

## RESUME EN FRANCAIS

OPTISAGE APHP230276 / EU CT n°2023-504555-27-00

Titre complet	Étude de phase III comparant la prophylaxie de la GVHD par ATG-thymoglobuline à l'ATLG-grafalon chez des patients âgés atteints de leucémie aiguë myéloïde ou de syndrome myélodysplasique et recevant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec un donneur non apparenté compatible HLA 10/10 suite à un conditionnement d'intensité réduite par fludarabine-tréosulfan
Acronyme	<b>OPTISAGE</b> APHP230276 / EU CT n°2023-504555-27-00
Investigateur coordonnateur	Pr Régis Peffault de Latour Service hématologie greffe Hôpital Saint Louis, avenue Vellefaux, 75010 Paris Email : <a href="mailto:regis.peffaultdelatour@aphp.fr">regis.peffaultdelatour@aphp.fr</a>
Responsable scientifique	Pr Marie Thérèse RUBIO Service Hématologie CHRU Nancy, Hôpital Brabois, Allée du Morvan 54500 Vandoeuvre les Nancy, France Email : <a href="mailto:m.rubio@chru-nancy.fr">m.rubio@chru-nancy.fr</a>
Promoteur	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
Justification scientifique	<p>La greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques (allo-CSH) reste le seul traitement curatif des leucémies aiguës myéloïdes (LAM) et des syndrome myélodysplasiques (SMD). La plupart des patients nécessitant une allo-CSH ont plus de 50 ans et sont greffés avec un conditionnement d'intensité réduite (RIC). Le schéma optimal de conditionnement à intensité réduite et de prophylaxie de la GVHD permettant un bon contrôle de la maladie tout en prévenant la GVHD reste à déterminer pour les patients âgés. Un essai de phase III comparant le conditionnement réduit conventionnel fludarabine-busulfan 2 jours à la fludarabine-tréosulfan a démontré un avantage pour le bras fludarabine-tréosulfan en termes de survie sans événement (EFS), qui devrait donc être considéré comme le nouveau standard de conditionnement RIC pour la LAM et le SMD. La prévention de la GVHD joue un rôle crucial dans les résultats post-transplantation en interférant potentiellement avec l'effet greffon contre leucémie (GVL) et la reconstitution immunitaire.</p> <p>Le sérum anti-lymphocytaire (SAL) est recommandé pour réduire le risque de GVHD aiguë et chronique dans les greffes réalisées avec des donneurs non apparentés. Cependant, le type optimal de SAL, entre la thymoglobuline® et le grafalon® qui présentent des caractéristiques distinctes, et la dose optimale de SAL</p>

	<p>sont encore inconnus. Dans une étude rétrospective de patients greffés principalement avec un conditionnement d'intensité réduite avec des donneurs apparentés et non apparentés pour des hémopathies malignes, nous avons observé que le Grafalon® était associé à une réduction de la GVHD aiguë de grade II-IV par rapport à la thymoglobuline sans augmenter l'incidence des rechutes. Dans cette étude randomisée de phase III, nous proposons de comparer la prévention de la GVHD avec l'ATG par rapport à l'ATLG chez des patients atteints de LAM et de SMD âgés de plus de 50 ans greffés avec un donneur non apparenté après un conditionnement réduit fludarabine-tréosulfan, avec l'hypothèse que le Grafalon® contrôlerait mieux la GVHD dans cette population de patients, limitant ainsi le risque de morbidité et de mortalité de la procédure.</p>
<p>Objectif et critère principal</p>	<p><b>Objectif principal:</b>  Comparer l'incidence de la GVHD aiguë de grade II-IV au 100ème jour post-greffe chez des patients atteints de LAM ou SMD greffés avec un donneur non apparenté 10/10 après un conditionnement d'intensité réduite avec fludarabine-tréosulfan entre les patients recevant une prophylaxie GVHD par Thymoglobuline® ou Grafalon®.</p> <p><b>Critère principal</b>  Incidence de la GVHD aiguë de grade II-IV selon la classification MAGIC (Appendix 19.9 Section 1 du protocole) au 100ème jour post-greffe</p>
<p>Objectifs et critères secondaires</p>	<p><b>Objectifs secondaires :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Évaluer l'effet des deux prophylaxies de la GVHD sur la prise de greffe et échec de la greffe,</li> <li>2. Évaluer l'effet des deux prophylaxies de la GVHD sur l'incidence de la GVHD aiguë de grade I et de la GVHD chronique,</li> <li>3. Évaluer l'effet des deux prophylaxies de la GVHD sur l'incidence des infections</li> <li>4. Évaluer l'effet des deux prophylaxies de la GVHD sur la survie sans progression</li> <li>5. Évaluer l'effet des deux prophylaxies de la GVHD sur l'incidence des rechutes</li> <li>6. Évaluer l'effet des deux prophylaxies de la GVHD sur la mortalité sans rechute</li> <li>7. Évaluer l'effet des deux prophylaxies de la GVHD sur la survie globale</li> <li>8. Évaluer l'effet des deux prophylaxies de la GVHD sur le GVHD et survie sans rechute (GRFS)</li> <li>9. Évaluer l'effet des deux prophylaxies de la GVHD sur la qualité de vie liée à la santé (FACT BMT)</li> <li>10. Évaluer l'effet des deux prophylaxies de la GVHD sur le chimérisme</li> </ol>

11. Évaluer l'effet des deux prophylaxies de la GVHD sur la reconstitution immunitaire (taux de cellules T, B, NK, T régulatrices dans le sang périphérique)
12. Évaluer l'effet des deux prophylaxies de la GVHD sur le nombre d'hospitalisation au cours des 12 premiers mois suivant la transplantation
13. Évaluer l'effet des deux prophylaxies de la GVHD sur l'incidence et sévérité de la maladie veino-occlusive
14. Identifier les facteurs pronostiques associés au critère d'évaluation primaire pour chaque bras de prophylaxie : recherche d'interactions entre le traitement et les covariables sur le critère d'évaluation principal.
15. Évaluer l'effet des deux prophylaxies sur l'incidence de la GvHD aiguë tardive (après 100 jours), des syndromes de chevauchement et de la GvHD chronique

**Critères secondaires :**

1. Reconstitution hématologique : au moins 3 jours consécutifs avec neutrophiles > 0,5 G/L et plaquettes > 20 G/L
2. Reconstitution immunitaire par l'analyse des taux de cellules T, B, NK, T régulatrices et de gammaglobulines dans le sang périphérique à M1, J100, M6, M12 et M24 après la greffe.
3. Chimérisme à M1, J100, M6, M12
4. Incidence de la GVHD aiguë de grade I (Appendix 19.9 section 1 du protocole) et traitements de la GVHD aiguë : traitement de première ligne, réponse aux stéroïdes, traitements de la GVHD aiguë réfractaire.
5. Incidence de la GVHD chronique (date et grade) à M12 et M24 (classification NIH, Appendix 19.9 section 4 du protocole)
6. Incidence des rechutes à M12 et M24 (la rechute sera définie par la réapparition de cellules leucémiques ou de caractéristiques du SMD après l'allogreffe dans la moelle osseuse (cytologie +/- analyse cytogénétique après ponction de la moelle osseuse) ou dans des sites extra-médullaires (prouvés par une biopsie).
7. Survie sans progression à M12 et M24
8. Infections sévères (CTCAE grade 3-4) à J100 et M12 seront décrites
9. Incidence des réactivations du CMV et de l'EBV à J100, M6 et M12
10. Mortalité sans rechute à M6, M12 et M24
11. Survie globale à M12 et M24
12. GVHD et survie sans rechute (GRFS) définie par le fait d'être en vie sans rechute de la maladie et

	<p>sans avoir développé de GVHD aiguë de grade III-IV ou de GVHD chronique sévère.</p> <p>13. Qualité de vie liée à la santé, évaluée à l'aide du questionnaire FACT-BMT-v4 à l'inclusion et à J100, M6, M12 après la greffe.</p> <p>14. Nombre de jours d'hospitalisation pour la greffe et après l'hospitalisation pour des complications liées à la greffe jusqu'à M12</p> <p>15. Incidence et sévérité de la maladie veino-occlusive à J100</p> <p>16. Taux lymphocytaire selon la formule sanguine standard avant conditionnement (J-7)</p> <p>17. GvHD aiguë tardive, syndromes de chevauchement et GvHD chronique à J+120</p>
Schéma de l'étude	Essai de phase III multicentrique, randomisé, contrôlé et ouvert, comparant la prophylaxie de la GVDH par thymoglobuline® à celle par Grafalon® chez des patients atteints de LAM ou de SMD greffés avec un donneur non apparenté 10/10 après un conditionnement à intensité réduite par fludarabine-tréosulfan
Catégorie	Catégorie 3 à faible niveau d'intervention
Population concernée	Patients âgés de plus de 50 ans présentant une LAM ou un SMD avec une indication d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques
Critères d'inclusion	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Âge <math>\geq</math> 50 ans et <math>\leq</math> 70 ans</li> <li>2. Patients âgés de 50 à 55 ans ne doivent pas être éligibles à un conditionnement myéloblatif (score SORROR <math>\geq</math>2).</li> <li>3. LAM nécessitant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (LAM à risque intermédiaire ou élevé) en réponse cytologique complète (CR1 ou plus) <b>ou</b> SMD nécessitant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (IPSS <math>\geq</math> 1,5 ou IPSS-R <math>&gt;</math>4,5 ou IPSS-R <math>&gt;</math> 3-4,5 avec caractéristiques de risque [augmentation rapide des blastes, neutropénie menaçant le pronostic vital (<math>&lt;</math>0,3 G/L) ou thrombopénie (<math>&lt;</math>30G/L) ou besoins transfusionnels élevés (<math>&gt;</math>2/mois pendant 6 mois)]).</li> <li>4. Sans donneur apparenté HLA compatible</li> <li>5. Avec un donneur non apparenté HLA 10/10 identifié</li> <li>6. Avec les critères habituels pour l'allogreffe : <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Statut de performance ECOG <math>\leq</math> 2</li> <li>b. Pas d'infection sévère et non contrôlée</li> <li>c. Fraction d'éjection du ventricule gauche cardiaque <math>\geq</math>50%.</li> <li>d. DLCO pulmonaire <math>&gt;</math> 40 %</li> <li>e. Fonction organique adéquate : ASAT et ALAT <math>\leq</math> 3N, bilirubine totale <math>\leq</math> 2N, clairance de la créatinine <math>\geq</math> 50 mL/min (sauf si ces anomalies sont liées à la maladie hématologique).</li> </ol> </li> </ol>

	<p>7. Bénéficiant d'une couverture d'assurance maladie</p> <p>8. Ayant signé un consentement éclairé écrit</p> <p>9. Avoir une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de la recherche</p> <p>NB : Les méthodes contraceptives autorisées sont :</p> <p>- Pour les femmes en âge de procréer et en l'absence de stérilisation définitive :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- contraception hormonale combinée orale, intravaginale ou transdermique</li> <li>- contraception hormonale progestative seule orale, injectable ou implantable</li> <li>- dispositif intra-utérin (DIU)</li> <li>- système de libération hormonale intra-utérin (SIU)</li> <li>- occlusion tubaire bilatérale</li> <li>- partenaire vasectomisé</li> <li>- abstinence sexuelle (uniquement si mode de vie préféré et habituel des participantes).</li> </ul> <p>- Pour les hommes, en l'absence de stérilisation permanente : abstinence sexuelle, préservatifs</p>
Critères de non-inclusion	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cancer au cours des 5 dernières années (sauf carcinome basocellulaire de la peau ou carcinome "in situ" du col de l'utérus)</li> <li>2. Infection non contrôlée</li> <li>3. Séropositivité pour le VIH ou le HTLV-1 ou hépatite B ou C active</li> <li>4. Vaccin contre la fièvre jaune et tous les autres vaccins à virus vivant dans les 2 mois précédant la greffe</li> <li>5. Insuffisance cardiaque selon NYHA (II ou plus) ou fraction d'éjection du ventricule gauche &lt; 50 %.</li> <li>6. DLCO pulmonaire ≤ 40 %.</li> <li>7. Cystite hémorragique aiguë préexistante</li> <li>8. Insuffisance rénale avec clairance de la créatinine &lt; 50ml / min</li> <li>9. Grossesse (β-HCG positif) ou allaitement.</li> <li>10. Patients souffrant d'une maladie médicale ou psychiatrique débiliteuse qui empêcherait la réalisation de la greffe ou la compréhension du protocole.</li> <li>11. Patients bénéficiant de l'aide médicale d'Etat</li> <li>12. Patients sous tutelle ou curatelle</li> <li>13. Pour le Grafalon : Toutes contre-indications mentionnées dans le RCP..</li> <li>14. Pour la Thymoglobuline : Hypersensibilité aux protéines de lapin ou à l'un des excipients.</li> <li>15. Participation à un autre essai clinique interventionnel</li> <li>16. Toutes contre-indications mentionnées dans le RCP de tous les médicaments auxiliaires prévus dans l'essai : cyclosporine, mycophénolate mofétil, fludarabine, tréosulfan.</li> </ol>
Médicaments expérimentaux	<i>Phase III</i>

	<p>-Bras Grafalon : 10 mg/Kg/jour IV pendant 3 jours consécutifs (jour 3 à 1 avant la greffe)          -Bras Thymoglobuline : 2,5 mg/Kg/jour IV pendant 2 jours consécutifs (jours 3 et 2 avant la greffe).</p>
Modalités de greffe	<p><b>1. Conditionnement :</b>  <b>Tous les patients recevront le même conditionnement :</b>          - fludarabine 30 mg/m<sup>2</sup>/jour par voie IV pendant 5 jours (J-6 à J-2)          - treosulfan 10 g/m<sup>2</sup>/jour par voie IV pendant 3 jours (J-4 à J-2)</p> <p><b>2. Type de donneur et source de cellules souches :</b>          Donneur non apparenté HLA 10/10          Seules les cellules souches du sang périphérique mobilisées par le GCSF sont permises, dose cible CD34 <math>\geq 4 \times 10^6</math>/kg du poids corporel.</p> <p><b>3. GVHD Prophylaxis:</b>          La prophylaxie de la GVHD dépend du bras de randomisation :          -SAL-grafalon® 10 mg/Kg/jours IV pendant 3 jours consécutifs (J -3 à J -1) (ATLG-grafalon)  <b>Ou</b>          -SAL-thymoglobuline® 2.5 mg/Kg/jour IV pendant 2 jours consécutifs (J-3 à J -2) (ATG-Thymo)</p> <p>En plus, les patients recevront de la ciclosporine (CsA) (3 mg/kg/jour) et du mycophénolate mofétil (MMF) (30 mg/kg/jour) comme suit : CsA de J+1 jusqu'à 4 ou 6 mois après un arrêt progressif à partir de 3 mois post-greffe en l'absence de GvHD aiguë et selon la pratique du centre et MMF de J+1 à J+45 dans les deux bras.</p>
Actes ou procédures ajoutés par la recherche	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Randomisation (1 :1) entre Thymoglobuline® et Grafalon® pour la prophylaxie de la GVHD.</li> <li>- Questionnaire Qualité de vie (FACT-BMT v4) à M3, M6, M12</li> <li>- Études biologiques et bio collection :             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pharmacocinétique du Grafalon® à partir de plasma congelé 5 ml (1 tube 5ml avec EDTA) aux jours J-3, J-2, J-1 et à J0, J+14, J+28, J+60 et J+100, volumes conformes à l'arrêté du 17 février 2021.</li> <li>○ Bio collection : cellules mononuclées sanguines périphériques (PBMC), plasma et culots secs 28 ml (4 tubes 7 ml avec EDTA) au temps : J-9 (baseline), J+100, M6 et M12 (via cryostem) et à J+14, J+21 J+28, M2 40 ml (5 tubes 8 ml avec EDTA), volume <i>en sus</i> conforme à l'arrêté du 17 février 2021.</li> </ul> </li> </ul>

Etudes ancillaries	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Collection biologique : PBMC, plasma et culots secs à partir des cellules de sang périphérique à J-9 (baseline), J+14, J+21, J+28, J+56, J+100, M6 et M12 chez 60 patients par bras pour de futures études biologiques qui seront réalisées dès l'obtention d'un financement complémentaire. L'organisation de la collection biologique sera prise en charge via Cryostem (<a href="http://www.cryostem.org">www.cryostem.org</a>). L'objectif est de mieux comprendre la modulation de la réponse immunitaire entre les deux types de serum anti-lymphocytaires</li>   <li>- Collecte de plasma pour l'analyse pharmacocinétique du Grafalon® (échantillons prélevés avant et après chaque administration de Grafalon®) à J-3 à J-1 et à J0, J+14, M1, M2 et J+100 et congelés dans chaque centre). Les données seront analysées en fonction du nombre de lymphocytes avant conditionnement et corrélées aux résultats post-greffe (GVHD, rechute, mortalité sans rechute) afin de pouvoir déterminer une formule permettant d'optimiser la dose de Grafalon en fonction du nombre de lymphocytes pour les futures études. L'analyse pharmacocinétique débutera dès obtention d'un financement complémentaire.</li> </ul>
Bénéfices attendus pour les participants et la société	Nous prévoyons de démontrer un bénéfice en termes de réduction de la GVHD aiguë dans le groupe ATLG-grafalon et d'améliorer le pronostic des patients âgés atteints de LAM et de SMD.
Nombre de patients à inclure	324
Nombre de centres	26 en France
Durée de l'étude	Période d'inclusion : 36 months Participation du patient : 24 mois Durée totale de l'étude : 60 months
Nombre attendu de patient par site et par mois	0.35 patients/mois/centre
Analyse statistique	<p>Nos hypothèses sont basées sur une réduction de l'incidence au jour 100 post-greffe de la GVHD de grade II-IV de 40% (bras thymoglobuline®) à 23% (bras Grafalon®), et en supposant un risque de 10% de patients randomisés qui n'atteindraient pas la greffe et une incidence de 5% pour le risque concurrent (décès sans GvHD) dans chaque bras.</p> <p>En tenant compte des risques concurrents, un test logrank bilatéral avec un échantillon global de 324 sujets (162 dans le groupe de contrôle et 162 dans le groupe de traitement) atteint une puissance de 91 % à un niveau de</p>

	signification de 0,05 pour détecter un rapport de risque de 0,50 avec une durée de suivi de 100 jours. Au total, 324 patients seront inclus. Aucune analyse intermédiaire n'est prévue.
Sources de financement	L'étude bénéficie d'un soutien financier industriel (NEOVII et MEDAC)
Comité indépendant de surveillance de l'étude	Oui