

RÉSUMÉ

Titre complet	Transplantation haplo-identique chez des patients atteints de myélofibrose : Etude prospective multicentrique de phase II.
Acronyme	FIBRAPLO
Investigateur coordinateur	Dr Marie Robin Hôpital Saint-Louis, APHP, Paris
Promoteur	Assistance Publique-Hôpitaux de Paris
Justification scientifique	<p>Le seul traitement curatif chez les patients atteints de myélofibrose primaire ou secondaire est l'utilisation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques (HSCT). Il a été rapporté que les patients à risque intermédiaire et plus élevé selon les scores pronostiques internationaux bénéficient de la HSCT en terme de survie (Kröger et al, 2015). En 2013, nous avons mené en France une étude prospective sur l'utilisation du ruxolitinib avant transplantation (étude JAK-ALLO" NCT01795677). Les résultats des patients étaient meilleurs chez les patients ayant un frère ou une sœur donneur compatible que chez les patients ayant un donneur non apparenté confirmant d'autres études (Kröger et al, 2009 ; Rondelli et al, 2014). Dans l'étude JAK-ALLO, l'incidence aiguë de la GVHD était élevée, souvent hyperaiguë et grave. Récemment, le groupe EBMT a rapporté une étude de registre sur la transplantation familiale haplo-identique (haplo) chez des patients atteints de myélofibrose (Raj et al, 2018). Le cyclophosphamide post-transplantation a été utilisé dans 59 % des cas. La survie globale à un an et la survie sans maladie étaient respectivement de 61 et 58 %, ce qui se compare favorablement aux résultats obtenus après une transplantation non liée. L'équipe de Gênes a également rapporté des résultats impressionnants après une transplantation haplo-identique dans son centre (Bregante et al, 2015). Bregante et coll. ont rapporté les résultats de 2 cohortes transplantées de 2000 à 2010 et de 2011 à 2014. La principale différence entre les deux périodes est l'utilisation plus fréquente de l'haplo dans la deuxième période (54% contre 5%). Les résultats ont été bien meilleurs au cours de la deuxième période avec une SG de 70 % contre 49 % et les auteurs suggèrent que cette amélioration est liée au meilleur résultat parmi les greffes d'haplo. L'amélioration des résultats après haplo a été attribuée à une meilleure prophylaxie de la GVHD, en particulier avec l'utilisation du cyclophosphamide post-transplantation. Compte tenu des résultats médiocres après une transplantation sans lien de parenté et surtout dans un contexte sans lien de parenté HLA inadéquat et des résultats encourageants dans le cas d'une transplantation familiale haplo-identique, la présente étude propose de tester une transplantation haplo-</p>

	identique chez des patients atteints de myélofibrose sans donneur apparenté compatible.
Objectif principal et critères d'évaluation primaires	L'objectif principal est la survie sans maladie et sans rejet un an après la transplantation haplo-identique des patients avec une myélofibrose primaire ou secondaire. Le critère de jugement principal est la survie à 12 mois après HSCT sans maladie et sans rejet.
Objectifs et critères d'évaluation secondaires	Pour évaluer: - L'incidence de la GVHD aiguë de grade 2/4 à 100 jours - L'incidence de la GVHD aiguë de grade 3 or 4 à 100 jours - Greffe à 100 jours - L'incidence de la GVHD chronique à 12 mois - Mortalité sans-rechute à 12 mois - Survie générale à 12 mois - L'incidence de la rechute/progression à 12 mois - L'incidence de rejet à 12 mois - Le temps avant la greffe des neutrophiles à 100 jours - Le temps avant la greffe des plaquettes à 100 jours - L'incidence de l'infection à 100 jours et à 12 mois - Profil des cytokines avant la transplantation (Jour-6 et jour 0) - L'impact des altérations génétiques sur la survie générale à 12 mois et mortalité sans-rechute à 12 mois
Conception de l'essai	Phase 2 multicentrique
Population des sujets de l'étude	Patients avec une myélofibrose qui n'ont pas de contre-indications pour la transplantation et qui ont une maladie avancée selon les scores internationaux pourront se voir proposer de participer à l'étude, s'ils n'ont pas de donneur HLA-compatible.
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Patients âgés entre 18 et 70 ans ✓ Myélofibrose primaire ou myélofibrose secondaire à thrombocythémie ou polycythemia Vera confirmée par une biopsie de la moelle osseuse. <p>La myélofibrose doit combiner au moins 2 des critères suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Symptômes constitutionnels: perte de poids > 10% en un an, fièvre (sans injection), douleurs musculaires récurrentes, douleurs osseuses ou articulaires, fatigue extrême ○ anémie avec hémoglobine < 10 gr/dL ou transfusion de globules rouges ○ thrombocytopénie < 100 G/L ○ Compte blastes périphériques > 1% au moins trouvé 2 fois ○ Compte des globules blancs > 25 G/L (avant un traitement cytoréducteur) ○ Caryotype: +8, -7/7q-, i(17q), -5, 5q-, 12p-, inv(3), 11q23 <ul style="list-style-type: none"> ✓ Statut de performance selon ECOG at 0, 1 or 2 ✓ Avec couverture sociale ✓ Ayant signé le formulaire de consentement

	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Femmes acceptant de prendre du nomegestrol durant et jusqu'à 6 mois après le traitement par treosulfan ✓ Hommes acceptant de ne pas concevoir d'enfant durant et jusqu'à 6 mois après traitement par le treosulfan
Critères d'exclusion	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Myélofibrose transformé en leucémie aiguë ✓ Statut de performance faible avec ECOG 3 ou plus ✓ Insuffisance cardiaque EF < ou = 50% à l'heure actuelle ou dans le passé (même si corrigé après traitement) ✓ Insuffisance rénale avec créatinémie > 120 µmol/L ou clairance < 50ml/min ✓ Fonction respiratoire altérée avec capacité vitale < 70% ou volume expiré forcé < 70% ✓ Anomalies biologiques significatives du foie; ASAT or ALAT > 2 x plage normale, bilirubine > 1,5 x plage normale ✓ Donneur HLA compatible disponible ✓ Tutelle or curatelle ✓ Refus ou incapacité à se conformer avec le protocole ✓ Femmes enceintes ou allaitantes ✓ Contre-indications au treosulfan <ul style="list-style-type: none"> ○ Hypersensibilité à la substance active ○ Maladie infectieuse active non-contrôlée ○ Anémie de Fanconi et autres troubles de la réparation des cassures d'ADN ○ Administration de vaccine vivant ✓ Contre-indications ou toutes circonstances qui empêchent l'utilisation des médicaments impliqués dans le protocole (en particulier Thiotepa et Fludarabine)
Médicament expérimental	<p>Le tréosulfan, le médicament expérimental, sera utilisé dans le régime de conditionnement pour la transplantation haplo-identique.</p> <p>Le tréosulfan, qui a reçu l'approbation à l'échelle de l'UE pour le traitement de conditionnement réduisant la toxicité avant la transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques le 25 juin 2019, n'est pas encore homologué pour cette indication en France (demande d'autorisation de mise en marché soumise) et sera fourni par MEDAC.</p> <p>Treosulfan, dans le régime de conditionnement sera administré comme suit : 10 gr/m² par jour à -4, -3 et -2 (voie IV)</p> <p>Il sera utilisé en combinaison avec l'association standard : Thiotepa 5mg/kg par jour -6 Fludarabine 30 mg/m² par jour du jour -5 au jour -1</p>

Traitement comparateur	NA
Interventions ajoutées par l'étude	<p>La transplantation haplo-identique se fera selon une stratégie de routine, sauf que le tréosulfan qui sera utilisé dans le régime de conditionnement.</p> <p>Échantillon de plasma supplémentaire : 8 échantillons de sang supplémentaires de 5 ml et 3 échantillons de sang supplémentaires de 7 ml</p>
Risques ajoutés par l'étude	Risque D
Scope of the trial	Notre but est de montrer que l'HSCT haplo-identique utilisant le thiotepa, la fludariabine en combinaison avec le treosulfan donne des résultats acceptables qui pourraient être meilleurs qu'une greffe d'un donneur HLA dont 9/10 ne correspondait pas et proches d'un donneur compatible non-apparenté chez les patients atteints de myélofibrose.
Nombre de sujets inclus	28
Nombres de sites	18
Durée de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> - Période d'inclusion: 24 mois - Période de participation (traitement + suivi): 12 mois - Durée totale: 36 mois
Nombre d'inclusion prévue par mois par centre	0 à 1 par mois et par centre
Analyse statistique	<p>L'analyse sera fondée sur l'intention de traiter, c'est-à-dire sur tous les patients, qu'ils aient reçu ou non le traitement à l'étude. Une analyse de sensibilité sera effectuée chez les patients qui recevront effectivement la greffe. Seuls les retraits de consentement des patients dont le rapport de non-utilisation de leurs données, s'il y a lieu, est positif seront exclus.</p> <p>Des statistiques sommaires de base, à savoir les pourcentages ou la médiane[écart interquartile, IQR], seront effectuées.</p> <p>Le critère d'effet censuré droit sera estimé à l'aide de méthodes non paramétriques. Les courbes de Kaplan Meier et les courbes d'incidence cumulative seront considérées en cas de censure non informative-informative ou informative basée sur le test du logarithme ou le test de Gray, respectivement. L'ajustement des facteurs de confusion potentiels sera effectué à l'aide des modèles de risques proportionnels de Cox. Les hypothèses du modèle seront vérifiées à l'aide d'un test de risques proportionnels et d'un lissage spline des résidus pour l'hypothèse de linéarité logarithmique.</p> <p>Des analyses statistiques seront effectuées sur les progiciels SAS (SAS Inc, Cary, NC) et R (https://www.R-project.org/).</p>
Sources de financement de l'essai	Financement industriel
L'essai a un comité de surveillance indépendant	Yes