

## 1 RÉSUMÉ SYNOPTIQUE

Promoteur	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (APHP)
Titre complet de la recherche	<b>TRAITEMENT DU LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE REFRACTAIRE PAR INJECTION DE CELLULES SOUCHES MESENCHYMATEUSES ALLOGENIQUES ISSUES DU CORDON OMBILICAL (MSC-LES)</b>
Investigateur Coordonnateur Nom et coordonnées	Professeur Dominique FARGE-BANCEL Médecine Interne : Maladies Auto-Immunes et Pathologie Vasculaire, UF 04, Hôpital St-Louis 1, avenue Claude Vellefaux, Paris 75010 Paris
Nombre de centres	Monocentrique (Hôpital St Louis)
Période théorique d'inclusion	24 mois
Période théorique de suivi	12 mois
Durée totale de la recherche	36 mois
Objectif principal	Analyser la tolérance de l'administration de cellules souches mésenchymateuses (CSM) allogéniques issues du cordon ombilical dans le traitement du Lupus Erythémateux Sytémique (LES) réfractaire sévère aux traitements classiques préalables (Cyclophosphamide (CY), MMF ou corticoïdes avec ou sans corticoïdes)
Objectifs secondaires	<ol style="list-style-type: none"> <li>1- Faisabilité de l'administration de CSM allogéniques dans le traitement des patients atteints de LES réfractaires sévères aux traitements classiques préalables</li> <li>2- Tolérance à plus de trois mois après injection, en tenant compte de la morbidité observée et de la survie globale des patients atteints de LES traités jusqu'à 1 an après la procédure (avec 1 an de suivi après la fin de l'étude).</li> <li>3- Analyse de la réponse clinique et biologique selon les critères clinico-biologique de surveillance de routine du lupus par les scores fonctionnels (SELENA-SLEDAI, BILAG, SF36, EQ5D, SRI, SLICC-SLE)</li> <li>4- Analyse de l'efficacité à 3 mois de l'injection des CSM allogéniques en évaluant la proportion de patients présentant une Réponse Clinique Majeure (RCM).</li> <li>5- Evaluer le pourcentage de patients présentant une Réponse Clinique partielle (RCP) au cours des 12 mois de suivi de l'étude.</li> <li>6- Evaluation de l'action immunomodulatrice <ol style="list-style-type: none"> <li>a- Sur des critères biologiques de routine, incluant l'immunophénotypage, tous les 3 mois pendant la période de suivi</li> <li>b- Analyse de la production de cytokiniques spécifiques à M0, M3, M6 et M12.</li> </ol> </li> </ol>
Type d'essai	Etude de Thérapie Cellulaire, monocentrique, en ouvert, de phase I-II,

"MSC-SLE" protocol, version 3.0 of 18/07/2019

7/114

	avec un recrutement national au sein de la Filière FAI2R
Population concernée	Patients atteints de LES actif, réfractaires aux traitements classiques
Nombre d'inclusions prévues	10 patients
Durée de participation d'une personne	1 an
Critères d'inclusion	<p><b><u>Patient :</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1- Age &gt; 18 ans et &lt; 70 ans</li> <li>2- Diagnostic du Lupus Erythémateux systémique (SLE) selon les critères ACR avec des anticorps antinucléaires positifs</li> <li>3- Sujets ayant une activité de maladie soutenue définie par un indice d'activité de LES SELENA-SLEDAI <math>\geq 6</math> par rapport à la base,</li> <li>4- Inefficacité ou effets indésirables nécessitant l'arrêt des thérapies de de première et deuxième ligne, incluant:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prednisone par voie orale <math>\geq 6</math> mg/jour (ou équivalent), pour au moins 28 jours</li> <li>- Au moins l'un ou plusieurs des traitements immunosuppresseurs suivants pendant 3 mois au total:                 <ol style="list-style-type: none"> <li>i- Cyclophosphamide par voie intra-veineuse, bolus <math>\geq 500</math> mg /mois, durant 3 mois minimum</li> <li>ii- Mycophenolate Mofetil par voie orale or équivalent, à la dose <math>\geq 2000</math>mg/jour durant au moins 90 jours</li> <li>iii- Azathioprine par voie orale, à la dose <math>\geq 2</math> mg/kg/jour durant au moins 90 jours;</li> <li>iv- Methotrexate par voie orale ou parentérale, à la dose de <math>\geq 20</math>mg/semaine, durant au moins 90 jours;</li> <li>v- Leflunomide par voie orale, à la dose de <math>\geq 10</math>- mg/j, durant au moins 90 jours;</li> <li>vi- Rituximab (anti-CD20) par voie intraveineuse, bolus 375 mg/m<sup>2</sup>, une fois par semaine durant quatre semaines ou 1g de dose totale deux fois par jour durant deux semaines</li> <li>vii- Cyclosporine par voie orale, à la dose de 2.5-5 mg/kg/jour, durant au moins 90 jours;</li> <li>viii- Belimumab par voie intraveineuse ou sous-cutanée, à des bolus mensuels de 10 mg/kg par perfusion), durant au moins 3 mois.</li> </ol> </li> </ul> </li> <li>5- Patient ayant reçu un traitement du LES à doses stables durant une période minimale de 30 jours avant l'éligibilité, comprenant l'un des traitements suivants: prednisone (ou équivalent) seul ou combiné avec un traitement antipaludique, un anti-inflammatoire non stéroïdien et/ou un immunosuppresseur.</li> <li>6- Test de grossesse négatif pour les femmes en âge de procréer.</li> <li>7- Pour les hommes et femmes : Utilisation de méthodes contraceptives efficaces pendant le traitement et dans les 3 mois suivant la fin du traitement chez les hommes avec son partenaire en âge de procréer.</li> <li>8- Consentement éclairé signé.</li> <li>9- Affiliation à la sécurité sociale.</li> </ol>

Critères de non inclusion	<p><b>Patients :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1- Grossesse, allaitement ou absence de contraception adaptée pendant la durée de l'étude.</li> <li>2- Affection(s) concomitante(s) sévère(s):             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Atteinte rénale: clearance calculée de la créatinine &lt; 30 ml/min</li> <li>b) Atteinte cardiaque: signe clinique d'insuffisance cardiaque congestive; fraction d'éjection ventriculaire gauche &lt; 40 % à l'échographie cardiaque; arythmie ventriculaire non contrôlée;</li> <li>c) Atteinte hépatique : Insuffisance hépatique définie par un taux anormal des transaminases (ASAT, ALAT &gt; 2 fois la normal) non liée à l'activité de la maladie.</li> <li>d) Atteinte respiratoire: PAP moyenne &gt; 50 mmHg (échographie cardiaque), insuffisance respiratoire définie par une pression artérielle en oxygène au repos PaO<sub>2</sub> &lt; 70 mmHg et / ou une PaCO<sub>2</sub>&gt;50 mmHg, sans oxygénothérapie</li> <li>e) Troubles psychiatrique sévères, incluant la psychose sévère liée au LES, empêchant de donner par écrit un consentement éclairé ou à subir la procédure.</li> </ol> </li> <li>3- Néoplasie active ou myélodysplasie concomitante, sauf pour le carcinome basocellulaire ou le cancer épidermoïde ou le carcinome du col de l'utérus in situ.</li> <li>4- Insuffisance médullaire définie par : neutropénie &lt; 0,5.10<sup>9</sup>/L, thrombopénie &lt; 30.10<sup>9</sup>/L, anémie &lt; 8 g/dL, lymphopénie T CD4+ &lt; 200 x 10<sup>6</sup>/L causé par une autre affection que le lupus.</li> <li>5- Infection aiguë ou chronique non contrôlée, séropositivité VIH 1/2, HTLV1/2, Hépatite B (antigène de surface Ag HBs), Hépatite C, PCR positive (PCR optionnelles)</li> <li>6- Patient ayant reçu le belimumab dans les 2 mois suivant le belimumab dans les 2 mois suivant la ligne de base, ou ayant reçu un rituximab ou un autre traitement biologique appauvrissant les cellules B dans les 6 mois suivant la ligne de base</li> <li>7- L'abus de substances actuelles ou les antécédents récents (dans les 60 jours) de toxicomanie</li> <li>8- Personnes en période d'exclusion sur le fichier national des personnes se prêtant à une recherche</li> <li>9- Patient ayant une incapacité linguistique ou psychique de signer le consentement éclairé</li> <li>10- Personne déjà incluse dans une autre étude en même temps.</li> <li>11- Risque de mauvaise compliance du patient.</li> <li>12- Patient sous protection juridique.</li> </ol>
Traitement à l'étude	<p><b>CSM</b> allogéniques injectées par voie intraveineuse lente en perfusion selon le poids du receveur et les groupes de patients à l'étude, à la posologie de</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1.10<sup>6</sup> CSM / kg</li> <li>- 2.10<sup>6</sup> CSM / kg</li> <li>- 4.10<sup>6</sup> CSM / kg</li> </ul>
Critère d'évaluation principal	<p>Tolérance immédiate évaluée durant l'injection et les 10 premiers jours qui suivront l'injection des CSM allogéniques, selon les effets secondaires définis par les normes CTCAE.</p>
Critères d'évaluation secondaires	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Proportion de sujets ayant une Réponse Clinique Majeure (RCM) et la proportion de sujets avec une Réponse Clinique Partielle (RCP) au cours des 12 mois de suivi de l'étude à 3, 6, 9 et 12 mois (M3, M6, M9 et M12).</li> <li>2) Activité de la maladie mesurée par les scores BILAG (0 et 72) et</li> </ol>

SELENA-SLEDAI (0 à 105) tous les 3 mois, par rapport à l'inclusion, jusqu'à la fin de la période de suivi (M3, M6, M9 et M12).

3) Taux de réponse SRI, mesuré tous les trois mois (M3, M6, M9 et M12) au cours du suivi: une réponse SRI est définie comme une réduction de 4 points du score SELENA SLEDAI, pas de nouveau score BILAG A pour un organe et aucun nouveau score BILAG B et aucune aggravation (augmentation de 0,3) dans l'évaluation globale du médecin par rapport aux valeurs d'inclusion.

4) Présence de comorbidités selon l'indice SCLICC-SLE à M0 et tous les trois mois pendant le suivi de l'étude (M3, M6, M9 et M12).

5) Qualité de vie évaluée par le formulaire SF36 version 2 (SF-36v2) et EQ5D avant injection et tous les 3 mois jusqu'à la fin de la période de surveillance (M3, M6, M9 et M12).

6) Pourcentage de sujets avec une dose moyenne de prednisone réduite de 25% par rapport à M0 et qui sera <7,5 mg/jour pendant les semaines 40 à 52.

La dose quotidienne moyenne de corticostéroïdes sera mesurée tous les 3 mois jusqu'à la fin de la période de surveillance (M0, M3, M6, M9 et M12).

7) Le nombre d'échecs thérapeutiques défini par l'un des critères suivants:

- insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse ou une transplantation

- soudaine valeur de la créatinine doublée des deux valeurs les plus basses observées entre le dépistage et la référence et confirmée quatre semaines plus tard.

- une néphrite lupique active attribuée à un SLE actif tel que défini par l'un ou l'autre des deux critères:

- i. Une valeur double de la protéinurie: une protéinurie > 1g/24 heures pour les sujets qui étaient <0,5g/24 heures au départ ou une protéinurie > 2g/24 heures pour les sujets qui étaient > 1 g / 24 heures à la ligne de base

- ii. Néphropathie avec une augmentation de 25% de la créatinine sérique par rapport à la valeur initiale et simultanément une valeur de protéinurie doublée d'au moins 2 g/24 heures, l'hématurie (deux bandes test d'urine positive) et la présence de cellules cylindres.

Ces deux critères doivent être confirmés deux fois par intervalles de 2 semaines.

- besoin de traitement stéroïdien par voie intraveineuse, plasmaphérèse, immunoglobuline IV ou autre traitement immunosuppresseur pour traiter l'aggravation du LES.

8) Marqueurs immunologiques et biologiques standards, y compris l'immuno-phénotypage lymphocytaire: numération sanguine complète, créatinine, protéinurie 24h, autoanticorps (anticorps anti-ADN et ANAS

	<p>endogène), système complément C3, C4 et CH50, immunop-hénotypage, à M0 et tous les trois mois pendant la période de suivi de l'étude (M3, M6, M9 et M12).</p> <p>9) Production spécifique de cytokines à M0, M1 et M3 après inclusion</p>
Analyse statistique	<p><b>Dans un premier temps 5 patients à la dose initiale de <math>2.10^6</math> CSM/kg du poids du receveur seront inclus.</b></p> <p>Les 5 patients suivants seront inclus à la dose :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b><math>1.10^6</math> CSM/kg</b> s'il y a une haute probabilité de toxicité excessive* à la dose <math>2.10^6</math> CSM/ kg ;</li> <li>- <b><math>4.10^6</math> CSM/kg</b> s'il y a une faible probabilité de toxicité excessive* <math>2.10^6</math> CSM/kg</li> </ul> <p>*Les critères de toxicité étant ceux décrits dans la classification du CTCAE (notamment pour les atteintes suivantes : viscérale, pulmonaire, hépatique, rénale, neurologique).</p> <p>Chaque cohorte de patient sera analysée suivant une approche séquentielle Bayésienne afin d'estimer la probabilité de toxicité à la dose administrée permettant une adaptation des doses en fonction de la toxicité observée sur les patients précédents.</p>