

FIRST_ALLO_MDS

Résumé de l'étude version 1.1 du 07/12/ 2023

Titre de la recherche	Greffe à partir d'un donneur familial en première intention pour les patients atteints de syndrome myélodysplasique : une étude de phase 2
Acronyme	FIRST-ALLO_MDS
Investigateur Coordonnateur	Dr Marie ROBIN
Promoteur	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
Justification Scientifique	<p>Trois études prospectives récentes "greffe/non greffe" ont conclu à un avantage de survie avec la greffe chez les patients présentant un risque IPSS élevé ou intermédiaire-2 (non significatif dans l'étude de Kröger, (Kröger et al., J Clin Oncol. 2021 ; Robin et al., Leukemia. 2015). Aucun essai prospectif randomisé n'a encore évalué le traitement pré-greffe chez les patients atteints de syndrome myélodysplasique (SMD), mais certaines informations peuvent être extraites de ces trois études récentes. Dans l'étude française (n=162), 72% des patients ayant un donneur ont reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), préalablement traitée par un agent hypométhylant (HMA) pour 71% d'entre eux (Réf#3). Il y avait une tendance à une meilleure survie chez les patients obtenant une rémission complète avec un traitement pré-greffe (HR : 0.55, p=0.088) et un risque plus élevé de décès chez les patients sans réponse transformés en leucémie aigüe myéloïde (LAM) (HR : 2.36, p=0.008). Dans l'étude de Nakamura (J Clin Oncol. 2021) (n=384), 83% des patients ayant un donneur ont été greffés, et 68% d'entre eux avaient déjà été traités par HMA2. Le modèle multivariable de Cox pour la survie globale (OS) et la survie sans leucémie a montré un excès de risque chez les patients traités par HMA. De plus, les répondeurs ont toujours un risque de mortalité plus élevé que les patients qui n'ont pas reçu de traitement avant la greffe (HR : 2,417, p=0,0054). Dans l'étude allemande (Kröger et al., J Clin Oncol. 2021), l'objectif était d'initier l'azacytidine à l'inclusion et de greffer les patients après 4 cycles si un donneur était identifié. Parmi les 170 patients enregistrés, 162 ont commencé le 5-aza mais 36% d'entre eux ont été "perdus pendant cette thérapie pré-greffe" avant l'attribution au bras "donneur" ou "non donneur", pour différentes raisons, y compris le décès (n=12). Après 4 cycles de 5-aza, 79/81 patients du bras donneur ont été greffés. L'analyse multivariée a montré que le statut de rémission n'influçait pas la survie globale. Ces 3 essais cliniques antérieurs suggèrent donc qu'un nombre substantiel de patients prévus pour une allogreffe ne sont pas greffés aujourd'hui, alors qu'aucune preuve du bénéfice de l'HMA avant l'HSCT n'a été clairement identifiée. Cette étude de phase 2 a pour but d'évaluer la faisabilité d'une allogreffe de CSH d'emblée chez les patients atteints de SMD à haut risque afin d'augmenter la probabilité d'être greffé et d'obtenir une rémission ultérieure ainsi qu'une meilleure survie.</p>
Objectif principal et critère principal	<p>Objectif principal : Démontrer une amélioration de la survie sans maladie (DFS) chez les patients bénéficiant d'une greffe d'emblée à partir d'un donneur apparenté par rapport à 0,35 (cohorte prospective historique).</p> <p>Critère principal :</p>

FIRST_ALLO_MDS

Résumé de l'étude version 1.1 du 07/12/ 2023

Objectifs secondaires et critères secondaires	<p>DFS 2 ans après l'allogreffe</p> <p>Objectifs secondaires</p> <p>En termes d'évolutions cliniques et biologiques :</p> <ul style="list-style-type: none">- Survie globale (OS)- Incidence de la greffe après identification du donneur- Incidence de transformation en LAM à partir de l'inclusion- Rechute ou progression- Prise de greffe- Rejet aigu et tardif- Mortalité sans rechute (NRM)- GvHD aiguë- GvHD chronique- Infections graves (CTAE grade 3-4)- Événements cardiaques de grade 2-4 CTAE <p>Critères secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none">- Survie globale à 24 mois après l'inclusion et après la greffe- NRM à 24 mois après la greffe- Incidence cumulative de transformation en leucémie aiguë myéloblastique de l'inclusion à 24 mois- GvHD aiguë et grade à 100 jours après la greffe- GvHD chronique et grade à 2 ans après la greffe- Prise de greffe à M3 (récupération hématologique et chimérisme du donneur > 95 %)- Échec de la greffe (rejet aigu ou tardif et non-greffe) 2 ans après la greffe- Infections sévères (CTAE grade 3-4) à M3, M6, M12 et M24- Événements cardiaques de grade 2-4 CTAE à M1 et M3
Type de l'étude	Etude de phase II, prospective, nationale, multicentrique
Population étudiée	Adultes entre 50 ans et 70 ans avec diagnostic de SMD pour lesquels une allogreffe est indiquée à partir d'un donneur apparenté.
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Age \geq 50 ans et \leq 70 ans- Donneur familial HLA géno-identique ou haplo-identique identifié.- La maladie répond à au moins un des critères suivants :<ul style="list-style-type: none">o Risque intermédiaire-2 ou élevé selon l'IPSS classiqueo Risque intermédiaire-1 si fibrose médullaire > grade I ou cytogénétique à risque défavorable selon R IPSS ou classé à haut ou très haut risque selon R IPSS ou si le SMD est secondaire au traitement d'une néoplasie.- Critères habituels pour une greffe :<ul style="list-style-type: none">o ECOG \leq 2o Absence d'infection sévère et non contrôléeo Fonction cardiaque compatible avec une dose élevée de cyclophosphamide FEVG > 50 %.

FIRST_ALLO_MDS

Résumé de l'étude version 1.1 du 07/12/ 2023

	<ul style="list-style-type: none">o ASAT et ALAT $\leq 2,5N$, bilirubine totale $\leq 2N$, clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min (selon la formule de Cockroft).- En cas de greffe avec un donneur haplo-identique, absence d'anticorps spécifiques du donneur (DSA) détectés chez le patient avec un MIF >1000 (anticorps dirigés contre l'haplotype distinct entre le donneur et le receveur) selon les recommandations de l'EBMT.- Méthodes de contraception doivent être prescrites aux femmes en âge de procréer pendant toute la durée de l'étude. En cas d'utilisation de cyclophosphamide, une méthode contraceptive efficace doit être prescrite aux hommes pendant toute la durée de leur participation.- Bénéficiant d'une couverture d'assurance maladie- Avec un consentement éclairé écrit signé <p>NB : Les méthodes contraceptives autorisées sont :</p> <ul style="list-style-type: none">- Pour les femmes en âge de procréer et en l'absence de stérilisation définitive :<ul style="list-style-type: none">- contraception hormonale combinée orale, intravaginale ou transdermique- contraception hormonale progestative seule orale, injectable ou implantable- dispositif intra-utérin (DIU)- système de libération hormonale intra-utérin (SIU)- occlusion tubaire bilatérale- partenaire vasectomisé- abstinence sexuelle (uniquement si mode de vie préféré et habituel des participantes).- Pour les hommes, en l'absence de stérilisation permanente : abstinence sexuelle, préservatifs
Critères d'exclusion	<ul style="list-style-type: none">- Blaste médullaire > 15 % au moment de l'inclusion- SMD avec excès de blastes $>10\%$ et mutation NPM1 ou anomalie génétique récurrente liée à la LAM (OMS 2022)- Chimiothérapie (chimiothérapie intensive LMA like ou agent déméthylant) pour traiter le SMD au stade actuel- Disponibilité d'un donneur non apparenté 10/10 (MUD) en l'absence de donneur géno-identique- Patient présentant une infection non contrôlée- Cancer au cours des 5 dernières années (sauf carcinome basocellulaire de la peau ou carcinome « in situ » du col de l'utérus- Insuffisance rénale avec clairance de la créatinine <30ml/min (selon la formule de Cockroft)- Avec contre-indications aux traitements utilisés pendant la recherche- Insuffisance coronarienne non contrôlée, infarctus du myocarde récent < 6 mois, manifestations actuelles d'insuffisance cardiaque, troubles du rythme cardiaque non contrôlés, fraction d'éjection ventriculaire < 50 %- Avec insuffisance cardiaque selon NYHA (II ou plus)

FIRST_ALLO_MDS

Résumé de l'étude version 1.1 du 07/12/ 2023

	<ul style="list-style-type: none">- Patient présentant une séropositivité pour le VIH ou le HTLV-1 ou une hépatite B ou C active définie par une PCR positive pour le VHB ou le VHC.- Vaccin contre la fièvre jaune ou tout vaccin vivant dans les 2 mois précédant la transplantation- Grossesse (β-HCG positive) ou allaitement- Maladie médicale ou psychiatrique débiliteuse qui les empêcherait de donner un consentement éclairé et bien compris ou de bénéficier d'un traitement et d'un suivi optimaux.- Sous protection légale (tutelle ou curatelle)
Modalités d'allogreffe	<p>1/ <u>Conditionnement</u> :</p> <p>1) <u>TBF RIC</u></p> <ul style="list-style-type: none">- fludarabine (4jours, 160 mg/m² total) J-5 à J-2- busulfan (2 jours, 6.4 mg/kg) J-4 à J-3- thiotepa (5mg/kg) J-6 <p>2) <u>TEC RIC</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Thiotepa 5 mg/kg à J-13- Cyclophosphamide 400 mg/m²/j de J-12 à J-10- Etoposide 100 mg/m²/j de J-12 à J-10- Fludarabine 30mg/m²/j de J-6 à J-2- Busulfan 3.2mg/kg/j de J-5 à J-4 <p>2/ <u>Source de cellules obtenues</u></p> <p>Cellules souches périphériques en priorité recueillies selon les habitudes des centres. Dose minimale cible de 4.10⁶ cellules nucléées/kg du poids receveur.</p> <p>Cellules issues de la moelle osseuse est possible, prélevées selon la pratique de chaque centre avec une dose minimale cible de 3 × 10⁸ cellules nucléées/kg de poids corporel idéal du receveur, sans dépasser le volume donneur de 20ml/kg</p> <p>3/ <u>Prophylaxie de la GvHD</u></p> <ul style="list-style-type: none">• En cas de donneur géno-identique, thymoglobuline J-3 et J-2, 2 jours, 5 mg/kg total dose, ciclosporine à partir de J-1 en IV (3 mg/kg/jour) ou J-3 par voie orale (3mg/kg x 2 par jour) jusqu'à J120 (en absence de GVH) et mycophénolate mofétil (MMF) (15mg/kg x 2 par jour) de J+1 à J+30• En cas de donneur haplo-identique : cyclophosphamide (2 jours, 100 mg/kg) de J +3 à J+4 (adapté au cas de surpoids) puis ciclosporine (3 mg/kg x 2 par jour per os) de J+5 à J+ 120 et MMF (15mg/kg x 2 par jour) de J+5 à J+30.
Actes/procédures ajoutés par la recherche	2 tubes supplémentaires de sang de 5 ml lors d'un prélèvement fait dans la cadre du soin seront collectés avant la greffe et au jour 60 post greffe et envoyés en centralisé au laboratoire du CHRU de Lille pour analyse morphologique.

FIRST_ALLO_MDS

Résumé de l'étude version 1.1 du 07/12/ 2023

	Aucune procédure ou acte/examens spécifiques ajoutés pour la recherche dans l'indication d'une allogreffe dans un contexte de syndrome myélodysplasique.
Enjeu de la recherche	L'étude devrait diminuer la perte des patients entre le diagnostic et la greffe et en conséquence augmenter la probabilité d'être transplantés et la survie à long terme. Le rôle des thérapies pré-greffe (agents hypométhylants :AHM) reste peu clair et seulement une petite proportion de patients (25%) atteint une rémission complète avec ce traitement. Les AHM ou la chimiothérapie sont habituellement débutés pour des patients SMD à haut risque de progression ou pour diminuer le taux de blastes médullaire le temps de l'organisation de la greffe. Notre hypothèse est que nous n'avons pas besoin de ce traitement si la greffe peut être organisée rapidement.
Risques et contraintes ajoutés par la recherche	Il n'y a pas d'excès de risque par rapport à une greffe géno-identique ou haplo-identique réalisée en routine. Les conditions de greffe sont standards.
Nombre de patients	55
Nombre de centres	16 centres en France dont 3 AP-HP
Durée de l'étude	Durée d'inclusion : 24mois Durée de participation (post-greffe): 24 mois Durée totale de l'étude : 48 mois
Nombre de patients attendus /an/centre	patient/an/centre (0,19 patient/mois/centre)
Analyse statistique	<p>Justification de la taille de l'échantillon</p> <p>Un test logrank bilatéral à un échantillon, calculé à partir d'un échantillon de 55 sujets, permet d'obtenir une puissance de 90,36 % à un niveau de signification de 0,050 pour détecter une proportion de survivants de 0,5500 dans le nouveau groupe lorsque la proportion de survivants dans le groupe témoin historique est de 0,3500. Cette proportion historique a été estimée à partir de notre précédente étude de cohorte française, publiée dans Leukemia, où un taux de DFS à 2 ans de 35 % a été observé chez les patients ayant un donneur et n'ayant pas été greffés d'emblée. En revanche, les études de l'EBMT ont rapporté que la DFS à 2 ans chez les patients atteints de SMD devrait être de 55%.</p> <p>Ces proportions de survivants s'appliquent à une période de 24 mois. Les sujets sont recrutés pour une période de 24 mois. Le suivi se poursuit pendant une période de 24 mois après l'ajout du dernier sujet.</p> <p>La probabilité qu'un sujet subisse un événement au cours de l'étude est de 0,5860. Le nombre attendu d'événements au cours de l'étude est de 24.</p> <p>On suppose que les distributions des temps de survie des deux groupes sont raisonnablement bien approximées par la distribution de Weibull avec un paramètre de forme de 1,00.</p> <p>Pour augmenter le niveau de preuve, des comparaisons indirectes externes seront effectuées en second lieu avec (i) des agents déméthylants en utilisant des données individuelles de</p>

FIRST_ALLO_MDS

Résumé de l'étude version 1.1 du 07/12/ 2023

	patients d'une cohorte prospective (Robin 2015) ou (ii) la 5-Azacytidine, en utilisant des données agrégées d'un essai clinique randomisé publié (Kröger 2021).
Source de financement	Fondation MSD Avenir
Comité indépendant de surveillance de la recherche	Oui