

**A PHASE I/II STUDY OF THE SAFETY OF CD34+ HAEMATOPOIETIC STEM/PROGENITOR CELLS AND CD4+ T LYMPHOCYTES TRANSDUCED WITH LVSH5/C46, A DUAL ANTI-HIV GENE TRANSFER CONSTRUCT, IN HIV-1 INFECTED PATIENTS WITH HIGH-RISK LYMPHOMA
"GEN HIV"**

French Synopsis
Version number : 4.0
Release date: 03th of October 2019

Project Code: P 141004
EUDRACT No: 2015-004453-41

Coordinating Investigator:	Pr Eric OKSENHENDLER Service d'immunopathologie clinique Hôpital Saint Louis 1 avenue Claude Vellefaux - 75475 Paris cedex 10 Tel. 01.42.49.96.90 Courriel : eric.oksenhendler@aphp.fr
Scientific Director:	Pr. Marina CAVAZZANA Département de Biothérapie Hôpital Necker Enfants Malades 149, Rue de Sèvres - 75743 Paris Cedex 15 Tel. : 01 44 49 50 68 Courriel : m.cavazzana@aphp.fr
Sponsor:	AP-HP and by delegation: Clinical Research and Development Department (DRCD) Hôpital Saint-Louis 1, avenue Claude Vellefaux - 75475 Paris Cedex 10 Réfèrent projet DRCD-Siege: Christine LANAU Tel. : 01 44 84 17 89 Courriel : christine.lanau@drc.aphp.fr
Clinical Research Unit	Unité de Recherche Clinique Necker Cochin Hôpital Necker Enfants Malades 149, Rue de Sèvres – 75743 Paris Cedex 15 Réfèrent projet DRCD-URC : Valérie JOLAINE Tel. : 01 42 19 28 79 Courriel : valerie.jolaine@aphp.fr

Titre complet	Essai de phase I/II évaluant la tolérance de la greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques CD34+/cellules progénitrices et des lymphocytes T CD4+ transduits avec le vecteur lentiviral LV sh5 /C46, une double construction de transfert de gène anti HIV, chez des patients atteints d'un lymphome à haut risque et infectés par le VIH-1.
Acronyme	GEN HIV
Investigateur coordonnateur	<i>Professeur OKSENHENDLER Eric</i>
Promoteur	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
Justification scientifique	<p>On estime que 33 millions de personnes sont actuellement infectées par le VIH. Le VIH / sida est une maladie qui altère les fonctions du système immunitaire, essentiellement en diminuant la quantité des lymphocytes T CD4+. La progression de la maladie peut être contenue par l'administration quotidienne d'une thérapie antirétrovirale (ART). Cependant, la survenue d'effets secondaires peut être un facteur limitant au traitement par ART. De plus, le développement d'une résistance du VIH aux médicaments peut conduire le médecin à modifier le schéma thérapeutique.</p> <p>Le lymphome est le cancer le plus fréquent chez les hommes et les femmes infectés par le VIH. Bien que le risque de développer un lymphome ait diminué depuis l'ère de la thérapie antirétrovirale, ce cancer constitue la principale cause de mortalité chez les patients infectés par le VIH.</p> <p>Le pronostic des lymphomes associés au VIH repose sur deux facteurs principaux:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le taux de survie globale des patients atteints par le VIH a sensiblement augmenté suite à l'introduction de l'ART, non seulement grâce à la réduction de la fréquence des complications liées aux infections opportunistes et l'amélioration de l'état clinique général du patient, mais aussi grâce à l'augmentation du taux de rémission complète réalisée après induction par chimiothérapie; - les patients infectés par le VIH doivent avoir un traitement à visée curative. Dans cette approche, les schémas des traitements utilisés chez ces patients sont de plus en plus proches de ceux qui sont utilisés dans la population générale. En effet, les données morphologiques, phénotypiques, les données moléculaires et les scores pronostiques associés aux lymphomes sont maintenant utilisés pour adapter le schéma thérapeutique - tout comme on le fait chez un patient non infecté par le VIH. <p>Dans ce contexte, la greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues (ASCT) constitue une option thérapeutique qui est actuellement utilisée chez les patients atteints d'un lymphome non hodgkinien (LNH) ou un lymphome hodgkinien (HL) pour induire une rémission (deuxième réponse) après une rechute de la maladie. Les données publiées montrent que le pourcentage de rémission complète varie de 48% à 90% et la survie globale varie de 36% à 85% (médiane de suivi de près de 3 ans). En conséquence, certains</p>

	<p>patients atteints du sida qui développent un lymphome sont éligibles à l'ASCT. Comme récemment rapporté, la reconstitution immunitaire après ASCT ne diffère pas entre les patients infectés par le VIH atteints de lymphome en rechute ou réfractaire par rapport aux patients non infectés par le VIH. Les cellules CD4 + des personnes infectées par le VIH avaient une reconstitution similaire, avec un recul temporaire de trois mois après la greffe chez les patients infectés par le VIH, avec une augmentation de la survenue d'infections. L'analyse de cercles d'excision générés lors du réarrangement du récepteur aux cellules T (<i>TCR rearrangement excision circles</i> ou TRECs) -sjTRECs) ont démontré une dynamique similaire dans les deux populations. Fait intéressant, aucun changement significatif dans les niveaux d'ADN viral n'a émergé au cours de la période de suivi, avec des valeurs à 24 mois nettement inférieures à celles des valeurs initiales. Cette étude a démontré que chez les personnes infectées par le VIH atteints de lymphome, la greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues n'a pas aggravé la déficience immunitaire initiale et ne favorise pas la réplication virale ou le réservoir du VIH périphérique à long terme.</p>
Objectif principal	<p><u>Objectif principal</u> : évaluer la tolérance et la faisabilité de la greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues (HSPC^{tn} et T^{tn}) transduites avec le vecteur lentiviral LV sh5 /C46, chez des patients atteints d'un lymphome à haut risque et infectés par le VIH-1.</p>
Objectifs secondaires	<p><u>Objectifs secondaires</u> :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Evaluer l'expansion des cellules souches hématopoïétiques et des lymphocytes T transduits par mesure du marquage du vecteur lentiviral LV sh5 /C46, et son expression dans les cellules sanguines périphériques à des temps définis jusqu'à 24 mois. 2) Evaluer la prise de greffe et la différenciation des cellules souches hématopoïétiques par mesure du marquage du vecteur lentiviral LV sh5 /C46, et son expression dans les populations du sang périphérique (monocytes, granulocytes, lymphocytes T CD4+ and CD8+) jusqu'à 24 mois. 3) L'impact sur la thymopoïèse pour chaque patient, par quantification des TREC (cercles d'excision générés lors du réarrangement) dans le sang périphérique, avant l'injection puis au fil du temps 4) Mesurer les effets de la greffe sur l'expression des paramètres biologiques spécifiques de la maladie et des événements cliniques, c'est à dire l'ADN viral associé aux PBMC (cellules sanguines périphériques mononuclées) et, pour les sujets ayant arrêté les ART à 6 mois post-greffe, mesure de l'ARN VIH-1 plasmatique pendant la période entre l'interruption des ART et le temps nécessaire pour redémarrer l'ART
Population concernée	<p>L'étude prévoit d'inclure des patients majeurs atteints d'un lymphome à haut risque et infectés par le VIH-1 et nécessitant une greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues (ASCT). Tous ces patients seront traités par une chimiothérapie standard en accord avec les recommandations hématologiques internationales, Un conditionnement standard sera suivi par l'injection de cellules souches transduites CD34 + et des lymphocytes T CD4 + et un traitement antirétroviral introduit ou optimisé au moment du screening</p>

	<p>avec une efficacité sur la diminution de la charge virale, au moins au moment du prélèvement.</p> <p>Le traitement antirétroviral (ART) sera maintenu jusqu'à 6 mois post-ASCT (post greffe de cellules souches autologue), sauf le remplacement de l'ART par une monothérapie de darunavir/ritonavir avant chaque aphérèse afin d'éviter une éventuelle interaction médicamenteuse lors de l'intégration du vecteur.</p> <p>A 6 mois post-greffe, une interruption de l'ART sera discutée afin de faciliter un avantage sélectif des cellules transduites et de tester l'efficacité de la procédure des contrôles viraux.</p> <p>En cas d'arrêt de la thérapie ART, chaque patient sera son propre contrôle pour la charge virale en VIH-1 (ARN-VIH-1 et ADN VIH-1) et pour la quantité de lymphocytes T CD4+ avant et après l'arrêt de la thérapie antirétrovirale.</p>
Critères d'inclusion	<p>Les patients éligibles auront des visites d'évaluation lors du screening pour vérifier s'ils remplissent les critères d'inclusion lors des visites de screening suivantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Screening 1 au moment de la chimiothérapie - Screening 2 (premier « point de contrôle ») après le prélèvement des CD34 - Screening 3 (deuxième « point de contrôle ») avant la greffe. <p>Les patients éligibles doivent remplir tous les critères de la visite de screening 1 pour être inclus dans l'étude et commencer la première aphérèse</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Avant de commencer l'essai clinique, les patients doivent lire la note d'information patients et signer le consentement après un temps de réflexion qui permet de valider le fait que le patient a compris les objectifs, les risques et les conditions de l'étude et qu'ils acceptent de participer à l'étude. 2) 18 ans < âge < 60 ans au moment de la signature du consentement 3) Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception adéquate et efficace (contraception progestative continue) 4) Infection par le VIH-1 documentée au plus tard lors du diagnostic du lymphome 5) Traitement par antirétroviraux (hors NNRTI) introduit ou optimisé au moment du screening 6) Biopsie du lymphome montrant au moins un des critères suivants : <ol style="list-style-type: none"> a. lymphome non hodgkinien à cellules B de haut grade ou intermédiaire avec l'un des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> o 1^e rémission complète avec un haut risque de rechute pour le futur tels que des lymphomes à cellule T et des lymphomes à cellule blastiques (après concertation multidisciplinaire à propos des indications d'ASCT dans ce contexte). La décision d'ASCT est indépendante du présent essai clinique. o En rechute après une rémission complète initiale o En rémission partielle o Ne répondant pas au traitement d'induction mais répondant à un traitement alternatif (maladie

	<p>chimiosensible).</p> <p>b. Lymphome de hodgkin avec un des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> o En rechute (première ou supérieure) après une rémission complète initiale o Rémission partielle o Ne répondant pas au traitement d'induction mais répondant à un traitement alternatif (maladie chimiosensible). <p>c. Lymphome à haut risque nécessitant une chimiothérapie combinée à un greffe de cellules souches autologues (ASCT)</p>
Critères d'exclusion	<ol style="list-style-type: none"> 1) Fraction d'éjection ventriculaire gauche < 50% au screening 1 2) Résultat de biochimie anormal au screening 1: <ul style="list-style-type: none"> o ASAT et /ou ALAT > 10 x ULN o Bilirubine total > 2.5 x ULN o Clairance de la créatinine < 60ml/min 3) Coagulopathie sévère 4) Temps de prothrombine > 2 x ULN 5) Co infection par un des virus suivants : hépatite B (HBsAg+), hépatite C, virus du Nil occidental ou HTLV1 détectée au screening 1 6) Patient présent dans la zone endémique du virus du Nil occidental dans les 6 semaines précédant la collecte des cellules CD34+ 7) Infection opportuniste non traitée pendant la période de pré-injection 8) Lymphome avec atteinte neurologique non traitée au screening 1 9) Rechute du lymphome avec atteinte neurologique sans autres signes évidents d'activation de la maladie au screening 1 10) Hypersensibilité connue au G-CSF (Neupogen™) ou pleraxifor (Mozobil™) 11) Virémie du VIH non contrôlée au screening 2 et/ou 3 (plasma HIV-1 RNA \geq 1.000 copies/ml confirmé sur 2 prélèvements sanguins successifs) 12) Lymphome chimiorésistant au screening 2 13) Contre-indication à la greffe de cellules souches autologues à tout moment pendant la période de pré-injection 14) Participation à un autre essai clinique impliquant un médicament expérimental ou un dispositif médical dans les 3 mois qui précèdent le screening. 15) Patient ayant reçu un vaccin pour le VIH1 ou un produit de thérapie génique à tout moment 16) Patient refusant les transfusions de produits sanguins 17) Femme enceinte ou allaitante à tout moment 18) Femme en âge de procréer sans contraception adéquate 19) Incapacité à comprendre et à donner un consentement éclairé 20) Handicap psychologique ou psychiatrique évalué significatif sur le plan clinique selon l'investigateur 21) Contre-indication pour tout médicament utilisé lors du conditionnement de la greffe
Traitement(s) à l'essai	Le traitement consiste en une greffe de cellules souches

	<p>hématopoïétiques CD34+ et lymphocytes T CD4+ autologues transduits par le vecteur lentiviral dénommé Cal 1 (LVsh5/C46). Cal 1 est un vecteur thérapeutique lentiviral inactivé (SIN) contenant deux substances actives capable d'inhiber deux étapes cruciales de l'infection par le VIH :</p> <p>1) le gène sh5 entraîné par le promoteur H1 : inhibe la fixation du virus au co-récepteur CCR5 via une molécule à ARN qui conduit à la destruction de ce récepteur et</p> <p>2) le gène C46 dirigée par le promoteur de l'ubiquitine C qui inhibe la fusion du virus VIH à la cellule cible grâce à l'expression d'un inhibiteur de fusion, la protéine membranaire C46.</p> <p>Le nom technique du vecteur Cal-1 est LVsh5 / C46.</p> <p>Tous les patients recevront à J 0 (Jour 0) par perfusion IV une injection de CD34+ transduits et à J 15 (Jour 15+/- 3J) une injection de lymphocytes T CD4+ transduits , selon les procédures en vigueur, avec le monitoring des signes vitaux.</p> <p><u>Dosage:</u></p> <p>- 3×10^6 / kg de poids corporel de CD34+ transduits cryoconservés avec une efficacité de transduction de $\geq 0,6$ et < 5 copies du transgène par cellule dans un volume approximatif de 50 ml ou 100 ml.</p> <p>- l'objectif est d'injecter, si possible, 1×10^8 Lymphocytes T CD4+ totaux transduits cryoconservés avec une efficacité de transduction de $\geq 0,6$ et < 5 copies du transgène par cellule dans un volume approximatif de 50 ou 100 ml.</p>
Autres actes ajoutés par la recherche/traitements concomitants	<p>Le traitement antiretroviral devrait être introduit ou optimisé au moment du screening initial.</p> <p>La combinaison ART sera définie par le médecin investigateur qui l'adaptera au mieux d'un point de vue clinique pour chaque patient en prenant en considération l'historique de la compliance, de la tolérance et de la résistance grâce aux résultats de phénotypage et de génotypage du VIH-1.</p> <p>Toutefois, les inhibiteurs non nucléosidiques de la reverse transcriptase ne pourront pas faire partie de la thérapie antirétrovirale pendant la période précédant la greffe (en raison du risque de sélection rapide d'une résistance virale lors des arrêts de thérapie antiretrovirale avant les aphareses).</p> <p>Pendant la période précédant la greffe la combinaison d'ART sera remplacée de manière transitoire par une monothérapie de darunavir/ritonavir pour une durée de 8 jours avant chaque apharesis et sera remise en place immédiatement après l'apharesis.</p> <p>Tous les patients seront sous thérapie ART pendant au moins 6 mois après la greffe de cellules souches hématopoïétiques.</p> <p>A partir du 6^{ème} mois, l'arrêt de la thérapie ART sera discuté chez les patients ayant un taux de CD4+ $\geq 250/\text{mm}^3$ et dont les cellules transduites sont détectées dans les échantillons de sang analysés.</p> <p>En cas d'arrêt de la thérapie ART, les patients pourront être dispensés de la thérapie ART à moins que la concentration d'ARN du VIH dépasse 1000 copies/ml au cours de deux visites consécutives à moins d'un mois d'intervalle ou si le nombre de</p>

	<p>lymphocytes T CD4 descend en dessous de 200/mm³ .ou 100/mm³ en cas de lymphopénie pré-existante.</p> <p>Dans ce cas, la thérapie ART devra être réinitiée par le médecin investigateur qui l'adaptera au mieux d'un point de vue clinique pour chaque patient en prenant en considération l'historique de la compliance, de la tolérance et de la résistance grâce aux résultats de phénotypage et de génotypage du VIH-1.</p> <p>Les médicaments antiretroviraux devront être reportés dans le CRF.</p> <p><u>Traitements concomitants</u></p> <p>Les traitements concomitants sont les traitements pris par le patient pendant le mois précédant les visites de screening et maintenus et non listés dans les critères d'exclusion. Ces médicaments sont reportés dans le CRF avec leurs indications.</p> <p>-</p>
Risques ajoutés par la recherche	<i>Risque D</i>
Design de l'étude	<p>Il s'agit d'une étude ouverte de Phase I/II évaluant la tolérance et la faisabilité à la greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques CD34+ progéniteurs et des lymphocytes T CD4+ transduits par le vecteur lentiviral Cal 1, chez des patients atteints d'un lymphome à haut risque et infectés par le VIH-1 et nécessitant une greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques.</p> <p>Tous les patients vont recevoir une thérapie antirétrovirale (ART) jusqu'au recueil des cellules CD34+.</p> <p>Le lymphome sera traité selon les recommandations internationales avec un conditionnement associant BCNU, etoposide, cytarabine, et Melphalan (BEAM) +/- rituximab. Conformément aux recommandations en hématologie. Un traitement alternant thiotepa et busulfan pourra être indiqué dans certaines situations</p> <ul style="list-style-type: none"> - La thérapie antirétrovirale sera poursuivi jusqu'à 6 mois post -greffe - il y aura 2 aphérèses : <ul style="list-style-type: none"> - la première pour obtenir les progéniteurs CD34+ après mobilisation par 5µg/kg de G-CSF +/- plerixafor - la deuxième pour obtenir les lymphocytes T CD4+ - La transduction des progéniteurs CD34+ et des lymphocytes T CD4+ par le vecteur Cal1 (culture et transduction) sera réalisée séparément et cryoconservée à la fin de la période de culture et de transduction. <p>L'objectif de l'aphérèse des CD34+ est de recueillir un minimum de 10 x 10⁶ CD34+ /kg de poids corporel dont</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 x 10⁶/kg CD34+ /kg de poids corporel seront conservées comme un back-up <p>Compte tenu de la lymphopénie profonde des patients infectés par le VIH, atteints de lymphome et recevant également une chimiothérapie, la quantité de cellules congelées sera très variable.</p> <p>Le nombre de cellules modifiées Cal-1 et injectés sont estimés à (les doses réelles dépendant du nombre de cellules récoltées par aphérèse et des rendements dépendant des procédés de purification, de transduction et de culture du laboratoire qui varient selon les patients):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3x10⁶ /kg de poids corporelle de cellules souches hématopoïétiques CD34+ transduites cryoconservées avec une

	<p>efficacité de transduction de $\geq 0,6$ et <5 copies du transgène par cellule dans un volume approximatif de 50 -100 ml.</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'objectif est d'injecter, si possible, 1×10^8 Lymphocytes T CD4 totaux transduits cryoconservés avec une efficacité de transduction $\geq 0,6$ et <5 copies du transgène dans un volume approximatif de 50-100 ml <p>Chaque type de cellules sera décongelé et injecté à J 0 pour les cellules souches hématopoïétiques CD34+ transduites et J 15 (+/- 3 J) pour les lymphocytes T CD4+ transduits.</p> <p>Les produits cellulaires seront administrés sous forme de perfusions intraveineuses rapides.</p> <p>Les sujets seront suivis pendant 12 heures après chaque perfusion pour surveiller la survenue d'éventuels effets indésirables.</p> <p>Au cours de la phase post-greffe de 24 mois, des évaluations périodiques, comme décrit dans le calendrier de l'étude, sont prévues pour évaluer l'innocuité, la faisabilité, la tolérance ainsi que des preuves préliminaires d'efficacité.</p>
Nombre de sujets	5 patients traités
Nombre de centres	1
Durée de la recherche	<ul style="list-style-type: none"> - durée d'inclusion : 3ans - durée de participation (traitement + suivi) :2 ans - durée totale : 5 ans <p>Les patients inclus dans le protocole seront suivis pendant 2 ans après l'administration IMP.</p> <p>Pour des raisons de sécurité, Un intervalle de 3 mois devra être respecté entre le traitement du patient 1 et 2</p> <p>Puis, il y aura 1 mois d'intervalle entre le traitement du patient 2 et du patient 3, et 3 et 4. Après cela, l'inclusion des patients continuera sans intervalle de sécurité. Comme les patients participant à cette étude ont un état clinique critique, il se peut qu'en cas de nécessité urgente de traitement, l'enrôlement séquentiel ne sera probablement pas applicable. Ce cas-là devra être particulier et sera discuté au cas par cas entre le clinicien et le sponsor, et seulement la nécessité urgente de traitement aboutira au non-respect de l'inscription séquencée prévue.</p>
Analyse statistique	Non applicable
Source de financement	Le laboratoire CSL Limited
Comité de Surveillance Indépendant prévu	<i>Oui</i>
Sécurité	<ul style="list-style-type: none"> • Succès et cinétique de la greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques • Incidence de la mortalité post-greffe dans les 100 jours qui suivent le traitement • Survie globale • Absence de détection de RCL chez les patients • Détection des événements de mutagénèse insertionnelle conduisant à une dominance clonale ou à une leucémie • Monitoring des paramètres de laboratoire, fréquence et sévérité des événements indésirables (AEs) cliniques, comme spécifié

	<p>dans la classification US « National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events » (NCI CTCAE)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absence de changement de tropisme du virus du récepteur CCR5 au récepteur CXCR4 à tout moment après le JOUR 0.
Efficacité	<p>Pour tous les patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pourcentage et valeur absolue du nombre de cellules transduites pour chaque lignée cellulaire hématopoïétique à chaque visite de contrôle <p>Pour les patients arrêtant la thérapie antirétrovirale 6 mois après la greffe (ASCT) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Concentration plasmatique d'ARN duVIH-1 et présence des séquences virales du VIH-1 dans les PBMC après l'arrêt de la thérapie antirétrovirale • Nombre de lymphocytes T CD4+, pourcentage et ratio des lymphocytes CD4+/CD8+ à l'arrêt de la thérapie antirétrovirale • Date de réintroduction de la thérapie antirétrovirale