

Titre de la recherche	Essai de phase II évaluant la faisabilité de réaliser une allogreffe à partir d'un donneur non apparenté HLA 10/10 en première intention chez des enfants atteints d'aplasie médullaire idiopathique
Acronyme	UPFRONT-MUD
Investigateur Coordonateur	Pr Jean-Hugues DALLE
Co-coordonateur	Pr Régis Peffault de Latour
Promoteur	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
Justification Scientifique	<p>Les patients pédiatriques atteints d'aplasie médullaire (AM) idiopathique répondent mieux que les adultes au traitement immunosuppresseur (IS) mais les risques à long terme de rechute, de dépendance à la ciclosporine et d'évolution clonale sont élevés (Young NS, NEJM, 2018). Les investigateurs anglais ont rapporté une survie sans échec estimée à 5 ans après traitement par IS de 13,3%. En revanche, chez 44 enfants successifs qui ont reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) de donneurs non apparentés (MUD) parfaitement compatibles, une excellente survie sans échec à 5 ans de 95% a été rapportée. Quarante de ces enfants avaient déjà échoué à un traitement par IST. En raison de ces excellents résultats, la greffe de CSH avec des donneurs non apparentés (MUD) compatibles est devenue une option de première intention intéressante. De 2005 à 2014, une cohorte britannique de 29 enfants atteints d'AM idiopathique a ainsi reçu en première intention une allogreffe de CSH (sans traitement IS préalable). Les résultats étaient excellents, avec de faibles taux de maladie du greffon contre l'hôte et un seul décès (pneumonie idiopathique). Cette cohorte a ensuite été comparée à des témoins appariés historiques, greffés ou non. Les résultats de la cohorte de greffe de CSH avec des donneurs non apparentés (MUD) compatibles étaient similaires à ceux de la greffe de CSH avec des donneurs apparentés compatibles et supérieurs à ceux d'un traitement par IS ou d'une greffe de CSH avec des donneurs non apparentés après échec d'un traitement par IS (Dufour, BJH, 2015).</p> <p>Depuis lors, de nombreuses équipes proposent une allogreffe de CSH de donneurs non apparentés (MUD) en première intention à des patients pédiatriques dans le monde entier. Cependant, ces résultats doivent être traités avec une extrême prudence : 1) le design est rétrospectif; 2) l'excellent résultat de la greffe de CSH en première intention avec donneurs non apparentés peut résulter de l'utilisation d'alemtuzumab dans le régime de conditionnement (l'alemtuzumab n'est pas facilement disponible dans le monde entier) et 3) il n'y a pas eu d'évaluation formelle de la qualité de vie. De plus, cette stratégie dépend fortement de l'identification d'un donneur non apparié compatible (les patients caucasiens ont la plus forte probabilité d'avoir un MUD) et de la disponibilité du donneur. Nous ne savons donc pas combien de patients n'ont finalement pas reçu la greffe de CSH en raison du risque d'infections et/ou complications causées par des retards ou annulations inattendus du donneur. Des essais prospectifs sont donc nécessaires de toute urgence pour confirmer la faisabilité d'une telle procédure, en termes de délai (délai pour proposer la greffe de CSH à partir d'un donneur MUD) et de schéma de conditionnement (on ne connaît rien de l'utilisation d'autres schémas, non à base d'alemtuzumab et pourtant plus utilisés, dans ce contexte).</p>

<p>Objectif principal et critère principal</p>	<p>Objectif principal : Réaliser la greffe de CSH en première intention chez un enfant atteint d'aplasie médullaire idiopathique dans un délai de 2 mois après l'identification d'un donneur non apparenté parfaitement compatible.</p> <p>Critère principal : greffe de CSH en première intention effectivement réalisée dans un délai de 2 mois après l'identification d'un donneur non apparenté parfaitement compatible.</p>
<p>Objectifs secondaires et critères secondaires</p>	<p>Objectifs secondaires</p> <ul style="list-style-type: none"> - En terme d'évolution clinique et biologique : <ul style="list-style-type: none"> Non prise de greffe, maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) aiguë et chronique, survie sans progression, rechute, mortalité sans rechute, survie globale - Qualité de vie des patients - Chimérisme - Reconstitution immunitaire <p>Critères secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Incidence de la non prise de greffe - Prise de greffe : à J100 au moins 3 jours consécutifs avec les neutrophiles > 0.5 G/L et les plaquettes > 20 G/L (1^{er} jour des 7 jours consécutifs avec plaquettes > 20 G/L. - Nombre absolu de neutrophiles et plaquettes à M1, M2, M3, M6 et M12 et le jour de la dernière transfusion de plaquettes et de globules rouges. <ul style="list-style-type: none"> - Incidence de la GvH aiguë à M3 (date et grade maximum), première ligne de traitement, réponse aux stéroïdes, nombre de ligne de traitement en cas de GvHD réfractaires aux steroids - Incidence de la GvH chronique (date et grade) à M24 - Incidence de la rechute à M12 et M24 - Survie sans progression à M12 et M24 - Incidence des réactivations CMV et EBV à M12 - Infections sévères (CTAE grade 3-4) à M3, M6, M12, M24 - Mortalité sans rechute à M24 - Survie globale à M24 - Questionnaire Qualité de vie (PedQL) à l'inclusion, post-greffe, M3, M6, M12, M24 - Chimérisme at M1, M3, M6, M12, - Reconstitution immunitaire en analysant les cellules T, B, NK, le taux de cellules T régulatrices dans le sang périphérique à M3, M6, M12 and M24 post-greffe - Estimation de la surcharge en fer à M3, M6, M12, M24
<p>Type de l'étude</p>	<p>Etude de phase II, prospective, nationale, multicentrique.</p>
<p>Population étudiée</p>	<p>Patients âgés de moins de 18 ans avec une aplasie médullaire idiopathique et avec une indication de traitement (aplasie médullaire sévère ou modérée nécessitant des transfusions).</p>
<p>Critères d'inclusion</p>	<p>Patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Agés de moins de 18 ans - Patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans présentant une aplasie médullaire idiopathique et une indication de traitement

	<p>(anémie aplastique sévère ou anémie aplastique modérée nécessitant des transfusions)</p> <p>Avec une bonne probabilité d'avoir un donneur non apparenté HLA 10/10 (au moins 3 MUD complets i.e.10/10 4-digits HLA identifiés et largement typés sur les fichiers internationaux BMDW ou en utilisant le logiciel Easy Match) avec un score supérieur à 90 % pour être inclus.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Avec les critères usuels pour la greffe : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Score de Landsky >70% pour les enfants de moins de 16 ans et un score de Karnofsky >70 % pour les enfants de 16 ans et plus ▪ Absence d'infection sévère non contrôlée ▪ ASAT et ALAT ≤ 5N*, bilirubine totale ≤ 2N, clearance de la créatinine > 70 % de la valeur normale maximale pour l'âge - Affiliés à un régime de sécurité social (bénéficiaire ou ayant droit) - Prescription de méthodes de contraception pendant toute la durée de la recherche pour les jeunes filles ou jeunes garçons en âge de procréer - Parents ayant lu et compris la note d'information et signé le consentement éclairé (l'accord du patient sera recherché selon son âge) <p><i>*car présentation typique de l'AM post-hépatitique</i></p> <p><i>** Les méthodes contraceptives autorisées sont :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pour les femmes en âge de procréer et en l'absence de stérilisation définitive : contraception hormonale combinée orale, intravaginale ou transdermique, contraception hormonale orale, injectable ou transdermique progestative seule, système intra-utérin de libération hormonale (SIU), - Pour l'homme en l'absence de stérilisation permanente : préservatifs
Critères d'exclusion	<p>Patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Avec un donneur géno-identique - Avec une infection non contrôlée - Avec une sérologie positive pour le VIH ou HTLV-1 ou infection virale active VHB ou VHC définie par une PCR positive et une cytolysé hépatique - Avec des β-HCG positives - Femmes allaitantes - Avec une insuffisance rénale avec une clearance de la créatinine en dessous de 70 % de la valeur normale maximale pour l'âge - Avec une insuffisance cardiaque selon NYHA (II ou plus) - Avec une contre-indication aux traitements utilisés au cours de la recherche - Cystite hémorragique aiguë préexistante - Obstruction des voies urinaires <p>Vaccin contre la fièvre jaune dans les 2 mois avant la transplantation</p> <ul style="list-style-type: none"> - Avec une maladie psychiatrique qui empêcherait la réalisation de la greffe ou la compréhension du protocole (dépendant de l'âge du patient et de son degré de compréhension)
Modalités d'allogreffe	<p>1/Conditionnement :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pour les patients âgés de moins de 14 ans : <ul style="list-style-type: none"> - Fludarabine (30mg/m²/jour iv : J -6 à J -3)

	<ul style="list-style-type: none"> - Cyclophosphamide (30 mg/kg/jour iv: J-6 et J-3) - Thymoglobuline (3.75 mg/Kg/jour : J-6 à J-3). • <i>Pour les patients âgés de 14 ans et plus :</i> <ul style="list-style-type: none"> - Fludarabine (30mg/m²/jour iv : J -6 à J -3) - Cyclophosphamide (30 mg/kg/jour iv: J-6 et J-3) - Thymoglobuline ((3.75 mg/Kg/jour : J-4 à J-3) - Irradiation corporelle : 2 Gray à J-1 <p>Il est possible de réaliser l'irradiation corporelle avant la fludarabine/Cyclophosphamide pour des raisons de planning soit : irradiation corporelle J-5, Fludarabine D-4 à D-1 cyclophosphamide J-4 à J-1 et thymoglobuline J-4 et J-3)</p> <p>TBI day -5, anti-thymocyte globulin D-4 et D-3, Fludarabine D-4 to D-1.</p> <p>TBI D-5, , Fludarabine D-4 to D-1 Cyclophosphamide D-4 to D-1.</p> <p>2/ Source de cellules obtenues à partir d'un donneur non apparenté</p> <p>Moelle osseuse uniquement Dose minimale cible de 4.10⁸ cellules nucléées/kg du poids receveur Cependant, si le greffon est moins riche que la dose cible minimale, il peut être administré à la discrétion du médecin .</p> <p>3/ Prophylaxie de la GvHD</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ciclosporine IV 3 mg/kg/j débuté à J-1 jusqu'à 1 an post greffe - Methotrexate (MTX) IV 10mg/m² à J+1, puis 8 mg/m² à J+3 et J+6. <p>4/ Prévention de la réactivation EBV Rituximab 150mg/m² à J+5 post greffe seulement si la sérologie EBV et la PCR pour EBV du patient et/ou du donneur sont positives. La perfusion de Rituximab sera précédée de l'administration d'un antipyrétique et d'un antihistaminique, par ex. paracétamol et diphenhydramine.</p>
Actes/procédures ajoutés par la recherche	Aucune procédure ou acte/examens spécifiques ajoutés pour la recherche dans l'indication d'une allogreffe dans un contexte d'aplasie médullaire acquise nécessitant un traitement.
Enjeu de la recherche	Les résultats à long terme après un traitement par immunosuppresseur chez les patients pédiatriques atteints d'AM idiopathiques sont médiocres. L'approche par une greffe de CSH permet de guérir définitivement les patients qui peuvent ensuite revenir à une vie normale. Cependant, la greffe de CSH est généralement associée à un risque imprévu de morbidité et de mortalité, en particulier en cas de recours à un donneur non apparenté. L'approche classique standard consiste à entreprendre une recherche de donneurs chez tous les patients pédiatriques et à proposer la greffe de CSH de donneurs non apparentés HLA 10/10 dès que des donneurs sont disponibles si le traitement par immunosuppresseur est inefficace, généralement 3 à 6 mois après ce traitement par IS. L'étude proposée étudiera la faisabilité d'une greffe de CSH MUD en première intention chez les patients pédiatriques atteints d'AM idiopathique, en termes de délai (délai pour proposer

	la greffe de CSH à partir d'un donneur MUD) et de schéma de conditionnement (on ne connaît rien de l'utilisation d'autres schémas, non à base d'alemtuzumab, dans ce contexte). En cas de succès, ce type de greffe sera utilisée en toute sécurité pour soigner les patients pédiatriques atteints d'AM idiopathiques, en évitant les complications à long terme des traitements immunosuppresseurs.
Risques et contraintes ajoutés par la recherche	Le risque majeur est le prolongement de la période d'aplasie en cas de désistement du donneur entraînant un risque d'infections et/ou d'hémorragie. Une analyse intermédiaire est ainsi proposée pour évaluer ce risque.
Nombre de patients	25 patients avec une analyse intermédiaire à 12 patients inclus.
Nombre de centres	15centres en France
Durée de l'étude	Durée d'inclusion : 36 mois Durée de participation (post-greffe): 24 mois Durée totale de l'étude : 60 mois
Nombre de patients attendus /an/centre	0.6 patient/an/centre (0,05 patient/mois/centre)
Analyse statistique	<p>Justification de la taille de l'échantillon</p> <p>Nous utiliserons le plan de Simon Minimax en deux étapes de la phase 2, pour démontrer le succès (objectif primaire) chez 70% des patients (pour considérer le traitement comme une option valable) versus moins de 45% (considéré comme inacceptable).</p> <p>Analyse intermédiaire</p> <p>Une analyse intermédiaire sera effectuée après 12 inclusions : l'essai sera terminé si 5 patients ou moins ne reçoivent pas la greffe de CSH MUD en première intention dans un délai de 2 mois et l'étude se terminera par la conclusion d'inefficacité. Dans le cas contraire, les inclusions se poursuivront jusqu'à un total de 25 patients. Pour conclure à l'efficacité du traitement, au moins 16 succès doivent être identifiés parmi les 25 patients allogreffés.</p>
Source de financement	Ministère de la santé - PHRC-N 2019
Comité indépendant de surveillance de la recherche	Oui