

ALLSTAR

ALLogeneic Heart STem Cells to Achieve Myocardial Regeneration

II Contexte et hypothèse

Les cellules dérivées cardiosphères (CDC) autologues en administration intracoronaire sont les premières à avoir montré une régénération myocardique avec réduction des séquelles de nécrose dans l'essai **CADUCEUS**.

Ces cellules se créent spontanément à partir de mise en culture de tissu cardiaque adulte obtenu à partir de biopsie endomyocardique et cultivé dans un milieu adéquat. Elles contiennent des cellules primitives capables de prolifération et pouvant se différencier en cardiomyocytes, cellules endothéliales ou cellules musculaires lisses. Plusieurs études pré-cliniques ont déterminé que les CDC allogéniques (CAP 1002) étaient équivalentes aux CDC autologues.

L'étude **ALLSTAR** a ainsi évalué l'innocuité et l'efficacité des CDC allogéniques (CAP 1002) dans la dysfonction myocardique post-infarctus.

II Critères d'inclusion

- ✓ Patient âgé d'au moins 18 ans ayant un antécédent d'infarctus du myocarde revascularisé avec succès par voie percutanée au cours des 12 derniers mois ;
- ✓ Taille de l'infarctus $\geq 15\%$ de la masse VG avec FEVG $\leq 45\%$;
- ✓ Aucune autre revascularisation nécessaire

II Critères d'exclusion

- ✓ Antécédents de pontage aorto-coronarien ou de thérapie par cellules souches
- ✓ Syndrome coronarien aigu dans les 4 semaines précédentes PM ou DAI non IRM compatible
- ✓ Débit de filtration glomérulaire < 30 cc / min

II Plan d'étude et traitements étudiés

L'essai de phase 1 (« cohorte de sécurité ») a inclus 14 patients en ouvert et en non-randomisé sur trois sites.

L'essai de phase 2 (« cohorte randomisée ») a randomisé 120 patients en 2 :1 dans 35 centres situés en Amérique du Nord. L'essai de phase 2 était contrôlé contre placebo, en deux bras parallèles et en double aveugle.

Les patients étaient randomisés afin de recevoir des CDC allogéniques ou un placebo en administration intracoronaire.

Une analyse intermédiaire était pré-spécifiée à 6 mois.

Une IRM myocardique était effectuée à l'inclusion, ainsi qu'à 6 et 12 mois afin d'évaluer les paramètres ventriculaires gauches (volumes ventriculaires gauches, FEVG, séquelles de nécrose,...).

Les patients ont été stratifiés selon que l'infarctus était récent (1-3 mois) ou plus ancien (3 à 12 mois).

II Critères de jugement

- **Critère principal** : variation de la taille de l'infarctus par rapport à la valeur initiale à l'IRM myocardique (en pourcentage de la masse ventriculaire gauche) à 12 mois.
- **Critères secondaires** : variation absolue et en pourcentage par rapport aux valeurs initiales de la structure et de la fonction du ventricule gauche, de la fonction clinique et des biomarqueurs cardiaques à 6 et 12 mois après la perfusion.

II Taille de l'échantillon et hypothèses statistiques

Une simulation de l'incidence du critère principal de jugement a évalué que l'étude de phase 2 aurait une puissance d'au moins 80% avec un échantillon total de 80 patients et d'au moins 90% de puissance avec un total d'échantillon de 120 patients.

II Population

Recrutement de 134 patients dans 35 centres.

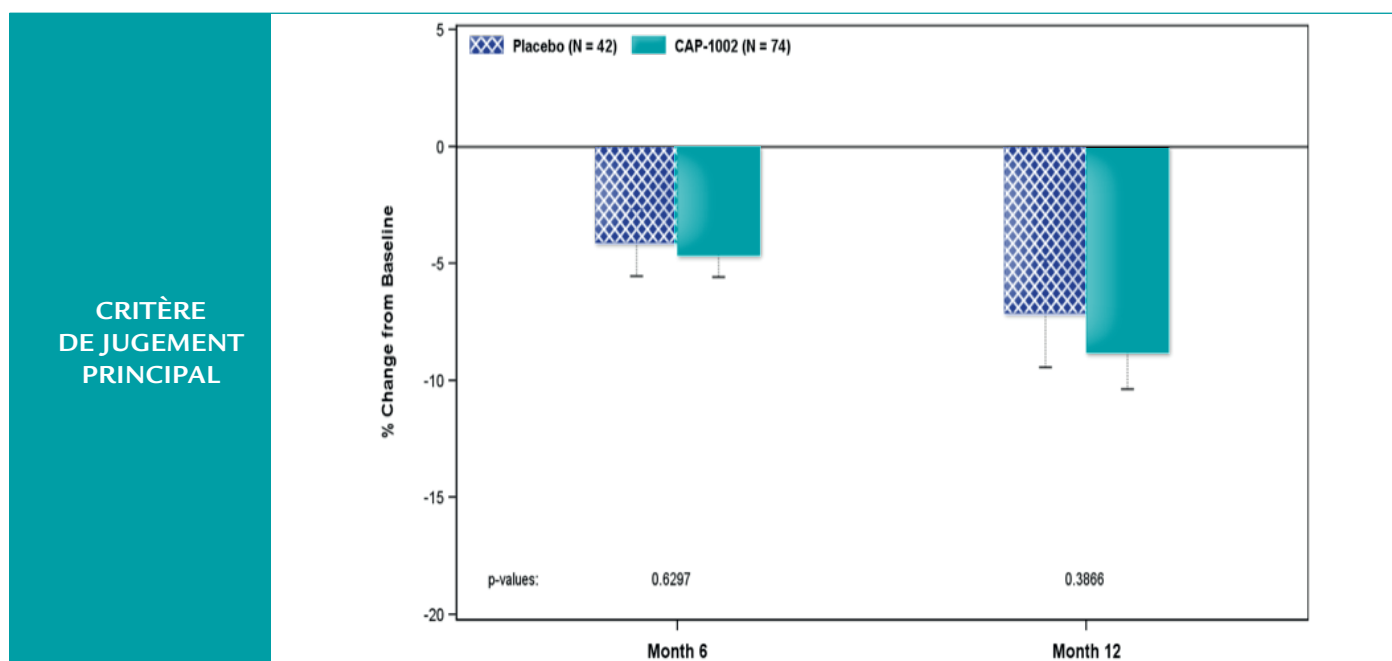
	CAP-1002 (N = 90)	Placebo (N = 44)
Age moyen (années)	54.8 ± 11.3	53.8 ± 10.2
Sexe masculin, %	84.4	86.4
Hypertension, %	58.9	63.6
Diabète, %	21.1	31.8
FEVG, %	39.9 ± 6.6	38.7 ± 8.1
Séquelle de nécrose, %	21.9 ± 5.2	23.0 ± 5.2
Volume téléstolique du VG (mL)	129.6 ± 39.4	140.2 ± 46.2
Volume télédiastolique du VG (mL)	213.1 ± 47.4	225.5 ± 52.4
NTproBNP (pg/mL)	883.8 ± 1122.8	736.2 ± 700.9

II Résultats

• Critère de jugement principal

Le résultat principal, le pourcentage de changement par rapport à la valeur initiale de la taille de l'infarctus,

était similaire entre les groupes à 6 mois ($p = 0,63$) et 12 mois ($p = 0,39$).



• Critères secondaires

Les volumes ventriculaires gauches étaient similaires entre les groupes à 6 et 12 mois, aussi bien sur les volumes télédiastoliques (213.1 ± 47.4 vs. 225.5 ± 52.4 mL) que téléystoliques (129.6 ± 39.4 vs. 140.2 ± 46.2 mL). Il n'y avait pas non plus de variation significative des taux

de NTproBNP entre le bras CAP-1002 et le bras placebo (respectivement 883.8 ± 1122.8 vs. 736.2 ± 7000.9 pg/mL). Les principaux événements cardiaques indésirables étaient équivalents dans les deux groupes : 7,8% dans le groupe CAP-1002 contre 11,4% dans le groupe placebo ($p = 0,49$).

	CAP-1002 (N = 90)	Placebo (N = 44)	P value
Décès, %	0 (0.0)	0 (0.0)	-
IDM non fatal, %	3 (3.3)	4 (9.1)	0.22
Hospitalisation pour IC, %	4 (4.4)	3 (6.8)	0.68
AVC, %	0 (0.0)	1 (2.3)	0.33
MACE, %	7 (7.8)	5 (11.4)	0.49

II Conclusion

Cette étude en double aveugle a randomisé 142 patients ayant un infarctus ancien (> 1 mois), une fraction d'éjection $< 40\%$ et un infarctus $> 15\%$ de la masse ventriculaire gauche en IRM pour recevoir des cellules CAP-1002 (cardiosphères dérivées de cellules allogéniques) ou un placebo.

L'injection intracoronaire de CAP-1002 ne permettait de réduire ni la taille de l'infarctus à 6 et à 12 mois, ni la survenue d'événements cliniques.

Cependant l'analyse en sous-groupes suggère que les infarctus les plus récents et avec FEVG $< 40\%$ pourraient davantage bénéficier de l'injection de CAP-1002.