

A2RIT study (adults)

Devenir des Aplasies Médullaires Acquises Réfractaires à un
Traitement Immunosuppresseur

Journée CeRAMIC

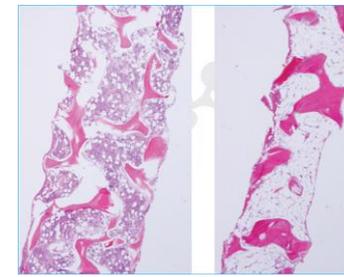
1^{er} octobre 2025

Edouard FORCADE, MD, PhD

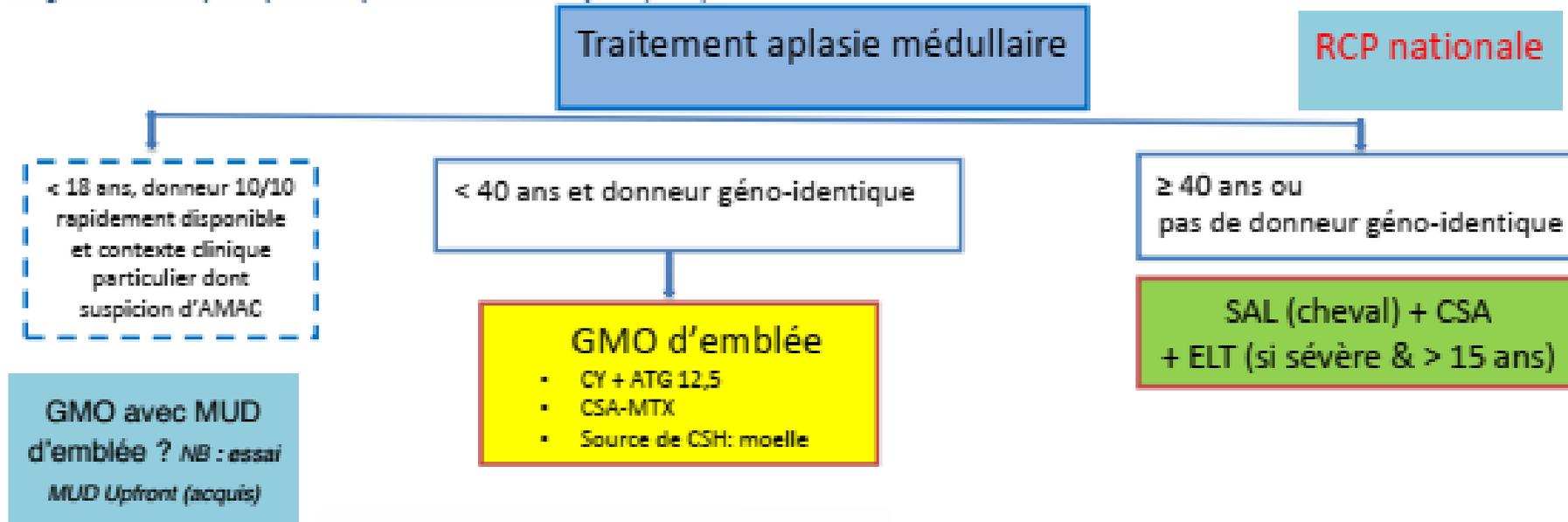
Conflict of interests

- **Expert / consultant / speaker** : Jazz, Gilead, MSD, Abbvie, Sanofi, Novartis, GSK, Astellas, Alexion.
- **Congress** : Jazz, Sanofi, Takeda, Neovii, MSD, Roche, Gilead, Novartis, Alexion.

Recommandations Françaises (PNDS)



Algorithme thérapeutique de l'aplasie médullaire acquise (AMA)



Critères Camitta

- PNN < 0,5 G/L
- Plq < 20 G/L
- Retic < 60 G/L

Aplasie Médullaire **Réfractaire** - Définition

- Absence de réponse avec persistance de la pancytopénie à 6 mois d'un traitement immunosuppresseur (IS)

Response criteria

Complete Response (CR)

- Blood count: Hb > 10 g/dL; ANC > 1; G/L; Plt > 100 G/L
- No evidence of clonal evolution

Partial Response (PR)

- No SAA criteria
- No transfusion dependency
- Blood count: Hb > 8 g/dL; ANC > 0.5 G/L; Plt > 20 G/L

No Response = No CR, no PR

Predictive factors of lower response rate to IST

- Older age
- Low reticulocyte count
- Low lymphocyte count
- Short telomeres ?
- PNH?

Aplasie Médullaire **Réfractaire** - Définition

- Absence de réponse avec persistance de la pancytopenie à 6 mois d'un traitement immunosuppresseur (IS)

Quel délai pour évaluer la réponse?

Aplasie Médullaire Réfractaire - Définition

ATGAM vs SAL lapin + CsA

Table 2. Hematologic Response at 3 and 6 Months to Horse ATG and Rabbit ATG.

Response	Horse ATG (N=60)		Rabbit ATG (N=60)		P Value
	no. (%)	95% CI	no. (%)	95% CI	
At 3 mo	37 (62)	49–74	20 (33)	21–46	0.002
At 6 mo	41 (68)	56–80	22 (37)	24–49	<0.001

ATGAM + CsA +/- ELT (RACE study – EBMT)

	+ ELT	- ELT
At 3 mo	59% (22%)	31% (10%)
At 6 mo	68% (32%)	41% (20%)

Aplasie Médullaire Réfractaire - Définition

Données ATU ATGAM

	First line treatment		
	Moderate (n = 140)	Severe (n = 133)	Very severe (n = 84)
Month 3 ^a			
None, n (%)	18 (16.7%)	75 (74.3%)	47 (83.9%)
Partial, n (%)	87 (80.6%)	26 (25.7%)	9 (16.1%)
Complete, n (%)	3 (2.8%)		
Month 6 ^b			
None, n (%)	17 (15.7%)	42 (47.7%)	33 (61.1%)
Partial, n (%)	82 (75.9%)	43 (48.9%)	20 (37.0%)
Complete, n (%)	9 (8.3%)	3 (3.4%)	1 (1.9%)
Month 12 ^c			
None, n (%)	5 (6.9%)	10 (15.2%)	5 (15.2%)
Partial, n (%)	56 (77.8%)	50 (75.8%)	21 (63.6%)
Complete, n (%)	11 (15.3%)	6 (9.1%)	7 (21.2%)

Aplasie Médullaire Réfractaire

- Prise en charge et considérations :
 - ✓ Eliminer un diagnostic différentiel (hMDS, IBMF)
 - ✓ Evolution naturelle sans allogreffe CSH (HPN, évolution clonale)
 - ✓ Considérer l'allogreffe de CSH (donneurs? Immunisation HLA?)
 - ✓ Autres options thérapeutiques

Aplasie Médullaire Réfractaire – Options thérapeutiques (hors alloG)

- 2^{ème} ligne thérapeutique par SAL

	Treatment	N	Age	ORR	ORR in Refractory	ORR in Responders	3y-OS
Scheinberg 2006	rATG after hATG	43	32 (8-75)		27%	66%	70/83%
Scheinberg 2014	hATG after rATG	25	27 (4-74)	21%			68%
Clé 2015	rATG after rATG	37	17 (3-63)	27%	22%	60%	55-60%

Aplasie Médullaire Réfractaire – Options thérapeutiques (hors alloG)

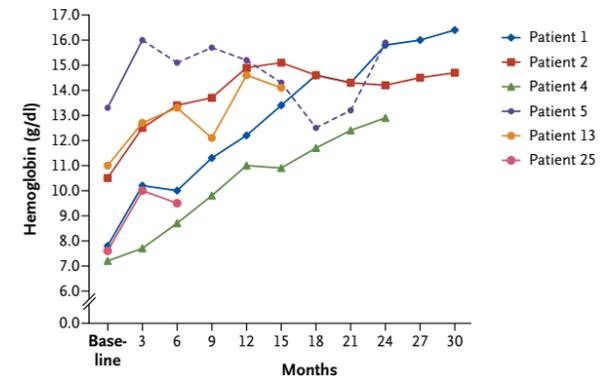
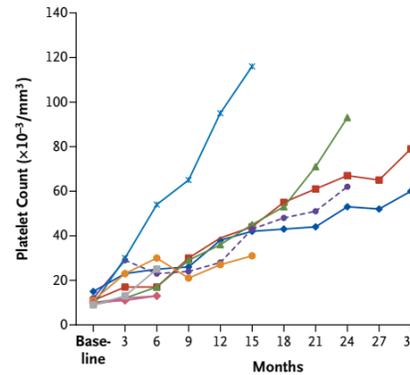
- 2^{ème} ligne thérapeutique par aRTPO

Eltrombopag monothérapie

N=25 patients R/R SAA with Plq < 30 G/L
mAge 44yo (18-77)
Median prior lines : N=2
Response : 44% in at least one lineage

Eltrombopag en association

N=46 (N=11 ATG naive; N=35 R/R SAA)
Cohort A: older, (mAge 73), +CsA in 18%
Cohort B : younger (mAge 53) + CsA in 57%



Transfusion independence

- Cohort A: 36%
- Cohort B : 49%

ORR

- Cohort A: 64%
- Cohort B : 74%

Aplasia Médullaire Réfractaire – Options thérapeutiques (hors alloG)

- 2^{ème} ligne thérapeutique : autres

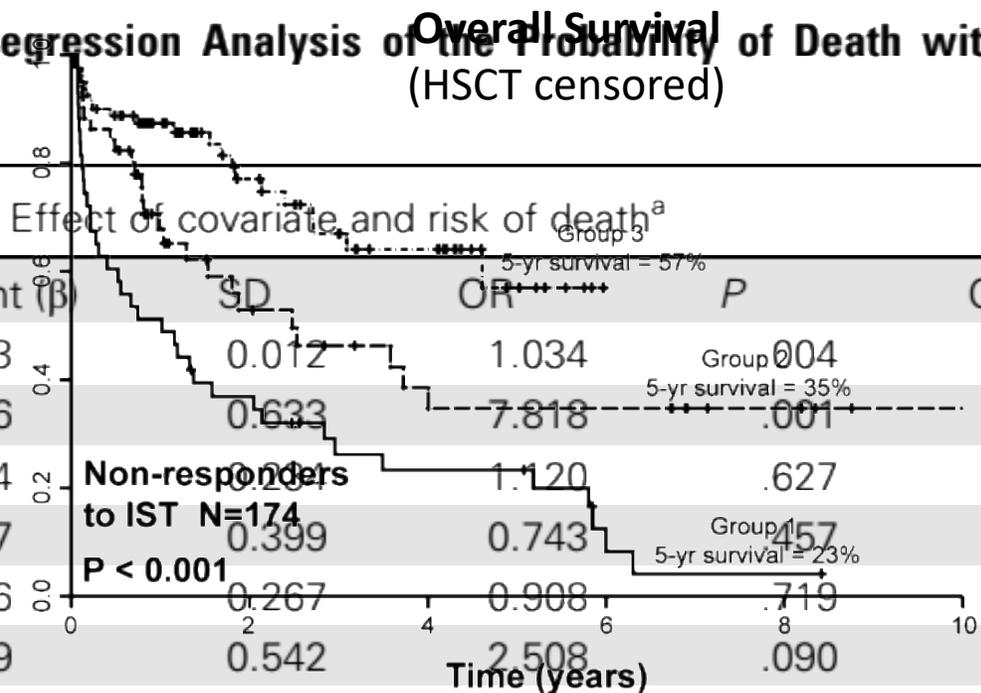
	Treatment	N	Response rate
Ise 2020	Romiplostim (fater EPAG)	10	70%
Kim 2009	Campath + CsA	19	37%
Risitano 2010	Campath	11	58%
Xiao 2013	MSC	18	33%
Chuhjo 2008	Androgens	16	31%

Aplasie Médullaire Réfractaire - Survie

- Progrès attribuables aux traitements de support?

Table 5. Multivariate Logistic Regression Analysis of the Probability of Death within 1 Year for Patients Unresponsive to Initial Immunosuppressive Therapy

Risk factor	Effect of covariate and risk of death ^a					Effect of antifungal therapy ^b				
	Coefficient (β)	SD	OR	P		Coefficient (β)	SD	OR	P	
Baseline risk										
Age	0.033	0.012	1.034	.004		0.064	0.024	1.066	.007	
ANC <200 cells/μL	2.056	0.633	7.818	.001		2.623	1.234	13.777	.034	
ARC	0.114	0.209	1.120	.627		
ALC	-0.297	0.399	0.743	.457		
Platelet count	-0.096	0.267	0.908	.719		
Bacteremia only	0.919	0.542	2.508	.090		
Fungal infection	2.751	0.665	15.666	<.001		
Voriconazole		-2.550	0.967	0.078	.008	



A2RIT study

Aplastic Anemia Refractory to
Immunosuppressive Treatment

Adults

Children

A2RIT (adults) - Objectifs

○ Primaires

- ✓ Déterminer l'incidence de patients réfractaires à M+3 et M+6 d'une 1^{ère} ligne par ttt IS
- ✓ Décrire et comparer la survie des patients réfractaires et des patients non réfractaires au ttt IS en 1^{ère} ligne
- ✓ Identifier les facteurs pronostiques (survie globale) au sein des patients réfractaires

○ Secondaires

- ✓ Décrire les caractéristiques clinico-biologiques dont valeurs clés de l'hémogramme (réticulocytes, PNN, Hb, Plq), nombre de transfusions et types de produits sanguins, infections des patients réfractaires
- ✓ Décrire les lignes thérapeutiques au-delà de la 1^{ère} ligne chez les patients réfractaires, notamment l'allogreffe de CSH
- ✓ Décrire les causes de mortalité des patients réfractaires
- ✓ Identifier précocement (i.e. avant 6 mois) les patients réfractaires

A2RIT (adults) – Matériel et Méthodes

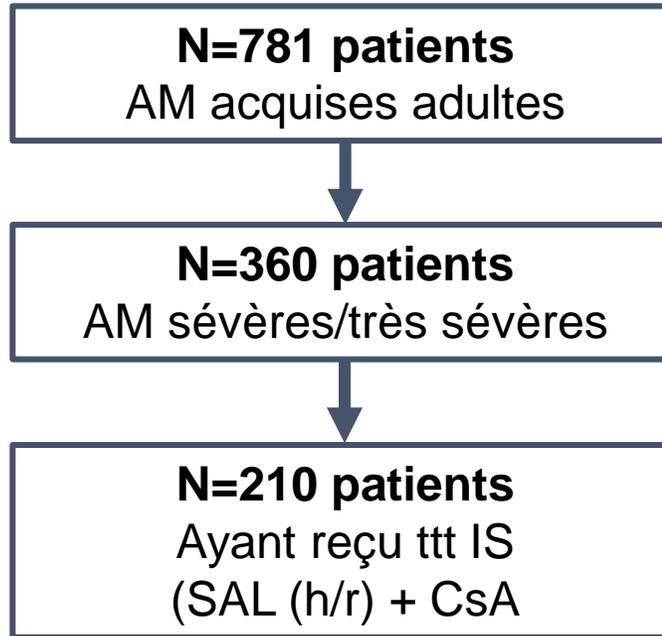
- Données issues de la base RIME
- Critères d'éligibilité :
 - ✓ patients majeurs
 - ✓ aplasie médullaire **acquise** sévère ou très sévère
 - ✓ ayant reçu au moins un des traitements suivants en 1^{ère} ligne :
 - ❖ ATGAM/CsA
 - ❖ ou SAL lapin/CsA
 - ✓ entre le 1er janvier 2010 et le 1er septembre 2023.
- Date de point : 5/9/2025

Définition (pour requête) des patients réfractaires (à M3 et/ou M6)

- ❖ Persistance des critères de sévérité (Plq < 20 G/L, ou PNN < 0,5 G/L ou Hb < 8 g/dl)
- ❖ ou dépendance transfusionnelle (transfusion dans les 21 jours pour CGR ou 7 jours pour les CP)
- ❖ ou mise en place d'un ttt de 2^{ème} ligne avant la date de 3/6 mois

A2RIT (adults) - Résultats

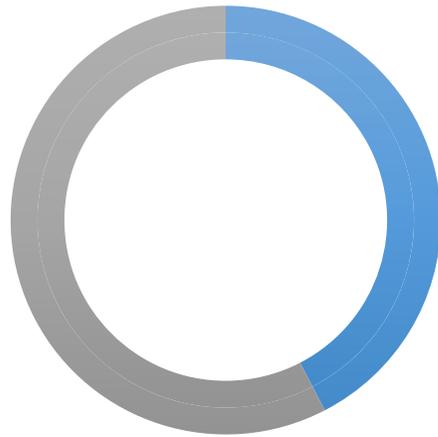
- Entre 1/01/2010 et 1/9/2023



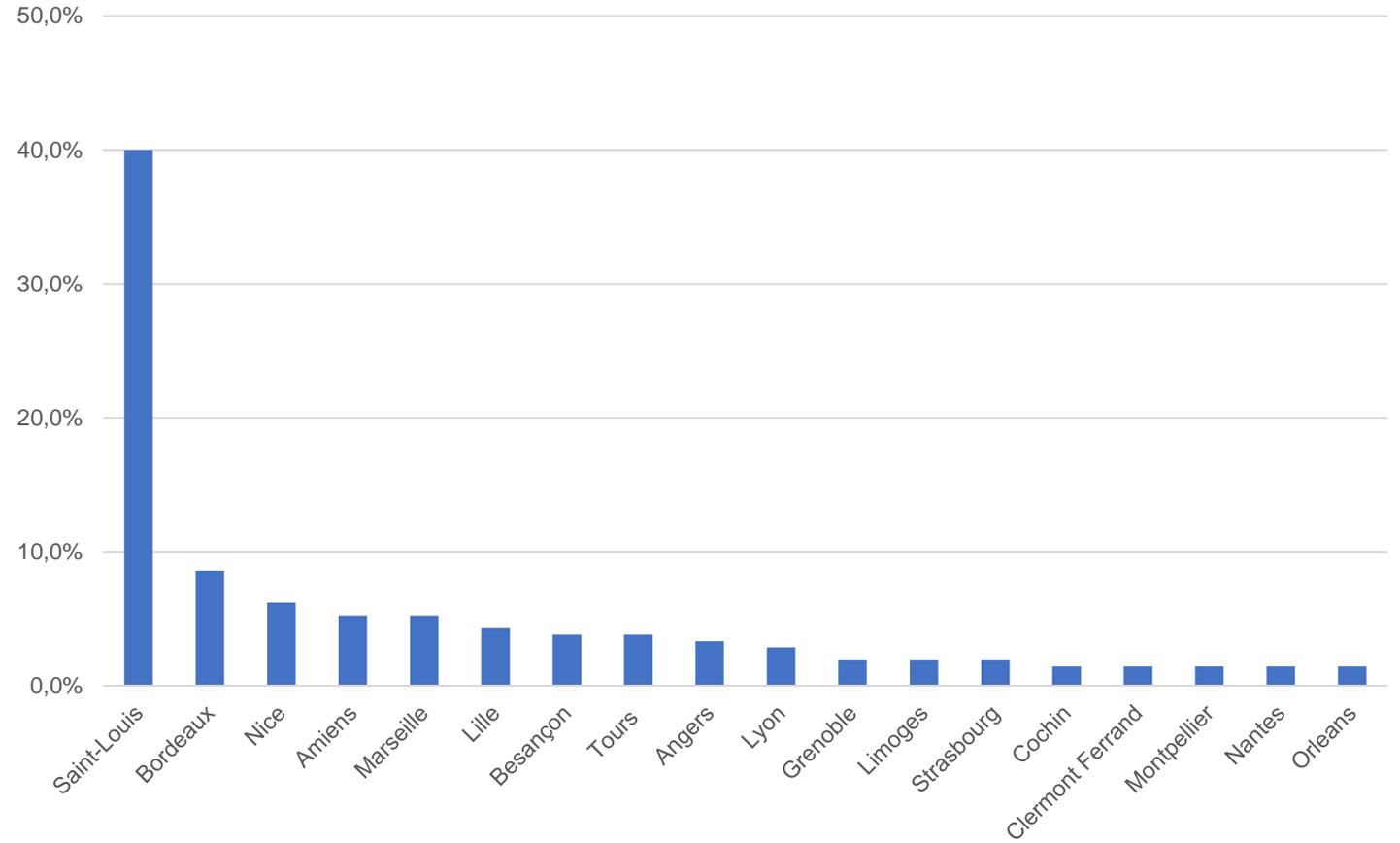
- Suivi médian post ttt IS : 47.5 mois (15j-25ans)

A2RIT (adults) - Résultats

○ Origine des patients



■ APHP ■ Externe



A2RIT (adults) - Résultats

○ Caractéristiques des patients

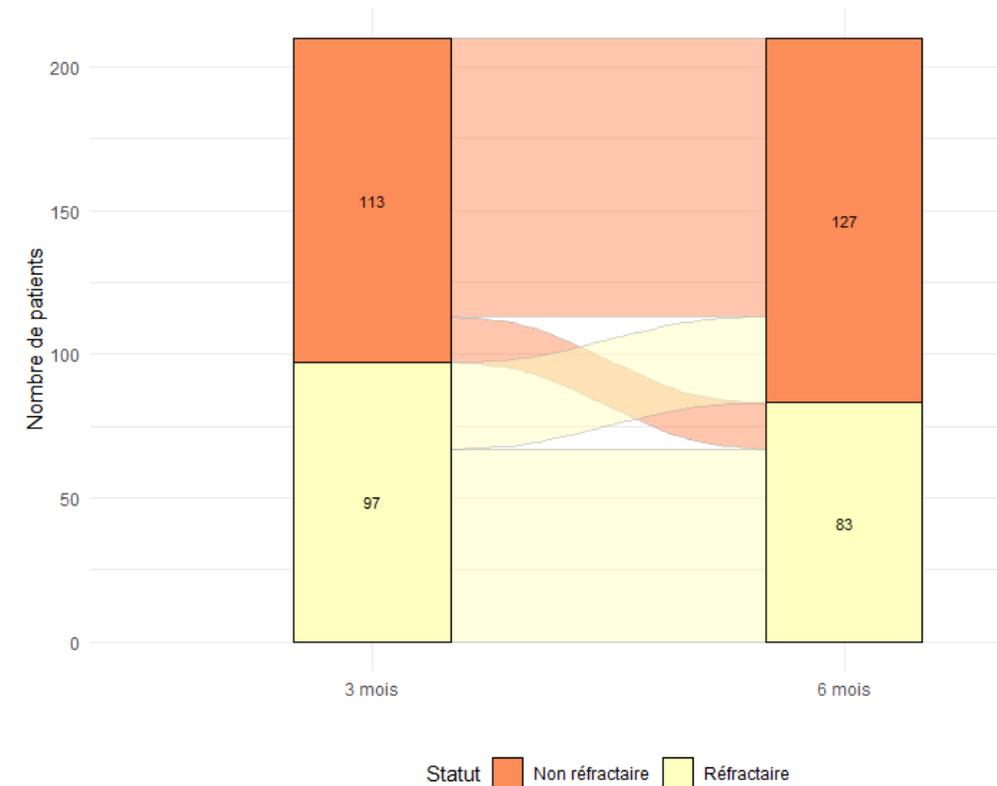
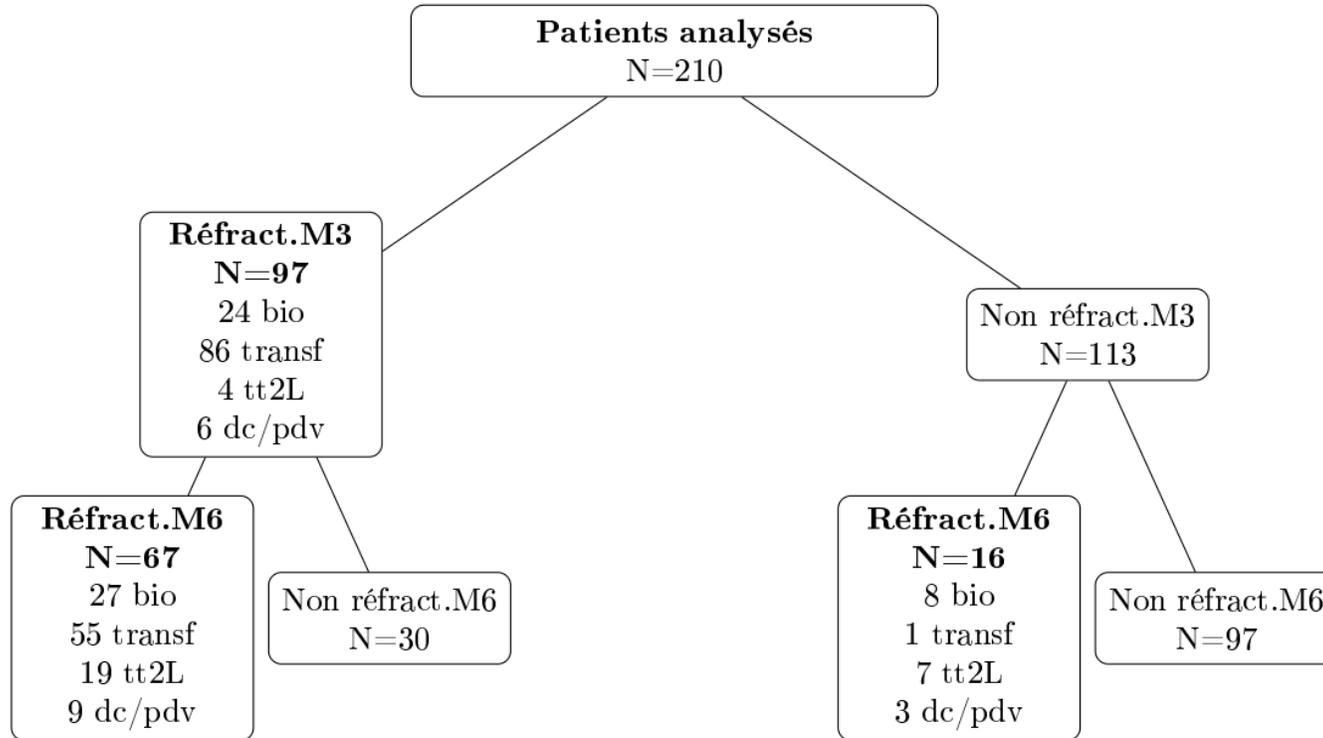
Paramètres	Valeurs	N	Statistiques
Total		210	
Sexe	<i>Hommes</i>	104	49,50%
	<i>Femmes</i>	106	50,50%
Age au diagnostic (années)	<i>[IQR] (range)</i>	210	49.1 [30.1;61.4] (16.5;82.3)
Diagnostic	<i>AM idiopathique</i>	200	95.2%
	<i>AM post hépatite</i>	3	1.4%
	<i>AM/HPN</i>	7	3.3%
Années diagnostic		210	2017 (1996;2023)
Score Camitta au diagnostic	<i>Sévère</i>	161	76.7%
	<i>Très Sévère</i>	49	23.3%
Caractéristiques biologiques au diag AM sévère			
	<i>PNN (G/L)</i>	179	0.7 [0.3;1.1]
	<i>Hb (g/dl)</i>	187	8.5 [6.8;9.9]
	<i>Reticulocytes (G/L)</i>	128	29.5 [14.4;45]
	<i>Lymphocytes (G/L)</i>	124	1.5 [1.1;1.9]
	<i>Plaquettes (G/L)</i>	185	14 [8;34]

A2RIT (adults) - Résultats

- Caractéristiques des patients

Paramètres	Valeurs	Statistiques
Cytogénétique réalisée		91.1% (sur 191 pts)
NGS réalisé		38% (sur 99 pts)
Clone HPN recherché		95.4% (sur 195 pts)
Délai entre Diag et ttt IS en jours (mediane/[IQR])		35 [22;63.8]
Type de ttt IS	ATGAM/CsA	86.2%
	SAL Lapin/CsA	13.3%

A2RIT (adults) - Résultats



97 patients (46.2%) réfractaires à 3 mois, 83 patients (39.5%) réfractaires à 6 mois

A2RIT (adults) - Résultats

- Modèle logistique univarié – Réponse à 6 mois

Paramètres	Valeurs	N	N event	OR	IC95%	p-value
Age au diagnostic		210	83	1.01	(1-1.03)	0.17
Sexe	H	104	52	1.00		
	F	106	31	0.41	(0.23-0.73)	0.002
Score Camitta	Sévère	161	55	1.00		
	Très sévère	49	28	2.57	(1.34-4.94)	0.005
Délai diag – ttt IS (mois)		210	83	0.94	(0.87-1.03)	0.19
Délai diag - ttt IS > 30 jours	0	87	32	1.00		
	1	123	51	1.22	(0.69-2.14)	0.49
PNN		179	73	0.94	(0.62-1.43)	0.77
Plaquettes		185	76	0.99	(0.97-1)	0.12
Réticulocytes		128	54	0.98	(0.96-1)	0.026
Lymphocytes		124	54	1.11	(0.68-1.82)	0.68

A2RIT (adults) - Résultats

- Traitements de 2^{ème} ligne chez les patients réfractaires à 6 mois

Paramètres	Valeurs	N	Statistiques
Délai traitement 2 ^{ème} ligne post IS en mois	Médiane [IQR]	63	6 [4;8.4]
Traitement de 2 ^{ème} ligne	ATGAM + CsA	1	1.6%
	SAL lapin + CsA	5	7.9%
	Androgènes	7	11.1%
	Eltrombopag	30	47.6%
	Romiplostim	1	1.6%
	Allogreffe CSH	18	28.6%
	Iptacopan	1	1.6%

Parmi les 20 patients réfractaires à 6 mois n'ayant pas reçu de traitement de 2^{ème} ligne : 6 sont décédés avant 6 mois, 2 sont perdus de vue (vivants) avant 6 mois et 12 sont vivants à 6 mois.

A2RIT (adults) - Résultats

- Cause de décès (N=30)

Valeurs	N	%
Complications infectieuses	14	46,7%
Complications hémorragiques	3	10,0%
Complications de l'allogreffe	2	6,7%
Transformation/évolution clonale	2	6,7%
Complications cardio-vasculaires	2	6,7%
Autres cancers	1	3,3%
Autres	1	3,3%

A2RIT (adults) - Résultats

- Analyse de survie (Landmark à 6 mois post IS)
N=198 patients (12 patients avec suivi < 6 mois post IS, exclus de l'analyse de survie)

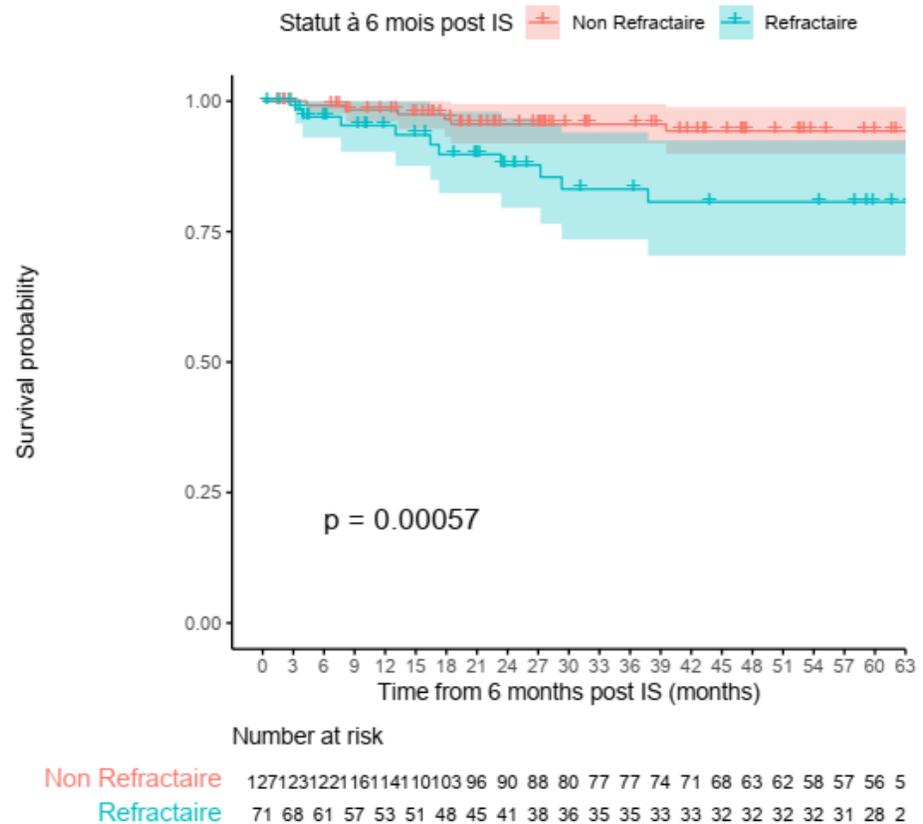
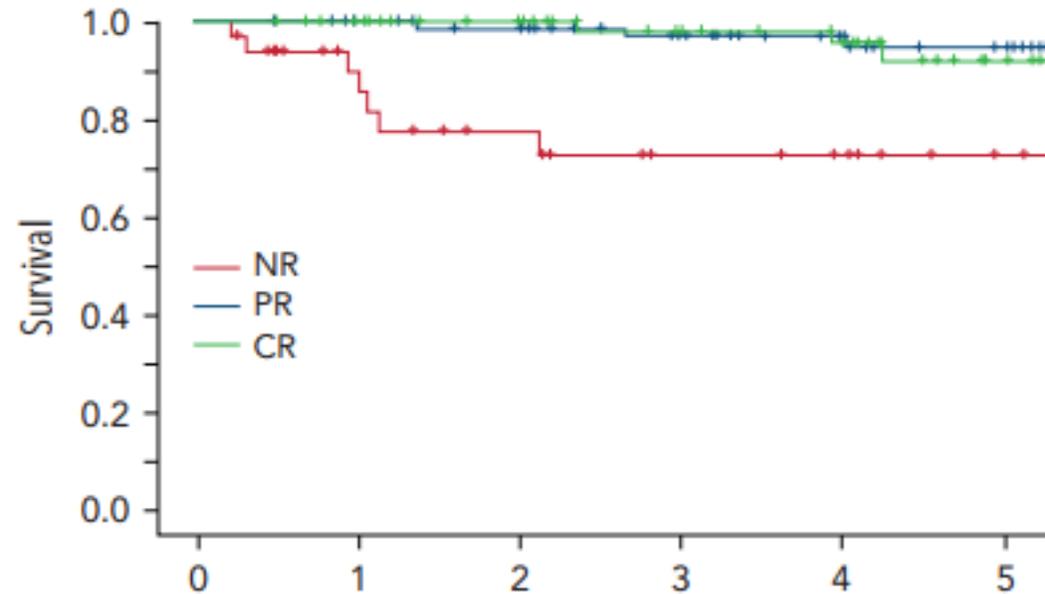
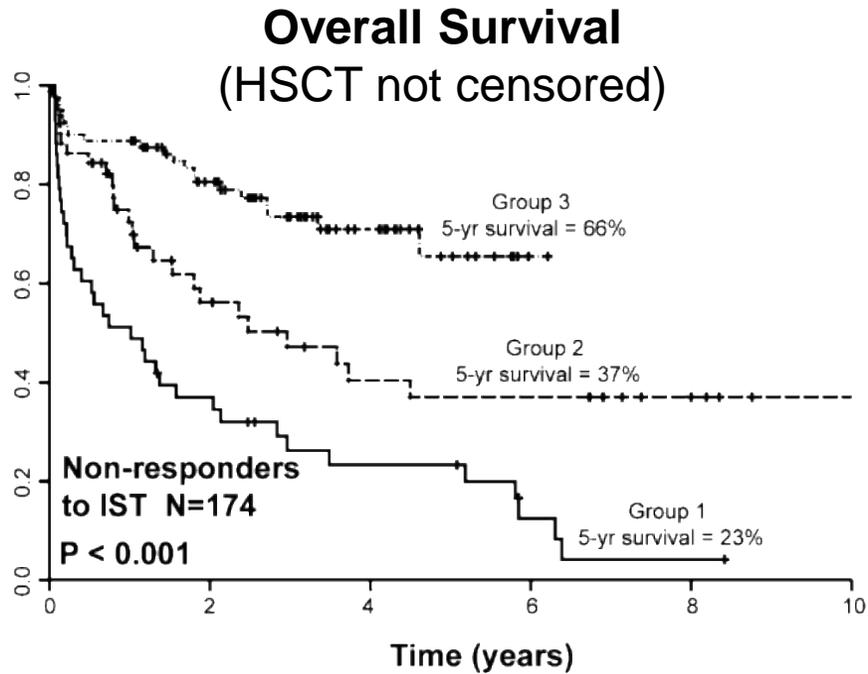


TABLE 16 – Taux de survie à 36 mois (à partir de 6 mois post IS)

Statut	N	décès	%OS 3y	Low 95CI	High 95CI
No refract 6 m	127	8	95.6	91.9	99.5
Refract 6 m	71	15	83.1	73.5	94

A2RIT (adults) - Discussion



No. at risk	Years					
	0	1	2	3	4	5
NR	33	22	16	11	9	4
PR	76	72	67	57	42	32
CR	69	65	57	46	36	19

A2RIT (adults) - **Conclusion**

- Données vie réelle d'AM sévères issues du registre RIME
- Réponse au traitement IS de 1^{ère} ligne < essais randomisés (EPAG?)
- Confirmation de l'impact délétère de la non réponse au traitement IS en 1^{ère} ligne
- Données de survie favorables par rapport aux données de long terme
- Analyses complémentaires (données ttt 1^{ère} ligne, données HPN, gestion des données manquantes, comparer les périodes de traitement)

Remerciements

Centre de Référence

Régis Peffault de Latour
Flore Sicre de Fontbrune

RIME

Isabelle Brindel
Linda Maafa
Julie Caignart

Tous les services cliniques et CC CeRAMIC

Biostatistiques

Sofia Brand
Cendrine Chaffaut

