

**Un essai prospectif multicentrique comparant la transplantation de cellules souches hématopoïétiques apparentées allogéniques après un régime de conditionnement d'intensité réduite, à un traitement standard chez des adolescents et des adultes atteints de drépanocytose sévère.
DREPA-RIC**

INTERVENTIONAL RESEARCH PROTOCOL
RELATING TO A MEDICINAL PRODUCT FOR HUMAN USE

RÉSUMÉ SYNOPTIQUE VERSION 1.4 DU 16/08/2019

Protocol code number: K170912J Sponsor code/IDRCB no.2018-A01454-51

RESUME

Titre complet	Un essai prospectif multicentrique comparant la transplantation de cellules souches hématopoïétiques apparentées allogéniques après un régime de conditionnement d'intensité réduite, à un traitement standard chez des adolescents et des adultes atteints de drépanocytose sévère.
Acronyme	DREPA-RIC
Investigateur coordonnateur	<i>Dr Nathalie DHEDIN Hématologie. Hôpital Saint Louis, AP-HP, Paris.</i>
Directeurs scientifiques	<u>Directeur scientifique (Adulte) :</u> <i>Dr Jean Benoit ARLET Médecine Interne Georges Pompidou Hospital, AP-HP, Paris</i> <u>Directeur scientifique (Pédiatrie):</u> <i>Dr Corinne PONDARRE Hématologie pédiatrique CHI Créteil</i>
Promoteur	Assistance Publique-Hôpitaux de Paris
Justification scientifique	Bien que la survie des enfants atteints de drépanocytose se soit considérablement améliorée au cours des dernières décennies aux États-Unis et en Europe, la mortalité reste élevée chez les adultes. En outre, de nombreux enfants et la plupart des adultes développent une maladie chronique débilitante en raison des lésions organiques. La transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques (ACSH) est actuellement l'unique approche curative ; elle permet la guérison de plus de 95% des enfants transplantés à partir d'un donneur apparenté compatible (MRD) après un régime de conditionnement myéloablatif. ^{1,2} À

	<p>ce jour, peu d'études se sont penchées sur le rôle de la ACSH chez les adultes atteints de DICS, en raison du risque de maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) et de la toxicité attendue chez les patients plus âgés avec un risque plus élevé de lésions organiques. Le développement de régimes de conditionnement sûrs, non myéloablatifs, permettant un chimérisme mixte stable et évitant la GVHD, apparaît comme une option attrayante pour la ACSH afin de guérir les adultes atteints de DICS grave. Quatre groupes ont précédemment rapporté des résultats encourageants chez un total de 81 patients transplantés à partir de cellules de sang périphérique mobilisées apparentées appariées après un régime de conditionnement non myéloablatif (alemtuzumab et faible dose d'irradiation corporelle totale (ICT)) suivi de sirolimus post-transplantation. Ces études démontrent un taux élevé de survie sans SCD (aucun décès lié à la greffe, 6 échecs de greffe) et aucune GVHD. Quatre-vingt-douze pour cent de ces patients ont été guéris avec des taux d'hémoglobine normalisés, une résolution de l'hémolyse et des taux d'hémoglobine A stables identiques à ceux observés chez le donneur.¹⁻³, Alzahrani EBMT 2018. Cependant, il n'existe pas de comparaison des résultats entre les patients transplantés et les patients non transplantés. Nous concevons un essai prospectif multicentrique ciblant les patients de plus de 15 ans atteints de DICS sévère, et comparons la greffe non myéloablative (lorsqu'un donneur apparenté compatible (DAC) est identifié) à l'absence de GCS (pour les patients sans DAC).</p>
<p>Objectif principal et critère d'évaluation primaire</p>	<p>L'objectif principal est d'évaluer le bénéfice de l'ACSH sur la survie sans événement à 2 ans par rapport aux soins standards. Le critère d'évaluation principal est la survie sans événement à 2 ans. Un événement est défini comme suit :</p> <ol style="list-style-type: none"> le décès, quelle qu'en soit la cause ou une GVHD aiguë de grade II-IV selon le consortium Magic 2016 (Annexe 20.3) ou une GVHD chronique modérée ou sévère selon la classification NIH, ou 3 hospitalisations pour un VOC défini selon les critères habituels ou un SCA défini selon les critères cliniques habituels et un infiltrat pulmonaire sur le cliché thoracique et/ou la tomodensitométrie (TDM) thoracique. ou un AVC défini comme un événement clinique confirmé par une IRM ou une sténose cérébrale ou cervicale > 25 % dans un nouveau territoire, évalué par IRM et IRM ou une augmentation d'au moins +10% de la vitesse de régurgitation tricuspide, (confirmée par 2 échocardiographies réalisées avec un délai d'au moins 3 mois) par rapport à la valeur pré-inclusion pour les patients ayant une VTR $\geq 2,7$ à l'inclusion. <p>Nous supposons que la survie sans événement à deux ans sera de 80 % après une ACSH, contre 40 % dans le groupe sans greffe.</p>
<p>Objectifs secondaires et critères d'évaluation</p>	<p>Les objectifs secondaires : Comparer dans les deux groupes à 2 ans :</p> <ul style="list-style-type: none"> La survie globale Nombre total de jours d'hospitalisation après les 5 premiers mois post-inclusion.

- Complications aiguës du SCD : VOC, SCA, priapisme
- Accident vasculaire cérébral, infarctus silencieux, sténose cérébrale ou cervicale sur ARM/IRM
- Indice hémolytique, paramètres hématologiques et biochimiques
- Fonction des organes (rein, yeux, cœur, poumon, foie, os)
- Complications infectieuses de grade III-IV
- Besoin de transfusion à partir de 6 mois post-inclusion
- Taux d'allo-immunisation
- Surcharge en fer
- Utilisation chronique d'opioïdes oraux
- Implication nutritionnelle
- Fonction gonadique et fertilité
- Qualité de vie, anxiété et dépression
- Coût
- Étude de l'adhérence des globules rouges et des globules blancs

Évaluer dans le groupe de transplantation : chimérisme, prise de greffe, GVHD, patients sans sirolimus à 1 et 2 ans après la transplantation.

Les critères d'évaluation secondaires :

- Décès
- Nombre de jours d'hospitalisation avec exclusion des 5 premiers mois post-inclusion
- Événements cliniques indésirables : nombre de VOC et de SCA nécessitant une hospitalisation, nombre d'hospitalisations en unité de soins intensifs.
- Nombre de priapisme
- Nombre d'accidents vasculaires cérébraux
- Modifications des paramètres biologiques : LDH, aminotransférase, gamma-GT, phosphatase alcaline, bilirubine, TP, TCK, taux d'hémoglobine, hématocrite, volume corpusculaire moyen, pourcentage de variantes d'hémoglobine, numération des réticulocytes, des globules blancs et des plaquettes, taux estimé de la fonction glomérulaire.
- Rapport microalbuminurie/créatininurie
- Taux de ferritine et de saturation de la transferrine
- Fonction gonadique : Spermogramme chez l'homme, LH, FSH, œstrogènes chez la femme, testostérone chez l'homme à M24 ; Nombre d'aménorrhées chez la femme. Nombre de parité
- Fonction oculaire
- Cœur (hypertension pulmonaire, dilatation auriculaire ou ventriculaire, masse et fonction du ventricule gauche) par une échocardiographie transthoracique.
- Fonction pulmonaire (tests de la fonction pulmonaire, test de marche de 6 minutes).
- Fonction osseuse : nouvel épisode d'ostéonécrose avasculaire et de fracture.
- Fonction du système nerveux central : (imagerie par résonance magnétique avec ARM/IRM)
- Imagerie par résonance magnétique du foie et du cœur pour l'évaluation de la surcharge en fer chez les patients présentant une ferritine >1000 microg/L à l'inclusion, à M12 et à M24.

	<ul style="list-style-type: none"> • Nombre de culots globulaires transfusés à partir de 6 mois post-inclusion • Nombre de réactions transfusionnelles hémolytiques retardées (DHTR) • Consommation d'opioïdes par voie orale • Questionnaire sur la qualité de vie (MOS SF36) • Questionnaire sur l'échelle d'anxiété et de dépression de l'hôpital (HADS) • Changement de poids • Infections sévères (score CTAE : grade 3-4) • Incidence et classification de la GvHD chez les patients ACSH • Chimérisme en ACSH évalué sur la population sanguine totale et le sous-ensemble de lymphocytes T. • Coût : évalué par les jours d'hospitalisation à partir de l'inclusion • Etude de l'adhérence des GR et GB et de l'expression des marqueurs de surface des GR et GB et sur la sous-population des lymphocytes.
Design de l'étude	<p>Conception quasi expérimentale : étude de cohorte de phase 3, prospective et contrôlée, multicentrique, avec 2 groupes de patients définis par randomisation génétique. Une fois que les critères d'éligibilité et le consentement éclairé auront été obtenus, un typage HLA sera effectué pour identifier les potentiels MRD HLA et définir 2 groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • groupe 1 patients "exposés" : si un frère ou une sœur identique HLA est identifié(e), les patients recevront une ACSH. • groupe 2/ "patients non exposés" : les patients n'ayant pas de frère ou sœur HLA identique recevront les meilleurs soins standard. • Bras de transplantation : <ol style="list-style-type: none"> a) Un échange de globules rouges sera effectué pour réduire le taux d'hémoglobine S à 30% ou moins avant le régime préparatoire. b) Le régime de conditionnement consistera en un TBI de 300cGY à J-2 et de l'alemtuzumab IV (dose totale : 1mg/kg) pendant 5 jours (J-7 à J-3). c) La source de cellules souches sera constituée de cellules souches de sang périphérique mobilisées par le G-CSF ; la dose cible de CD34 est de 10 x 10⁶ ou plus par kg de poids corporel. Si le nombre de cellules CD34 n'est pas obtenu après une leucaphérèse, une seconde sera planifiée le jour suivant pour atteindre l'objectif. Si les spécifications du lot final à libérer n'ont pas été respectées, en termes de nombre de cellules, le clinicien peut demander une dérogation écrite afin que les lots puissent être libérés. Le lot ne peut être libéré en cas de problèmes techniques ou de contamination. d) La prophylaxie de la GVHD consistera en l'administration de sirolimus pendant 1 an, puis le

	<p>sirolimus sera réduit progressivement et arrêté à 15 mois après la transplantation.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bras sans transplantation : les patients recevront les meilleurs soins standard en fonction de leur situation et de leur traitement antérieur : initiation de l'hydroxyurée, poursuite ou optimisation de la dose d'hydroxyurée, initiation ou poursuite du programme de transfusion (TP), initiation d'un nouveau médicament dont il est prouvé qu'il améliore la DSC et ayant une autorisation d'utilisation en France.
Population des participants à l'étude	Adolescents et jeunes adultes (15-45 ans)
Critères d'inclusion receveurs	<p>Patients atteints de DICS (SS/Sβ0)</p> <ul style="list-style-type: none"> - âgés de 15 à 45 ans - Avec au moins un frère ou une sœur non-SCD > 18 ans du même couple parental - Qui ont présenté au moins l'un des critères suivants : - 3 VOC nécessitant une hospitalisation sur un an au cours des 2 dernières années et au moins un antécédent de SCA. - Au moins un SCA au cours des 2 dernières années ayant nécessité des transfusions. - Antécédents d'accident vasculaire cérébral ischémique ou sténose artérielle cérébrale/cervicale > 50 %. - Hypertension pulmonaire définie par une pression moyenne de l'artère pulmonaire \geq 25 mmHg au repos, déterminée par une cathétérisation du cœur droit. - Nécessitant un traitement par Hydroxyurée ou transfusion chronique, ou déjà traités par Hydroxyurée ou programme de transfusion (TP) à l'inclusion. - Les patients recevant déjà des transfusions chroniques pour un VOC ou un SCA ne répondant pas à l'hydroxyurée, seront éligibles, à condition qu'il y ait eu au moins 3 VOC nécessitant une hospitalisation sur un an au cours des 2 dernières années avant le début des transfusions chroniques, et au moins des antécédents de SCA. - Contraception pendant toute la durée de l'étude par sirolimus pour les femmes en âge de procréer. - Consentement éclairé signé - Possibilité de typage HLA, ACSH si un frère ou une sœur HLA-identique est disponible. - Patients affiliés à l'assurance maladie française
Critères d'inclusion donneurs	<ul style="list-style-type: none"> - Âge : 18 à 60 ans - Électrophorèse de l'hémoglobine : AA, AS ou AC - Donneur présentant les critères d'éligibilité cliniques et biologiques habituels pour la mobilisation du G-CSF et le prélèvement de cellules souches du sang périphérique, y compris l'évaluation des sérologies virales légales autorisant la transplantation - Être HLA identique à celui du patient
Critères d'exclusion receveurs	<ul style="list-style-type: none"> - État de performance : Échelle ECOG > 1 - Fonction pulmonaire : VEMS et CVF < 50 % de la valeur théorique - Hypertension pulmonaire post-capillaire et pré-capillaire sévère avec une pression artérielle pulmonaire moyenne mesurée au repos > 35 mmHg

	<ul style="list-style-type: none"> - Fraction d'éjection cardiaque < 45 %. - Taux de fraction glomérulaire estimé (TFG) <50ml/mn /1,73m2 - Bilirubine conjuguée >50 µmole/L, cirrhose, ALT>4N - Infection non contrôlée - Hypersensibilité connue à l'alemtuzumab - Hypersensibilité connue aux protéines murines et aux excipients suivants : édétate disodique, polysorbate 80, chlorure de potassium, phosphate de potassium monobasique, chlorure de sodium, phosphate de sodium dibasique, eau pour préparations injectables. - Positivité pour le VIH - Femmes enceintes ou allaitantes - Alloimmunisation ou réaction transfusionnelle hémolytique retardée excluant les transfusions de globules rouges
Interventions ou produit en cours d'investigation	<p>Les patients doivent être transplantés dans les 1 à 6 mois suivant l'inclusion.</p> <p>ASCH liée à une correspondance HLA</p> <p>a) Un échange de globules rouges sera effectué pour réduire le taux d'hémoglobine S à 30 % ou moins avant le régime préparatoire.</p> <p>b) Le régime de conditionnement consistera en un TBI de 300cGY à J-2 et de l'alemtuzumab IV (dose totale : 1mg/kg) pendant 5 jours (J-7 à J-3).</p> <p>c) La source de cellules souches sera constituée de cellules souches de sang périphérique mobilisées par le G-CSF. La dose cible de CD34 est de 10 x 10⁶ ou plus par Kg de poids corporel. Si le nombre de cellules CD34 n'est pas obtenu après une leucaphérèse, une seconde sera planifiée le jour suivant pour atteindre l'objectif. Si les spécifications du lot final à libérer n'ont pas été respectées, en termes de nombre de cellules, le clinicien peut demander une dérogation écrite afin que les lots puissent être libérés. Le lot ne peut être libéré en cas de problèmes techniques ou de contamination.</p> <p>d) Prophylaxie de la GVHD par le sirolimus pendant 12 mois après la transplantation.</p>
Bras comparateur	<p>Les patients recevront les meilleurs soins standard en fonction de leur situation et de leur traitement antérieur : initiation de l'hydroxyurée, poursuite ou optimisation de la dose d'hydroxyurée, initiation ou poursuite du TP, initiation d'un nouveau médicament dont il est prouvé qu'il améliore le SCD et ayant une autorisation d'utilisation en France.</p>
Autres interventions ajoutées par l'étude	ACSH
Avantages attendus pour les participants et pour la société	<p>Dans le bras de transplantation, le bénéfice attendu est la guérison de la maladie, c'est-à-dire l'absence de nouvelles complications post-transplantation liées à la SCD.</p>
Risques ajoutés par l'étude	<p>Dans le groupe sans transplantation, les risques sont les complications de la maladie malgré les soins de soutien, notamment l'hydroxyurée et les programmes de transfusions. Les transfusions chroniques peuvent entraîner une surcharge en fer et une allo-immunisation. L'hydroxyurée peut entraîner une hypofertilité. Dans ce bras : consultation tous les 3 mois jusqu'à M24.</p>

	<p>Dans le bras transplantation : Hospitalisation pendant 4 à 6 semaines suivie de consultations hebdomadaires pendant les 3 premiers mois post-transplantation, puis 1 consultation mensuelle de 3 à 6 mois et consultation tous les 3 mois jusqu'à M24.</p> <p>Certaines des toxicités les plus courantes associées à la transplantation (y compris le régime de conditionnement réduit et la prophylaxie de la GVHD) sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La maladie du greffon contre l'hôte selon les critères du consortium Magic 2016 (annexe 20.3). - GVHD chronique selon la classification du NIH - Infection - Fièvre, aplasie, pancytopénie, neutropénie, thrombopénie, anémie. - Gastro-intestinal : nausées, vomissements [L¹SEP] - Cardiovasculaire : hypertension artérielle - Troubles neurologiques : troubles visuels - Divers : maladie sérique (éruptions cutanées, douleurs et gonflement des articulations) et anaphylaxie (hypotension, difficultés respiratoires et urticaire sévère, mucosité) <p>La transplantation peut potentiellement entraîner une mortalité liée à la transplantation et une maladie du greffon contre l'hôte, mais aucun cas n'a été observé dans les 81 premiers cas rapportés dans la littérature. Le risque de complications à long terme comme l'infertilité reste à évaluer dans ce contexte de transplantation de RIC.</p>
Champ de l'étude	Hématologie/Hémovigilance et transfusion thérapeutique
Nombre de participants inclus	78 patients
Nombre de sites	29 centres : 17 centres de recrutement et 12 centres de transplantation (certains sites de recrutement, également des patients transplantés)
Calendrier de l'étude	<p>État :</p> <ul style="list-style-type: none"> - période d'inclusion : 3 ans - période de participation (traitement + suivi) : 2 ans - durée totale de l'étude : 5 ans
Nombre d'inclusions prévues par site / mois	2 patients attendus par site de recrutement et par an
Analyse statistique	<p>Une seule analyse d'efficacité est prévue : L'EFS sera comparée entre les deux groupes à l'aide du test de log-rank, et l'effet de l'HSCT sera évalué par le Hazard Ratio à l'aide d'un modèle de Cox. Une analyse d'appariement du score de propension sera également réalisée en tant qu'analyse de sensibilité pour traiter les déséquilibres résiduels potentiels entre les bras au niveau des facteurs de confusion.</p> <p>Une analyse séquentielle des données de tolérance sera effectuée, en utilisant des méthodes bayésiennes.</p> <p>Nous supposons que la survie sans événement à 2 ans sera de 80% après ACSH contre 40% dans le groupe sans transplantation.</p>
Sources d'aide financière	<i>French Ministry of Health, PHRC N-2017</i>
L'essai sera doté d'un comité de surveillance des données	Oui