

## FILOCLL13-BLINART

**BLINAtumomab après traitement de cytoréduction par R-CHOP pour les patients présentant un syndrome de RichTer.**

### Promoteur

#### **FILO**

Adresse du siège social :

CHRU DE TOURS – HOPITAL BRETONNEAU – Centre Henry Kaplan – Service d'hématologie - 2 Bd Tonnellé -  
37044 TOURS

N° SIRET : 43224086900029 - Code APE : 7219Z

### Investigateur coordonateur

#### **Pr Romain GUIEZE**

✉ : Service d'Hématologie Clinique Adulte  
et de Thérapie Cellulaire  
CHU Estaing 1, Place Lucie Aubrac  
63000 Clermont Ferrand  
☎ : +33 473 750 065  
☎ : +33 473 750 081  
E-mail : rguieze@chu-clermontferrand.fr

### Investigateur scientifique

#### **Pr Pierre FEUGIER**

✉ : Service d'Hématologie  
CHRU NANCY  
Allée du Morvan  
54511 Vandoeuvre-les-Nancy Cedex  
☎ : +33 383 153 350  
☎ : +33 383 153 558  
E-mail : p.feugier@chru-nancy.fr

### Study Manager

#### **Valérie ROUILLE**

☎ : (33) 4 67 33 83 66  
☎ : (33) 4 67 45 69 47  
Mail : v-rouille@chu-montpellier.fr  
✉ : CHU Saint Eloi  
Recherche Clinique  
80 avenue Augustin Fliche  
34295 Montpellier

### Chef de projet

#### **Laetitia AUVRAY**

☎ : (33) 7 85 22 63 27  
Mail : l.auvray.goelams@gmail.com  
✉ : B47 – 1<sup>er</sup> étage  
2, bd Tonnellé  
CHRU DE TOURS - Hôpital Bretonneau - FILO  
37044 Tours cedex 9

Autorité Nationale Compétente	Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM)	Date d'autorisation : 25.04.2019
		Référence : MEDEACNAT- 2019-03-00001_2018- 003483-32
Comité d'éthique	CPP NORD OUEST III	Date d'avis favorable : 18.04.209
		Référence : 2019 - 32

**Comité d'écriture**

**Dr Julien BROSEUS**, CHU Nancy  
j.broseus@chru-nancy.fr

**Pr Florence CYMBALISTA**, Hôpital Avicenne, APHP Bobigny  
florence.cymbalista@aphp.fr

**Pr Alain DELMER**, Hôpital Robert Debré, CHU Reims  
adelmer@chu-reims.fr

**Pr Pierre FEUGIER**, service d'hématologie, CHU Nancy  
p.feugier@chru-nancy.fr

**Dr Luc FORNECKER**, CHU Strasbourg  
luc-matthieu.fornecker@chru-strasbourg.fr

**Pr Romain GUIEZE**, CHU Clermont-Ferrand  
rguieze@chu-clermontferrand.fr

**Pr Véronique LEBLOND**, Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière, APHP Paris  
veronique.leblond@aphp.fr

**Pr Vincent LEVY**, Hôpital Avicenne, APHP Bobigny  
vincent.levy@aphp.fr

**Dr Anne Sophie MICHALLET**, Centre Léon Bérard, Lyon  
Anne-Sophie.michallet@lyon.unicancer.fr

**Bruno PEREIRA**, Département de Statistiques, CHU Clermont-Ferrand  
bpereira@chu-clermontferrand.fr

**Dr Anne QUINQUENEL**, CHU Reims  
aquinquenel@chu-reims.fr

**Dr Cécile TOMOWIAK**, CHU Poitiers  
Cecile.tomowiak@chu-poitiers.fr

**Pr Olivier TOURNILHAC**, CHU Clermont-Ferrand  
otournilhac@chu-clermontferrand.fr

**Pr Loïc YSEBAERT**, Institut universitaire du cancer de Toulouse  
Ysebaert.Loic@iuct-oncopole.fr

**Coordination de l'étude biologique ancillaire**

**Pr Romain Guïèze**

✉ : Service d'Hématologie Clinique Adulte et de Thérapie Cellulaire, CHU Estaing, 1,  
Place Lucie Aubrac, 63000 Clermont Ferrand

☎ : +33 473 750 065

📠 : +33 473 750 081

E-mail : rguieze@chu-clermontferrand.fr

**Dr Julien Broseus**

✉ : Service d'hématologie biologique, CHU Nancy

☎ : +33 383 858 585

☎ : +33

E-mail : j.broseus@chru-nancy.fr

**DSMB**

**Pr Nicolas Boissel**

✉ : Service d'hématologie AJA, Hôpital Saint Louis, APHP, Paris

☎ : +33 142 385 127

☎ : +33 142 385 128

E-mail : nicolas.boissel@aphp.fr

**Dr Serge Alfandari**

✉ : Service d'Infectiologie, Ch Tourcoing

☎ : +33 320 694 605

☎ : +33 320 694 635

E-mail : salfandari@ch-tourcoing.fr

**Dr Jerome Lambert**

✉ : Service de Biostatistique et Information Médicale, SBIM, Hôpital Saint Louis, APHP, Paris

☎ : +33 142 499 747

☎ : +33 142 499 745

E-mail : jerome.lambert@univ-paris-diderot.fr

**FILO secrétariat central**

✉ : CHRU DE TOURS, Hôpital Bretonneau - FILO

B47 – 1<sup>er</sup> étage

2 Bd Tonnellé

37044 Tours – France

☎ : (33) 2 47 39 18 96 - 📠 : (33) 2 47 37 35 12

E-mail : secretariat@filo-leucemie.org

**STATISTICIEN**

**Bruno PEREIRA**

Délégation Recherche Clinique & Innovation

Méthodologie – Biostatistique – Data-management

CHU de Clermont-Ferrand – Bâtiment Dunant 3<sup>ème</sup> étage

63000 Clermont-Ferrand

☎ : +33 473 750 750

E-mail : bpereira@chu-clermontferrand.fr

### **Investigateurs associés**

Membres du groupe coopératif français FILO. L'objectif est de recruter le plus rapidement possible le nombre total de patients requis dans un délai de 2 ans. Le protocole sera proposé à tous les centres appartenant au groupe FILO. Chaque centre devrait être déclaré comme centre participant au secrétariat central du FILO et doit déclarer son investigateur principal (PI) qui sera responsable de la coordination du protocole au niveau local et de la conception du ou des co-investigateurs associés. Chaque chercheur et co-investigateur doit fournir un curriculum vitae et un formulaire d'accord de participation signée.

## RESUME FRANCAIS

Titre	BLINAtumomab après traitement de cytoréduction par R-CHOP pour les patients présentant un syndrome de RichTer (BLINART- FILOCLL13)																																																																																																																																								
Promoteur	FILO																																																																																																																																								
Phase	II																																																																																																																																								
Type d'étude	Essai de phase 2, ouvert, multicentrique																																																																																																																																								
Population	Patients présentant un syndrome de Richter (SR) non préalablement traité et défini comme l'évolution d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) en lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB).																																																																																																																																								
Rationnel	<p>Le SR est défini comme la transformation d'une LLC, une hémopathie maligne lymphoïde B d'évolution indolente, en un lymphome agressif (correspondant généralement à un LDGCB et beaucoup plus rarement à un lymphome de Hodgkin). La prise en charge de cette évolution est aujourd'hui très difficile. Les stratégies d'immunochimiothérapies conventionnelles utilisées dans les LDGCB <i>de novo</i>, ne permettent qu'un taux faible de réponse globale (RG) selon les précédents essais prospectifs (41-67%) et la survie globale (SG) est seulement de 1 an (Tableau 1). La prise en charge de la LLC a par contre été récemment transformée par le développement de nouvelles thérapies ciblées telles que les inhibiteurs de la signalisation du récepteur B à l'antigène (BCR)<sup>1,2</sup> ou de l'inhibiteur de BCL-2 vénétoclax.<sup>3</sup> Si elles permettent un excellent contrôle de la LLC, ces thérapies ne préviennent pas du risque de SR qui, par son pronostic très péjoratif, reste aujourd'hui le majeur obstacle au contrôle à long terme de la LLC. <sup>4,5</sup></p> <p><b>Tableau 1. Stratégies thérapeutiques précédemment évaluées dans le syndrome de Richter.</b></p> <table><tr><th>reference</th><th>regimen</th><th>n</th><th>CR (%)</th><th>ORR (%)</th><th>OS (median or n-year %)</th></tr><tr><td colspan="6"><b>Chemo-based regimens</b></td></tr><tr><td colspan="6"><b>Clinical trials</b></td></tr><tr><td>Eyre <i>BJH</i> 2016</td><td>O-CHOP + O-maintenance</td><td>37</td><td>27</td><td>46</td><td>11 months</td></tr><tr><td>Langerbeins <i>AJH</i> 2014</td><td>R-CHOP</td><td>15</td><td>7</td><td>67</td><td>21 months</td></tr><tr><td>Tsimberidou <i>Clin Lymph MyeloLeuk</i> 2013</td><td>OFAR</td><td>35</td><td>8.6</td><td>42.9</td><td>7 months</td></tr><tr><td>Tsimberidou <i>JCO</i> 2008</td><td>OFAR</td><td>20</td><td>10</td><td>50</td><td>8 months</td></tr><tr><td>Tsimberidou <i>Cancer</i> 2003</td><td>R-hyper-CVXD-R-MA</td><td>30</td><td>38</td><td>41</td><td>10 months</td></tr><tr><td>Tsimberidou <i>Leuk Lymph</i> 2002</td><td>FACPGM</td><td>15</td><td>5</td><td>5</td><td>2.2 months</td></tr><tr><td>Dabaja <i>Leuk Lymph</i> 2001</td><td>Hyper-CVXD</td><td>29</td><td>38</td><td>41</td><td>10 months</td></tr><tr><td>Giles <i>Blood</i> 1996</td><td>PFA/CFA</td><td>12</td><td>18</td><td>45</td><td>17 months</td></tr><tr><td colspan="6"><b>Retrospective cohorts</b></td></tr><tr><td>Rogers <i>BJH</i> 2018</td><td>R-EPOCH</td><td>46</td><td>20</td><td>37</td><td>6 months</td></tr><tr><td>Durot E, <i>EJH</i> 2015</td><td>DHAP/ESHAP</td><td>28</td><td>25</td><td>43</td><td>8 months</td></tr><tr><td rowspan="2">Tsimberidou <i>JCO</i> 2006</td><td>chemo</td><td>79</td><td>na</td><td>34</td><td>1-y OS : 37%</td></tr><tr><td>CIT</td><td>47</td><td>na</td><td>47</td><td></td></tr><tr><td colspan="6"><b>Targeted therapies</b></td></tr><tr><td>Kuruvilla <i>Blood</i> 2017</td><td>selinexor</td><td>7</td><td>0</td><td>40</td><td>na</td></tr><tr><td>Ding <i>Blood</i> 2017</td><td>pembrolizumab</td><td>9</td><td>11</td><td>44</td><td>11 months</td></tr><tr><td>Davids <i>JCO</i> 2017</td><td>venetoclax</td><td>7</td><td>0</td><td>43</td><td>na</td></tr><tr><td colspan="6"><b>Transplantation</b></td></tr><tr><td rowspan="2">Cwynarski <i>JCO</i> 2012</td><td>auto-SCT</td><td>34</td><td>na</td><td>na</td><td>3-y OS : 59%</td></tr><tr><td>allo-SCT</td><td>25</td><td>na</td><td>na</td><td>3-y OS : 36%</td></tr></table>	reference	regimen	n	CR (%)	ORR (%)	OS (median or n-year %)	<b>Chemo-based regimens</b>						<b>Clinical trials</b>						Eyre <i>BJH</i> 2016	O-CHOP + O-maintenance	37	27	46	11 months	Langerbeins <i>AJH</i> 2014	R-CHOP	15	7	67	21 months	Tsimberidou <i>Clin Lymph MyeloLeuk</i> 2013	OFAR	35	8.6	42.9	7 months	Tsimberidou <i>JCO</i> 2008	OFAR	20	10	50	8 months	Tsimberidou <i>Cancer</i> 2003	R-hyper-CVXD-R-MA	30	38	41	10 months	Tsimberidou <i>Leuk Lymph</i> 2002	FACPGM	15	5	5	2.2 months	Dabaja <i>Leuk Lymph</i> 2001	Hyper-CVXD	29	38	41	10 months	Giles <i>Blood</i> 1996	PFA/CFA	12	18	45	17 months	<b>Retrospective cohorts</b>						Rogers <i>BJH</i> 2018	R-EPOCH	46	20	37	6 months	Durot E, <i>EJH</i> 2015	DHAP/ESHAP	28	25	43	8 months	Tsimberidou <i>JCO</i> 2006	chemo	79	na	34	1-y OS : 37%	CIT	47	na	47		<b>Targeted therapies</b>						Kuruvilla <i>Blood</i> 2017	selinexor	7	0	40	na	Ding <i>Blood</i> 2017	pembrolizumab	9	11	44	11 months	Davids <i>JCO</i> 2017	venetoclax	7	0	43	na	<b>Transplantation</b>						Cwynarski <i>JCO</i> 2012	auto-SCT	34	na	na	3-y OS : 59%	allo-SCT	25	na	na	3-y OS : 36%
reference	regimen	n	CR (%)	ORR (%)	OS (median or n-year %)																																																																																																																																				
<b>Chemo-based regimens</b>																																																																																																																																									
<b>Clinical trials</b>																																																																																																																																									
Eyre <i>BJH</i> 2016	O-CHOP + O-maintenance	37	27	46	11 months																																																																																																																																				
Langerbeins <i>AJH</i> 2014	R-CHOP	15	7	67	21 months																																																																																																																																				
Tsimberidou <i>Clin Lymph MyeloLeuk</i> 2013	OFAR	35	8.6	42.9	7 months																																																																																																																																				
Tsimberidou <i>JCO</i> 2008	OFAR	20	10	50	8 months																																																																																																																																				
Tsimberidou <i>Cancer</i> 2003	R-hyper-CVXD-R-MA	30	38	41	10 months																																																																																																																																				
Tsimberidou <i>Leuk Lymph</i> 2002	FACPGM	15	5	5	2.2 months																																																																																																																																				
Dabaja <i>Leuk Lymph</i> 2001	Hyper-CVXD	29	38	41	10 months																																																																																																																																				
Giles <i>Blood</i> 1996	PFA/CFA	12	18	45	17 months																																																																																																																																				
<b>Retrospective cohorts</b>																																																																																																																																									
Rogers <i>BJH</i> 2018	R-EPOCH	46	20	37	6 months																																																																																																																																				
Durot E, <i>EJH</i> 2015	DHAP/ESHAP	28	25	43	8 months																																																																																																																																				
Tsimberidou <i>JCO</i> 2006	chemo	79	na	34	1-y OS : 37%																																																																																																																																				
	CIT	47	na	47																																																																																																																																					
<b>Targeted therapies</b>																																																																																																																																									
Kuruvilla <i>Blood</i> 2017	selinexor	7	0	40	na																																																																																																																																				
Ding <i>Blood</i> 2017	pembrolizumab	9	11	44	11 months																																																																																																																																				
Davids <i>JCO</i> 2017	venetoclax	7	0	43	na																																																																																																																																				
<b>Transplantation</b>																																																																																																																																									
Cwynarski <i>JCO</i> 2012	auto-SCT	34	na	na	3-y OS : 59%																																																																																																																																				
	allo-SCT	25	na	na	3-y OS : 36%																																																																																																																																				

<p><b>Rationnel (suite)</b></p>	<p>Le blinatumomab (BLINCYTO) est un anticorps bi-spécifique anti-CD3/CD19 engageant les lymphocytes T (technologie BiTE®). Cette structure est capable de lier transitoirement les lymphocytes T CD3+ aux lymphocytes B CD19+, induisant ainsi une activation des lymphocytes T et, par ce biais, la lyse des cellules B tumorales.<sup>6</sup> L'efficacité du blinatumomab a été initialement démontrée dans les leucémies aiguës lymphoblastiques B (LAL-B) et il dispose désormais d'une autorisation de mise sur le marché pour les patients présentant une LAL-B en rechute ou réfractaire.<sup>7-10</sup> L'utilisation du blinatumomab s'est aussi avérée intéressante dans les LAL-B avec maladie résiduelle persistante. Plus récemment, le blinatumomab a été évalué chez les patients présentant un LDGCB <i>de novo</i> en rechute ou réfractaire. Une étude de phase II a utilisé des doses croissantes de blinatumomab (9-28-112 µg/j) en perfusion continue pendant 8 semaines et a montré des résultats prometteurs avec un taux de RG de 43% et un taux de rémission complète (RC) de 19%.<sup>11</sup> Actuellement les nouvelles technologies de séquençage et de marquages en immunohistochimie promettent une meilleure caractérisation du SR.<sup>12</sup> Des données récentes démontrent la présence d'une infiltration lymphoïde T dans les échantillons tumoraux de patients présentant un SR. De plus, les nouvelles immunothérapies telles que celle ciblant PD-1 semblent permettre une réponse clinique dans le SR, alors qu'aucune activité n'a pu être observée sur la LLC elle-même.<sup>13,14</sup> Une approche centrée sur l'immunité anti-tumorale pourrait donc être à l'origine d'un important progrès thérapeutique dans le SR. Nous proposons ici d'évaluer l'efficacité et la tolérance du blinatumomab à l'issue d'une phase de cytoréduction par R-CHOP chez les patients présentant un SR avec une histologie de LDGCB.</p>
<p><b>Objectifs</b></p>	<p><u>Objectif principal :</u> L'objectif principal est d'identifier une réponse objective à un cycle de 8 semaines de blinatumomab après un traitement de cytoréduction par R-CHOP chez les patients présentant un SR.</p> <p><u>Objectifs secondaires :</u> Les objectifs secondaires sont de caractériser le profil de tolérance du blinatumomab et le devenir des patients. Notre étude inclut également un objectif exploratoire qui consiste à déterminer la relation clonale entre la LLC et le SR et de dévoiler les événements génétiques à l'origine de la transformation.</p>
<p><b>Critères d'évaluation</b></p>	<p><u>Critère de jugement principal</u> Taux de RC selon les critères de Lugano révisés<sup>15</sup> à la semaine 16 (8-10 semaines après le début du traitement par blinatumomab).</p> <p><u>Critères de jugement secondaires</u> Toxicité du blinatumomab (CTCAE v.4) Taux de RG selon les critères de Lugano révisés<sup>15</sup> après le premier et le second cycle de blinatumomab, taux de RC selon les critères de Lugano révisés<sup>15</sup> après le second cycle de blinatumomab, la survie sans progression (SSP), la SG, le temps jusqu'à l'instauration d'un prochain traitement, la durée de réponse.</p> <p><u>Critères de l'étude exploratoire</u></p>

	Reconstruction phylogénétique de la transformation de LLC en SR par analyse des données issues du séquençage de l'exome entier de l'ADN des cellules tumorales (LLC et SR). <sup>16</sup>
<b>Statistiques</b>	<p>Notre hypothèse est qu'un traitement par un cycle de 8 semaines de blinatumomab permet une amélioration du taux de RC (critères de Lugano révisés<sup>15</sup>) de 7% comme observé dans l'étude prospective ayant évalué le R-CHOP dans le SR.<sup>17</sup></p> <p>Le calcul de la taille de l'échantillon, selon un schéma à 2 étapes de Simon,<sup>18</sup> a été basé sur les assumptions suivantes (erreur de type 1 à 5% et erreur de type 2 à 20%) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ le blinatumomab ne serait pas considéré comme suffisamment efficace si le taux de RC est de moins de 10%</li> <li>✓ le blinatumomab serait considéré comme suffisamment prometteur pour envisager des investigations futures si le taux le RC excédait 30%</li> </ul> <p>Selon un schéma de Simon, au moins 6 RC sur un total de 29 patients évaluable sont requises pour affirmer un succès de la procédure. Il sera nécessaire de recruter 10 patients pour la première étape de l'essai (analyse intermédiaire). Si seulement une ou aucune RC est observé pendant cette première étape, l'étude sera terminée. Si 2 RC ou plus sont observées, 19 patients supplémentaires seront recrutés.</p> <p>Tous les patients traités par blinatumomab seront inclus dans l'analyse finale. Les patients avec une RC TEP négative après la phase de cytoréduction par 2 cycles de R-CHOP cycles ne seront, eux, pas inclus dans l'analyse finale.</p> <p>Un comité indépendant de surveillance (DSMB - data safety monitoring board) prendra la décision finale pour la poursuite de l'étude à l'analyse intermédiaire. En considérant un taux de drop-out de 15% entre l'inclusion et le traitement par blinatumomab, un total de 35 patients doit être inclus.</p>
<b>Nombre de patients</b>	41 patients
<b>Nombre de centre</b>	28 centres FILO
<b>Durée de l'étude</b>	<p><b>Période d'inclusion estimée :</b> 36 mois</p> <p><b>Durée du traitement :</b> 4-6 mois (15-23 semaines)</p> <p><b>Période de suivi :</b> 12 mois</p> <p><b>Durée totale de l'étude :</b> 54 mois</p>
<b>Critères d'inclusion</b>	<p>Les patients inclus dans l'étude présenteront tous les critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnostic confirmé de leucémie lymphoïde chronique ou de lymphome lymphocytaire selon les critères iwCLL révisés<sup>19</sup> avec un examen anatomo-pathologique démontrant la transformation en lymphome diffus à grandes cellules de phénotype B telle que décrite dans la classification WHO 2016</li> <li>• Les patients peuvent avoir reçu ou non un traitement pour la LLC</li> <li>• Age supérieur ou égal à 18 ans</li> <li>• ECOG &lt;3</li> <li>• Les patients doivent présenter les paramètres hématologiques suivants à moins qu'ils présentent une infiltration médullaire significative par le SR ou la LLC: polynucléaires neutrophiles <math>\geq 1.0</math> G/L, taux de plaquettes <math>\geq 50</math> G/L et avec indépendance transfusionnelle dans les 7 jours précédents l'inclusion</li> <li>• Les patients doivent avoir une coagulation ainsi que des fonctions rénales et hépatique adéquates</li> <li>• Fraction d'éjection systolique du ventricule gauche satisfaisante (&gt; 50 %)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les patients qui ont subi une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques sont éligibles s'ils ne présentent pas de signe de maladie du greffon contre l'hôte active et à condition que l'allogreffe ait été réalisée au moins 6 mois avant l'inclusion dans l'essai</li> <li>• Les femmes en âge de procréer doivent avoir un test de grossesse négatif et utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée du traitement protocolaire et pendant les 48 heures qui suivent. Les hommes doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée du traitement protocolaire et pendant les 48 heures qui suivent</li> <li>• Capacité à comprendre et à vouloir signer le document écrit de consentement éclairé.</li> </ul>
<b>Critères de non-inclusion</b>	<p>Les patients qui présenteront un des critères suivants ne seront pas inclus dans l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SR précédemment traité</li> <li>• Antécédent ou pathologie active affectant le système nerveux central (SNC)</li> <li>• Atteinte connue du SNC par le SR (confirmée par analyse du liquide céphalo-rachidien)</li> <li>• Corticothérapie avant l'inclusion (<math>\geq 20</math> mg pendant une semaine)</li> <li>• Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans les 6 mois avant inclusion</li> <li>• Maladie active du greffon contre l'hôte</li> <li>• Antécédents de néoplasies en dehors des : i) cancers traités avec une stratégie curative et sans récurrence depuis plus de 5 ans ii) cancers cutanés (en dehors des mélanomes) traités de façon adéquate et sans maladie active iii) carcinome <i>in situ</i> traité de façon adéquate et sans maladie active</li> <li>• Infection par le virus d'immunodéficience humaine</li> <li>• Séropositivité pour l'hépatite B ou C (en dehors des profils de vaccination)</li> <li>• Grossesse ou allaitement</li> <li>• Refus ou incapacité à participer aux évaluations et aux procédures requises pour l'étude. Incapacité à comprendre les objectifs et les risques liés à l'étude et à délivrer un formulaire de consentement éclairé, signé et daté</li> <li>• Examens de laboratoires montrant des valeurs anormales telles que : a) ASAT (SGOT) et/ou ALAT (SGPT) et/ou PAL <math>&gt;</math> ou <math>= 5N</math> b) Bilirubinémie totale <math>&gt;</math> ou <math>= 1,5N</math>, en dehors d'une maladie de Gilbert et c) Créatininémie <math>&gt;</math> ou <math>= 2N</math> ou clairance de la créatinine calculée <math>&lt; 50</math> mL/min</li> <li>• Les patients fertiles ne pouvant pas ou ne souhaitant pas utiliser une méthode de contraception efficace * 48h après la fin du traitement protocolaire  <i>* contraception hormonale combinée (contenant des œstrogènes et des progestatifs) associée à une inhibition de l'ovulation (orale / intravaginale / transdermique); contraception hormonale avec progestatif seul associée à une inhibition de l'ovulation (orale / injectable / implantable); dispositif intra-utérin (DIU); système de libération hormonale intra-utérine (SIU); occlusion bilatérale des trompes; partenaire vasectomisé; abstinence sexuelle; préservatif pour les hommes et méthode hormonale pour leur partenaire</i></li> <li>• Traitement avec un autre agent expérimental ou participation à un autre essai dans les 30 jours précédant le début de l'étude</li> <li>• Pas d'affiliation à la sécurité sociale</li> </ul>
<b>Procédure de traitement</b>	<p>Les patients feront d'abord l'objet d'un traitement de cytoréduction (semaine 1-6) comportant 2 cycles de R-CHOP avec un intervalle de 3 semaines et consistant en :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rituximab <math>375 \text{ mg/m}^2</math> IV J1; Cyclophosphamide <math>750 \text{ mg/m}^2</math> IV J1; Doxorubicine <math>50 \text{ mg/m}^2</math> IV J1; Vincristine <math>1.4 \text{ mg/m}^2</math> [max 2 mg dose totale] IV J1 et Prednisone <math>60 \text{ mg/m}^2</math> par jour J1 à J5</li> </ul>



**Procédure de traitement  
(suite)**

Une première évaluation sera réalisée entre J15 et J21 du R-CHOP n°2 (semaine 6) par TDM cervico-thoraco-abdomino-pelvien, TEP-scan et biopsie ostéo-médullaire. Les patients en RC (pour le SR) sans lésion mesurable ne seront plus traités dans le contexte de l'étude mais continueront à être suivis. Tous les autres patients continueront à être traités dans le protocole.

Les patients recevront ensuite un cycle d'induction de blinatumomab débutant à la semaine 8. Ce cycle sera administré selon le schéma de la précédente étude de phase II pour les LDGCB.<sup>11</sup>

- Blinatumomab à 9 µg/j IV en perfusion intraveineuse continue de J1 à J7 (semaine 8), 28 µg/j de J8 à J14 (semaine 9) et 112 µg/j de J15 à J56 (semaine 10 à 15). La durée totale du cycle d'induction est 8 semaines.

L'évaluation de la réponse (TDM cervico-thoraco-abdomino-pelvien, TEP-scan) en rapport avec le critère de jugement principal sera réalisée à la semaine 16 (8-10 semaines après le début du cycle d'induction de blinatumomab) (Figure 1).

Les patients en réponse (PR ou CR) après le cycle d'induction de blinatumomab peuvent recevoir un cycle supplémentaire optionnel de consolidation par blinatumomab.

Celui-ci consiste en blinatumomab 9 µg/j IV en perfusion intraveineuse continue de J1 à J7 (semaine 20), 28 µg/j de J8 à J14 (semaine 21) et 112 µg/j IV de J15 à J28 (semaine 22 et 23) (durée totale de 4 semaines). Ce cycle de consolidation sera initié 4 semaines après la fin du cycle d'induction par blinatumomab. Une nouvelle évaluation de la réponse sera réalisée à la semaine 24.

**Figure 1. Schéma de l'étude.**



Le choix de la stratégie de rattrapage, en cas d'échec de la procédure, ou de consolidation après le cycle d'induction de blinatumomab (incluant intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou allogreffe de cellules souches hématopoïétiques) sera laissé à la discrétion du médecin prenant le patient en charge.

<b>Procédure protocolaire</b>	Un consentement éclairé écrit doit être obtenu avant toute procédure spécifique à l'étude.
<b>Evaluations obligatoires (Local/ centralisé*)</b>	<p><b><u>Screening</u></b> Les évaluations suivantes devront être effectuées dans les 28 jours avant le début du traitement et comprendront :</p> <p><b><u>Examen clinique</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Données démographiques, antécédents médicaux</li> <li>• Traitements concomitants</li> <li>• Examen physique : taille, poids, signes vitaux (pouls, tension artérielle, température), ECOG, symptômes B, évaluation de toute lésion tumorale dont les aires ganglionnaires et mesures en 2 dimensions</li> <li>• Score CIRS</li> <li>• Stade Binet</li> </ul> <p><b><u>Examens biologiques</u></b></p> <p><b><u>Hématologie</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hémogramme et dosage des réticulocytes</li> <li>• CD4 et CD8</li> </ul> <p><b><u>Biochimie</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ionogramme sanguin (sodium, potassium, calcium, phosphore)</li> <li>• Protidémie, glycémie, urée, créatininémie (calcul de la clairance selon la formule de Cockcroft et Gault), uricémie</li> <li>• Bilirubinémie, ASAT, ALAT, Gamma-GT, phosphatases alcalines</li> <li>• Lipase</li> <li>• LDH</li> <li>• CRP</li> <li>• Béta-2-microglobuline</li> <li>• Electrophorèse des protéines sériques, dosage pondérale des immunoglobulines</li> <li>• Analyses d'urine (ionogramme, protéinurie, glucose, recherché d'hématurie) si indiqué cliniquement</li> </ul> <p><b><u>Autres</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Test de Coombs direct</li> <li>• Sérologies VIH 1-2, VHB (Ag HBs, Ac anti-HBs, Ac anti-HBc) et VHC</li> <li>• Dosage des beta-HCG pour les femmes en âge de procréation</li> <li>• Coagulation (fibrinogène, TCA, TP)</li> </ul> <p><b><u>Tests spécifiques (échantillons tumoraux sanguins ou médullaires)</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunophénotypage des lymphocytes sanguins</li> <li>• Caryotype and FISH pour rechercher : la délétion 17p13, la délétion 11q22, la délétion 13q14 and la trisomie 12 dans le sang ou dans la moelle.</li> <li>• Statut mutationnel IGHV</li> <li>• Recherche de mutation de TP53</li> </ul> <p><b><u>Analyses exploratoires *(échantillons tumoraux sanguins ou médullaires)</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Congélation suspensions cellulaires congelées en DMSO en azote liquide, culots secs, et sérum à -80°C</li> <li>• Etude ancillaire (cf. Annexe 5)</li> </ul>

	<p><b><i>Examens d'imagerie</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TDM cervico-thoraco-abdomino-pelvien avec des adénopathies significatives dans les 2 dimensions du plan axial</li> <li>• TEP-scan avec mesure du SUV des localisations tumorales ainsi que médiastinale et hépatique</li> </ul> <p><b><i>Autres</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ECG</li> <li>• Mesure de la fraction d'éjection systolique du ventricule gauche (mesure par ultrasons ou isotopique)</li> </ul> <p><b><u>Au cours du protocole</u></b></p> <p><b>#1 (après 2 cycles de R-CHOP)</b></p> <p><b>#2 (pendant les cycles de blinatumomab, les examens seront réalisés 2 fois par semaine)</b></p> <p><b>#3 (après la fin du cycle d'induction de blinatumomab, semaine 16)</b></p> <p><b>#4 (après la fin du cycle optionnel de consolidation par blinatumomab, semaine 24)</b></p> <p><b>#5 (pendant la période de suivi, les examens seront réalisés 1 fois par mois)</b></p> <p><b><i>Examen clinique</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Traitements concomitants</li> <li>• Effets indésirables (EI), effets indésirables grave (EIG)</li> <li>• Examen physique : taille, poids, signes vitaux (pouls, tension artérielle, température), ECOG, symptômes B, évaluation de toute lésion tumorale dont les aires ganglionnaires et mesures en 2 dimensions.</li> </ul> <p><b><i>Examens biologiques</i></b></p> <p><b><u>Hématologie</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hémogramme et dosage des réticulocytes</li> </ul> <p><b><u>Biochimie</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ionogramme sanguin (sodium, potassium, calcium, phosphore)</li> <li>• Protidémie, glycémie, urée, créatininémie (calcul de la clairance selon la formule de Cockcroft et Gault), uricémie</li> <li>• Bilirubinémie, ASAT, ALAT, Gamma-GT, phosphatases alcalines</li> <li>• LDH</li> <li>• Electrophorèse des protéines sériques (seulement #1, #3, #4)</li> <li>• CRP</li> <li>• Analyses d'urine (ionogramme, protéinurie, glucose, recherche d'hématurie) si indiqué cliniquement</li> </ul> <p><b><u>Autres</u> (seulement #1, #3, #4)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Test de Coombs direct</li> <li>• CD4 et CD8</li> </ul>
--	--

	<p><b><i>Analyses exploratoires</i></b> *(échantillons tumoraux sanguins ou médullaires) (seulement #1, #3, #4)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Etude ancillaire (cf. Annexe 5)</li> </ul> <p><b><i>Examens d'imagerie</i></b> (seulement #1, #3, #4, #5)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TDM cervico-thoraco-abdomino-pelvien avec des adénopathies significatives dans les 2 dimensions du plan axial</li> <li>• TEP-scan avec mesure du SUV des localisations tumorales ainsi que médiastinale et hépatique</li> </ul> <p><b><i>Tests spécifiques</i></b> (seulement #1, #3, #4)</p> <p>Une biopsie ostéo-médullaire sera réalisée après 2 cycles de R-CHOP et sera répétée après chaque cycle de blinatumomab (dans les cas où une infiltration par le SR persistait à la précédente évaluation).</p>
<b>Médicament expérimental</b>	Blinatumomab (BLINCYTO)
<b>Etude ancillaire</b>	Décrite en Annexe 5 du protocole.
<b>EI/EIG</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les EI/EIGs seront reportés dans l'eCRF</li> <li>• Les EIGs seront reportés selon le formulaire de déclaration des EIGs et déclarés au CPP/ANSM et Eudra Vigilance.</li> </ul>
<b>DSMB</b>	Un comité indépendant vérifiera les données de tolérance si nécessaire selon les rapports de toxicité. En fonction des toxicités observées le comité pourra décider de suspendre l'essai clinique.
<b>Analyse des données</b>	<p><b>Bruno PEREIRA</b>  Délégation Recherche Clinique &amp; Innovation  Méthodologie – Biostatistique – Data-management  CHU de Clermont-Ferrand – Bâtiment Dunant 3<sup>ième</sup> étage  63000 Clermont-Ferrand  Tel : +33 473750750  Email : bpereira@chu-clermontferrand.fr</p>