



Groupe
Francophone des
Myélodysplasies

Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour les patients atteints de syndrome myélodysplasique (SMD) à risque faible ou intermédiaire-1 selon l'existence d'un donneur HLA identique

Étude de phase II multicentrique du GFM et SFGM-TC

(Etude MDS-ALLO-RISK)

Promoteur : GFM

N° IDRCB : 2015-A00292-47

Contacts

<p>Promoteur :</p> <p>Groupe Francophone des Myélodysplasies</p> <p>Service d'Hématologie Séniors Hôpital Saint-Louis / Université Paris 7 1, avenue Claude Vellefaux 75475 Paris cedex 10</p> <p>Collaboration :</p> <p>SFGM-TC</p> <p>SOCIETE FRANCAISE DE GREFFE DE MOELLE ET DE THERAPIE CELLULAIRE</p> <p>Service d'Hématologie-Pavillon Marcel Bérard-1G Centre Hospitalier Lyon Sud 165, chemin du Grand Revoyet 69495 Pierre-Bénite</p>	<p>Comité de surveillance indépendant :</p> <p>Pr Norbert Vey (Institut Paoli Calmettes, Marseille)</p> <p>Pr Mohamad Mohty (Hôpital St-Antoine, Paris)</p> <p>Dr Myriam Labopin (Hôpital St-Antoine, Paris)</p> <p>Financement de la recherche :</p> <p>Novartis</p> <p>Neovii</p>
--	---

Rôle	Noms	Coordonnées
Investigateurs Coordonnateurs	Marie Robin	Service d'hématologie-greffe Hôpital St Louis / Université Paris 7 1 avenue Claude Vellefaux 75475 Paris cedex 10 Phone : 01 42 49 96 60 Fax : 01 42 49 96 36 Email : marie.robin@aphp.fr
	Marie Sébert	Service d'hématologie séniors Hôpital St Louis / Université Paris 7 1 avenue Claude Vellefaux 75475 Paris cedex 10 Phone : 01 71 20 70 23 Fax : 01 71 20 70 20 Email : marie.sebert@aphp.fr
Étude Biologique	Claude Preudhomme	Laboratoire d'hématologie cellulaire CHRU Lille Bd du Professeur J Leclercq 59037 Lille Cedex Phone : 03 20 44 47 83 Fax : 03 20 44 69 89 Email : claud.preudhomme@chru-lille.fr
Biostatistique et Data Management	Sylvie Chevret	SBIM, Hôpital Saint Louis, 1 avenue Claude Vellefaux 75010 Paris Phone : 01 42 49 97 42 Fax : 01 42 49 97 45 Email : chevret@dbim.jussieu.fr
Chefs de projet	Fatiha Chermat Rosa Sapena	Service d'hématologie séniors Hôpital Saint-Louis/ Université Paris 7 1 avenue Claude Vellefaux 75475 Paris cedex 10 Phone : 01 71 20 70 59/81 Fax : 01 71 20 70 38 E-mail: fatiha.chermat-ext@aphp.fr/rosa.sapena-ext@aphp.fr

Résumé

Titre	Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour les patients atteints de syndrome myélodysplasique (SMD) à risque faible ou intermédiaire-1 selon l'existence d'un donneur HLA identique - Étude de phase II multicentrique du GFM et SFGM-TC
Titre abrégé	MDS-ALLO-RISK
Promoteur	Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM)
Médecins coordonnateurs	Marie Robin, PhD Marie Sébert, PhD
Centres participants	Centres français membres du Groupe Francophone des Myélodysplasies et centres de la communauté européenne Nombre de centres : 20-35 centres
Objectif principal	Comparer la survie globale à 3 ans entre les deux groupes : groupe A (avec donneur compatible HLA identique 8/8 définis par biologie moléculaire) versus groupe B (sans donneur disponible)
Objectifs secondaires	<p><u>Comparer dans les deux groupes :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - L'incidence cumulée de la rémission complète à 3 ans - L'incidence cumulée de transformation en leucémie aigüe à 3 ans <p><u>Évaluer :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Les facteurs liés à la mortalité ou à la réponse - Les facteurs pronostiques de survie globale incluant le niveau de surcharge en fer - L'efficacité de la chélation à 3 mois après l'inclusion - Le pourcentage de greffe pour les patients avec donneurs compatibles identifiés (taux attendu de 80 à 95%) - La proportion de patients avec une surcharge martiale (Ferritine sanguine > 1000 ng/ml ou transfusé de plus de 20 Culots Globulaires) à l'inclusion, à 16 mois après l'inclusion (pour les patients non greffés) ou à 12 mois après la greffe <ul style="list-style-type: none"> - L'efficacité de la chélation post-greffe : Mesure de la Ferritine sanguine (< 1000 ng/ml, >1000 ng/ml ou > 1500 ng/ml ou diminution d'au moins 30%) - L'éligibilité au traitement par Exjade en post-greffe : Défini par la proportion de patients sans contre-indication et recevant de l'Exjade dans les 3 mois après la greffe, avec un maintien du traitement pendant au moins 6 mois (ou jusqu'à atteindre un taux de ferritine < 700 ng/ml) - L'évolution du taux de ferritine à 12 mois post-greffe - L'évolution des marqueurs du Fer (étude biologique centralisée, Fer non lié à la transferrine (NTBI), Fer plasmatique labile (LPI) et Hépécidine) depuis l'inclusion puis à 3 et 16 mois post-inclusion. Pour les patients greffés : Avant le conditionnement (J-5), avant la greffe (J0), à J7, J30, J100 et à un an post greffe. - La qualité de vie (questionnaire EORTC à l'inclusion, à 1, 2 et 3 ans) - Les événements de grade 3 et 4 (CTCAE v4) - L'incidence cumulée d'infections à 12 mois - Les facteurs de risques liés à la survie globale et à la mortalité non liée à la rechute en post-greffe, incluant ceux liés à la surcharge martiale (Ferritine, Fer non lié à la transferrine) - Évolution post-greffe : Incidence cumulée de la récupération neutrophile à J60 post greffe, de la maladie du greffon contre l'hôte aigüe ou chronique à 24 mois post-greffe.

Méthodologie et déroulement de l'essai	<p><u>Étude clinique multicentrique, comparative, non randomisée de phase II :</u></p> <p>Les patients répondant aux critères seront inclus et assignés au groupe A (avec donneur HLA compatible 8/8 disponible et définis par biologie moléculaire) ou B (sans donneur disponible) dans les 2 mois suivant l'inclusion.</p> <p>Les patients du groupe A recevront une allogreffe dans les 4 mois au maximum suivant l'inclusion. Les patients du groupe B ou du groupe A qui ne recevraient pas la greffe, bénéficieront du meilleur choix de traitement disponible, incluant l'inclusion dans un autre essai clinique ou une greffe de donneur alternatif.</p> <p>Tous les patients ayant un taux de ferritine > 1000 ng/ml seront traités pour la chélation du fer par Exjade au dosage minimum de 20 mg/kg/jour de comprimés dispersibles ou 14 mg/kg/j de comprimés pelliculés. La dose de comprimés pelliculés doit être 30 % moins élevée que la dose de comprimés dispersibles. Le traitement sera arrêté si la ferritine est < 700 ng/ml.</p> <p>Groupe A :</p> <p><u>Conditionnement de greffe :</u> Conditionnement d'intensité réduite par Busilvex (3.2 mg/kg, J-3 et J-2), Fludarabine (30 mg/m² de J-5 à J-1) et ATG fresenius (Grafalon, 10 mg/kg de J-3 à J-1).</p> <p><u>Prévention de la GVHD :</u> Cyclosporine débuté à J-1 à 2.5 mg/kg, 2 fois par jour, et Mycophenolate Mofetil (Cellcept) à 15 mg/kg, 2 fois par jour, débuté à J+1 post-greffe.</p> <p><u>Exjade en post greffe :</u> Débuté à 10 mg/kg/jour de comprimés dispersibles ou 7 mg/kg/j de comprimés pelliculés avec augmentation progressive selon la tolérance jusqu'à 20 mg/kg/j de comprimés dispersibles ou 14 mg/kg/j de comprimés pelliculés.</p>
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Patient ayant signé le consentement libre et éclairé ✓ SMD de bas risque ou int-1 selon l'IPSS avec au moins l'un des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> ✓ SMD de risque au moins intermédiaire selon l'IPSS-R ✓ Patient anémique dépendant transfusionnel en échec d'au moins 2 lignes de traitement standard approuvé (EPO, REV ou AZA) ✓ Patient thrombopénique avec un taux de plaquettes < 20 G/L et nécessitant des transfusions de plaquettes ✓ Patient neutropénique avec infections sévères récurrentes et PNN < 0.5 G/L ✓ SMD 5q- en échec d'un traitement par Revlimid surtout si TP53 muté ✓ Age entre 18 et 69 ans Pour les patients jeunes, 18-45 ans, prévoir une recherche génétique : Fanconi, dyskératose ✓ Patient éligible à l'allogreffe avec donneur HLA identique (avec ou sans donneur HLA identique 8/8 disponible définis par biologie moléculaire au moment de l'inclusion) ✓ ECOG < 3 ✓ Test de grossesse négatif et contraception adéquate (y compris pour les hommes souhaitant procréer) ✓ Wash out de 30 jours avant le screening pour tout antécédent de traitement pouvant induire des cytopénies

Critères d'exclusion	<ul style="list-style-type: none"> ✓ SMD de haut risque ou int-2 selon l'IPSS ✓ ARS avec mutation SF3B1 ✓ Transformation en LAM ✓ Infections actives ou autres affections non contrôlées ✓ Insuffisance cardiaque chronique et symptomatique ✓ Clairance de la créatinine < 60 ml/min ✓ Insuffisance respiratoire chronique et symptomatique ✓ Bilirubine totale > 2 x LSN (sauf hyperbilirubine non conjuguée lié à une hémolyse intramédullaire ou à un syndrome de Gilbert) ✓ ALT et AST > 3 x LSN ✓ Antécédent de pathologies malignes ou autres tumeurs actives durant les trois dernières années avant l'inclusion (à l'exception des carcinomes in situ du col de l'utérus) ✓ Causes génétiques d'hémopathies suivantes : maladie de Fanconi, GATA2 et téloméropathies
Nombre de patients	105 (62 dans le groupe A, 43 dans le groupe B)
Analyse statistique et calcul du nombre de patients	<p>L'objectif de cet essai est de démontrer une augmentation de la survie globale à 3 ans de 70% chez les patients disposant d'un donneur contre 40% dans le groupe sans donneur.</p> <p>Pour tester cette hypothèse (HR=0.39), 105 patients sont nécessaires pour une puissance de 80% et une erreur de type I à 5% avec une probabilité d'identification d'un donneur de 70%.</p>
Durée d'étude	<p><u>Durée des inclusions : 3 ans</u></p> <p><u>Durée minimale de participation des patients : 3 ans</u></p> <p><u>Période de suivi : 2 ans minimum puis jusqu'à la fin de l'étude, soit 5 ans après l'inclusion du premier patient (approximativement jusqu'en juin 2021)</u></p> <p><u>Durée totale de l'étude : 5 ans</u></p>
Études biologiques	Recueil d'échantillons pour analyse des mutations somatiques et analyse plasmatique du Fer