

RESUME DE L'ETUDE

Résumé de l'étude

TITRE	Microtransplantation chez le sujet âgé (MTSA)
PROMOTEUR	ICLN
INVESTIGATEUR COORDINATEUR	Dr Jérôme Cornillon Département d'hématologie Institut de Cancérologie Lucien Neuwirth 108 bis, avenue Albert Raimond - BP 60008 42270 Saint-Priest en Jarez cedex Tel: + 33 (0) 4 77 91 74 26 Jerome.cornillon@icloire.fr
CENTRES	Institut de Cancérologie Lucien Neuwirth CHU de Clermont-Ferrand CHU de Grenoble La Pitié-Salpêtrière Hospices Civils de Lyon CHU de Nancy
VERSION DU PROTOCOLE	Version 2.1 du 06/03/2020
JUSTIFICATION / CONTEXTE	<p>La leucémie aiguë myéloïde (LAM) est une hémopathie maligne touchant principalement les sujets âgés, avec un âge médian au diagnostic autour de 65 ans. A partir de 60 ans, la combinaison de facteurs liés au patient et à la leucémie elle-même en font une maladie de très mauvais pronostic, avec une survie globale médiane inférieure à 1 an et seulement 10 à 15% de survie à long terme. En effet, les patients âgés sont plus sensibles aux effets toxiques des chimiothérapies, ont plus de comorbidités et/ou un état général altéré. Ils sont plus souvent atteints de LAM à cytogénétique défavorable, et/ou secondaires à une myélodysplasie, une néoplasie myéloproliférative ou après un traitement par chimiothérapie ou radiothérapie pour un autre cancer. Les LAM secondaires chez le sujet âgé représentent 24 à 56% des cas alors que chez les sujets de moins de 60 ans, elles représentent moins de 10% des cas. Ces formes secondaires sont de plus mauvais pronostic que les formes <i>de novo</i>.</p> <p>Les traitements actuellement disponibles sont la chimiothérapie intensive, comprenant l'association d'une anthracycline et de l'aracytine, l'azacitidine ou l'aracytine sous cutanée à faible dose. Pour les sujets les plus âgés à l'état général précaire, une prise en charge palliative exclusive est souvent proposée. Cependant, même pour les patients en rémission complète après une chimiothérapie d'induction, l'immense majorité des patients rechutent et décèdent à court</p>

	<p>terme. Il est donc nécessaire de consolider la rémission obtenue afin d’espérer la guérison. L’allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est le seul traitement curatif de bon nombre de ces hémopathies. Chez le sujet jeune et éligible, elle représente le traitement de consolidation de choix des LAM de pronostic intermédiaire et défavorable. Elle permet d’obtenir des taux de guérison de 40-45% chez les patients jeunes à haut risque. Néanmoins, au sein de la population de sujets âgés qui représente plus de 50% des cas de LAM, le nombre de patients éligibles est faible car elle requiert un état général conservé et une rémission complète de la maladie.</p> <p>La microtransplantation (MT) est une technique récente combinant la chimiothérapie conventionnelle à une allogreffe de CSH, HLA non-identique, sans utiliser ni de chimiothérapie de conditionnement ni de drogues immunosuppressives. L’objectif est d’obtenir une reconstitution hématopoïétique plus rapide et un effet <i>graft-versus-leukemia</i> (GVL) en absence de prise de greffe et avec un risque de <i>graft-versus-host disease</i> (GVHD) quasiment nul. Les données actuelles publiées concernant la MT sont très prometteuses quant à l’amélioration du taux de rémission complète, de la survie sans progression et de la survie globale. En parallèle, elle permet de diminuer la durée d’aplasie et les risques associés (infections et hémorragies) sans plus d’effets secondaires et notamment une absence totale de GVHD. La MT représente donc une option thérapeutique de choix dont les bénéfices dans différentes populations des sujets atteints de LAM ont d’ores et déjà été démontrés, motivant de ce fait la nécessité d’entreprendre ces nouvelles études sur des cohortes sélectionnées.</p>
OBJECTIF PRINCIPAL	L’objectif principal de cette étude est d’évaluer l’efficacité de la microtransplantation mesurée par le taux de survie globale à 24 mois chez des patients âgés de plus de 60 ans et atteints de leucémie myéloïde aiguë de pronostic intermédiaire ou défavorable non éligible à une procédure d’allogreffe de CSH « classique » avec conditionnement.
OBJECTIFS SECONDAIRES	<p>Les objectifs secondaires de cette étude sont les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>En termes d’efficacité de la microtransplantation,</i> - Evaluer le microchimérisme à J30, J60 et J100 post-greffe de chaque cycle - Evaluer la médiane de survie globale (OS) à 24 mois - Evaluer la médiane de survie sans progression (PFS) à 24 mois - Evaluer la mortalité sans rechute (NRM) à J100 post-greffe et à 24 mois

	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluer le taux de rechute à J100 post-greffe - Evaluer le taux de rémission complète à J100 post-greffe et à 24 mois - Evaluer la reconstitution hématologique (plaquettes, neutrophiles, % de blastes leucémiques) après chaque cycle <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>En termes de tolérance de la microtransplantation,</i> - Evaluer l'incidence de GVHD aiguë grade II-IV ou chronique - Evaluer la GVHD/Relapse-free Survival (GRFS) à 12 mois - Evaluer l'incidence des événements indésirables (EI) de grade 3 à 5 (NCI-CTC AE version 4.03) et les événements indésirables graves (EIG) post-microtransplantation - Evaluer la qualité de vie (FACT-BMT V4)
OBJECTIFS EXPLORATOIRES	Constituer une collection biologique pour le suivi de la maladie résiduelle et pour l'évaluation de l'effet GVL
SCHEMA DE L'ETUDE	Etude interventionnelle de recherche mentionnée au 1° de l'article L1121-1 du code de la santé publique (recherche qui comporte une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle) : essai multicentrique, en ouvert, non randomisé, de phase II
CRITERES D'INCLUSION DES SUJETS	<p>Les patients doivent satisfaire aux critères suivants pour pouvoir être inclus dans l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patient affilié à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime, - Formulaire de consentement éclairé signé, - Patient hématologique dont l'âge est \geq à 60 ans et à inférieur à 75 ans atteint d'une leucémie aiguë myéloïde <i>de novo</i> ou secondaire avec une cytogénétique intermédiaire ou défavorable, ou d'un syndrome myélodysplasique de type anémie réfractaire avec excès de blastes, - Patient présentant une réponse complète (<5% de blastes au myélogramme, absence de blastes circulants et ne présentant pas de corps d'Auer, absence d'envahissement extra-médullaire, nombre de neutrophiles \geq1G/L, nombre de plaquettes \geq100 G/L) ou une réponse complète avec reconstitution hématologique incomplète (<5% de blastes au myélogramme, absence de blastes circulants et ne présentant pas de corps d'Auer, absence d'envahissement extra-médullaire, neutropénie résiduelle avec un nombre de neutrophiles <1G/L ou une thrombopénie avec un nombre de plaquettes <100G/L),

	<p>à l'issue du traitement d'induction,</p> <ul style="list-style-type: none"> - Contre-indication au conditionnement de l'allogreffe de CSH, - Si patient avec un âge < 70 ans, score de Sorror ≥3.
<p>CRITERES DE NON-INCLUSION DES SUJETS</p>	<p>Les patients qui satisfont à l'un des critères suivants seront exclus de l'entrée dans l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patient qui présente une leucémie aiguë myéloïde à profil favorable <ul style="list-style-type: none"> o promyélocytaire t(15 ;17) o LAM CBF t(8 ;21) ou inv(16) o Caryotype normal avec un profil moléculaire favorable : NPM1+ et FLT3- ; NPM1+, FLT3- et CEBPα double muté ou une leucémie myéloïde chronique en phase blastique, - Contre-indications à une allogreffe, en pré-induction et/ou post-induction : <ul style="list-style-type: none"> o allogreffe antérieure o autre maladie cancéreuse évolutive o affection psychiatrique évolutive sévère o sérologie positive pour le virus de l'immunodéficience humaine ou hépatite C évolutive nécessitant un traitement o contre-indications habituelles de la greffe allogénique, en particulier : <ul style="list-style-type: none"> ▪ cardiaque : fraction d'éjection systolique <45% par échographie trans-thoracique ▪ respiratoire sévère avec un VEMS ≤ 40% ▪ rénale avec une clairance de la créatinine <50mL/min ▪ hépatique : transaminases et/ou bilirubine >4x ULN - Incapacité légale ou capacité légale limitée. Conditions médicales ou psychologiques ne permettant pas au sujet de comprendre l'étude et signer le consentement (art. L.1121-6, L.1121-7, L.1211-8, L.1211-9), - Refus de signer le consentement.
<p>STRATEGIES / PROCEDURES</p>	<p>L'inclusion dans l'étude sera effectuée par l'investigateur à l'issue de la période d'induction après vérification des critères d'inclusion et d'exclusion, sous réserve que le patient soit en rémission complète et non éligible à une allogreffe conventionnelle avec conditionnement.</p> <p><u>Evaluation de la réponse au traitement d'induction :</u> La rémission est définie par une rémission cytologique selon les</p>

	<p>critères de l'ECIL et les recommandations du comité d'expert ELN 2017. Une analyse en cytométrie en flux et un suivi de la MRD par Biologie Moléculaire seront ajoutés selon les suivis standards des LAM.</p> <p>Dès l'obtention de la rémission, le programme de consolidation par microtransplantation sera à débiter dans les 15 jours à 3 semaines maximum.</p> <p><u>Sélection du donneur :</u></p> <p>Le donneur sélectionné doit être un donneur intra-familial (membre de la famille : fratrie, demi-frère/sœur, descendance, cousin) qui est au moins identique sur un haplotype HLA (HLA-A, B, C, DR et DQ) (5/10 ou 4/10). Le choix entre plusieurs donneurs potentiels sera réalisé selon les habitudes, les recommandations de la SFGM-TC²² et les disponibilités. En premier lieu, le choix sera porté sur des donneurs dont le receveur ne présente pas d'anticorps anti-HLA dirigés sur les haplotypes du donneur. En cas de donneurs féminins, on s'orientera de façon privilégiée sur des donneurs n'ayant pas eu de grossesse si possible. L'éligibilité du donneur avec évaluation médicale et biologique reposera sur les critères d'évaluation suivants, selon les recommandations de l'Agence de Biomédecine et JACIE. Les cellules souches de sang périphérique seront prélevées après stimulation par G-SCF (5 jours, injection sous-cutanée, 10µg/kg/jour), la veille du 1^{er} cycle de microtransplantation (équivalent de 2 greffons).</p> <p><u>Microtransplantation</u> (dans le mois qui suit l'induction et la reconstitution hématologique) :</p> <p>2 cycles avec un intervalle de 3 mois</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cytarabine (Ara-C) 1.50g/m²/12h IV, à J1, J3 et J5. La dose sera diminuée à 1g/m² pour les patients de plus de 70 ans. - Infusion des cellules CD34⁺ (3.10⁶/kg), 24h à 36h après la dernière dose d'Ara-C <p>Après la greffe, le patient sera suivi selon la pratique courante de la prise en charge de la leucémie aiguë myéloïde tous les 3 mois jusqu'à progression ou en l'absence de progression, jusqu'à la fin de l'étude.</p> <p>Le critère de jugement principal, évaluant la survie globale, sera analysé deux ans après la microtransplantation.</p>
TAILLE DE L'ÉCHANTILLON	Il s'agit d'évaluer l'efficacité de la microtransplantation sur

PROCEDURES STATISTIQUES

l'amélioration du taux de survie globale des patients atteints d'une LAM et non éligibles à une allogreffe conventionnelle de CSH avec conditionnement. Le nombre de sujets est calculé en utilisant un plan de Fleming à une étape et en considérant les hypothèses suivantes :

- Critère de jugement principal : taux de survie globale à 24 mois
- Pourcentage d'inefficacité maximal p_0 fixé à 10.3% (taux de survie globale à 24 mois)¹⁹
- Pourcentage d'efficacité maximal p_1 fixé à 35.0% (taux de survie globale à 24 mois)
- Risque alpha : 5%
- Risque bêta : 10%.

Le nombre total de patients à inclure est de 21. L'intervention sera considérée comme efficace si 5 patients en réussite ou plus sont observés.

Compte tenu des différences ethniques des populations (*i.e.* population recensée dans Guo *et al.*, 2011 et notre population), il a été décidé d'opter pour une hypothèse plus conservatrice et de choisir un pourcentage d'efficacité minimal moins favorable que dans la publication source (*i.e.* 35% *versus* 39.3%). Le nombre de sujets à inclure sera de 21 patients.

Toutes les variables recueillies seront décrites de la façon suivante :

- Les variables quantitatives seront résumées par leur moyenne et écart-type, médiane, quartile 1 et quartile 3 ainsi que leur minimum et maximum.
- Les variables qualitatives seront décrites par l'effectif de chaque modalité ainsi que leur pourcentage.

Pour toutes les variables, le nombre de données manquantes sera reporté.

1. Le microchimérisme sera analysé pour chaque mesure de façon descriptive entre J30 et J100. La mesure quantitative du microchimérisme pourra être binarisée : « négatif » (0% de microchimérisme) *versus* « positif » (>0% de microchimérisme). Les facteurs explicatifs de la présence d'un microchimérisme à J100 pourront être recherchés à visée exploratoire en utilisant un modèle de régression logistique uni puis multivarié.
2. La Survie Globale sera analysée avec la méthode de Kaplan-Meier. Le délai de Survie Globale sera défini comme le temps entre la date d'inclusion et la date de dernière nouvelle. L'éventuelle liaison de chaque variable explicative

	<p>recueillie et jugée pertinente sera étudiée avec un test du Log-Rank. Pour chaque variable testée, un Hazard-ratio avec son intervalle de confiance à 95% sera reporté en utilisant un modèle de Cox. Des courbes de survies pourront être réalisées sur les variables jugées pertinentes.</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. L'analyse de la Survie Sans Progression se fera de manière identique à l'analyse de la Survie Globale. L'événement considéré sera la progression ou le décès. L'analyse du critère composite « GVHD-free and Relapse-free survival » se fera de manière identique à l'analyse de la Survie Globale en prenant considération les événements suivants : la GVHD aiguë de grade III-IV, la GVHD chronique nécessitant un traitement systémique, la rechute ou le décès. 4. Les incidences cumulatives de mortalité non liée à la maladie (NRM), de GVHD aiguë de grade ≥ 2 et de GVHD chronique seront calculées à différents temps par la méthode de Prentice (Kalbeish et Prentice, 1980) en prenant en compte la présence de risques compétitifs. 5. Le taux de patients en réponse et ayant achevé une reconstitution hématologique sera estimée avec un intervalle de confiance de 95% en utilisant une méthode non paramétrique pour le calcul des proportions. 6. Chaque toxicité sera décrite selon le NCI-CTC AE version 4.03 ainsi que par leur grade maximal. 7. La qualité de vie liée à la santé sera mesurée de manière prospective à l'aide du questionnaire FACT-BMT, qui est un questionnaire spécifique aux patients bénéficiant d'une greffe et validé en Français. Les patients complèteront cet auto-questionnaire avant la greffe, à 3 mois (M3), 6 mois (M6), 12 mois (M12) et 24 mois (M24) après la greffe. Les patients en progression de seront également inclus dans cette étude. L'étude de la qualité de vie sera effectuée avec des méthodes de régression sur données répétées (modèles mixtes). <p>Toutes les analyses seront effectuées avec un risque alpha fixé à 5% sur le logiciel R (et les packages nécessaires).</p>
DUREE DE LA RECHERCHE	<p>Durée de la période d'inclusion : 3 ans Durée de la participation pour chaque patient : 2 ans Durée totale de l'étude : 5 ans</p>
RETOMBÉES ATTENDUES	<p>La microtransplantation est une avancée thérapeutique majeure ayant démontré une efficacité significative sur la survie des patients atteints de leucémie aiguë myéloïde ainsi qu'une</p>

	<p>réduction manifeste des effets indésirables liés à la greffe allogénique Il apparaît donc indispensable de consolider ces résultats à l'aide de nouvelles cohortes pour <i>in fine</i> implémenter la microtransplantation comme une modalité thérapeutique de choix chez tous les patients atteints de leucémie aiguë myéloïde non éligibles au conditionnement de la greffe allogénique et <i>a fortiori</i> chez les patients âgés au pronostic très défavorable.</p>
--	---