

Compte-rendu de la réunion du Conseil Scientifique
de la SFGM-TC du 8 mars 2006
Agence de Biomédecine.

Présents : D. Blaise ; C. Boccaccio ; M. Bois ; P. Bourin ; J.H. Bourrhis ; A. Buzyn ; Z. Chir ; C. Cordonnier ; J.H. Dalle ; E. Deconinck ; Rayna Derin ; L. Douay ; H. Espérou ; L. Fouillard ; F. Garban ; M.Kuentz ; M. Michallet ; M. Robin ; L. Sensébé ; G. Socié ; L. Sutton ; J.P. Vernant ; S. Vigouroux

Etudes rétrospectives (M. Michallet)

Afin d'améliorer l'avancement des études en cours et d'éviter un engorgement au niveau du data-management de la SFGM-TC, il apparaît indispensable que toute nouvelle étude soit soumise au CS de la société pour validation et priorisation. La soumission doit se faire par l'envoi d'un synopsis de l'étude indiquant clairement l'objectif principal et les objectifs secondaires ainsi que la population ciblée et les analyses prévues. Le responsable de l'étude doit être clairement identifié, de même que le biostatisticien.

Un synopsis type va être réalisé et sera accessible sur le site Internet de la SFGM-TC.

Après acceptation par le CS et priorisation (**merci de respecter son « tour »**), les data seront extraits par Zina Chir qui réalisera également les statistiques descriptives mais pas les analyses biostatistiques.

Des demandes complémentaires pourront être faites en cours d'études à une ou deux reprises maximum et ce afin de permettre aux études suivantes d'être réalisées en temps et en heure.

Actuellement, 24 études rétrospectives sont en cours. Un tableau va être envoyé à chacun des responsables avec un certain nombre d'items à compléter avant de le retourner à M. Michallet.

Les dix premières études semblent être terminées en terme de demandes complémentaires (cf. tableau ci-joint).

Il sera demandé des précisions quant à l'étude des allogreffes non apparentées conduite par C. Raffoux et M.L. Appert.

Les dernières demandes en date sont les suivantes :

- Utilisation du SCF chez l'enfant (JP Vannier)
- Lymphome T et allogreffe (N Milpied)
- Allogreffe après conditionnement à intensité réduite – Protocole SFGM 36 (JM Boiron)

ETUDES PROSPECTIVES EN COURS OU PROCHAINEMENT ACTIVÉES :

« A randomized double blinded placebo controlled trial comparing CSA + steroids with or without Myfortic® as primary treatment for extensive chronic GVHD » G. Socié

Il s'agit d'une étude multicentrique EBMT dont le promoteur est l'EBMT qui est soutenue par Novartis qui fournira le Myfortic®, le placebo et la logistique administrative ainsi qu'un soutien financier (remboursement de chaque CRF : 700 euros par patient).

Les centres français pressentis pour participer vont être contactés directement.
200 patients par bras sont prévus avec une évaluation à 6 semaines (permettant de sortir les patients en progression) puis à 3, 6, 9 et 12 mois.

L'objectif primaire est d'augmenter le nombre de patients répondeurs au traitement de la cGVHD.

Les objectifs secondaires sont les suivants :

- Le Myfortic® permet-il de diminuer la corticothérapie et ses effets délétères ?
- La mortalité
- L'arrêt de tout traitement immunosuppresseur.

L'évaluation de la GVH sera effectuée en utilisant la nouvelle classification du NIH (BBMT, 2005 ; 11 :945-955, G Socié peut envoyer le fichier pdf de l'article à ceux qui ne parviennent pas à l'obtenir).

Critères d'inclusion : 18-60 ans ; conditionnement myélo-ablatif ou non ; minimum à J80 post-greffe ; prophylaxie limitée à CSA-MTX ou CSA-MMF. Le SAL est autorisé mais pas la T-déplétion. Pas plus de 3 jours de traitement préalable de la cGVHD avant l'inclusion et la randomisation.

Un amendement est suggéré pour inclure les patients recevant CSA seule.

Critères d'exclusion : <18 ans et > 60 ans ; GVH aiguë tardive ; seconde allogreffe ; GVHD chronique limitée ; tacrolimus dans la prévention ; infection non contrôlée.

Protocole myélome (M Michallet)

Concerne le protocole IFM 2005-03 dans lequel les patients en réponse supérieure à 50% et inférieure à 90% après une autogreffe sont éligibles à l'allogreffe avec administration de bortézomib à 3 mois post-greffe pour les patients qui ne sont pas en RC.

L'objectif principal est d'améliorer de 15% les résultats de survie sans récurrence à 3 ans des patients de mauvais pronostic.

Il est prévu d'inclure 105 patients sur 3 ans. Une étude intermédiaire sera réalisée après 31 patients, la TRM attendue est de 30%.

Promotion et CCPPRB sont acquis, le rendu de l'avis de l'AFSSAPS est en cours. Le financement est multiple : Genzyme, Chugai, Orthobiotech. Le bortézomib et le busulfan IV sont fournis gratuitement. Le budget permet de rémunérer un ARC coordonnateur et de rétribuer les CRF à hauteur de 400 euros par patient à J90.

Allogreffe à conditionnement atténué du sujet âgé (D Blaise)

Conditionnement associant fludarabine (per os donnée par Schering...), busilvex (donnée par Pierre Fabre) et SAL chez le sujet de plus de 55 ans greffé en situation apparentée.

L'objectif principal est la détermination de la mortalité non liée à la maladie.

Nombreux objectifs secondaires dont la qualité de vie et une étude économique.

Subventions par Genzyme, Amgen (intéressé par la mobilisation chez le sujet âgé), et Pierre Fabre (fourniture du Busilvex®).

L'activation du protocole est fonction du délai de réponse de l'AFSSAPS.

Le PHRC refusé l'an dernier va être redéposé.

Il est prévu d'inclure 80 patients. Actuellement 9 centres font partie de l'étude.

L'Agence de Biomédecine suivra les donneurs.

JP Vernant estime qu'il n'est pas logique de recourir à la fludarabine per os au seul motif qu'elle est fournie gratuitement par Schering.

Palifermine (D Blaise)

Phase pilote discutée avec Amgen France et acceptée par Amgen US. Molécule et budget fournis par Amgen France.

Palifermine administrée durant 3 jours pendant le conditionnement et à J0 d'allogreffe de CSP à conditionnement myéloablatif suivi de 4 injections de MTX en prévention de la GVHD.

Objectif principal : incidence des mucites sévères.

40 patients sont prévus dans une étude pilote qui devrait être suivie d'une étude randomisée si les résultats sont positifs.

Minimax (C Cordonnier)

Cinq patients inclus à ce jour (Groupe Alpha).

Cette étude s'adresse aux patients de 35 à 55 ans avec LAM en RC1 et RC2.

Protocoles ITAC (D Blaise)

1. **Fluda-TBI vs Fluda-Bu** : > 100 patients inclus, les inclusions se poursuivent
2. **Néo du sein** : 10 patients
3. **Néo de l'ovaire** : 10 patients. Ces deux protocoles sont moins avancés que prévus ; les patients sont essentiellement de Marseille et Clermont-Ferrand.
4. **LAM** : induction, conso « light », conso « high » puis autogreffe. Les 35 patients de 55 à 60 ans inclus montrent de bons résultats. L'étude est élargie aux 40-60 ans.
5. **LLC 18-65 ans** : Binet B et C ; donneur apparenté ; patients en échec des analogues de bases puriques et/ou d'autogreffe. Conditionnement par Fludarabine et TBI 2Gy puis rituximab à J-5, J+1 et J+8. Seuls 12 patients inclus à ce jour (7 patients analysés, 6CR, 1PR). Restent 18 inclusions à effectuer.

Cellules souches mésenchymateuses et aGVHD (L Sensébé et L Fouillard).

Remarque suspensive de l'AFSSAPS à propos du risque de transformation maligne des CSM en culture mis en évidence par un papier d'une équipe espagnole publiée dans Cancer Research, ainsi que la survenue d'anomalies caryotypiques et d'une surexpression de hTERT. Luc Sensébé indique qu'il s'agit de cultures de 4 à 5 mois, ce qui ne correspond pas au protocole proposé ici.

Des études supplémentaires sont en cours et la réponse devrait être envoyée à l'AFSSAPS avec les résultats d'ici fin mai ou mi juin pour une nouvelle décision attendue courant août.

Un accord de principe a été donné par le CCPPRB de Saint Antoine.

JF Eliaou se charge de faire le lien avec l'étude similaire du groupe Sud de façon à homogénéiser les études biologiques. Une réunion générale de mise en place doit avoir lieu en fin de printemps.

L'attention de chacun est attirée par la difficulté que pourrait rencontrer un laboratoire donné pour fabriquer des CSM en grande quantité et sur la nécessité qu'il y aura de parfois travailler avec un laboratoire plus éloigné afin de répartir équitablement la charge de travail de production sur tous les laboratoires participants. L Sensébé rappelle que les CSM expansées sont stables dans le milieu de lavage avec un taux de viabilité > 80% à H6 et > 60% à H24.

Minicord (A Buzyn, B Rio)

PHRC déposé pour un protocole de conditionnement atténué suivi de 1 ou 2 CB.

Autre :

Novartis serait intéressé par une étude sur l'utilisation d'Exjade dans l'hémossidrose postallogreffe. Un questionnaire va être envoyé.

CONGRÈS DE LA SFGM-TC – BESANÇON 2006. (E DECONINCK)

Une proposition de programme circule actuellement. L Douay insiste sur la nécessité d'une session commune avec la SFBCT.

CONGRÈS EBMT – LYON 2007. (M MICHALLET)

Il s'agit d'un gros travail nécessitant une répartition des tâches dès à présent.

Le « first announcement » a été distribué à Hambourg et le sera également aux membres de la SFH, de la SFBCT, des CAC et de l'INSERM. Les autres propositions sont les bienvenues.

Le comité national scientifique est composé de membres du CA de la SFGM-TC et de JP Vernant, M Attal, JP Jouet, E Gluckman, J Reiffers et des responsables des différentes Working Parties.

M Michallet souligne qu'il faut inciter les ARC et les IDE à participer.

Il devrait y avoir :

- 8 sessions éducationnelles dont il faut définir le thème et le chairman qui devra trouver deux orateurs.
- 8 workshops, avec également un chairman et deux orateurs
- éventuels « lunch debates », controverses et tables rondes
- 3 sessions conjointes : EBMT/IBMTR ; médecins/IDE ; EBMT/WMDA
- 3 sessions plénières
- EBMT lecture

LES GROUPES DE TRAVAIL DE LA SFGM-TC

Groupe alloréactivité (A Buzyn)

Le CR de la réunion du 25 janvier a été envoyée mi février. La prochaine réunion aura lieu le 12 mai après le GTA (voir ci-après).

Un CR sur la réunion de stratégie sur le choix du donneur a été fait par F Garban mais il est difficile de résumer ce qui s'est dit lors de cette réunion. Il a été demandé à C Raffoux d'équilibrer le nombre de cliniciens et de biologistes intervenant dans son groupe de travail.

Bien que certains pensent qu'il est très difficile d'envisager une homogénéisation des pratiques, il semble important à d'autres de travailler à définir un plus petit dénominateur commun, sans que cela empêche certains centres de faire des recherches investigationnelles.

JP Vernant trouve que c'est aux groupes de pathologie de définir ces choix de donneur et L Sutton estime que c'est à la SFH de publier des référentiels. C Cordonnier propose de s'appuyer sur le texte récemment publié par l'EBMT et de diviser la réflexion entre choix (greffons) et indications (maladies).

Groupe greffon (L Sensébé)

3 réunions sont à venir :

- CSM et auto-immunité : 31 mars
- CSM et orthopédie : 28 avril
- CSM et cardiologie (pas de date arrêtée)

GTA (A Buzyn)

La réunion se tiendra le 11 mai après-midi et 12 mai au matin et sera suivie de la réunion du groupe alloréactivité. Le thème central est la GVHD chronique.
Le programme a été envoyé récemment.

Prochaine réunion du Conseil Scientifique : 20 septembre 2006