

SYNOPSIS

Titre* : Impact de l'évaluation de la MRD (*minimal residual disease*) dans la myélofibrose après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Investigateurs :**

- 1^{er} auteur : Mathilde Ruggiu, Marine Demoy
- Auteur senior : Damien Luque Paz, Marie Robin
- Auteur thérapie cellulaire :
- Statisticien : Mathilde Ruggiu, Damien Luque Paz

Type d'étude :

Rétrospective multicentrique, collaborative SFGM-TC et FIM

Justification de l'étude :

La myélofibrose est une néoplasie myéloproliférative non BCR-ABL¹ qui peut être primitive ou secondaire à une polyglobulie de Vaquez ou à une thrombocyémie essentielle². Chez environ 90% des patients ayant une myélofibrose³, sont retrouvées une mutation de *JAK2*, *CALR* ou *MPL*, mutations nommées mutations promotrices^{2,4}. Par ailleurs, des mutations d'autres gènes, appelées mutations additionnelles, dont les plus fréquemment mutés sont *TET2*, *ASXL1* ou *DNMT3A*, sont présentes chez près de la moitié des patients atteints d'une myélofibrose primitive¹. Certaines de ces mutations additionnelles, telles *SRSF2*, *IDH1/2*, *EZH2* ou *ASXL1*, sont associées avec un moins bon pronostic⁵⁻⁷ et un surrisque de transformation en leucémie aiguë, au pronostic sombre quelle qu'en soit la prise en charge⁸. Malgré de nombreuses avancées thérapeutiques cette dernière décennie, notamment le développement des traitements inhibiteurs de JAK⁹⁻¹³, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques reste le seul traitement curatif des myélofibroses primitives et secondaires^{14,15}. Cependant, malgré l'amélioration de la stratification du risque de progression de la myélofibrose^{5,7,16}, une meilleure sélection des patients¹⁷⁻¹⁹ et une amélioration des techniques de greffes en terme de conditionnement^{20,21} ainsi que de prophylaxie de la GvH¹⁵, environ 10 à 30% des patients rechutent en post-allogreffe^{22,23}.

L'évaluation de la MRD (*minimal residual disease*), grâce à l'identification de marqueurs moléculaires spécifiques ou de populations caractéristiques en cytométrie en flux²⁴⁻²⁶ est une avancée significative dans la prise en charge post-allogreffe de nombreuses pathologies myéloïdes, notamment dans les leucémies aiguës myéloïdes et les syndromes myélodysplasiques^{27,28} dans l'optique d'identifier des patients à haut risque de rechute et possiblement de proposer des traitements préemptifs^{27,29}. C'est pourquoi, l'évaluation de la MRD post-greffe chez les patients avec une myélofibrose pourrait être un outil crucial pour identifier et prendre en charge précocement les patients à haut risque de rechute.

Une des premières pistes explorées dans la littérature est l'évaluation par PCR (*polymerase chain reaction*) quantitative de la clairance des mutations promotrices. Ainsi, l'étude récente de Galgelmann³⁰ montre dans une cohorte de 324 patients que la clairance de la mutation promotrice à 30 jours post-allogreffe est indépendamment associée à une diminution du risque de rechute (HR 0,36, IC₉₅ = 0,21 – 0,61) et ce, de manière plus sensible que l'étude du chimérisme³⁰.

Toutefois, se pose la question de l'évaluation de la clairance des mutations additionnelles, notamment celles associées à un pronostic défavorable. Cette question est cruciale pour les patients présentant des myélofibroses triple-négatives et ne pouvant pas bénéficier d'un suivi de type *JAK2* / *CALR* / *MPL*. En outre, la connaissance de la cinétique des autres mutations pourrait également affiner la stratification du risque de rechute chez l'ensemble des patients.

Enfin, il paraît important de mieux évaluer l'impact de la survenue de maladie du greffon contre l'hôte (GvH) aiguë ou chronique et des stratégies de traitements préemptifs de la rechute, comme les injections de lymphocytes du donneur, sur l'évolution de la MRD au cours du temps.

Bibliographie :

1. Khoury, J. D. *et al.* The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* **36**, 1703–1719 (2022).
2. Arber, D. A. *et al.* The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* **127**, 2391–2405 (2016).
3. Vainchenker, W. & Kralovics, R. Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms. *Blood* **129**, 667–679 (2017).
4. Spivak, J. L. Myeloproliferative Neoplasms. *New England Journal of Medicine* **376**, 2168–2181 (2017).
5. Luque Paz, D. *et al.* Genomic analysis of primary and secondary myelofibrosis redefines the prognostic impact of ASXL1 mutations: a FIM study. *Blood Adv* **5**, 1442–1451 (2021).
6. Guglielmelli, P. *et al.* MIPSS70: Mutation-Enhanced International Prognostic Score System for Transplantation-Age Patients With Primary Myelofibrosis. *JCO* **36**, 310–318 (2018).
7. Grinfeld, J. *et al.* Classification and Personalized Prognosis in Myeloproliferative Neoplasms. *N Engl J Med* **379**, 1416–1430 (2018).
8. Ruggiu, M. *et al.* Should Transplantation Still Be Considered for Ph1-Negative Myeloproliferative Neoplasms in Transformation? *Biol Blood Marrow Transplant* **26**, 1160–1170 (2020).
9. Harrison, C. *et al.* JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med* **366**, 787–798 (2012).
10. Pardanani, A. *et al.* Safety and Efficacy of Fedratinib in Patients With Primary or Secondary Myelofibrosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* **1**, 643–651 (2015).
11. Mesa, R. A. *et al.* SIMPLIFY-1: A Phase III Randomized Trial of Momelotinib Versus Ruxolitinib in Janus Kinase Inhibitor-Naïve Patients With Myelofibrosis. *J Clin Oncol* **35**, 3844–3850 (2017).
12. Mesa, R. A. *et al.* Pacritinib versus best available therapy for the treatment of myelofibrosis irrespective of baseline cytopenias (PERSIST-1): an international, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol* **4**, e225–e236 (2017).
13. Gerds, A. T. *et al.* Momelotinib versus danazol in symptomatic patients with anaemia and myelofibrosis previously treated with a JAK inhibitor (MOMENTUM): an updated analysis of an international, double-blind, randomised phase 3 study. *Lancet Haematol* **10**, e735–e746 (2023).
14. Kröger, N. *et al.* Indication and management of allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation in myelofibrosis: updated recommendations by the EBMT/ELN International Working Group. *Lancet Haematol* **11**, e62–e74 (2024).
15. Villar, S. *et al.* Transplantation for myelofibrosis patients in the ruxolitinib era: a registry study from the Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. *Bone Marrow Transplant* **59**, 965–973 (2024).
16. Loscocco, G. G. *et al.* Clinical and molecular predictors of fibrotic progression in essential thrombocythemia: A multicenter study involving 1607 patients. *Am J Hematol* **96**, 1472–1480 (2021).
17. Gagelmann, N. *et al.* Comparison of Dynamic International Prognostic Scoring System and MYelofibrosis SECondary to PV and ET Prognostic Model for Prediction of Outcome in Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia Myelofibrosis after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* **25**, e204–e208 (2019).
18. Luque Paz, D. *et al.* Role of molecular alterations in transplantation decisions for patients with primary myelofibrosis. *Blood Adv* **9**, 797–807 (2025).
19. Polverelli, N. *et al.* Impact of comorbidities and body mass index on the outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation in myelofibrosis: A study on behalf of the Chronic Malignancies Working Party of EBMT. *Am J Hematol* **99**, 993–996 (2024).
20. Robin, M. *et al.* Treosulfan compared to busulfan in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis: a registry-based study from the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* **59**, 928–935 (2024).
21. McLornan, D. *et al.* Myeloablative and Reduced-Intensity Conditioned Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Myelofibrosis: A Retrospective Study by the Chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* **25**, 2167–2171 (2019).
22. Bewersdorf, J. P. *et al.* Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Patients With Myelofibrosis-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplant Cell Ther* **27**, 873.e1-873.e13 (2021).
23. Robin, M. *et al.* Long-term outcome after allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis. *Haematologica* **104**, 1782–1788 (2019).
24. Sahasrabudhe, K. D. & Mims, A. S. MRD in AML: who, what, when, where, and how? *Blood* **143**, 296–298 (2024).
25. Radich, J. Transplant, MRD, and predicting relapse in AML. *Blood* **144**, 245–247 (2024).
26. Scott, S. *et al.* Recommendations from the AML molecular MRD expert advisory board. *Leukemia* **38**, 1638–1641 (2024).
27. Heuser, M. *et al.* 2021 Update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood* **138**, 2753–2767 (2021).
28. Wienecke, C. P. *et al.* Clonal relapse dynamics in acute myeloid leukemia following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* **144**, 296–307 (2024).
29. Gui, G., Dillon, L. W. & Hourigan, C. S. Measurable Residual Disease Before Reduced-Intensity Allogeneic Transplantation in Patients With Myeloid Malignancy. *J Clin Oncol* **39**, 2413–2415 (2021).
30. Gagelmann, N. *et al.* Clearance of Driver Mutations after Transplantation for Myelofibrosis. *N Engl J Med* **392**, 150–160 (2025).
31. Kim, H.-J. *et al.* Prognostic value of measurable residual disease monitoring by next-generation sequencing before and after allogeneic hematopoietic cell transplantation in acute myeloid leukemia. *Blood Cancer J* **11**, 109 (2021).
32. Duncavage, E. J. *et al.* Genome Sequencing as an Alternative to Cytogenetic Analysis in Myeloid Cancers. *N Engl J Med* **384**, 924–935 (2021).

Objectif primaire :

Analyser l'impact de la clairance des mutations driver et des mutations additionnelles sur la rechute et la DFS

Objectifs secondaires :

Identifier la corrélation entre chimérisme et MRD ainsi que de déterminer les facteurs pronostiques les plus pertinents pour la survie globale (OS – Overall Survival), la DFS, la mortalité non liée à la rechute (NRM) et à la survenue de GvH.

Critères d'inclusions :

Patient allogreffé pour une myélofibrose primitive ou secondaire à une thrombocythémie essentielle ou polyglobulie de Vaquez

Première allogreffe de CSH

18 ans et plus

Allogreffe entre 2020 et 2024

En France (à moins que nos amis Belge et Suisse soient partant ?)

Calendrier prévisionnel :

Juin – septembre 2025 : préparation du schéma de l'étude, mise en place de la collecte rétrospective des données

Septembre - novembre 2025 : appel d'offres pour financement du projet

Décembre 2025 – décembre 2026 : collecte des données rétrospectives, rapatriement des échantillons et NGS centralisés

Janvier 2027 – juin 2027 : analyse des données

Variables à extraire de la base EBMT Registry :**Dans un premier temps (été 2025) :**

-liste des patients répondant aux critères d'inclusion avec date de diagnostic et date de greffe

Dans un 2^{ème} temps (septembre 2026)

Caractéristique des patients : âge à la greffe, sexe, comorbidités, séro CMV, groupe sang

Caractéristique de la maladie au diagnostic et à la greffe : numération sanguine incluant la blastose périphérique, grade de myélofibrose, score DIPSS, caryotype, signes généraux, splénomégalie (taille), splénectomie, transfusion en culot globulaire ou en plaquette, traitement pré greffe

Caractéristique de la greffe : type de donneur, âge, séro CMV, groupe sang, conditionnement (molécules et doses), prophylaxie de la GVHD, utilisation de sérum anti-lymphocytaire, source du greffon

Événements post greffe : prise des neutrophiles et des plaquettes, rejet aigüe ou tardif, chimérisme, rémission, rechute, GVHD aigüe et chronique, décès, date des dernières nouvelles, cause de mortalité, utilisation de lymphocyte du donneur

Validation finale (date et signature) :

* : la SFGM-TC doit être mentionnée dans le titre

** : lors de la publication, 25 co-auteurs doivent être déclarés, si la revue limite le nombre d'auteurs , il est nécessaire de remercier les centres.

Le papier doit être validé par le CS avant publication



INTERVENANTS

Personnel en charge du contrôle de qualité des données	<input checked="" type="checkbox"/> Personnel de la SFGM-TC <input checked="" type="checkbox"/> Personnel du ou des centres participant à l'étude <input type="checkbox"/> Personnel externe (ex : freelance, société externe) Si externe, des clauses contractuelles de protection des données conformes au RGPD sont-elles mises en place ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Commentaires : Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.
Statisticien en charge de la production et du contrôle des résultats (statistiques, tableaux, figures)	<input type="checkbox"/> Personnel interne (ex : statisticien de l'hôpital) <input checked="" type="checkbox"/> Non décidé/connu à ce stade <input type="checkbox"/> Contrat freelance <input type="checkbox"/> Société prestataire externe Si externe, des clauses contractuelles de protection des données conformes au RGPD sont-elles mises en place ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Commentaires : Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.

TRANSFERT DES DONNEES EN DEHORS DE L'ESPACE ECONOMIQUE EUROPEEN

Cette section doit être complétée dans le cas où les données sont susceptibles d'être accédées par, ou transférées à, des destinataires localisés en dehors de l'Espace Économique Européen ou dans des systèmes de gestion de données hébergés en dehors de l'Espace Économique Européen. Rappel : le transfert de données directement identifiantes des patients du registre SFGM-TC vers des pays en dehors de l'Espace Économique Européen est strictement interdit sous Méthode de Référence CNIL MR-004.

Un transfert des données pseudonymisées

☒ Non

☐ Oui, précisez vers quel(s) pays et pour quels motifs : Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.

ORIGINE DES DONNEES

Cette section doit être complétée seulement dans le cas où les données utilisées pour l'étude sont issues d'autres sources que le registre EBMT/SFGM-TC. Si ce n'est pas le cas, cliquer sur « non applicable » ci-dessous.

☒ Non applicable

Instructions :

Les informations nécessaires peuvent être collectées auprès de l'établissement ou de l'organisation responsable du traitement des données concernées, en consultant, si besoin le DPO de cet établissement ou organisation.

Dossiers médicaux <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<p>Les patients ont-ils été informés dans chaque centre en charge de la collecte de données (par voie d'affichage ou par notice individuelle) de la réutilisation potentielle des données de leur dossier médical pour des finalités de recherche, et ont-ils été informés de la possibilité de s'y opposer ?</p> <p><input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Pas pour tous, précisez les centres où l'information n'a pas été délivrée : Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.</p> <p><input type="checkbox"/> Oui</p> <p>Décrire brièvement la procédure de pseudonymisation : Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.</p> <p>Décrire brièvement les mesures de protection mises en œuvre pour protéger la confidentialité de la table de correspondance entre code pseudonyme et identité du patient : Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.</p> <p>Décrire brièvement la méthode de transfert des données vers le responsable de la mise en œuvre de l'étude Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.</p>
--	---

Enquête <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<p>Les patients sont-ils informés des modalités du traitement de leurs données personnelles et de leurs droits ?</p> <p><input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui</p> <p>Si oui, par quel moyen :</p> <p>Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.</p> <p>Décrire brièvement la procédure de pseudonymisation :</p> <p>Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.</p> <p>Décrire brièvement la méthode de transfert des données vers le responsable de la mise en œuvre de l'étude</p> <p>Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.</p>
Cohorte <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<p>Les patients ont-ils donné leur consentement ou ont-ils eu la possibilité de s'opposer à la collecte de leurs données dans le cadre de la constitution de la cohorte ?</p> <p><input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui</p> <p>Les finalités de l'étude rétrospective sont-elles compatibles avec les finalités de la cohorte ?</p> <p><input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui</p> <p><i>Si possible, merci d'attacher un exemplaire vierge de la notice d'information et de consentement des patients de la cohorte.</i></p> <p>Décrire brièvement la procédure de pseudonymisation :</p> <p>Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.</p> <p>Décrire brièvement la méthode de transfert des données vers le responsable de la mise en œuvre de l'étude</p> <p>Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.</p>

SECTION RESERVEE AU DPO SFGM-TC

Recommandation concernant l'AIPD

Un complément à l'AIPD « type » est-il nécessaire pour cette étude ?

- ☒ Non
- ☐ Oui

Si oui : préciser :

- ☐ Complément au flux de données « type »
- ☐ Compléments à la section « contexte »
- ☐ Compléments à la section « principes fondamentaux »
- ☐ Mise à jour et évaluation des mesures existantes ou prévues
- ☐ Réévaluation des risques