

Résumé du protocole BRD04/7M

<b>TITRE</b>	Injection d'une lignée de cellules T cytotoxiques anti-EBV, partiellement compatible, provenant d'une banque, pour le traitement d'une prolifération B EBV positive, post-transplantation d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques, non répondeuse à un traitement de première ligne par anticorps monoclonaux et/ou chimiothérapie : Essai de Phase I-II.
<b>PROMOTEUR</b>	CHU Nantes
<b>Objectif primaire</b>	Absence d'apparition ou d'aggravation de signes de rejet ou de GVH dans le mois qui suit l'injection.
<b>Objectifs secondaires</b>	<p>Evaluer :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'évolution de la charge virale par PCR (Polymerase Chain Reaction) quantitative</li> <li>- la réponse tumorale par scanner selon les critères de CHESON</li> <li>- la tolérance de l'injection des CTL (selon l'échelle de toxicité de l'OMS)</li> <li>- la survie globale</li> <li>- la survie sans maladie</li> <li>- à J1 et J10 après l'injection la persistance des cellules transfusées (test RQ-SNP)</li> </ul>
<b>Nombre de patients à inclure</b>	10
<b>Durée</b>	4 ans
<b>Critères d'inclusion</b>	<p><b>Relatifs à la population, sont éligibles les patients :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Homme ou femme ayant reçu une greffe de rein, ou de rein-pancréas, ou de cœur, ou de poumon, ou de cœur-poumon, ou de cellules souches hématopoïétiques, et ayant donné son consentement éclairé</li> <li>- Agé de 18 à 75 ans ou Enfant âgé de plus de 12 mois, dont le responsable légal a signé un consentement éclairé</li> <li>- Bon état général : PS &lt; 4</li> <li>- Charge virale EBV déterminée</li> <li>- Espérance de vie &gt; 3 mois</li> <li>- Patient typé en HLA ABC DR DP DQ</li> </ul> <p><b>Relatifs à la pathologie, sont éligibles les patients :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les LNH post-transplantation d'organe solide ou de CSH, EBV+ (B, T et cérébraux EBV+) en échec, en réponse partielle (&lt;50%) ou en rechute après un traitement associant anticorps monoclonaux et/ ou chimiothérapie terminée depuis au moins trois semaines. Les patients en réponse partielle pourront avoir un examen TEP pour confirmer l'insuffisance de la réponse.</li> <li>- Présentant une masse mesurable pour l'évaluation de la réponse ou une infiltration médullaire et/ou sanguine mesurable et ayant du matériel tumoral congelé ou ayant une nouvelle biopsie.</li> </ul> <p><b>Relatifs au traitement à l'essai :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Disponibilité d'une lignée de CTL partageant au moins un HLA de classe I avec la tumeur.</li> <li>- Absence de reconnaissance spécifique de cellules EBV négative du receveur (voir critères de qualification des lignées).</li> </ul>

Critères de non inclusion	<p><b>Relatifs à la population :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Femme enceinte ou allaitant</li> <li>- Patient atteint d'une déficience ne lui permettant pas une bonne compréhension de l'essai</li> <li>- Infection concomitante de type VIH</li> </ul> <p><b>Relatifs à la pathologie :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les LNH post transplantation EBV négatif.</li> <li>- Absence d'échantillon de la tumeur (si tumeur).</li> <li>- Si GVH <math>\geq</math> grade II</li> </ul> <p><b>Relatifs aux traitements de l'essai :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients utilisant des médicaments non autorisés dans le cadre du protocole (voir traitements concomitants)</li> <li>- Traitement par des molécules en développement pré-AMM</li> <li>- Absence de CTL partageant au moins 1 HLA de classe I avec le receveur.</li> <li>- Reconnaissance spécifique des blastes T du receveur par la lignée de CTL (voir critères de qualification des lignées)</li> </ul>
Dosage	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>5 \times 10^6</math> (+/- 10 % soit de <math>5,5 \times 10^6</math> à <math>4,5 \times 10^6</math> CTL) cellules/kg par voie intraveineuse directe</li> <li>- De une à trois injections pourront être réalisées.</li> </ul>
Critères d'évaluations	<p><b>Surveillance de la fonction du greffon :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Le risque de survenue d'un rejet aigu cellulaire dans les suites de l'injection de CTLs allogéniques anti-EBV sera pris en compte par un suivi rapproché de ces patients. Nous utiliserons les moyens habituels de suivi qui dépendent de la nature de l'organe greffé.</li> <li>- Pour le transplanté rénal, ou le patient ayant reçu une double transplantation combinée rein-pancréas, le suivi sera assuré par la mesure régulière de la créatininémie plasmatique. Ce marqueur est sensible et les mesures seront réalisées avant injection des CTLs puis à J2, J7, J14 J21 et J28. Toute augmentation de créatininémie de plus de 20% en dehors d'une cause évidente intercurrente (pyélonéphrite, hydronéphrose) sera considérée comme un rejet potentiel et nécessitera impérativement la réalisation d'une ponction-biopsie rénale pour prouver le diagnostic.</li> <li>- Pour le transplanté pulmonaire, ou le patient ayant reçu une double transplantation cœur-poumons, le suivi est habituellement réalisé par la mesure régulière du VEMS (auto-mesure à domicile). Cette mesure est sensible et réalisée de façon quotidienne à partir de J0 et jusqu'à J28. Toute dégradation de plus de 8 à 10% devra être confirmée par une deuxième mesure le jour même, suivi d'un examen et d'une radiographie pulmonaire pour éliminer une cause infectieuse. La fibroscopie pulmonaire avec biopsie bronchique sera réalisée le lendemain en cas de non amélioration des paramètres ventilatoires.</li> <li>- Pour le transplanté cardiaque, aucun moyen de surveillance non invasif n'est reconnu comme suffisamment sensible dans la suspicion précoce d'un rejet aigu. Nous aurons donc recours à la biopsie endo-myocardique systématique. Contrairement aux autres transplantation d'organe, où la biopsie est considérée comme un geste agressif, ici ce geste est réalisé en routine et de façon itérative pour le suivi de tous transplanté cardiaque. Une biopsie sera donc réalisée avant l'injection de CTLs puis à J2, J7, J14 J21 et J28.</li> <li>- Le traitement d'un épisode de rejet aigu sera proposé au cas par cas en fonction du type d'organe transplanté et de l'habitude des centres.</li> </ul> <p><b>Surveillance de la réaction du greffon contre l'hôte (voir protocole)</b></p>
Déroulement du protocole	Voir Synopsis ci après

## Synopsis du protocole BRD04/7M

Étapes entre l'inclusion et l'injection		
Décision d'inclusion	Décision d'inclusion : bilan initial et prélèvements de CMN et de la tumeur du receveur pour contrôle des CTL et analyse des protéines EBV.	
Choix des CTL	Recherche dans la banque des CTL les mieux matchés (au moins deux compatibilités classe I)	
J - 2	Décongélation des BLCL correspondant aux CTL choisis	Voir procédures P -PROD-BK TEBV001 en annexe II.19 et critères de qualifications pour l'injection
J 0	Restimulation des CTL et amplification (9 jours)	
J 7	Test des CTL en vue de l'injection	
J 8-9	Décision concernant l'injection	

Examens	Tous les patients	Grefre rein	Grefre rein-pancréas	Grefre Cœur	Grefre Poumon	Grefre cœur poumon	Grefre CSH
<b>J-14 à J-1</b>							
Anamnèse	<input checked="" type="checkbox"/>						
Histoire de la maladie	<input checked="" type="checkbox"/>						
Traitement antérieurs	<input checked="" type="checkbox"/>						
Examen clinique <sup>1</sup>	<input checked="" type="checkbox"/>						
Examen histologique	<input checked="" type="checkbox"/> (Si tumeur)						
NFS, plaquettes	<input checked="" type="checkbox"/>						
Biologie	<input checked="" type="checkbox"/>						
Charge virale	<input checked="" type="checkbox"/>						
Scanner : Thorax, abdomen, pelvis	<input checked="" type="checkbox"/>						
Scanner cérébral : si LNH du SNC ou si signe l'appel neurologique	<input checked="" type="checkbox"/>						
TEP : si réponse partielle	<input checked="" type="checkbox"/>						
Biopsie médullaire Si impossible pour les enfants : myélogramme	<input checked="" type="checkbox"/> (non obligatoire si BOM antérieure de moins de trois mois)						
Cytotoxicité : CTL/PHA-blastes du receveur	<input checked="" type="checkbox"/>						
RQ-PCR SNP	<input checked="" type="checkbox"/>						
Analyses de la tumeur (statut EBV)	<input checked="" type="checkbox"/> (Si tumeur)						
<b>J-1 ou J0<sup>4</sup></b>							
Examen clinique <sup>1</sup>	<input checked="" type="checkbox"/>						
NFS, plaquettes	<input checked="" type="checkbox"/>						
Biologie	<input checked="" type="checkbox"/>						
VEMS					<input checked="" type="checkbox"/> (J0)	<input checked="" type="checkbox"/> (J0)	
Biopsies endo-myocardique				<input checked="" type="checkbox"/> (J-1)		<input checked="" type="checkbox"/> (J-1)	
Evaluation GVH							<input checked="" type="checkbox"/> (J-1)
Bilan NK	<input checked="" type="checkbox"/> (J-1)						

Examens	Tous les patients	Greffe rein	Greffe rein-pancréas	Greffe Cœur	Greffe Poumon	Greffe cœur poumon	Greffe CSH
<b>J0<sup>4</sup></b>							
Injection IV de 5 X 10 <sup>6</sup> CTL/kg (+/- 10 %)	<input checked="" type="checkbox"/>						
Signes Vitaux	<input checked="" type="checkbox"/>						
<b>J 1 à J27</b>							
Examen clinique <sup>1</sup>	<input checked="" type="checkbox"/> J1, J7, J14, J21						
Evaluation GVH	<input checked="" type="checkbox"/> J1, J7, J14, J21						
Biologie	<input checked="" type="checkbox"/> J1, J7, J14, J21						
FNS, plaquettes	<input checked="" type="checkbox"/> J1, J7, J14, J21						
RQ-PCR EBV	<input checked="" type="checkbox"/> J1, J5, J10, J14, J21						
RQ-PCR SNP	<input checked="" type="checkbox"/> J1, J10						
Bilan NK	<input checked="" type="checkbox"/> J1, J10						
Créatinémie		<input checked="" type="checkbox"/> J2	<input checked="" type="checkbox"/> J2				
Glycémie			<input checked="" type="checkbox"/> J2				
VEMS					<input checked="" type="checkbox"/> Tous les jours	<input checked="" type="checkbox"/> Tous les jours	
Biopsie Endomyocardique				<input checked="" type="checkbox"/> J2, J7, J14, J21		<input checked="" type="checkbox"/> J2, J7, J14, J21	
<b>SUIVI J28<sup>5</sup></b>							
Examen Clinique <sup>1</sup>	<input checked="" type="checkbox"/>						
Evaluation GVH	<input checked="" type="checkbox"/>						
NFS, plaquettes	<input checked="" type="checkbox"/>						
Biologie <sup>2</sup> A	<input checked="" type="checkbox"/>						
Scanner	<input checked="" type="checkbox"/>						
Charge virale EBV	<input checked="" type="checkbox"/>						
Biopsie médullaire Si impossible pour les enfants : myélogramme <sup>6</sup>	<input checked="" type="checkbox"/>						
VEMS					<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Biopsie Endomyocardique				<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>	
RQ-PCR SNP	<input checked="" type="checkbox"/>						

Examens	Tous les patients	Greffe rein	Greffe rein-pancréas	Greffe Cœur	Greffe Poumon	Greffe cœur poumon	Greffe CSH
<b>M3<sup>5</sup></b>							
Examen Clinique <sup>1</sup>	<input checked="" type="checkbox"/>						
Evaluation GVH	<input checked="" type="checkbox"/>						
NFS, plaquettes	<input checked="" type="checkbox"/>						
Biologie <sup>2</sup>	<input checked="" type="checkbox"/>						
Scanner	<input checked="" type="checkbox"/>						
Charge virale EBV	<input checked="" type="checkbox"/>						
Biopsie médullaire Si impossible pour les enfants : myélogramme <sup>6</sup>	<input checked="" type="checkbox"/>						
RQ-PCR SNP	<input checked="" type="checkbox"/>						
VEMS					<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Biopsie Endomyocardique				<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>	
<b>M6<sup>5</sup></b>							
Examen Clinique <sup>1</sup>	<input checked="" type="checkbox"/>						
Evaluation GVH	<input checked="" type="checkbox"/>						
NFS, plaquettes	<input checked="" type="checkbox"/>						
Biologie <sup>2</sup>	<input checked="" type="checkbox"/>						
Scanner	<input checked="" type="checkbox"/>						
Charge virale EBV	<input checked="" type="checkbox"/>						
Biopsie médullaire Si impossible pour les enfants : myélogramme <sup>6</sup>	<input checked="" type="checkbox"/>						
VEMS					<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Biopsie Endomyocardique				<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>	
<b>M9<sup>5</sup></b>							
RQ-PCR SNP	<input checked="" type="checkbox"/>						
<b>M12<sup>5</sup></b>							
Examen Clinique	<input checked="" type="checkbox"/>						
Evaluation GVH	<input checked="" type="checkbox"/>						
NFS, plaquettes	<input checked="" type="checkbox"/>						
Biologie	<input checked="" type="checkbox"/>						
Scanner	<input checked="" type="checkbox"/>						
Charge virale EBV	<input checked="" type="checkbox"/>						
RQ-PCR SNP	<input checked="" type="checkbox"/>						
Biopsie médullaire Si impossible pour les enfants : myélogramme <sup>6</sup>	<input checked="" type="checkbox"/>						
VEMS					<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Biopsie Endomyocardique				<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>	

<sup>1</sup> Examen clinique : Evaluation de l'état général, mesure des signes vitaux, mesure des adénopathies, taille du foie, taille de la rate.

<sup>2</sup> Examen de biologie : Bilirubine, ALAT, ASAT, Phosphatases alcaline, Gamma GT, Ionogramme, créatinine, urée, uricémie, glycémie, LDH, Electrophorèse des protéines sériques, Immunoélectrophorèse, CRP, Beta 2 micro globuline.

<sup>3</sup> Analyse de la tumeur : Anatomopathologie (critères Harris OMS) avec immuno-histochimie (CD20, CD3, etc.), caractérisation des protéines EBV par immun-histochimie et hybridation in situ avec sonde EBER, si congélation étude de la clonalité.

<sup>4</sup> J0 : jour de chaque injection

<sup>5</sup> après la dernière injection

<sup>6</sup> Laisser à l'appréciation de l'investigateur