

DU 21 AU 23
NOVEMBRE
2018

18^e
CONGRÈS
DE LA
SFGM-TC
Corum de Montpellier



Conseil scientifique de la SFGM-TC

Présidente: Marie Thérèse Rubio

Vice-président: Régis Peffault de Latour

Data manager:

Nicole Raus
Reda Chebel

2018 © Congrès de la SFGM-TC – Droits réservés

- Toute reproduction même partielle est interdite.

Réunions du CS en 2018

-4 conseils scientifiques (1er février, 11 avril, 4 juillet et 5 septembre)

- état des lieux des études prospectives en cours
- études rétrospectives à partir du registre Promise
- discussion des projets d'études prospectives avec 3 PHRC soumis en 2018:

1. Etude prospective de phase III randomisée multicentrique comparant 2 types de conditionnement d'intensité réduite (clofarabine/busulfan versus fludarabine/busulfan) chez des patients adultes éligibles à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et porteurs d'une leucémie aigüe myéloblastique en rémission complète « FLUCLORIC » : Patrice Chevallier

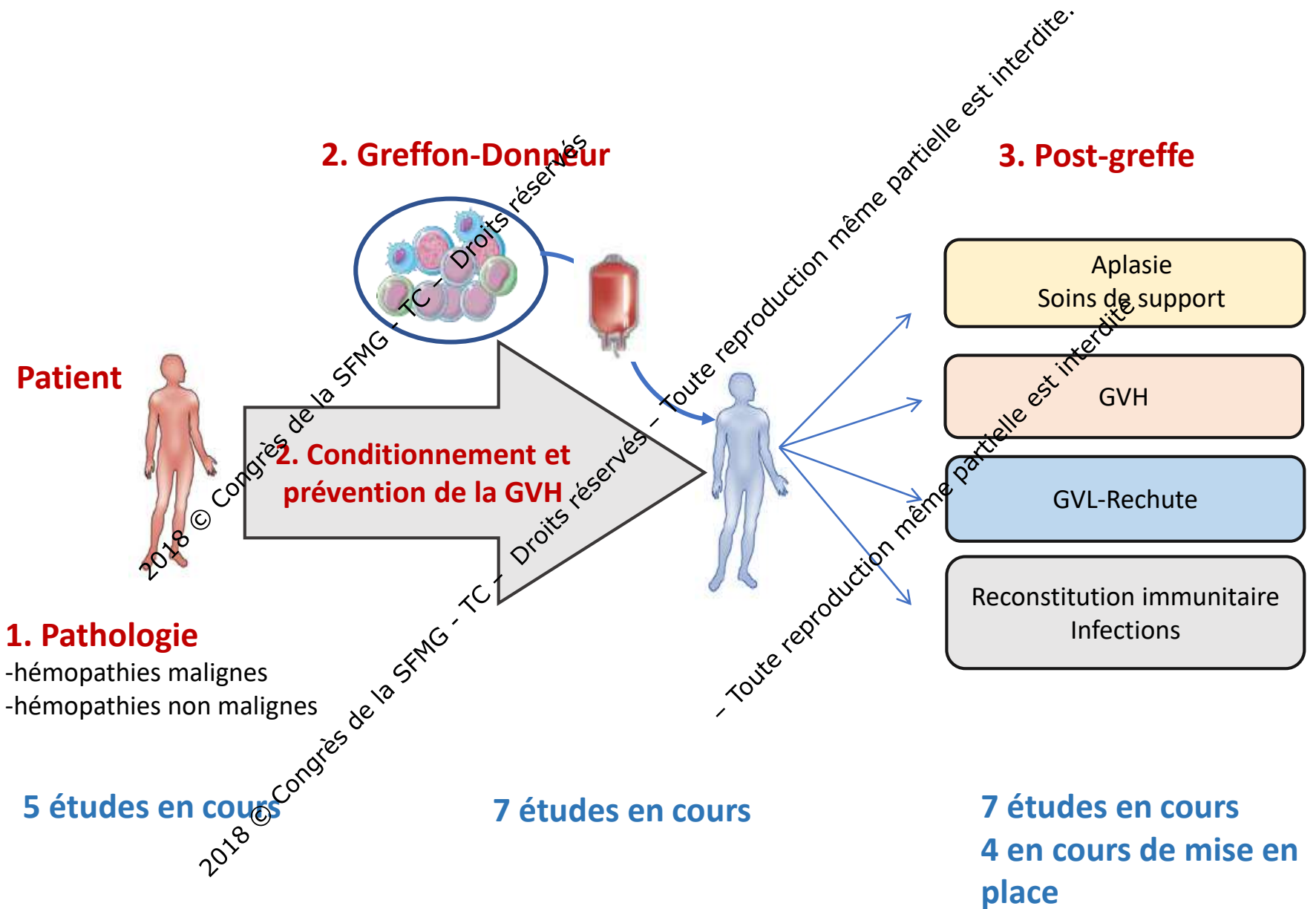
2. Etude multicentrique de phase II évaluant l'efficacité de la transplantation fécale hétérologue pour l'éradication des colonisations digestives par bactéries hautement résistantes chez les patients atteints d'hémopathies malignes Protocole TMF dans la décontamination digestive : Florent Malard

3. TMF-allo : Transplantation de Microbiote Fécal en prévention de la GVH après allogreffe de CSH pour une hémopathie maligne : Jacques Olivier Bay, Stéphanie Nguyen

-2 réunions d'échanges scientifiques:

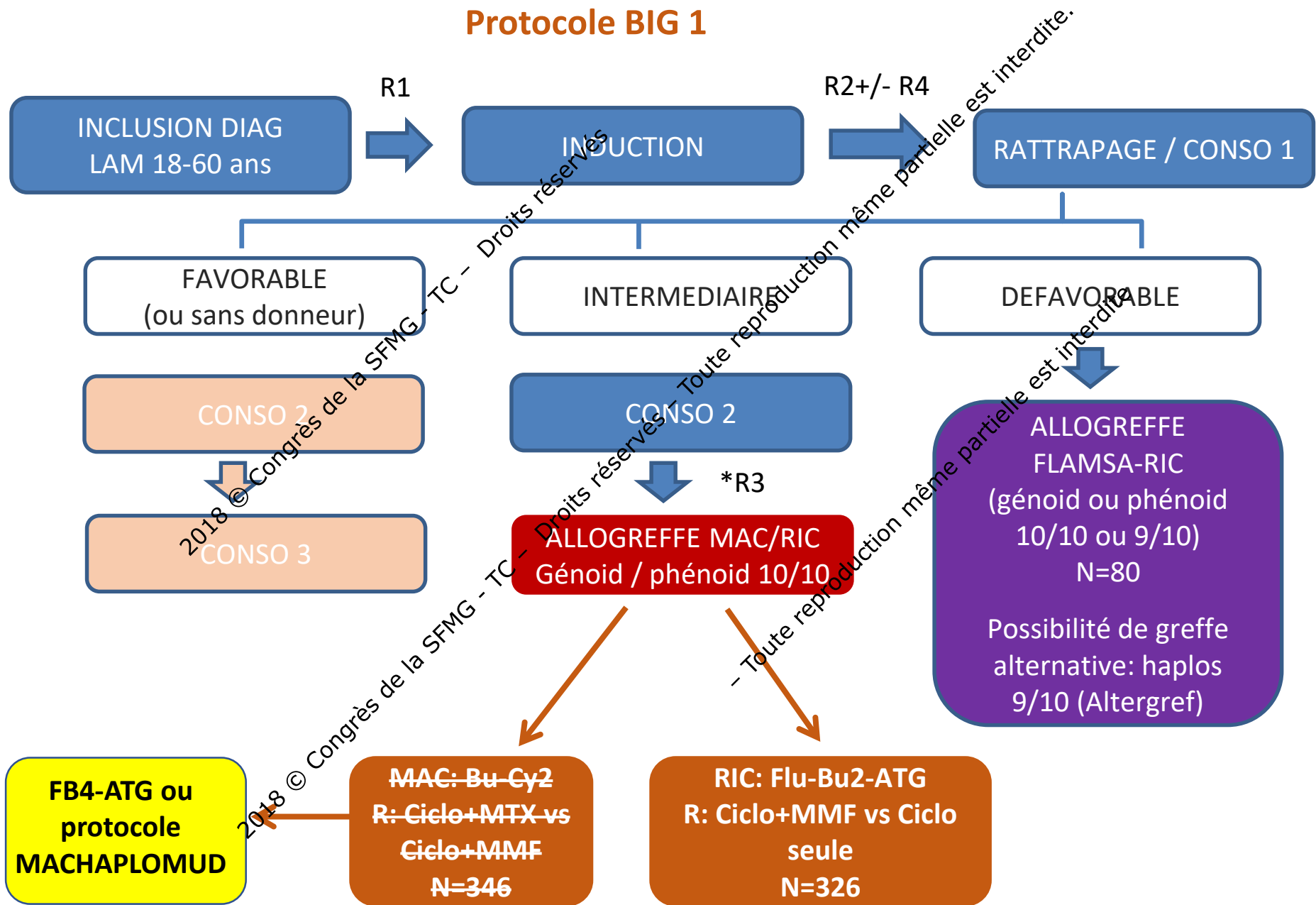
- 30 mai: 3rd Scientific day of Cryostem/SFGM-TC
- 24 octobre : Thérapies cellulaires et géniques : CAR-T entre autres

Etudes prospectives en cours- Allogreffe



1. Pathologie

Protocole BIG 1



1. Pathologie

- **MDS ALLO risk: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in low & intermediate 1 risk MDS: a phase II GFM/SFGM TC**
 - **PI: Marie Robin**
 - **Inclusions: 45 patients/105**
- **CUTALLO: Etude prospective, contrôlée, multicentrique évaluant l'intérêt de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans les lymphomes T cutanés épidermotropes de stade avancé avec facteurs de mauvais pronostic**
 - **PI: Adèle de Maçon**
 - **Inclusions: 67 patients /74**
- **DREPHAPLO: HLA Haploidentical Bone Marrow Transplant in Patients With Severe Sickle Cell Disease**
 - **PI: Nathalie Dhédin**
 - **Inclusions: 4 patients/15**

2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés

2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés

- Toute reproduction même partielle est interdite.

- Toute reproduction même partielle est interdite.

2. Technique de greffe

- **AAA: Prospective and Multicentre Evaluation of 3 Different Doses of IV Busulfan Associated With Fludarabine and Thymoglobuline in the Conditioning of Allogeneic Stem Cell Transplantation (SCT) From a Matched Related or Unrelated Donor in Patients With Poor Prognosis Myeloid Malignancies**
 - **PI: Didier Blaise**
 - Inclusions: 135 patients /155
- **HAPLOMUD Elderly: Etude randomisée de phase III de greffe allogénique comparant la greffe à partir d'un donneur familial partiellement compatible ou d'un donneur non familial chez des patients âgés**
 - **PI: Didier Blaise**
 - Inclusions: 116 patients/162 (80 > 55 ans terminé, reste à inclure < 55 ans unfit pour MAC)
- **ATG-Cy GVH: Etude randomisée de phase IIb comparant cyclophosphamide et sérum anti-lymphocytaire (ATG) pour la prophylaxie de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) après allogreffe de cellules souches de sang périphérique avec RIC**
 - **PI: Mohamad Mohty, Eolia Brissot**
 - Inclusions: 64 patients/88
- **LY-SET-HAPLO : Chimiothérapie séquentielle avant conditionnement d'intensité réduite : étude en soins courants dans l'allogreffe haplo-identique de cellules souches hématopoïétiques chez des patients atteints d'hémopathies lymphoïdes en rechute ou réfractaires**
 - **PI: Rémy Duléry, Mohamad Mohty**
 - Inclusions: 9 patients/40

2. Technique de greffe

- **SET-HAPLO** : Chimiothérapie séquentielle avant conditionnement d'intensité réduite : étude en soins courants dans l'allogreffe haplo-identique de cellules souches hématopoïétiques chez des patients atteints de leucémies aiguës myéloïdes réfractaires
 - **PI: Rémy Duléry, Mohamad Mohty**
 - Inclusions: 9 patients/24
- **Altergref**: Essai de phase 2 randomisé comparant une greffe à partir d'un donneur non apparenté HLA 9/10 à une greffe à partir d'un donneur familial haplo-identique avec une prévention de la GVHD basée sur l'administration de fortes doses de cyclophosphamide post-greffe
 - **PI: Stéphanie N'Guyen-Quoc, Nathalie Dhédin**
 - Inclusions: 24 patients/184
- **MacHaploMUD**: Randomized prospective Phase III clinical trial comparing HLA 10/10 matched unrelated donor and haploidentical allogeneic hematopoietic stem cell transplantation after myeloablative conditioning regimen
 - **PI: Régis Peffault de Latour, MT Rubio**
 - Inclusions: 2 patients /300

2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés

- Toute reproduction même partielle est interdite.

PROTOCOLES PROSPECTIFS GREFFES HAPLO-IDENTIQUES ET APRÈS CONDITIONNEMENTS SOUS L'ÉGIDE

RANDOMISÉS COMPARANT LES NON APPARENTÉES 9/10 OU 10/10 MYÉLOABLATIFS OU RÉDUITS DE LA SFGM-TC

INDICATION
ABSENCE DE DONNEUR FAMILIAL HLA IDENTIQUE

D'ALLOGREFFE
ET POSSIBILITÉ D'UN DONNEUR HAPLO-IDENTIQUE

BOOK

BOOK

Quels que soient les résultats du book

Bonne probabilité de DV 10/10

OUI

NON

15 à 55 ans avec comorbidités

15 à 55 ans sans comorbidités

18-65 ans

HAPLOMUDELDERLY
RIC

MACHAPLOMUD
MAC

ALTERGREF
MAC ou RIC

Dans les 3 protocoles, les patients qui ne peuvent pas recevoir l'allogreffe (absence de donneur),

le bras de randomisation (en particulier en raison de

ALTERGREF
« Haplo versus 9/10 »

HAPLOMUDELDERLY
« Haplo versus 10/10 »

MACHAPLOMUD
« Haplo versus 10/10 »

Objectif principal :

Comparer la survie à 2 ans sans progression de la maladie sans GVHD aiguë III-IV ou GVHD chronique modérée ou sévère chez des patients ayant reçu un greffon de donneur familial HLA identique ou un greffon de donneur non apparenté 9/10, après conditionnement de type TBF et cyclophosphamide à fortes doses post allogreffe

Principaux critères d'inclusion :

- 18 à 65 ans
- Hémapathie maligne nécessitant allogreffe de cellules souches hématopoïétiques
- En réponse de leur hémapathie
- Absence de donneur familial ou non apparenté HLA-identique (10/10) sur le book
- Identification possible d'un donneur non apparenté HLA-9/10 et d'un donneur familial haplo-identique
- Les patients éligibles sur ce type de donneur seront enregistrés séparément
- Information patient et signature du consentement

Principaux critères de non inclusion :

- Pathologie organique ou psychiatrique sévère
- ECOG > 2, infection sévère non contrôlée
- CI cardiaque aux fortes doses de cyclophosphamide
- Insuffisance rénale : créatinine < 50 µmol/l
- Obstruction voies urinaires, infection urinaire aigue
- ASAT et ALAT > 2,5 N, bilirubine totale > 150 µmol/L, bilirubine totale > 2 N
- ATCD cancer non contrôlé dans les 2 ans (excepté baso-cellulaires et carcinomes in situ du col utérin)
- Vaccination contre la fièvre jaune dans les 2 mois
- Cystite hémorragique préexistante
- Femme enceinte ou susceptible de l'être (sans contraception efficace) ou allaitant

Objectif principal :

Comparer selon l'intention de traitement, les résultats cliniques de deux stratégies de greffe de CSH (à partir d'un donneur HLA identique non apparenté ou donneur familial haploidentique), chez les patients n'ayant pas de donneur familial compatible identifié. Utilisation d'un critère composite englobant les 3 principales causes d'échec : le décès, la rechute, et la GVH sévère chronique (comme critère substitutif de la qualité de vie).

Principaux critères d'inclusion :

- Patients de 15 à 65 ans avec score HCTCI < 3 et hémapathie maligne
- Hémapathie maligne nécessitant un greffon de donneur familial compatible
- Identification d'un donneur haplo-identique (frère, sœur, parents, enfant adulte ou cousin)
- Sans immunisation préalable du patient (seuil < 2000)
- ECOG > 2
- ASAT et ALAT < 2N, bilirubine totale < 1,5N, clairance de la créatinine > 30ml/min
- Contraception efficace jusqu'à 12 mois pour les femmes et de 6 mois pour les hommes après fin du Cy
- Information patient et signature du consentement

Principaux critères de non inclusion :

- Contre-indication clinique ou biologique à l'allogreffe de CSH
- Autre cancer évolutif
- Sérologie positive pour le VIH ou hépatite B ou C chronique active
- Antécédent de greffe allogénique
- Femme enceinte ou susceptible de l'être (sans contraception efficace) ou allaitant
- Personne en situation d'urgence, personne sous protection légale, hors d'état d'exprimer son consentement
- Impossibilité de se soumettre au suivi médical de l'essai pour des raisons géographiques, sociales ou psychiques

Objectif principal :

Améliorer la survie sans maladie à 1 an, sans GVHD aiguë (grade II-IV), ni GVHD chronique (modérée/sévère) par greffe haplo-identique versus greffe de donneur non apparenté HLA compatible, après conditionnement standard

Principaux critères d'inclusion :

- 15 à 55 ans
- LAM/LAL/MDS/SMP nécessitant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques
- En RC pour LAM/LAL ou en RC ou RP ou non traité pour MSD/SMP
- Absence de donneur familial compatible
- Bonne probabilité d'avoir un donneur non apparenté HLA compatible
- Identification d'un donneur haplo-identique (frère, sœur, parents, enfant adulte ou cousin)
- Sans immunisation préalable du patient (seuil < 2000)
- ECOG > 2
- ASAT et ALAT < 2N, bilirubine totale < 1,5N, clairance de la créatinine > 30ml/min
- Contraception efficace jusqu'à 12 mois pour les femmes et de 6 mois pour les hommes après fin du Cy
- Information patient et signature du consentement

Principaux critères de non inclusion :

- ATCD cancer dans les 5 ans (excepté baso-cellulaires et carcinomes in situ du col utérin)
- Vaccination contre la fièvre jaune dans les 2 mois
- CI cardiaque aux fortes doses de cyclophosphamide
- Cystite hémorragique préexistante
- Sérologie + VIH ou HTLV-1, infection virale active WHB ou VHC (PCR +), cytololyse hépatique par HBV
- Obstruction des voies urinaires
- Infection sévère non contrôlée
- Maladie psychiatrique

2018 © Congrès de la SFGM-TC - Droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite

CONDITIONNEMENTS

ALTERGREF :

THIOTEPA : 5 mg/kg/j, J-7 et J-6

FLUDARABINE : 40 mg/m²/j, de J-5 à J-2

BUSULFAN : 3,2 mg/kg/j, de J-5 à J-3

Pour les patients avec comorbidités e/o >55 ans :

Busulfan (2i) et diminuer dose thiotépa à 5mg/Kg (1i) à J-6

Greffon de MO recommandé

Prévention GVHD : EDX-Ciclo-MMF

HAPLOMUDELDERLY :

Donneur HLA 10/10 ou 9/10 identique non apparenté

FLUDARABINE : 30 mg/m²/j, de J-6 à J-2

BUSULFAN : 130 mg/m²/j, de J-4 à J-3

Donneur familial haplo-identique

FLUDARABINE : 30 mg/m²/j, de J-5 à J-2

BUSULFAN : 130 mg/m²/j, de J-4 à J-3

THIOTEPA : 5 mg/kg à J-6

Greffon de CSP recommandé

Prévention GVHD : Haplo (EDX-Ciclo-MMF)

MUD et MMUD (A-Ciclo-MMF)

MACHAPLOMUD :

Pour les patients avec hémopathies myéloïdes

a) **Donneur familial haplo-identique**

THIOTEPA : 5 mg/kg/j, J-7 et J-6

FLUDARABINE : 40 mg/m²/j, de J-5 à J-2

BUSULFAN : 3,2 mg/kg/j, de J-5 à J-3

b) **Donneur non apparenté 10/10**

FLUDARABINE : 30 mg/m²/j, de J-6 à J-2

BUSULFAN : 3,2 mg/kg/j, de J-6, à J-3

Pour les patients avec LAL

FLUDARABINE : 30 mg/m²/j, de J-7 à J-5

TBI 200 cGy : 2 fois/j, de J-4 à J-2 (dose totale 1200 cGy)

Greffon de MO recommandé pour haplo et CSP et MUD,

Prévention GVHD : Haplo (EDX-Ciclo-MMF)

MUD (ATC-Ciclo-MTX)

CONTACTS

ALTERGREF :

IP:

Pr S. Nguyen : stephanie.nguyen-quoc@aphp.fr

Dr N. Dhedin : nathalie.dhedin@aphp.fr

CP:

Fadila Ameral : fadila.ameral@aphp.fr

El Mountacer Billah El Abbassi :

el-abbassi.el-mountacer@univ-paris-cliderot.fr

HAPLOMUDELDERLY :

IP:

Pr D. Blaise : blaised@ipc.unicancer.fr

CP:

circi.up@ipc.unicancer.fr

MACHAPLOMUD :

IP:

Pr R. Peffault de Latour : regis.peffaultdelatour@aphp.fr

Pr M.T. Rubio : rubio@chru-nancy.fr

CP:

Isabelle Brindel : isabelle.brindel@aphp.fr

Fadila Ameral : fadila.ameral@aphp.fr

El Mountacer Billah El Abbassi :

el-abbassi.el-mountacer@univ-paris-cliderot.fr

Avec le soutien institutionnel de :



« IP : investigateur principal ;

CP : chef de projet »

Protocoles prospectifs randomisés
comparant les greffes
haplo-identiques et non
apparentées 9/10 ou 10/10 après
conditionnements MAC ou réduits sous
l'égide de la SFGM-TC

ALTERGREF :

« Essai de phase 2 randomisé comparant une greffe à partir d'un donneur non apparenté HLA 9/10 à une greffe à partir d'un donneur familial haplo-identique avec une prévention de la GVHD basée sur l'administration de fortes doses de cyclophosphamide post-greffe »

HAPLOMUDELDERLY :

« Greffe allogénique à partir d'un donneur familial haplo-identiquement compatible versus donneur non familial chez des patients atteints d'hémopathies malignes : essai multicentrique randomisé de phase III »

MACHAPLOMUD :

« Essai de phase 3 randomisé comparant une allogreffe à partir d'un donneur familial haplo-identique à une allogreffe à partir d'un donneur non apparenté HLA 10/10 après conditionnement standard myéloablatif »

ENVIR 18 06 027 - SEP2018

2. Post-greffe

- **NEPHA: Etude prospective, randomisée, multicentrique, comparant la Nutrition Entérale et la nutrition Parentérale comme support nutritionnel chez les malades atteints d'Hémopathie maligne traités par Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques**
 - **PI : Corinne Bouteloup, JO Bay, Richard Lemal**
 - Inclusions: 162 patients/240
- **MTX-aGVHD : Etude multicentrique randomisée de phase III évaluant l'ajout de faible dose de méthotrexate (MTX) au traitement conventionnel par corticoïdes pour le traitement de première ligne de la maladie aiguë du greffon contre l'hôte après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques**
 - **PI: Florent Malard**
 - Inclusions: 3 patients/102
- **FMT-SR-GVHD: Fecal microbiota transplantation for steroid refractory gastro-intestinal acute Graft-versus-Host Disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation**
 - **PI: Florent Malard**
 - Inclusions: 4 patients/24
- **IMMUNO PEC: Dynamique des populations immunocompétentes chez des patients traités par photophérèse extracorporelle lors de la maladie chronique du greffon contre l'hôte**
 - **IbrahimYakoub Agha, Leonardo Magro , Pauline Varlet**
 - Inclusions: 4 patients inclus

2. Post-greffe

- **EXJADE-ALLO: Etude observationnelle prospective multicentrique du devenir des patients porteurs de LAM et de SMD qui ont reçu un traitement chélateur du fer (Exjade) après allogreffe de CSH**
 - **PI: Mauricette Michallet**
 - Inclusions: 28 patients/150
- **BV post-allo: BV en maintenance post-allo dans la MDH**
 - **PI : Anne Claire GAC**
 - Inclusions: X patients/58
- **DLI boost : Randomisation DLI standard vs DLI Très déplétées en préventif**
 - **PI : Sébastien Maury**
 - Inclusions 7/50

2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés

- Toute reproduction même partielle est interdite

2. Post-greffe : Etudes en cours de mise en place

- **PONALLO: Phase 2 study of Ponatinib (Iclusig) for prevention of relapse after allogeneic stem cell transplantation (allo-SCT) in FLT3-ITD AML patients**
 - **PI: Patrice Chevalier**
 - Ouverture des centres en cours; 69 patients prévus
- **PCE-aGVHD : Phase II comparant l'association corticoïdes et photophérèse extracorporelle au traitement conventionnel par corticoïdes dans le traitement de première ligne de la réaction aigue du greffon contre l'hôte de grade II avec atteinte cutanée**
 - **PI: Marie-Thérèse Rubie**
 - 42 patients prévus (le démarrage début 2019)
- **ELIT-AML01: Randomisation DLI préventive vs surveillance pos-allo LAM**
 - **PI : Raynier Devilier-IPC**
 - 124 patients prévus
- **Etude REGALIA : Étude multicentrique, prospective, de phase II évaluant l'efficacité d'Eltrombopag dans la prise en charge du dysfonctionnement du greffon après une allogreffe de cellules souches Hématopoïétiques**
 - **PI : Ibrahim Yakoub Agha**
 - 25 patients prévus

Autres Etudes prospectives

- **MicroStem-IPC 2016-014** : Microtransplantation sans traitement immunosuppresseur à partir d'un donneur HLA mismatch chez des patients atteints d'hémopathies myéloïdes
 - PI: Didier Blaise
 - Inclusions: 16 patients/32
- **MTSA** : essai de phase II, non randomisé évaluant l'efficacité et la sécurité de la MicroTransplantation chez le Sujet Agé atteint de Leucémie aiguë myéloïde
 - PI: Jérôme Cornillon
 - 21 patients prévus
- **IRMYG** : Etude de cohorte prospective de patients traités pour un myélome nouvellement diagnostiqué avec une insuffisance rénale sévère (DFGe<40 ml/min/1.73m², CKD-EPI) et susceptibles d'être autogreffés
 - PI: Jérôme Cornillon, Laurent Garderet
 - Inclusions: 14 patients/50
- **Traitement des Sclérodermies Systémiques sévères réfractaires par injection de cellules souches mésenchymateuses allogéniques Etude de phase I-II**
 - PI: Dominique Farge
 - Inclusions: 14 patients/20

Etat des lieux des centres/études CAR-T cells en France

2018 © Congrès de la SFMG - TC -- Droits réservés

2018 © Congrès de la SFMG - TC -- Droits réservés

- Toute reproduction même partielle est interdite.

Acute Lymphoblastic Leukemia Trials

CTL019

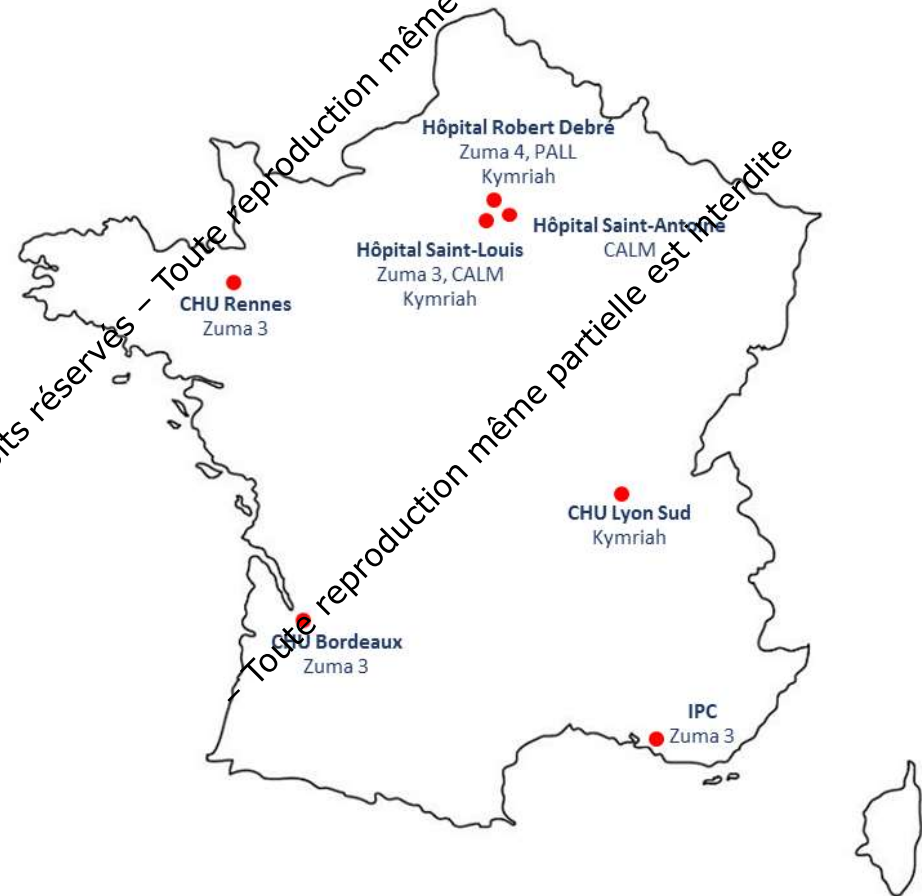
- ELIANA
 - pivotal phase 2, closed
 - R/R B-ALL, 3-22y
- CASSIOPEIA
 - phase 2
 - HR B-ALL frontline < 25y
- OBERON
 - phase 3 (vs. INO/BLIN)
 - R/R B-ALL, Adult

KTE-C19

- ZUMA-3/4
 - Phase 2
 - R/R B-ALL Adult/Children

UCART19

- CALM/PALL
 - phase I/II, ongoing
 - R/R B-ALL Adult/Children



Non-Hodgkin lymphoma Trials

KTE-C19

- ZUMA-1
 - phase 2
 - R/R DLBCL
- ZUMA-2
 - phase 2
 - MCL, refractory to ibrutinib
- ZUMA-5
 - phase 2
 - R/R iNHL
- ZUMA-7 :
 - phase 3 (vs auto)
 - R/R DLBCL

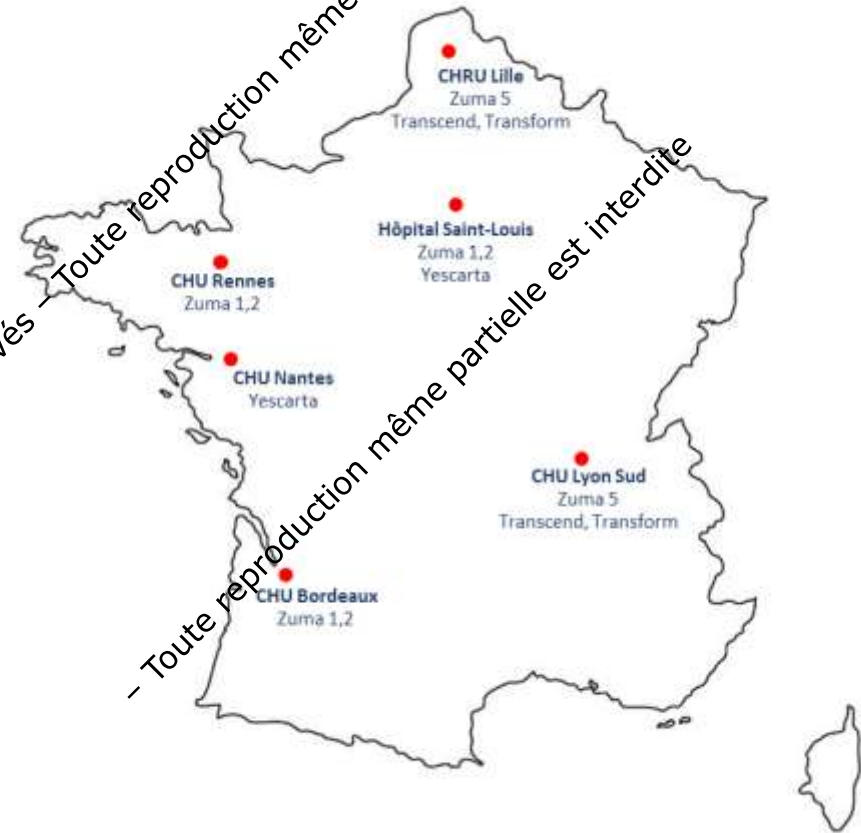
CTL019

- JULIET
 - pivotal phase 2
 - R/R DLBCL
- BELINDA
 - phase 3 (vs SOC)
 - R/R DLBCL
- ELARA
 - Phase 2
 - R/R FL

JCAR017

- TRANSCEND
 - pivotal phase 2
 - R/R DLBCL
- TRANSFORM
 - phase 3 (vs SOC+auto)
 - R/R DLBCL

+ PORTIA, BIANCA



2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés

2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés

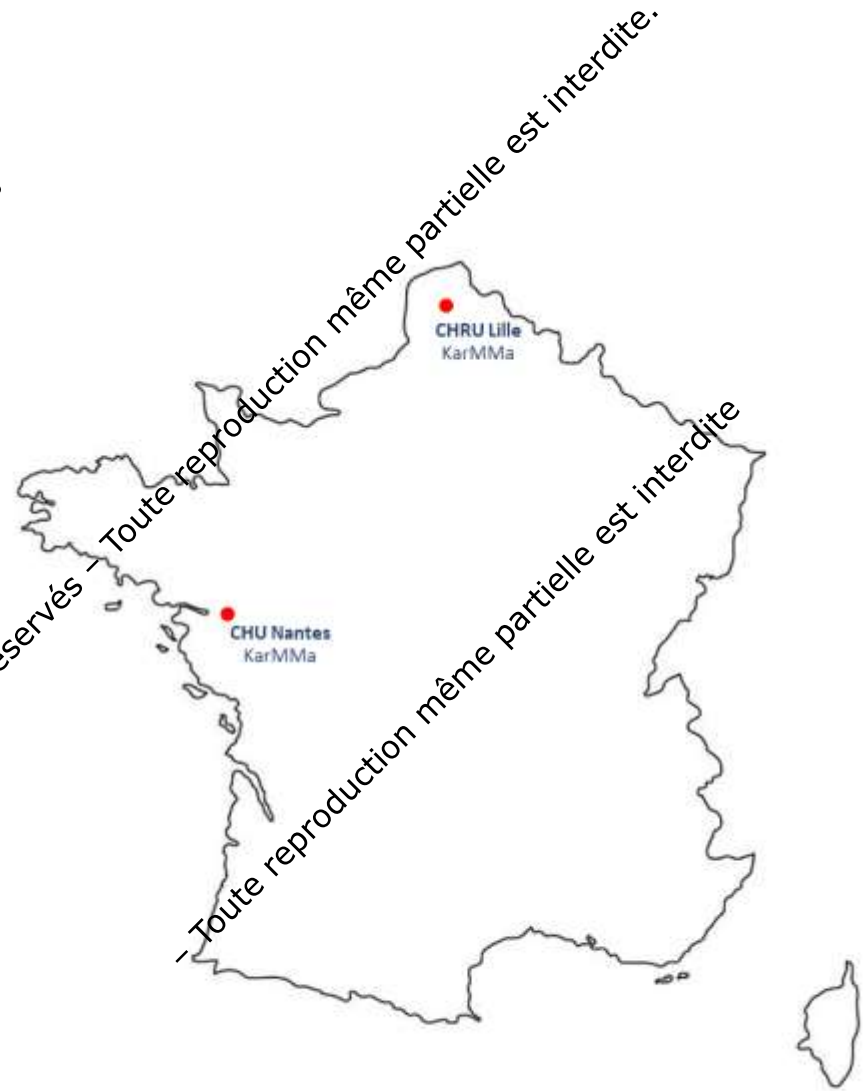
Multiple myeloma Trials

bb2121

- KarMMa-1/2
 - BCMA, phase 2
 - R/R MM
- KarMMa-3
 - phase 3 triplet regimens
 - R/R MM

JNJ-68284528

- Phase Ib/II
 - R/R MM



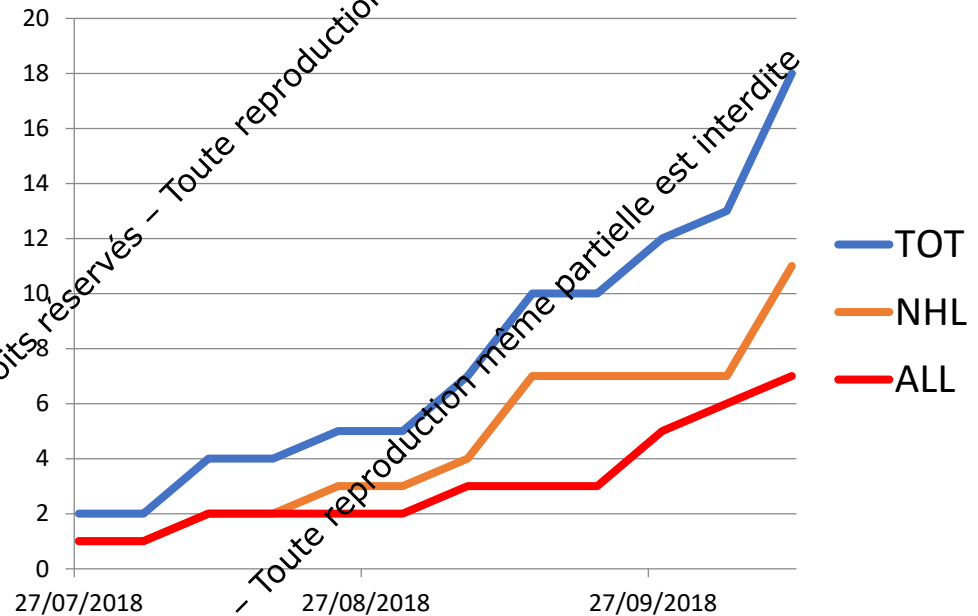
Autorisations temporaires d'utilisation

- KYMRIAH
 - LAL-B, <25 ans, 2ème rechute
 - DLBCL, R/R
- YESCARTA
 - DLBCL, R/R

Depuis fin juillet 2017

3 centres :

Lyon Sud,
 Robert Debré,
 Saint-Louis.



N. Morgensztejn

Nombre de patients traités à ce jour en France

Centre	LAL	LNH	Myélome
Robert Debré	16		
Saint Louis AJA	15		
Saint Louis C. Thieblemont		> 20 27 programmés à fin dec 2018	
Saint Antoine	1		
Lyon	1	> 12	
Nantes		1	3
Rennes		3	
Lille		1 (+3 prélevés)	4
Marseille			
Bordeaux	1	3	
Total	35	> 40	7

MERCI POUR VOTRE ATTENTION!

2018 © Congrès de la SFMG - TC -- Droits réservés

2018 © Congrès de la SFMG - TC -- Droits réservés -- Toute reproduction même partielle est interdite.

-- Toute reproduction même partielle est interdite.