/m².

Si l'Ara-C, prescrite à la dose de 5mg/m² ne peut être poursuivie, alors la dose de Imatinib mésylate est poursuivie seule à 400mg/jour tous les jours.

Si Imatinib mésylate ne peut être administré à cette dose, à ce moment-là Imatinib mésylate est réduit à 300mg/jour tous les jours et l'Ara-C n'est pas reprise.

En cas d'anémie :

Pour tous les grades d'anémie, les patients pourront recevoir des transfusions. Il n'est pas prévu de modification de doses, ni de l'Imatinib mésylate ni de l'Ara-C pour une anémie. Un traitement par érythropoïétine recombinante est possible.

4.5.3.2. Modification des doses pour toxicité extra-hématologique

On signale d'emblée qu'une modification de dose en cas de toxicité non hématologique doit être discutée avec le Comité de pilotage et l'investigateur. Il est important de pouvoir relier la toxicité observée à l'utilisation soit de Imatinib mésylate soit d'Ara-C ou les deux combinés, afin de pouvoir, en modifiant le dosage de l'un ou l'autre de ces deux agents, avoir une adhérence au traitement de meilleure qualité.

4.5.3.2.1. Conduite à tenir en cas de toxicité de grade 2 :

En cas de toxicité de grade 2 non hématologique, ne répondant pas à un traitement symptomatique, les deux médicaments à l'essai doivent être arrêtés jusqu'à ce que la toxicité retourne à un grade égal ou inférieur à 1. En cas de résolution de la toxicité à un grade inférieur ou égal à 1, les deux médicaments à l'essai peuvent être repris.

Si une toxicité de grade 2 réapparaît, les deux médicaments à l'essai doivent être arrêtés jusqu'à ce que la toxicité revienne à un grade égal ou inférieur à 1. l'Imatinib mésylate sera repris à la même dose et l'Ara-C sera reprise à une dose inférieure :

- En cas d'Ara-C donnée à la dose de 20mg/m², on passera à 10mg/m².
- Au cas où l'Ara-C serait donnée à la dose de 10mg/m², la dose sera réduite à 5mg/m².

Si une toxicité de grade 2 réapparaît à une dose d'Ara-C de 5mg/m², les deux médicaments doivent être arrêtés jusqu'à ce que la toxicité revienne à un grade égal ou inférieur à 1, puis on reprendra Imatinib mésylate seul à la dose de 400mg et l'Ara-C sera arrêtée.

Si une toxicité de grade 2 réapparaît pendant le traitement par Imatinib mésylate seul, la dose sera réduite à 300mg. La réduction de dose suivante éventuelle ou l'arrêt de l'Imatinib mésylate sera discuté avec le comité de pilotage et l'investigateur principal.

4.5.3.2.2. Conduite à tenir en cas de toxicité de grade 3-4 :

Si un patient présente une toxicité de grade 3-4, les deux médicaments à l'essai doivent être arrêtés jusqu'à ce que la toxicité revienne à un grade inférieur ou égal à 1. Imatinib mésylate sera repris à la même dose mais l'Ara-C sera réduite à la dose de 10mg/m²/jour.

Si la toxicité de grade 3/4 réapparaît, les deux médicaments à l'essai seront arrêtés jusqu'à ce que la toxicité revienne à un grade inférieur ou égal à 1. Imatinib mésylate sera repris à la même dose mais l'Ara-C sera réduite à la dose de 5mg/m²/jour.

Si la toxicité de grade 3/4 réapparaît à la dose d'Ara-C de 5mg/m², les deux médicaments à l'essai seront arrêtés jusqu'à ce que la toxicité revienne à un grade inférieur ou égal à 1, puis l'Ara-C ne sera pas reprise et Imatinib mésylate sera repris à la même dose de 400mg/jour.

Si la toxicité de grade 3/4 réapparaît avec le traitement par Imatinib mésylate poursuivi seul, Imatinib mésylate sera interrompu jusqu'à ce que la toxicité revienne à un grade inférieur ou égal à 1 ; Imatinib mésylate sera ensuite repris à une dose réduite à 300mg/jour.

Si la toxicité de grade 3/4 revient avec un traitement par Imatinib mésylate à la dose réduite de 300mg/jour, l'arrêt du traitement par Imatinib mésylate ou une réduction supplémentaire de dose sera alors discuté avec le Comité de pilotage et l'investigateur principal.

MODIFICATION DES DOSES POUR TOXICITE NON-HEMATOLOGIQUE	
GRADE 2	GRADE 3/4
<p>Interrompre le traitement jusqu'à récupération (≤ grade 1) ↓ reprendre aux mêmes doses ↓ si grade 2 de nouveau ↓</p> <p>interrompre le traitement jusqu'à récupération (≤ grade 1) ↓ reprendre Imatinib mésylate à dose complète réduire Ara-C à 10 mg/m2 ↓ si grade 2 de nouveau ↓</p> <p>interrompre le traitement jusqu'à récupération (≤ grade 1) ↓ reprendre Imatinib mésylate à 400mg réduire Ara-C à 5 mg/m2 ↓ si grade 2 de nouveau ↓</p> <p>interrompre le traitement jusqu'à récupération (≤ grade 1) ↓ reprendre Imatinib mésylate à dose complète ARRET Ara-C ↓ si grade 2 de nouveau ↓</p> <p>interrompre le traitement jusqu'à récupération (≤ grade 1) ↓ Réduire Imatinib mésylate à 300mg et/ou contacter comité de pilotage + Investigateur principal</p>	<p>Interrompre le traitement jusqu'à récupération (≤ grade 1) ↓ reprendre Imatinib mésylate à dose complète réduire Ara-C à 10 mg/m2 ↓ si grade 3/4 de nouveau ↓</p> <p>interrompre le traitement jusqu'à récupération (≤ grade 1) ↓ reprendre Imatinib mésylate à dose complète réduire Ara-C à 5 mg/m2 ↓ si grade 3/4 de nouveau ↓</p> <p>interrompre le traitement jusqu'à récupération (≤ grade 1) ↓ reprendre Imatinib mésylate à dose complète ARRET Ara-C ↓ si grade 3/4 de nouveau ↓</p> <p>interrompre le traitement jusqu'à récupération (≤ grade 1) ↓ réduire Imatinib mésylate à 300mg ↓ si grade 3/4 de nouveau ↓</p> <p>interrompre le traitement jusqu'à récupération (≤ grade 1) ↓ Contacteur comité de pilotage + Investigateur principal</p>

MODIFICATIONS DES DOSES POUR TOXICITE HEMATOLOGIQUE		
Plaquettes < 100.10⁹/l ou Polyneutro < 1 500 ↓ Arrêt Ara-C continuer Imatinib mésylate ↓ Hémogramme toutes les semaines ↓ Débuter Ara-C (20 mg/m²) pour un nouveau cycle si Plaquettes >100.10⁹/l et Polyneutro > 1 500	Plaquettes < 75.10⁹/l ou Polyneutro < 1 250 ↓ Arrêt Ara-C continuer Imatinib mésylate ↓ Hémogramme toutes les semaines ↓ Débuter Ara-C pour un nouveau cycle <u>2 semaines après que</u> : Plaquettes >100.10⁹/l et Polyneutro > 1 500 <u>à une dose réduite de 50%</u> (à 10 mg/m² pour la 1^{ère} réduction de dose, à 5 mg/m² pour la 2^{ème})	Plaquettes < 50.10⁹/l ou Polyneutro < 1 000 ↓ Arrêt Ara-C arrêt Imatinib mésylate ↓ Hémogramme toutes les semaines ↓ Débuter Imatinib mésylate quand Plaquettes >100.10⁹/l et Polyneutro > 1 500 Débuter Ara-C pour un nouveau cycle <u>2 semaines après</u> <u>à une dose réduite de 50%</u> (à 10 mg/m² pour la 1^{ère} réduction de dose, à 5 mg/m² pour la 2^{ème})
<p><u>Si Ara-C à la dose de 5mg/m² ne peut être administré alors Ara-C doit être arrêté.</u></p> <p><u>Imatinib mésylate est continué seul à la dose de 400mg/jour (ou 300mg/jour si Imatinib mésylate ne peut pas être administré à 400mg/jour) ; l'Ara-C ne doit pas être reprise.</u></p>		

4.5.4. Durée des traitements

Les traitements seront poursuivis selon les bras de randomisation au moins un an, c'est à dire jusqu'à l'analyse moléculaire du 12^{ème} mois. Pendant cette période les modifications de dose seront effectuées selon les règles précédemment décrites. Si une résistance hématologique, une rechute hématologique ou une perte de la réponse cytogénétique est observée, la nature du traitement proposé au patient sera laissée à l'appréciation du clinicien. Un avis auprès du Comité de pilotage est encouragé.

Au-delà de 12 mois, l'arrêt du PEGInterféron-α2a ou de l'Ara-C est proposé si une réponse moléculaire complète a été obtenue. Ceci en attendant la décision qui aura été prise pour la fermeture des deux bras expérimentaux qui n'auront pas donné satisfaction en terme de réponse moléculaire selon le protocole. Au-delà de 12 mois, si une rechute hématologique ou une perte de la réponse cytogénétique est observée, la nature du traitement proposé au patient sera laissée à l'appréciation du clinicien.

Ultérieurement l'arrêt de l'Imatinib mésylate sera discuté si une rémission moléculaire (RT-PCR négative) a été obtenue et s'est maintenue pendant 2 ans.

4.6. Produits de l'essai : description, conservation, mode d'administration, dispensation

4.6.1. Imatinib mésylate (Glivec®)

Description.

Le produit se présente sous forme de gélules contenant une poudre. Une gélule contient 100 mg de Imatinib mésylate. Novartis fournira, pour le bras 600mg, Imatinib mésylate sous forme de gélules à 100mg, 200mg par patient. L'étiquetage pour le bras 600mg sera conforme à la réglementation française et sera imprimé en français.

Mode d'administration

- La voie d'administration est per os.
- la dose est de 400 mg/jour ou 600mg/jour, en continu, la dose initiale étant ensuite adaptée (cf 5.3)
- Imatinib mésylate est pris le matin, au cours du petit déjeuner, avec un grand verre d'eau ou de boisson à l'exception du jus de pamplemousse, du jus d'orange et du Coca Cola.

Conservation

Conserver Imatinib mésylate à une température n'excédant pas 25°C.

Le médicament ne doit pas être utilisé après sa date de péremption. Dans le cas d'une extension de la date de péremption, ceci doit être précisé par écrit.

Les conditions de conservation d'Imatinib mésylate seront décrites sur le conditionnement. Le produit devra être stocké dans local sûr et fermé à clefs.

4.6.2. PEGInterféron-α2a (Pégasys®)

Description.

Le produit (fourni par les Laboratoires ROCHE) se présente sous forme de solution injectable, limpide, incolore à jaune clair à 135µg et à 180µg avec seringue préremplie de 0.5ml. L'Interféron-α2a recombinant est produit par génie génétique à partir d' *Escherichia coli* et conjugué au bis-[monométhoxypolyéthylène glycol] d'un poids moléculaire PM = 40 000.

Mode d'administration.

L'injection se fait par voie sous cutanée dans l'abdomen ou la cuisse, 1 fois par semaine. La dose initiale est de 90µg par injection hebdomadaire augmentée à 180µg en fonction de la tolérance. L'adaptation de dose ultérieurement se fait selon les recommandations déjà décrites.

Conservation.

PEGInterféron-α2a est à conserver entre +2°C et +8°C, au réfrigérateur, et ne doit pas être congelé. Il doit être conservé dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

4.6.3. Cytarabine (Aracytine® ou Ara-C)

Description :

L'Ara-C se présente sous forme de poudre. Les flacons contiennent 100mg de Cytarabine. Les solvants de reconstitution sont l'alcool benzylique (47.25mg) et l'eau pour préparation injectable (qsp).

Mode d'administration.

Le traitement est donné par voie sous cutanée à la dose de 20mg/m²/jour en une injection le soir. L'adaptation de la dose en cas de toxicité se fait selon les recommandations déjà décrites. Un mélange avec de la xylocaïne à 1%, 1 ml, est possible et améliore la tolérance.

Conservation.

La solution reconstituée se conserve 24 h à température ambiante, 48 h si la concentration est 20mg/ml et à température inférieure à 25°C. La solution ne sera pas utilisée si un léger trouble est apparu.

4.7. Traitements concomitants

Des traitements concomitants peuvent être nécessaires ; cependant l'administration d'autres agents anti-leucémiques est interdite. L'utilisation d'allopurinol est possible à la discrétion de l'investigateur. Le rajout au cours de l'étude d'un agent anti-leucémique tel que l'hydroxyurée ou l'anagrélide serait la traduction d'un échec du traitement. Des médications concomitantes telles que le Paracétamol peuvent être nécessaires pour l'Interféron : mais on connaît la toxicité du Paracétamol en association avec l'Imatinib mésylate et donc ce type de co-médication doit être administré avec prudence. La même prudence est nécessaire pour les agents anti-convulsivants, anti-coagulants qui pourraient être nécessaires et qui nécessiteront une surveillance biologique particulièrement serrée.

Des anti-vomitifs journaliers pendant la période d'Ara-C peuvent être nécessaires, par exemple des inhibiteurs du récepteur 5HT3 (Sétron).

4.8. Définition des critères de réponse

4.8.1. Réponse hématologique complète

- disparition des signes et symptômes de la maladie
- examen physique normal y compris disparition de la splénomégalie si nécessaire vérifiée par une échographie abdominale,
- hémogramme : leucocytes < 10 000 avec formule leucocytaire normale
- plaquettes < 450 x 10⁹/litre
- myélémie < 5 %.
- sous réserve que le médullogramme soit de richesse normale avec moins de 5% de blastes lorsque celui-ci sera pratiqué, c'est à dire 6 mois après le début du traitement.

4.8.2. Réponse cytogénétique.

La réponse cytogénétique est :

- complète lorsqu'il y a 0 % de cellules Ph+
- partielle entre 1 et 34 % cellules Ph+ positives
- mineure : 35 à 94 % de cellules Ph+
- échec : \geq 95 %
- la réponse majeure est définie par addition des réponses complètes et partielles (0 à 34% de cellules Ph+);

Un minimum de 20 métaphases doit être examiné à chaque ponction de moelle. **Un résultat portant sur moins de 20 métaphases sera considéré si ce résultat est confirmé par l'examen suivant ou par une analyse en FISH.** Une analyse par FISH est également acceptée s'il y a eu un échec de la culture et dans les cas déjà Ph négatifs à l'inclusion ; une analyse sur 200 noyaux paraît raisonnable

4.9. Définition de l'échec thérapeutique

L'un des éléments suivants définit l'échec thérapeutique chez un patient qui continue son traitement :

- Pas de réponse hématologique à 3 mois
- Pas de réponse cytogénétique à 12 mois
- Progression de la maladie
- Perte de la rémission hématologique complète si l'un des éléments suivants survient, confirmé à \geq 1 mois au plus tard :

- Augmentation des globules blancs à $> 20.0 \times 10^9/L$
- Augmentation des plaquettes $\geq 600 \times 10^9/L$

- Augmentation de la taille de la rate ≥ 5 cm sous le rebord costal gauche
 - Apparition d'au moins 5% de myélocytes et métamyélocytes dans le sang.
 - Apparition de blastes ou de promyélocytes dans le sang périphérique
- Pour les patients qui n'ont pas obtenu une rémission hématologique, la progression hématologique sera définie comme le doublement du taux des globules blancs à 1 mois d'intervalle avec une deuxième valeur $> 20.0 \times 10^9/L$.
 - La perte de la réponse cytogénétique est définie comme une augmentation du nombre de cellules Ph+ d'au moins 30% (par exemple 20% à 50% ou par exemple 30% à 60%).

4.10. Définition de la progression de la maladie

Phase accélérée

- plus de 10% de blastes dans le sang ou dans la moelle
- plus de 20% de blastes + promyélocytes dans le sang ou dans la moelle
- plus de 20% de basophiles ou d'éosinophiles dans le sang
- apparition d'anomalies cytogénétiques telle que la trisomie 8, la duplication du chromosome Philadelphie, iso-17q
- résistance progressive au traitement standard avec augmentation du volume de la rate

Phase blastique

- plus de 20% de blastes dans le sang ou dans la moelle
- plus de 30% de blastes + promyélocytes dans le sang et/ou dans la moelle

5. BILAN INITIAL ET SUIVI DES PATIENTS

5.1. Examen et bilan initial

L'examen et les bilans initiaux nécessaires pour vérifier la conformité des critères d'inclusion et de non inclusion doivent comporter :

- les antécédents généraux (renseignements généraux, sensibilités et allergies aux médicaments, antécédents médicaux et chirurgicaux importants),
- historique de la maladie, bilan clinique et biologique du diagnostic, traitements antérieurs,
- bilan clinique à l'inclusion, avec score ECOG.
- hémogramme incluant la numération, la formule sanguine et le taux des plaquettes,
- biochimie sérique incluant : Ionogramme, bilirubine, urée, créatinine, phosphatases alcalines, SGOT, SGPT, LDH, protides totaux,
- ponction médullaire avec myélogramme si le clinicien le juge nécessaire, quantification du transcrite bcr-abl par PCR (Deux fois 2.5 ml de sang total recueilli sur système stabilisateur de l'ARN (Paxgène) + deux tubes de 10 ml de sang recueillis sur EDTA

Expédition : Le ramassage du matériel biologique sera effectué par la société DHL, et

placé dans une enveloppe à bulle fournie par le CHRU de Lille comportant l'adresse suivante :

Dr C. PREUDHOMME
Laboratoire d'hématologie A
Hôpital A.CALMETTE
Boulevard du Professeur Leclercq
59037 LILLE
Tél : 33.3.20.44.58.80 Fax : 33.3.20.44.55.10
e-mail : cpreudhomme@chru-lille.fr

- ECG
- échographie splénique pour la mesure précise du volume splénique,
- test de grossesse pour les femmes en état de procréer.

5.2. Bilan le premier mois

- chaque semaine sont effectués : hémogramme et bilan biochimique comprenant un bilan hépatique
- Toxicité : En cas d'arrêt du traitement pour cause d'évènements indésirables, ceux-ci devront être documentés jusqu'à leur disparition. Les intervalles de surveillance seront définis en fonction du type et de l'intensité de ces évènements.

5.3. Bilans les 12 premiers mois

- Toxicité : En cas d'arrêt du traitement pour cause d'évènements indésirables, ceux-ci devront être documentés jusqu'à leur disparition. Les intervalles de surveillance seront définis en fonction du type et de l'intensité de ces évènements.
- examen physique et recherche d'évènements indésirables, score ECOG toutes les 4 semaines tant que Ara-C ou PEGInterféron- α 2a et Imatinib mésylate sont associés, sinon tous les 3 mois.
- hémogramme toutes les semaines tant qu'Ara-C ou PEGInterféron- α 2a et Imatinib mésylate sont associés.
- hémogramme toutes les 4 semaines pour les bras imatinib mésylate seuls (400 mg et 600 mg)
- biochimie, bilan hépatique toutes les 4 semaines pour les 4 bras
- ponction médullaire pour myélogramme et analyse cytogénétique avec examen d'au moins 20 mitoses ; les examens médullaires avec cytogénétique seront effectués à la fin des mois 6 et 12, indépendamment des cycles de semaines de traitements réellement reçus ;
- quantification du transcrit aux mois 3, 6, 9,12 (envoi d'un échantillon au Laboratoire central de Lille, cf. annexe J).
- échographie splénique pour confirmer la rémission hématologique

5.4. Bilan de surveillance ultérieure après 12 mois

Suivi hebdomadaire et mensuel : (à faire en laboratoire de ville)

- biochimie, bilan hépatique toutes les 4 semaines
- hémogrammes répétés toutes les semaines tant qu'imatinib mesylate est associé à Peg ou Ara-C sinon toutes les 4 semaines.

Tous les 6 mois la surveillance suivante est réalisée :

- Toxicité : En cas d'arrêt du traitement pour cause d'évènements indésirables, ceux-ci devront être documentés jusqu'à leur disparition. Les intervalles de surveillance seront définis en fonction du type et de l'intensité de ces évènements (intervalles 4 semaines).
- examen physique et recherche d'évènements indésirables, score ECOG
- hémogramme
- biochimie, bilan hépatique
- ponction médullaire pour myélogramme et analyse cytogénétique, examen d'au moins 20 mitoses
- quantification du transcrit bcr-abl par PCR (faite dans le Laboratoire choisi par le Centre)
- échographie splénique

5.5. Evènements indésirables

Variables :

- Type d'évènement,
- Gravité de l'évènement,
- Intensité selon les critères NCI/NIH CTC ; si ceux-ci ne sont pas applicables, utiliser la codification suivante : léger, modéré, sévère, menaçant le pronostic vital,
- Relation avec les médicaments étudiés (improbable, probable, non évaluable),
- Date de survenue,
- Durée,
- Traitement mis en œuvre
- Impact sur le traitement par Imatinib mésylate .

Méthodes :

Evaluation clinique, interrogatoire, bilans complémentaires si nécessaire.

Critères et Définitions :

Classification et grade selon les critères de la classification NCI/NIH Common Toxicity Criteria (*Annexe G*).

Un **évènement indésirable** représente toute expérience indésirable survenant au cours d'un essai thérapeutique et qui correspond à un changement défavorable à partir des conditions de base, qu'il soit considéré ou non en rapport avec le médicament étudié.

Les signes, symptômes et maladies présentes ou préexistantes au bilan d'inclusion et sans changement ultérieur défavorable ne sont pas considérés comme évènement indésirable de l'étude.

Un **évènement indésirable grave** représente un évènement indésirable qui :

- met en jeu la vie du sujet (risque vital au moment de l'évènement), ou
- entraîne le décès du patient, ou
- entraîne une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation du patient, ou
- entraîne une invalidité ou une incapacité significative ou persistante.

Seront inclus également dans cette définition:

- tout cancer secondaire et
- toute anomalie congénitale ou tare de naissance en cas de grossesse ultérieure.

Note : *"Grave" n'est pas synonyme de "Sévère"! Un évènement peut être sévère (par ex : mal de tête sévère) mais en ayant par ailleurs une signification médicale mineure. Grave fait référence à un évènement qui représente une menace pour la vie ou les fonctions du patient.*

Un **effet secondaire inattendu** est un évènement indésirable, probablement en relation avec le médicament étudié (effet secondaire "suspect"), qui n'a pas déjà été signalé et qui n'est pas mentionné dans le protocole.

Pour la procédure d'enregistrement des évènements indésirables graves et des effets inattendus, voir le paragraphe 10.3

6. PROTECTION DES PATIENTS

Protection des patients :

Réglementation : Les investigateurs conduiront l'étude en conformité avec la Déclaration d'Helsinki actualisée (*Annexe C*), la loi N° 88-1138 du 20 décembre 1988 et ses modifications relatives à la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales (loi « Huriet ») et la loi « Informatique et Libertés ». L'étude se déroulera dans le respect des Règles de Bonnes Pratiques Cliniques de la Communauté Européenne et ICH.

Le CHU de Poitiers fournira aux investigateurs un dossier Investigateur contenant l'ensemble des documents nécessaires à l'étude.

Consentement éclairé : La participation des patients à l'étude est volontaire. Il est de la responsabilité de chaque investigateur d'expliquer à chaque patient les modalités de l'étude, les bénéfices potentiels et les risques possibles du fait de sa participation à l'étude, ainsi que son droit de sortir de l'étude à tout moment sans que la qualité du suivi médical en soit affectée. Il est aussi de sa responsabilité d'obtenir de la part du patient le consentement éclairé signé avant toute investigation concernant cette étude (*Annexe D* : information au patient et consentement éclairé). Le consentement sera recueilli en 3 exemplaires, l'un pour le patient,

le second pour l'investigateur. Le troisième sera conservé sous enveloppe scellée par le promoteur.

CCPPRB : Le protocole ainsi qu'une copie de l'Information au patient et du formulaire de Consentement Eclairé ont été soumis pour avis au Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale (CCPPRB) de la région Poitou-Charentes et acceptés le lundi 7 avril 2003.

Aucune modification du protocole ne pourra se faire sans accord commun entre les investigateurs et le promoteur. Cette modification sera alors présentée sous forme d'amendement écrit. Le CCPPRB de la région Poitou-Charentes sera sollicité pour avis sur tout amendement (Annexe A).

Début de l'étude : l'étude débutera après réception de l'avis favorable du CCPPRB et après déclaration à l'Agence Française de Sécurité des Produits de Santé (AFSSAPS) par le CHU de Poitiers, promoteur.

On demandera également le curriculum vitæ du principal investigateur et des autres investigateurs participant à l'étude, ainsi que l'accord signé de chaque investigateur responsable d'un centre, pour sa participation à l'étude.

Fin de l'étude : En accord avec la Déclaration d'Helsinki et la réglementation française, l'étude sera interrompue prématurément dans le cas où la survenue d'événements indésirables graves indiquerait que le risque encouru par les prochains patients est supérieur au bénéfice attendu.

7. ASSURANCE

Assurance : Le promoteur a souscrit une assurance spécifique à la recherche (*Annexe B*)

8. CONSIDERATIONS STATISTIQUES ET ANALYSES DES DONNEES

8.1. Planification

Le critère principal de jugement de l'étude est la survie globale à partir de la date de randomisation.

Les critères secondaires sont la tolérance, la réponse hématologique, la réponse cytogénétique, la réponse moléculaire après un an de traitement pour tous les patients, la durée de ces réponses et la survie sans progression

En raison du trop récent développement de Imatinib mésylate et donc du faible recul des études cliniques actuelles relatives à l'Imatinib mésylate, la survie exacte à long terme du bras de référence, Imatinib mésylate 400 mg seul est à présent encore inconnue.

Toutefois, les taux de réponse élevés, l'excellente tolérance de Imatinib mésylate et les premières estimations de la survie comparés aux résultats observés avec les traitements conventionnels, laisser penser que la survie à 5 ans sera améliorée et empêche, par là même, la planification de cette étude

avec un bras de référence conventionnel de type Interféron seul par exemple. En effet, en raison du succès médiatique trop important de Imatinib mésylate une récente enquête anglaise et de nombreux témoignages de patients, ont indiqué clairement que ces derniers refuseraient de participer à un essai clinique avec un bras de traitement sans Imatinib mésylate.

Différer pour autant l'étude en attendant les résultats des analyses de la survie à 5 ans dans les essais en cours n'a pas non plus été considéré comme éthique dans la mesure où des rechutes au cours du traitement par Imatinib mésylate commencent à être observées.

La planification de l'étude repose donc sur la stratégie générale suivante :

- a) Débuter avec quatre bras, 3 expérimentaux et le bras de référence Imatinib mésylate 400 mg
- b) Faire une analyse intermédiaire basée sur la réponse moléculaire à un an de la randomisation et arrêter les inclusions dans les bras expérimentaux les moins satisfaisants c'est à dire n'apportant pas un avantage suffisant en terme de réponse et/ou ayant une toxicité jugée excessive par rapport aux autres. Tant pour des raisons éthiques que de recrutement, il ne serait en effet pas acceptable de poursuivre les inclusions dans ces bras expérimentaux.
- c) Continuer dans tous les cas l'étude pour l'estimation de la survie et l'observation de la durée des réponses dans chacun des 4 bras, soit sans inclusions supplémentaires dans le pire des cas, soit avec poursuite des inclusions dans un seul des bras expérimentaux, le plus intéressant, et dans le bras de référence Imatinib mésylate 400 mg, si l'analyse intermédiaire l'autorise.

Type d'étude : il s'agit d'une étude de phase III, randomisée, ouverte, avec bénéfice individuel direct

Randomisation : la randomisation sera équilibrée pour les bras de traitement et stratifiée selon le risque pronostique des patients au diagnostic estimé par le score de SOKAL (réf 30)

8.1.1. Nombre de patients et durée d'étude :

8.1.1.1. Analyse intermédiaire :

L'analyse intermédiaire porte sur la réponse moléculaire à 1 an de la randomisation.

Avec le bras de référence Imatinib mésylate 400 mg, le taux attendu de patients en bonne réponse moléculaire (réduction du taux de transcrite de 4 à 5 log) est de l'ordre de 15% à 1 an.
Un bras expérimental sera jugé intéressant si le taux observé est au moins de 35% (augmentation minimum de 20% en valeur absolue par rapport au bras de référence).

Justification méthodologique de la taille de la population randomisée :

Risque d'erreur de première espèce α

L'étude comprenant 4 bras, 6 paires de comparaisons seront effectuées :

- 3 pour la comparaison de chacun des bras expérimentaux avec Imatinib mésylate 400 mg
(*Imatinib mésylate 600mg vs Imatinib mésylate 400 mg, « Imatinib mésylate +IFN » vs Imatinib mésylate 400mg, « Imatinib mésylate +AraC » vs Imatinib mésylate 400 mg*)
- 3 pour les comparaisons entre les bras expérimentaux
(*Imatinib mésylate 600 mg vs « Imatinib mésylate+IFN », Imatinib mésylate 600 mg vs « Imatinib mésylate + AraC », « Imatinib mésylate + IFN » vs « Imatinib mésylate + AraC*)

Les comparaisons avec le bras de référence pourraient être envisagées de façon unilatérale ;
les comparaisons entre les bras expérimentaux sont, elles, implicitement bilatérales.

Par souci d'homogénéité et de simplification, le mode bilatéral est retenu pour l'ensemble des

comparaisons.

Afin d'assurer un risque d'erreur global ne dépassant pas 5%, le risque α par comparaison est fixé à 0.85%

Puissance : la puissance est fixée à 90%

Compte-tenu de ces paramètres, le nombre théorique de patients nécessaire pour l'analyse intermédiaire est de 152 par bras, soit 608 au total. Pour tenir compte de la stratification et d'éventuels cas non évaluables ce nombre est porté à 636 patients au total.

Durée jusqu'à l'analyse intermédiaire : avec un recrutement estimé à 200 malades environ par an et sachant que l'analyse ne peut se faire qu'un an après la randomisation du 636^{ème} patient, cette analyse sera effectuée 4 ans à 4 ans 1/2 après le début de l'étude.

En attendant les résultats de cette analyse, et pour permettre l'étude de la survie ultérieure et de la durée des réponses, les inclusions sont poursuivies dans les quatre bras, soit un nombre supplémentaire de patients d'environ 200 malades non évaluables pour la réponse moléculaire au moment de l'analyse intermédiaire, puisqu'ils n'auront pas encore un an de recul.

8.1.1.2. Etude de la survie

A l'issue de l'analyse intermédiaire concernant la réponse moléculaire :

a) Si aucuns des bras expérimentaux n'a permis d'atteindre le seuil espéré de 35% de réponses, les inclusions seront interrompues.

La survie des patients inclus sera observée et comparée.

b) Si un ou plusieurs bras expérimentaux ont permis d'atteindre le seuil espéré de 35% de réponses, les inclusions seront poursuivies dans le meilleur d'entre eux en terme de réponse moléculaire et de tolérance après avis du Comité de pilotage et du Bureau Indépendant d'Etude et de Surveillance éthique (§ 8.4) .

Les inclusions dans les deux autres bras expérimentaux seront stoppées.

Le bras de référence Imatinib 400 mg est conservé.

La survie à 5 ans dans le bras de référence Imatinib 400 mg n'est pas encore connu. Les premières estimations laissent penser qu'elle ne sera certainement pas inférieure à celle observée avec l'interféron seul soit 71%, et vraisemblablement au moins égale à celle observée avec l'association Interféron + Cytarabine soit 81%.

A partir de ces estimations plusieurs simulations ont montré qu'environ 700 malades supplémentaires par bras seraient nécessaires pour pouvoir détecter une amélioration de la survie dans le bras expérimental par rapport au bras de référence tout en assurant à l'étude une puissance minimale de 80%.

Ces effectifs ainsi que la durée précise totale de l'étude seront précisés à l'issue de l'analyse intermédiaire, en fonction du taux de recrutement annuel réel des patients.

Les résultats de l'analyse intermédiaire et les précisions qui en découleront pour la suite de l'étude feront l'objet d'un amendement qui sera soumis pour approbation au CCPPRB de la région Poitou-Charentes.

8.1.1.3 Remplacement : Aucun patient ne sera remplacé.

8.2. Analyse des données

Les données seront gérées par le système « Webtrial » de la Société MEDCOST. Elles seront transférées au centre coordonnateur sous SAS, logiciel de statistiques (SAS Institute, Cary, NY), pour être analysées. Les données démographiques, les données à la présentation initiale et ultérieures seront résumées et tabulées avec les doses de traitement à l'étude, les traitements concomitants et les thérapeutiques antérieures.

Les données de survie, la réponse hématologique, les catégories de réponses cytogénétiques et la réponse moléculaire seront décrites.

Le score de performance ECOG sera étudié au cours du temps. Des analyses descriptives seront présentées pour toutes les autres données et comprendront les effets indésirables, les événements indésirables graves et inattendus, les paramètres de laboratoires et les examens cliniques.

8.3. Analyses statistiques

Les analyses seront conduites :

- . d'abord en intention de traiter
- . puis per-protocole en tenant compte de la durée du traitement protocolaire de chaque patient.

Pour l'étude de la réponse moléculaire, les patients qui arrêteraient le traitement protocolaire avant 1 an pour inefficacité seront considérés comme des échecs. Ceux qui arrêteraient pour intolérance, refus de poursuivre ou autres raisons seront considérés comme non évaluable.

8.3.1. Tolérance :

L'appréciation de la tolérance sera basée essentiellement sur la fréquence des effets indésirables et sur le nombre de valeur de laboratoires se situant en dehors des normes prédéterminées.

Les variations intra-individuelles importantes seront analysées selon leur tendance.

8.3.2. Qualité de vie :

La qualité de vie sera appréciée

8.3.3. Efficacité

8.3.3.1. Critère de jugement principal :

Les distributions de survie globale, à partir de la date de randomisation, seront estimées par la méthode de Kaplan-Meier et comparées par le test du log-rank

8.3.3.2. Critères de jugement secondaires :

Les données catégorielles telles que la réponse hématologique, les taux de réponses cytogénétiques majeures et les taux de réponses moléculaires aux périodes prévues seront comparés entre les différents groupes par le test de chi² et le test exact de Fisher.

Toutes les durées jusqu'à événements, telles que le délai d'obtention des réponses (hématologique et cytogénétique et moléculaire), la durée de la réponse, la survie sans progression seront estimées par

la méthode de Kaplan Meier et comparées par le test du log-rank.

8.3.3.3. Suivi de l'étude :

Outre la surveillance régulière de la tolérance la surveillance de l'efficacité portera essentiellement sur les critères suivants :

8.3.3.3.1. Réponse hématologique : son jugement principal sera celui de la réponse à 1 mois de la randomisation

8.3.3.3.2. Réponse cytogénétique : son jugement principal sera celui de la réponse à 6 mois de la randomisation

8.3.3.3.3. Réponse moléculaire à 1 an de la randomisation, analyse intermédiaire décidant de la poursuite ou non des inclusions

8.3.3.3.4. Durée des réponses et survie sans progression.

8.3.3.3.5. Survie globale, critère principal de jugement qui sera l'analyse finale.

Il n'est pas prévu de façon formelle d'analyse intermédiaire concernant la survie globale. Celle-ci pourra être décidée secondairement, en cas de nécessité absolue, par le Bureau Indépendant de Surveillance de l'étude

8.4. Surveillance de l'étude

L'étude sera encadrée et surveillée par :

. un **Comité de pilotage** composé de membres participants à l'étude

. un **Bureau Indépendant d'Etude et de Surveillance Ethique** qui surveillera l'étude et publiera un rapport annuel relatif à son déroulement.

Composé de personnes indépendantes des participants à l'étude et du Promoteur, ce bureau sera notamment responsable de la vérification des résultats de l'analyse intermédiaire prévue et des décisions ultérieures qui en découleront mais aussi de la décision d'analyses intermédiaires supplémentaires en cas de toxicité trop importante au sein d'un bras ou en cas de discordances majeures en terme d'efficacité.

9. APPROVISIONNEMENT EN MEDICAMENTS ET TRACABILITE

Les Sociétés **EUCLIDIS** et **CREAPHARM** :

Avenue de Macudas – ZA Air Space – Bâtiment B

33187 LE HAILLAN

seront les Sociétés spécialisées en charge du conditionnement et de l'étiquetage des produits à l'essai.

PEGInterféron- α 2a (Pégasys), qui n'a pas d'enregistrement pour la phase chronique de leucémie myéloïde chronique, et la dose d'Imatinib mésylate du bras 600mg non prévu par l'AMM, seront fournis gratuitement par l'industrie pharmaceutique. La personne responsable des médicaments au niveau de chaque centre comptabilisera toutes les quantités de médicament qu'elles soient utilisées ou non. Une liste de comptabilité des médicaments sera gardée. Elle mentionnera en accord avec les

règles de bonnes pratiques cliniques et les procédures des pharmacies concernées les informations suivantes :

- identification du patient
- date et quantité de médicament délivrée
- date et quantité de médicament retournée à l'investigateur ou à la Pharmacie.

L'étiquetage des produits en expérimentation sera conforme à la réglementation nationale.

10. EXPLOITATION DES DONNEES ET ASSURANCE QUALITE

10.1. Monitoring

Le moniteur de l'étude ou toute autre personne désignée par le promoteur, prendra contact avec les investigateurs et leur rendra visite régulièrement. La fréquence prévue des visites de monitoring est de une visite toutes les 8 à 12 semaines.

Parmi les vérifications, on prendra en compte :

- l'avancement de l'étude,
- l'observance du protocole,
- la qualité des données transmises

Le cahier d'observation des patients sera électronique avec saisie directe dans les centres investigateurs.

Seuls les investigateurs, ainsi que les co-investigateurs désignés par lui et autorisés par le promoteur, seront habilités à rentrer les données dans le cahier d'observation.

Une édition papier sera régulièrement effectuée afin de disposer d'une trace écrite des données transmises.

Source de vérification des données : La vérification des données par comparaison entre les entrées sur le cahier d'observation et les données originales cliniques ou biologiques est l'une des finalités du monitoring. Un poste informatique avec une connexion Internet sera donc à la disposition du moniteur dans les centres investigateurs pour effectuer ces contrôles.

On vérifiera particulièrement pour chaque patient (niveau 100%) : l'identification du patient, le consentement éclairé (procédure et signature), les critères de sélection, la posologie des médicaments, les évènements indésirables, les principales variables pour la réponse. Les données personnelles de chaque patient seront confidentielles. Sur le cahier d'observation électronique ou tout autre document adressé au CHU de Poitiers, les patients seront seulement identifiés par leurs initiales et un numéro d'ordre. Cependant, les investigateurs devront garder dans leur classeur une liste d'identification des patients.

Les données biologiques dépassant les limites des valeurs normales seront commentées. Des données autres que celles demandées dans le cadre de ce protocole pourront être recueillies comme des données supplémentaires ; leur intérêt sera précisé.

10.2. Traitement des données

Le traitement des données sera réalisé conformément aux principes directeurs annexes des systèmes informatiques du Guide des Bonnes Pratiques Cliniques de la Communauté Européenne et en conformité avec la CNIL.

L'organisation des systèmes relative à la sécurité des données, à leur confidentialité, à leur sauvegardes à long terme, sont décrites dans le document séparé relatif aux conditions d'accès et de fonctionnement du site WEB et du système « Webtrial » de la Société MEDCOST

10.3. Déclaration immédiate des évènements indésirables

Les évènements indésirables graves ainsi que les effets inattendus survenant ou observés pendant la durée de l'étude ou lors des 4 semaines suivant la dernière administration des médicaments étudiés seront déclarés au CHU de Poitiers (Prof Fr. Guilhot, CHU de Poitiers), dans un délai de un jour ouvrable après leur observation (par téléphone, par fax, ou via le site WEB sécurisé).

L'investigateur devra fournir des informations sur le suivi du patient dès que possible. Ces rapports seront évalués par le CHU de Poitiers et l'Unité des Essais Cliniques de l'AFSSAPS sera informée, en fonction des lois en vigueur et dans les 5 jours par un rapport écrit (formulaire Cerfa n° 65-0040 + rapport d'évènements indésirables graves : *Annexe H*). Les mêmes informations seront également transmises au Comité indépendant de surveillance et au Comité de pilotage.

La même information sera disponible pour les principaux investigateurs de l'étude clinique en cours avec les même médicaments.

10.4. Fin prématurée de l'étude

Le CHU de Poitiers se réserve le droit d'arrêter l'étude pour des raisons bien documentées. Des instructions seront fournies en cas de nécessité de poursuivre la surveillance des patients au-delà des limites précisées dans le protocole. Si un investigateur considère qu'il est justifié d'arrêter l'étude, il doit en informer immédiatement le CHU de Poitiers et préciser ses raisons. Si un investigateur souhaite interrompre sa participation à l'étude, il doit immédiatement informer le CHU de Poitiers de sa décision.

10.5. Confidentialité

Toute documentation non publiée transmise à l'investigateur, est confidentielle. Ces documents ne doivent pas être dévoilés à une tierce personne sans l'accord du CHU de Poitiers. La soumission de ces documents au CCPPRB est formellement autorisée. Le CHU de Poitiers est libre de soumettre les données et résultats de cette étude aux gouvernements et autorités habilités.

10.6. Rapport final

Un rapport final sera rédigé par le biostatisticien et les moniteurs de l'essai. Il inclura les tableaux des données brutes et le rapport statistique d'analyse de l'étude. Ce rapport sera soumis pour approbation et signature à l'investigateur de chaque Centre.

10.7. Publication

L'analyse des résultats fera l'objet de communications dans les congrès et de publications.

Le texte des publications et des communications sera discuté avec l'ensemble des investigateurs participants à l'essai. L'ordre des co-auteurs tiendra compte de la participation des différents investigateurs à l'essai (nombre de patients inclus et évaluables).

10.8. Audits

Des audits peuvent être décidés par le CHU de Poitiers, les autorités locales ou les autorités à qui les informations concernant cette étude ont été soumises. Tous les documents en rapport avec cette étude doivent être disponibles pour une telle inspection après avis préalable.

10.9. Autorité d'exécution

L'investigateur certifie qu'il est autorisé à entrer dans cet accord et que les termes du protocole et de l'accord ne sont pas en conflit avec les autres contrats de travail que l'investigateur peut éventuellement avoir passé avec une quelconque autre partie ou un quelconque autre arrangement passé par l'institution dont l'investigateur fait partie.

11. REFERENCES

1. Nowell PC, Hungerford DA. A minute chromosome in chronic granulocytic leukemia. *Science* 1960; 132: 1497-1501.
2. Rowley JD. A new consistent abnormality in chronic myelogenous leukemia identified by quinacrine, fluorescence and Giemsa staining. *Nature* 1973; 243: 290-93.
3. Heisterkamp N, Stephenson JR, Groffen J, et al. Localization of the c-abl oncogene adjacent to a translocation break point in chronic myelocytic leukemia. *Nature* 1983; 306: 239-42.
4. Bartram CR, de Klein A, Hagemeijer A, et al. Translocation of c-abl correlates with the presence of a Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukemia. *Nature* 1983; 306: 277-80.
5. Kelliher MA, McLaughlin J, Witte ON, et al. Introduction of a chronic myelogenous leukemia-like syndrome in mice with v-abl and BCR/ABL. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 6649-53.
6. Daley GQ, Van Etten RA, Baltimore D. Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the p 210 bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome. *Science* 1990; 247: 824-30.
7. Cortes JE, Talpaz M, Kantarjian H. Chronic myelogenous leukemia: a review. *Am J Med* 1996; 100: 555-70.
8. Bortin M, Horowitz M, Rowlings P, et al. Report from the International Bone Marrow Transplant Registry. *Bone Marrow Transplant* 1993; 12: 97-101.
9. Gratwohl A, Hermans J, Niederwieser D, et al. Bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1993; 12: 509-16.
10. Talpaz M, Kantarjian H, McCredie K, et al. Hematologic remission and cytogenetic improvement induced by recombinant human interferon alpha A in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1986; 314: 1065-9.
11. Talpaz M, Kantarjian H, Kurzrock R, et al. Interferon-alpha produces sustained cytogenetic responses in chronic myelogenous leukemia Philadelphia chromosome-positive patients. *Ann Intern Med* 1991; 114: 532-8.
12. Kantarjian HM, Smith TL, O'Brian S, et al. Prolonged survival in chronic myelogenous leukemia after cytogenetic response to interferon- α therapy. *Ann Intern Med* 1995; 122: 254-61.
13. Tura S, Baccarani M, Zuffa E for the Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia. Interferon-alfa-2a as compared with conventional chemotherapy for the treatment of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1994; 330: 820-5.
14. Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J et al. Randomized comparison of interferon- α with busulphan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1994; 84: 4064-77.
15. Ohnishi K, Ohno R, Tomonoga M, et al. A randomized trial comparing interferon- α with busulphan for newly diagnosed chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Blood* 1995; 86: 906-16.
16. Allan NC, Richards SM, Shepherd PC. UK Medical Research Council randomized, multi-center trial of interferon-alfa n1 for chronic myeloid leukemia: improved survival irrespective of cytogenetic response. The UK Medical Research Council's Working Parties for Therapeutic Trials in Adult Leukemia. *Lancet* 1995; 345:1392-7.

17. Chronic Myeloid Leukemia Trialists' Collaborative Group. Interferon alfa versus chemotherapy for chronic myeloid leukemia: a meta-analysis of seven randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1616-20.
18. Buchdunger E, Zimmermann J, Mett H, et al. Inhibition of the Abl protein-tyrosine kinase in vitro and in vivo by a 2-phenylaminopyrimidine derivative. *Cancer Res* 1996; 56: 100-4.
19. Buchdunger E, Muller M, et al. A potent protein-tyrosine kinase inhibitor which inhibits PDGF receptor and c-Kit mediated in vitro signal transduction and in vivo tumor growth. Submitted.
20. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nature Med* 1996; 2: 561-6.
21. Le Coutre P, Mologni L, Cleris L, Marchesi E, Buchdunger E, Giardini R, Formelli F, Gambacorti-Passerini In vivo eradication of human BCR/ABL-positive leukemia cells with an ABL kinase inhibitor. *J. Natl. Cancer Inst.* 1999 ; 91: 163-168
22. Deininger MW, Goldman JM, Lydon N, and Melo JV. The tyrosine kinase inhibitor CGP 57148B selectively inhibits the growth of Bcr-Abl-positive cells. *Blood* 1997; 90: 3691-8.
23. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Bin Peng RN, Buchdunger E, Ford JM, Lydon NB, Kantarjian H, Capdeville R, Ohno-Jones S, Sawyers C. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR- ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 1031-7
24. H. Kantarjian, C. Sawyers, A. Hochhaus, F. Guilhot, C. Schiffer, C. Gambacorti-Passerini, D. Niederwieser, D. Resta, R. Capdeville, U. Zoellner, M. Talpaz, B. Druker on behalf of the International CML Study Group. Hematologic and cytogenetic responses to Imatinib mésylate Mesylate in chronic myelogenous leukemia *New Engl. J Med.* , 2002 ; 346 : 645-652.
25. C.L Sawyers, A. Hochhaus, E. Feldman, J.M. Goldman, C. Miller, O.G. Ottman, C.A. Schiffer, M. Talpaz,, F. Guilhot, D. Niederwieser, M. Ben-Am, I. Gathmann, J.M. Ford, B.J. Druker, on behalf of the International Imatinib mésylate Study Group. Medicine/Hematology-Oncology, UCLA, Los Angeles, CA, USA, Novartis Pharma, Basel, Switzerland. Gleevec/Glivec (Imatinib Mesylate, STI571) in patients with chronic myeloid leukemia (CML) in myeloid blast crisis: Updated results of a Phase II study.*Blood* 2001,98 (Abs#3510)
26. M. Talpaz, R.T. Silver, B. Druker, R. Paquette, J.M. Goldman, C. Gambarcoti-Passerini, F. Guilhot, C.A. Schiffer, S.F. Reese, H.M. Kantarjian, J.M. Ford. MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA ; Novartis Pharma on behalf of the International Imatinib mésylate Study Group, Basel, Switzerland. Gleevec™ (Formerly STI571) : An active drug in patients with Ph+ chronic myeloid leukemia in accelerated phase – Updated results of a Phase II study..*Blood* 2001 (Abs#3509)
27. Druker BJ., Sawyers CL., Kantarjian H., Resta DJ., Reese SF., Ford JM., Capdeville R., Talpaz M. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the philadelphia chromosome. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 1038-42.
28. Silver RT, Woolf SH, Hehlmann R, Appelbaum FR, Anderson J, Bennett C, Goldman JM, Guilhot F, Kantarjian HM, Lichtin AE, Talpaz M, Tura S. An evidence-based analysis of the effect of busulfan, hydroxyurea, Interferon, and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: developed for the American Society of Hematology. *Blood* 1999, 94 :1517-1536
29. Guilhot F., Chastang C., Michallet M., Guerci A., Harousseau J.L., Maloisel F., Bouabdallah R., Guyotat D., Cheron N., Nicolini F., Abgrall J.F., Tanzer J., Interferon alpha-2b combined

- with Ara-C versus Interferon alone in chronic myelogenous leukemia. *N. Engl. J. Med.* 1997 ; 337 : 223-29
30. Sokal JE, Baccarani M, Tura S, Fiacchini M, Cervantes F, Rrozman C et al. Prognostic discrimination among younger patients with chronic granulocytic leukemia : relevance to bone marrow transplantation. *Blood* 1985 ; 66 : 1352-1357.
 31. Hasford J, Pfirmann M, Hehlmann R, Allan N, Baccarani M, Kluin-Nelemans JC et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. *J Nat Cancer Inst* 1998 ; 90 : 850-858.
 32. Mahon FX, Fabères C, Pueyo S, Cony-Makhoul P, Salmi R, Boiron JM, Mait G, Bilhou-Nabera C, Carrère A, Montastruc M, Pigneux A, Bernard PH, Reiffers J. Response at three months is a good predictive factor for newly diagnosed chronic myeloid leukemia patients treated by recombinant alpha interferon. *Blood*, 1998 ; 92 : 4059-65
 33. The Benelux CML Study Group. Randomized study on hydroxyurea alone versus hydroxyurea combined with low dose interferon-alpha2b for chronic myeloid leukemia. *Blood* 1998 ; 91 : 2713-2721.
 34. P. Shepherd, H. Kluin-Nelemans, S. Richards, S. Le Cessie, on behalf of the MRC Adult Leukaemia Working party and the HOVON 20 CML Group. Western General Hospital, Edinburgh, United Kingdom ; University Hospital, Groninger, Netherlands, Clinical Trials service Unit, Oxford, United Kingdom, Leiden University Medical Center, Netherlands. A randomised comparison of low or high dose IFN- α in newly diagnosed CML patients shows no difference in major cytogenetic response rate or survival between the two groups – Results of MRC CML V and HOVON 20 Trials. *Blood* 2001, 98 (Abs#3034)
 35. Moshe Talpaz, Susan O'Brien, Esther Rose, Samir Gupta, Jianqin Shan, Jorge Cortes, Francis J. Giles, Stefan Faderl, and Hagop M. Kantarjian Phase 1 study of polyethylene glycol formulation of interferon α -2B (Schering 54031) in Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia
Blood 2001 98: 1708-1713
 36. Tyler Thiesing J. ; Ohno-Jones S., Kolibaba KS., Druker BJ. Efficacy of STI571, an Abl tyrosine kinase inhibitor, in conjunction with other antileukemic agents against Bcr-Abl-positive cells. *Blood* 2000, 96, 9 : 3195-3199
 37. Topaly J., Zeller WJ., Fruehauf S. Synergistic activity of the new ABL-specific tyrosine kinase inhibitor STI571 and chemotherapeutic drugs on BCR-ABL positive chronic myelogenous leukemia cells. *Leukemia* 2001, 15 :342-347.
 38. Stephen O'Brien, Susan E. Vallance, Charles Craddock, Tessa L. Holyoake, John M. Goldman, the UK PISCES Group. Department of Haematology, University of Newcastle; Department of Haematology, University of Birmingham; Department of Transfusion PEGIntron and STI571 Combination Evaluation Study (PISCES) in Chronic Phase Chronic Myeloid Leukaemia. *Medicine*, University of Glasgow; Department of Haematology, Hammersmith Hospital & Imperial College, London, United Kingdom *Blood* 2001,98 (Abs#3512)
 39. M. Michallet, M. Delain, F. Maloisel, A. Hellman, A. Rosas, R. Silver, C. Tandler. Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France ; Hôpital Bretonneau, Tours, France, Hôpital Hautepierre, Strasbourg, France, Medical University of Gdansk, Gdansk, Polan ; Centro Mexico National la Raza Instituto Mexicano del Seguro Social, Mexico City, Mexico ; New York Presbyterian Hospital, New York, NY, USA ; Schering Plough, Kenilworth, USA. phase III trial of PEG Intron vs Interferon Alfa-2b for the initial treatment of chronic myelogenous leukemia (CML). *Blood* 2001,(Abs#572)
 40. Sokal JE, et al. Preferential inhibition by Ara-C of CFU-GM from patients in chronic granulocytic leukemia. *Cancer* 1987, 59, 197-202.

41. Sokal JE, et al. Evidence for a selective antileukemic effect of Ara-C in chronic granulocytic leukemia. *Leukemia Research* 1988, 6, 453-458.
42. Robertson M.J., Tantravahi R., Griffin J.D., Canellos G.P., Cannistra S.A. Hematologic remission and cytogenetic improvement after treatment of stable-phase chronic myelogenous leukemia with continuous infusion of low-dose Ara-C. *Am. J. Hematol.* 1993; 43: 95-102.
43. Guilhot F, et al. Cytogenetic remissions in chronic myelogenous leukemia using Interferon alfa-2a and hydroxyurea with or without low-dose Ara-C. *Leukemia and Lymphoma* 1991, Vol. 4, 49-55.
44. Guilhot F, Guerci A, Fiere D, Harousseau JL, Maloisel F, Bouabdallah R, Guyotat D, Rochant H, Najman A, Nicolini F, Colombat P, Abgrall JF, Ifrah N, Brière J, Bauters F, Navarro M, Morice P, Bordessoule D, Vilque JP, Desablens B, Tertian G, Blanc M, Chastang C, Tanzer J, on behalf of the French CML study group. The treatment of chronic myelogenous leukemia by interferon and Ara-C : rational and design of the French trials. *Bone Marrow Transpl* 1996, 17, Suppl. 3 : S29-S31.
45. Guilhot F., Maloisel F., Guerci A., Michallet M., Harousseau JL., Brière J., Rochant H., Ciurana AJ., Abgrall JF., Guyotat D., Christian B., Orfeuvre H. Update of the 810 chronic myelogenous leukemia patients treated with Interferon- α 2b or IFN- α 2b and Ara-C. *B. J. Haematol* 1998; Vol 102, Abs O-1130.
46. Guilhot F., Maloisel F., Guyotat D., Vilque J.P., Michallet M., Harousseau J.L., Bordessoule D., Bouabdallah R., Tertian G., Blanc M., Ifrah N., Audhuy B., Christian B., Bauduer F., Eisenmann J.C, Traulle C., Rossanino S., Wetterwald C., Casassus P., Maisonneuve H., Guilhot J.& Chastang C., For the French CML Group, Study Group Department of Hematology, University Hospital, Poitiers, France .Significant Survival Improvement with A Combination of Interféron Alpha2b (IFN) and Ara-C (Ara-C) in Chronic Myeloid Leukemia (CML). Update of a Randomized Trial. *Blood* 1999 ; Abs. 23
47. Gianantonio Rosti, Antonio de Vivo, Francesca Bonifazi, Elena Trabacchi, Simona Bassi, Domenico Russo, Nicoletta Testoni, Deborah Ruggeri, Marilina Amabile, Giovanni Martinelli, Mauro Fiacchini, Enrico Montefusco, Renato Fanin, Giuseppe Saglio, Michele Baccarani, Sante Tura, the Italian Cooperative Study Group on CML.A randomized study of interferon- α versus interferon- α and low dose arabinosyl cytosine (LDAC) in chronic myeloid leukemia (CML). *Blood* 2002, 99:1527-1535.
48. S. O'Brien, F. Guilhot, R.A. Larson, et al. Imatinib compared with Interferon and low-dose Cytarabine for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 2003, 348, 994-1004.
49. J.H Lipton, N.D. Khoroshko, A.K. Golenkov, et al. A randomised multicenter comparative study of PEGASYS[®] (peginterferon alfa-2a (40KD)) vs Roferon[®]-A (interferon-alfa-2a) in patients with treatment-naïve chronic-phase chronic myelogenous leukemia. *Blood*, 2002, 100: Abs 3091.
50. B.J Druker, H.M. Kantarjian, M. Talpaz, R. Paquette, M.J. Mauro, M. Rosamilia, U. Zoellner, D. Resta, R. Capdeville, C.L. Sawyers. Oregon Health & Science University, Portland, OR, USA ; UT MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA ; UCLA, Los Angeles, CA, USA, Novartis, Basel, Switzerland.A phase I Study of Gleevec (Imatinib Mesylate) Administered concomitantly with cytosine arabinoside (Ara-C) in patients with Philadelphia Positive chronic myeloid leukemia (CML). *Blood*, 2001, 98 Abs#3511
51. F. Guilhot, M. Gardembas, Ph. Rousselot, et al. Imatinib mésylate in combination with Ara-C for the treatment of Philadelphia-positive chronic myelogenous leukaemia chronic phase patients: rational and design of phase I/II trials. *Seminars in Haematology*, 2003. in press.
52. M. Gardembas, Ph. Rousselot, M. Tulliez, et al. Imatinib mésylate (Glivec[®]) and cytarabine

- (Ara-C) is an effective regimen in Philadelphia (Ph)-Positive Chronic Myelogenous Leukaemia (CML) Chronic Phase (CP) Patients (pts). Blood, 2002, 100: Abs 351.
53. A. Hochhaus, T. Fischer, T.H. Brümmendorf, et al. Imatinib (Glivec[®]) and Pegylated Interferon α 2a (Pegasys[®]) Phase I/II Combination study in Chronic Phase Myelogenous Leukemia (CML). Blood, 2002, 100: Abs 616.
 54. T. Hughes, J. Kaeda, S. Branford, et al. Molecular responses to Imatinib (STI571) or Interferon + Ara-C as initial therapy for CML; results in the IRIS study. Blood, 2002, 100: Abs 345.
 55. M. Baccarani, E. Trabacchi, S. Bassi, et al. Results of a phase II trial testing a combination of Imatinib and Pegylated α 2b Interferon in Ph+ Chronic Myeloid Leukemia in early chronic phase. The early cytogenetic response is significantly risk related. Blood, 2002, 100: Abs 348.
 56. E.A. Hahn, M.V. Sorensen, S.A. Hudgens, et al. Quality of life of patients with chronic phase Chronic Myeloid Leukemia in the IRIS study of Interferon-Alpha plus Ara-C vs Imatinib (STI571, Glivec[®], Gleevec[™]). Blood, 2002, 100: Abs 346.
 57. J.J. Cornelissen, G.E.G. Verhoef, N. Straetmans, et al. A Dose-Escalating Phase I/II study of Imatinib (Glivec) and Cytarabin in First chronic phase Chronic Myeloid Leukemia. Blood, 2002, 100: Abs 349.
 58. J.E. Cortes, M. Talpaz, S. O'Brien, et al. High rates of major cytogenetic response in patients with newly diagnosed Chronic Myeloid Leukemia (CML) in early chronic phase treated with Imatinib at 400 mg or 800 mg daily. Blood, 2002, 100: Abs 350.
 59. M.J. Mauro, M.E. O'Dwyer, R.M. Stone, et al. Preliminary evaluation of the combination of Imatinib Mesylate (Gleevec) with low dose Ara-C as initial Therapy for Newly diagnosed Chronic Phase CML. Blood, 2002, 100: Abs 617.