

# PROTOCOLES EQUIPE MAIS

(Maladies Auto-Immunes Systémiques)

13/08/2024

<b>POLYARTHRITE RHUMATOÏDE .....</b>	<b>4</b>
<i>CRI-RA - Efficacité et tolérance de la combinaison baricitinib /adalimumab vs. Baricitinib seul dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde : essai clinique randomisé versus placebo de phase III.....</i>	<i>4</i>
<i>BIO3 – Essai randomisé contrôlé multicentrique pragmatique comparant la triple association de traitements de fond conventionnels à l'association méthotrexate et biomédicament chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et ayant une réponse insuffisante au méthotrexate .....</i>	<i>7</i>
<i>SEQUENS-RA – Efficacité d’une stratégie thérapeutique séquentielle dans la polyarthrite rhumatoïde. Étude contrôlée randomisée avec une évaluation de l’efficacité par un évaluateur indépendant .....</i>	<i>8</i>
<i>DISRUPT_estRA - Contrôler les facteurs de risque environnementaux dans la PR établie .....</i>	<i>9</i>
<b>ARTERITE A CELLULES GEANTES (HORTON) .....</b>	<b>10</b>
<i>MAGICA – Arrêt du Tocilizumab au cours de l’artérite à cellules géantes .....</i>	<i>10</i>
<b>LUPUS .....</b>	<b>12</b>
<i>ALLEGORY / CA42750 – Étude de phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, multicentrique, destinée à évaluer l’efficacité et la tolérance de l’obinutuzumab chez des patients atteints de lupus érythémateux systémique .....</i>	<i>12</i>
<i>3TR-SLE2 – Déterminer les biomarqueurs de réponse et de non-réponse au traitement du LES actif dans le cadre d'une étude prospective où les patients seront affectés à un traitement conformément à la pratique clinique actuelle et aux directives de l'EULAR. ....</i>	<i>17</i>
<i>ISLE – Stratification du risque cardiovasculaire chez les patients atteints de lupus érythémateux systémique : Identification de métabolites et de médiateurs immunitaires .....</i>	<i>18</i>
<i>ASTER – Étude visant à évaluer l'efficacité du traitement par anifrolumab en situation réelle .....</i>	<i>19</i>
<i>IM026-024 – Etude de phase 2, multicentrique, randomisée, en double aveugle, évaluant l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'afimétoran versus placebo chez des patients atteints de lupus érythémateux systémique actif .....</i>	<i>20</i>
<b>SYNDROME DE SJOGREN .....</b>	<b>27</b>
<i>NECESSITY – Nouveaux critères de jugement cliniques chez les patients atteints du syndrome de Sjögren primitif : essai interventionnel basé sur la stratification des patients. ....</i>	<i>27</i>
<i>TINISS – Etude prospective randomisée contrôlée contre placebo des immunoglobulines par voie intraveineuse pour le traitement d’une neuropathie sensitive douloureuse compliquant un syndrome de Gougerot Sjögren primaire .....</i>	<i>29</i>
<i>HZNP-DAZ-301 – Étude de phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo visant à évaluer l’efficacité et la sécurité du dazodalibep chez des patients atteints du syndrome de Sjögren présentant une activité systémique modérée à sévère de la maladie .....</i>	<i>31</i>
<b>RHUMATISME PSORIASIQUE .....</b>	<b>36</b>
<i>APACHE – Cohorte Française sur le devenir des Rhumatismes Psoriasiques articulaires récents .....</i>	<i>36</i>
<b>REGISTRE CORTICOTHERAPIE .....</b>	<b>37</b>
<i>PRODIGIOUS – Elaboration d’un score prédictif de la toxicité des glucocorticoïdes à 1 an chez les patients débutant une corticothérapie au long cours à posologie modérée ou élevée dans une indication rhumatismale .....</i>	<i>37</i>
<b>PREVENTION- PHRIP .....</b>	<b>38</b>
<i>COCORTICO – Evaluation d’un programme de prévention des complications de la corticothérapie au long cours dirigé par l’Infirmière .....</i>	<i>38</i>

<b>VASCULARITES.....</b>	<b>39</b>
<b>RIGA</b> – <i>Evaluation des corticoïdes en association à un traitement par RITUXIMAB versus corticoïdes et placebo pour l’induction de la rémission au cours des vascularites à IgA sévères de l’adulte (purpura rhumatoïde), au diagnostic ou en rechute. Etude randomisée contre placebo en double aveugle.</i> .....	39
<b>DERMATOMYOSITE.....</b>	<b>41</b>
<b>BIRD</b> – <i>Baricitinib au cours de la dermatomyosite chez des patients réfractaires ou naïfs</i> .....	41
<b>RAYNAUD.....</b>	<b>43</b>
<b>PSSIT</b> – <i>Essai clinique de phase II/III randomisé en double aveugle versus placebo évaluant l’efficacité d’un traitement Préventif par Clopidogrel sur le risque d’évolution vers une Sclérodemie Systémique chez des sujets présentant une association dysimmunitÉ/phénomène de Raynaud.</i> .....	43
<b>SCLERODERMIE.....</b>	<b>44</b>
<b>DAISY</b> – <i>Étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en deux groupes parallèles, contrôlée versus placebo, évaluant la sécurité d’emploi et l’efficacité de l’anifrolumab, chez des patients âgés de 18 à 70 ans atteints de sclérodemie systémique.</i> .....	44

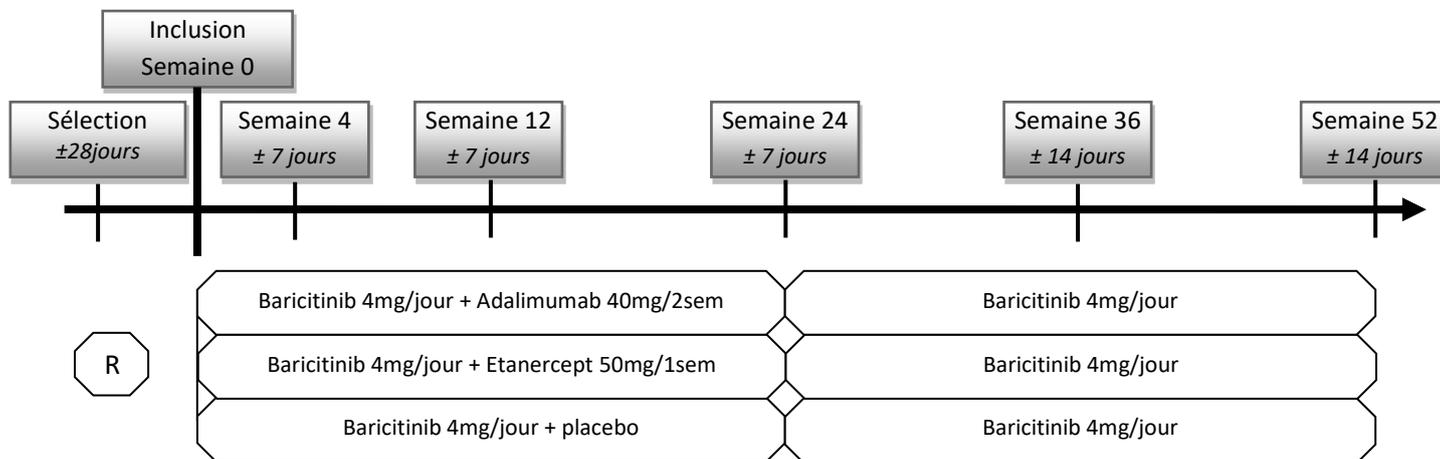
# CRI-RA - Efficacité et tolérance de la combinaison baricitinib /adalimumab vs. Baricitinib seul dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde : essai clinique randomisé versus placebo de phase III

CHU de Bordeaux

au 12/07/2023 : 1/12 patients attendus

Caroline (02.98.14.79.31)

PI : Pr SARAUX



## Critères d'inclusion :

- Patient âgé entre 18 ans et 65 ans
- Patient présentant un diagnostic de polyarthrite rhumatoïde défini selon les critères EULAR/ACR 2010
- Patient présentant une réponse inadéquate à au moins un bDMARD ou tsDMARD (maximum de 4 antécédents de traitements) depuis au moins 12 semaines avant l'inclusion dans l'étude, à une dose considérée comme acceptable pour évaluer la pertinence de la réponse clinique
- Patient atteint d'une PR active (DAS28-ESR > 3.2 ou sDAI > 11 ou cDAI > 10) éligible pour recevoir un bDMARD ou un tsDMARD selon les recommandations de la société française de rhumatologie
- Patient traité par une dose de prednisone ≤ 10mg par jour. La posologie des corticoïdes sera diminuée pour atteindre 7,5 mg/jour au démarrage de l'étude (W0)
- Personne affiliée ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale
- Signature du consentement éclairé, date

## Critères de non-inclusion :

- Patient traité précédemment par baricitinib pour sa PR
- Patient précédemment traité par Adalimumab et Etanercept. Si le patient n'a reçu auparavant qu'un seul de ces deux traitements, il peut être inclus dans l'étude mais sera traité dans le groupe expérimental COMBI avec le traitement qu'il n'a pas encore reçu.
- Patient atteint d'un autre rhumatisme inflammatoire chronique, à l'exception d'un syndrome de Sjögren secondaire
- Patient présentant une contre-indication aux traitements à l'étude
- Patient ayant des antécédents d'hypersensibilité à l'etanercept et/ou au baricitinib et/ou à l'adalimumab et/ou à l'un des excipients
- Patient fumeur actif ou ancien fumeur à long terme
- Patient qui reçoit actuellement des corticoïdes à des doses > 10 mg de prednisone par jour (ou équivalent) ou qui a reçu un schéma posologique instable de corticostéroïdes dans les 4 semaines précédant son entrée dans l'étude
- Patient recevant plus d'un traitement csDMARD concomitant (MTX, leflunomide, hydroxychloroquine ou sulfasalazine) à l'inclusion dans l'étude

## POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

- Patient recevant ou ayant reçu un csDMARDs (tels que sels d'or, cyclosporine, azathioprine, ou tout autre immunosuppresseur) autre que le MTX (dose maximale de 25 mg/semaine), le leflunomide (dose maximale de 20 mg/jour), l'hydroxychloroquine (dose maximale de 400 mg/jour), ou la sulfasalazine (dose maximale de 3000 mg/jour) dans les 4 semaines précédant son entrée dans l'étude.  
Les doses d'hydroxychloroquine ou de sulfasalazine doivent être stables pendant au moins 4 semaines avant l'entrée dans l'étude ; si l'une ou l'autre a été récemment interrompue, le patient ne doit avoir pris aucune dose dans les 4 semaines précédant l'entrée dans l'étude.  
Les traitements immunosuppresseurs liés à la transplantation d'organes ne sont pas autorisés
- Patient ayant reçu une administration parentérale de corticostéroïdes par injection intramusculaire ou intraveineuse dans les 4 semaines précédant son entrée dans l'étude, ou qui doit en recevoir une pendant l'étude
- Patient ayant reçu une injection de corticostéroïdes intra-articulaires ou d'acide hyaluronique dans 3 articulations ou plus dans les 4 semaines précédant l'entrée dans l'étude. Les articulations ayant reçu des injections de corticostéroïdes intra-articulaires ou d'acide hyaluronique dans les 2 semaines précédant l'entrée dans l'étude ou dans les 6 semaines précédant la randomisation prévue ne peuvent pas être comptées dans le nombre d'articulations douloureuses et gonflées pour l'entrée dans l'étude
- Patient présentant une hémoglobine inférieure à 80 g/L, une numération lymphocytaire absolue inférieure à  $0,5 \times 10^9/L$ , une numération absolue des neutrophiles inférieure à  $1 \times 10^9/L$  ou une numération plaquettaire inférieure à  $100 \times 10^9/L$  ; une clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min ; une bilirubine totale supérieure à 1,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) au moment du screening, des ASAT ou ALAT à 2 fois la limite supérieure de la normale (LSN) au moment du screening
- Patient avec un traitement concomitant par inhibiteur de l'OAT3 (tel que le probenecid)
- Patient ayant des antécédents ou présentant des troubles cardiovasculaires, respiratoires, hépatiques, gastro-intestinaux, endocriniens, hématologiques, neurologiques ou neuropsychiatriques ou toute autre maladie grave et/ou instable qui, de l'avis de l'investigateur, pourrait constituer un risque lors de la prise du produit de recherche ou pourrait interférer avec l'interprétation des données
- Patient ayant des antécédents de syndrome de Stevens-Johnson et/ou de vascularite cutanée
- Patient ayant des antécédents de troubles de démyélinisation du système nerveux central et de polyneuropathies périphériques démyélinisantes
- Patient ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque modérée à sévère (NYHA classes III/IV)
- Patient ayant un antécédent d'événement cardiovasculaire majeur (infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral)
- Patient ayant des antécédents de MTEV (TVP/EP) dans les 12 semaines précédant la randomisation ou ayant des antécédents de MTEV (TVP/EP) récurrente ( $>1$ ). Une TVP antérieure avec EP où les événements se sont chevauchés dans le temps (c'est-à-dire avec une EP considérée comme résultant d'une TVP) n'est pas considérée comme une TVP/EP récurrente pour les besoins de ce critère.
- Patient qui a été exposé à un vaccin vivant dans les 12 semaines précédant la randomisation prévue ou qui devrait avoir besoin de recevoir un vaccin vivant au cours de l'étude (à l'exception de la vaccination contre l'herpès zoster). Les investigateurs doivent examiner le statut vaccinal de leurs patients et suivre les directives locales pour la vaccination des adultes avec des vaccins non vivants destinés à prévenir les maladies infectieuses avant d'inclure les patients dans l'étude.
- Patient présentant un cancer actif
- Patient présentant un cancer ou des antécédents de cancer
- Patient atteint d'une infection virale, bactérienne, fongique ou parasitaire actuelle ou récente ( $<30$  jours avant l'entrée dans l'étude) cliniquement grave
- Patient immunodéprimé qui, de l'avis de l'investigateur, présente un risque inacceptable de participer à l'étude
- Patient ayant des antécédents de septicémie ou un risque de septicémie
- Patient ayant des antécédents d'hépatite B active (VHB), d'hépatite C (VHC) ou du virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

## **POLYARTHRITE RHUMATOIDE**

- Patient ayant eu des contacts rapprochés avec une personne atteinte de tuberculose active, et n'ayant pas reçu de prophylaxie appropriée et documentée contre la tuberculose
- Patient présentant des signes de tuberculose active ou ayant déjà présenté des signes de tuberculose active, et n'ayant pas reçu de traitement approprié et documenté
- Patient présentant des signes de tuberculose latente (documentés par un test cutané tuberculinique, aucun symptôme clinique correspondant à une tuberculose active et une radiographie pulmonaire normale au moment du dépistage), sauf si le patient suit un traitement approprié pendant au moins trois semaines avant son entrée dans l'étude et accepte de suivre le reste du traitement pendant l'essai
- Patient ayant subi une intervention chirurgicale majeure dans les 8 semaines précédant son entrée dans l'étude ou qui devra subir une intervention chirurgicale majeure au cours de l'étude qui, de l'avis de l'investigateur, présenterait un risque inacceptable pour le patient
- Femme enceinte ou qui allaite, ou femme qui refuse d'utiliser une contraception efficace pendant la durée de l'étude et au moins une semaine après le traitement par baricitinib, cinq mois après le traitement par adalimumab et trois semaines après le traitement par etanercept
- Patient couvert par les articles L 1121-5 à L 1121-8 (personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative, mineurs, personnes majeures faisant l'objet d'une mesure de protection légale ou incapables d'exprimer leur consentement)

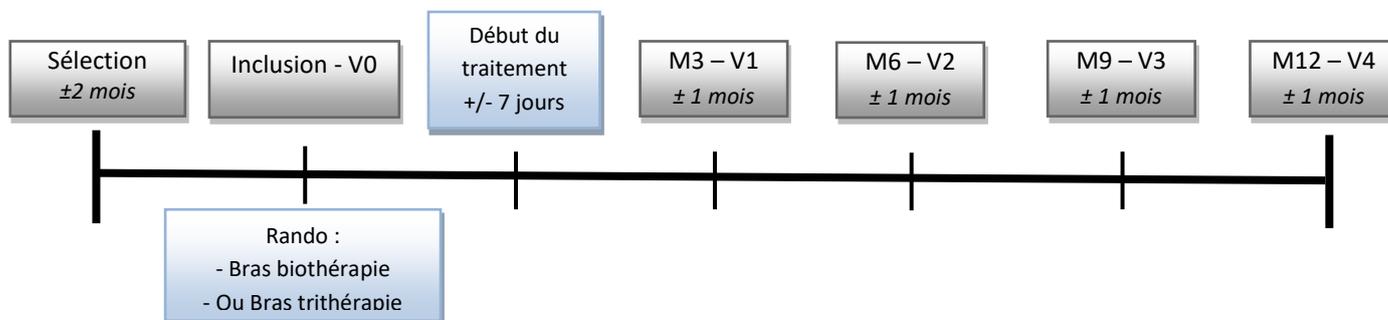
**BIO3** — Essai randomisé contrôlé multicentrique pragmatique comparant la triple association de traitements de fond conventionnels à l'association méthotrexate et biomédicament chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et ayant une réponse insuffisante au méthotrexate

CHU de Strasbourg

au 05/06/2023 :16 inclus sur 15 attendus  
(prolongation pour atteindre le quota national)

Rozenn J (02.98.14.50.04 ou 07.71.35.73.35)

PI : Pr SARAUX



CRITÈRES D'INCLUSION:

- Patient atteint d'une PR selon les critères EULAR/ACR 2010
- DAS28-CRP >3.2
- Patient insuffisamment répondeur au méthotrexate à une dose ≥15 mg par semaine après 3 mois de traitement au moins ou au leflunomide à une dose de 10 (en cas de mauvaise tolérance de 20 mg) à 20 mg par jour après 3 mois de traitement.
- Présence d'érosion radiographique et / ou facteurs rhumatoïdes et / ou anticorps anti-peptides citrullinés.
- Sujet majeur
- Sujet affilié à un régime de Sécurité Sociale
- Test β-HCG négatif (dosage sanguin) pour les patientes en âge de procréer
- Contraception efficace pendant l'étude. La contraception doit être maintenue après l'arrêt du médicament expérimental ou de l'étude, la durée dépendra du médicament utilisé (se référer au résumé des caractéristiques du médicament considéré).

CRITÈRES DE NON-INCLUSION:

- Antécédent de traitement ciblé (biomédicament ou inhibiteur de JAK/STAT) ou contre-indication à tout traitement ciblé
- Antécédent de traitement ou contre-indication à la triple thérapie.
- Dose de corticoïdes >15 mg/jour d'équivalent prednisone depuis au moins 4 semaines avant l'inclusion.
- Autres rhumatismes inflammatoires excepté syndrome de Sjögren associé à la polyarthrite rhumatoïde.
- Absence de dépistage de la tuberculose
- Patient ne pouvant être suivi pendant une durée de 12 mois
- Femmes enceintes ou allaitantes ou désir de grossesse dans l'année qui suit.
- Addictions: drogue, alcool
- Période d'exclusion définie par une autre étude
- Femmes en âge de procréer si absence de contraception efficace
- Personnes mineures, majeures sous tutelle ou curatelle, ou privées de liberté

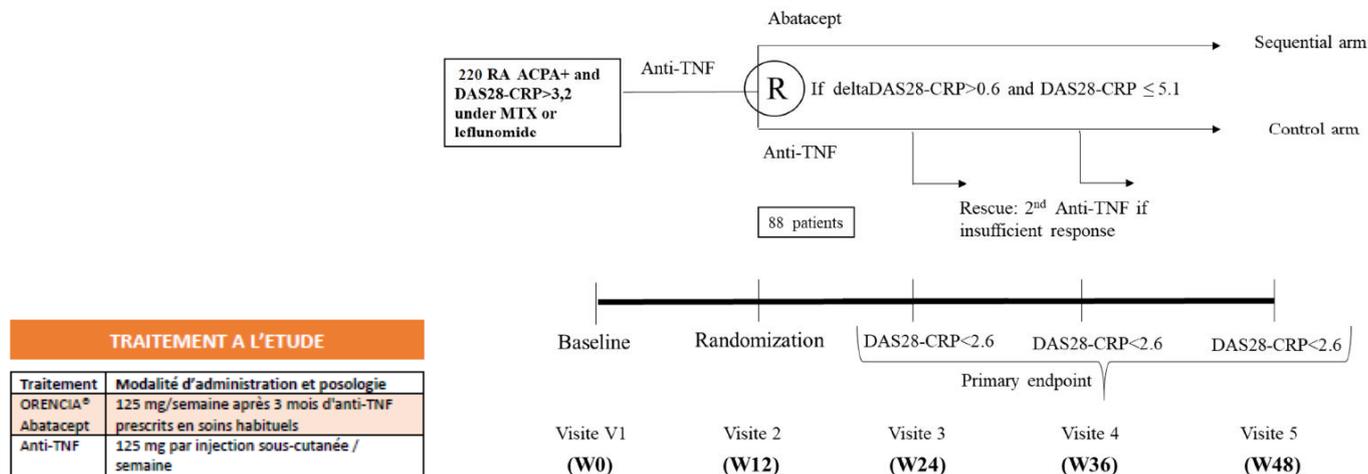
# SEQUENS-RA — Efficacité d'une stratégie thérapeutique séquentielle dans la polyarthrite rhumatoïde. Étude contrôlée randomisée avec une évaluation de l'efficacité par un évaluateur indépendant

CHU de Montpellier

Au 13/08/2024 : 2 patient inclu sur 10

Christelle (02.98.14.50.04 ou 06.80.78.58.32)

PI : Pr SARAUX Alain



Principaux critères d'inclusion :

- Age de 18 à 85 ans
- Patients PR selon l'ACR-EULAR 2010
- ACPA positive
- Sous traitement methotrexate ou leflunomide pendant au moins 3 mois
- DAS28-CRP > 3.2 sous MTX ou leflunomide
- CRP > 5mg/L
- Naïf de traitement par DMARDs (par biothérapie originale ou synthétiques dirigés sur une cible particulière)
- Indication pour un anti-TNF.

Principaux critères de non inclusion :

- Démence
- Fibromyalgie
- Contre-indication à un DMARD synthétique (cancer actuel ou récent, infection active)
- Absence de dépistage de la tuberculose
- Patient avec tuberculose active non traitée
- Sujet présentant une insuffisance cardiaque modérée à sévère (NYHA III ou IV)
- Antécédent de BPCO et de tabagisme important
- Allergie connue ou intolérance à une thérapie par anti-TNF
- Hypersensibilité à l'abatacept ou à l'un de ses excipients
- Positif à l'hépatite B (hépatite B active)
- Patient ayant été vacciné avec un vaccin vivant dans les 30 jours précédant le screening et jusqu'à 3 mois après la dernière injection

**DISRUPT\_estRA** - Contrôler les facteurs de risque environnementaux dans la PR établie

CHU Montpellier

Au 13/08/2024 : 3 patients inclus sur 15 attendus

Maëlle SIMON (02.98.34.76.14 ou 06.83.97.20.87)

PI : Pr SARAUX Alain

Critères d'inclusion :

- Polyarthrite Rhumatoïde ACR/EULAR 2010
- 2.6 < DAS 28 < 5.1
- Traitement de fond stable depuis au moins 3 mois et corticoïdes ≤ 10 mg/j
- Pas d'intention de modifier le traitement de fond dans les 6 mois suivant l'inclusion
- Age ≥ 18 ans
- Présence d'au moins 3 facteurs de risque parmi les 5 suivants :
  - surpoids défini par un IMC ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>
  - activité physique faible telle que définie par IPAQ (version courte)
  - tabagisme actif
  - parodontite diagnostiquée sur la perte osseuse visible sur le panoramique dentaire (évaluation par Image J)
  - Anxiété définie par Beck Anxiety Inventory (BAI) ≥ 16

Critères de non inclusion :

- Cancer actif
- Infection évolutive
- Antibiothérapie dans les 3 mois précédents
- Diabète de type 1 ou 2 traité
- Pathologies psychiatriques évolutives
- Femme enceinte ou allaitante
- Patient refusant ou incapable de signer le consentement : patient sous tutelle ou sous curatelle, déficient mental, démence, barrière de la langue
- Patient non affilié à un régime de SS
- Patient sous sauvegarde de justice

**➔ Critères additionnels (pour la réalisation des consultations à distance):**

- Patients ayant un smartphone, ainsi qu'un ordinateur muni d'un micro et d'une webcam
- Patients aptes à utiliser des applications numériques (montre connectée, consultations en visio, etc...)

Visite en présentiel	Bilan d'inclusion	Visite 1	Visite 2	Visite 3	Visite 4
Date	J-30-M0	M0	M3 +/- 15 jours	M6 +/- 15 jours	M12 +/- 30 jours
Information et recueil du consentement	X*				
Examen clinique dont poids, taille, tour de taille, IMC, ex. articulaire	X		X	X	X
Prise de sang		X*	X*	X*	
Recueil de la variabilité du rythme cardiaque		X*	X*	X*	
Recueil de selles pour analyse microbiote		X*	X*	X*	
Examen parodontal avec recueil microbiote (salive et poche parodontal)		X*	Soins parodontaux si nécessaire entre M0 et M3	X*	
Détartrage		X			
Questionnaire : tabagisme, IPAQ version courte, Beck Anxiety Inventory (BAI)	X*	X* <sup>1</sup>	X*	X*	X*
Questionnaire : MMPI		X*			
Questionnaire : RAID, HAQ, FACIT Fatigue, EVA		X*	X*	X*	X*
Panoramique dentaire	X			X*	
Remise d'un podomètre, de documents d'information, de matériel d'hygiène dentaire +/- matériel pour cohérence cardiaque		X*			
Début de l'intervention		X*			

# MAGICA – Arrêt du Tocilizumab au cours de l'artérite à cellules géantes

CHU Dijon Bourgogne

Au 12/08/2024 0 inclus sur 3 attendus

Christelle (02.98.14.50.04 ou 06.80.78.58.32)

PI : Pr DEVAUCHELLE-PENSEC Valérie

## • CRITERES D'INCLUSION

- Consentement écrit
- Diagnostic d'ACG, défini par les critères suivants :
  - o Âge  $\geq 50$  ans au diagnostic
  - o **ET** Antécédents de VS  $\geq 50$  mm/h **OU** CRP  $\geq 20$  mg/L (critère facultatif si BAT positive).
  - o **ET** au moins un des critères cliniques suivants :
    - Au moins un signe non équivoque d'ACG (céphalée récente, hyperesthésie du cuir chevelu, claudication des mâchoires, anomalie de l'artère temporale, troubles visuels d'origine ischémique)
    - Signe(s) clinique(s) de pseudopolyarthrite rhizomélique (PPR)
  - o **ET** au moins un des critères suivants au cours du suivi de l'ACG :
    - Biopsie de l'artère temporale (BAT) compatible avec le diagnostic de l'ACG (vascularite non nécrosante avec un infiltrat inflammatoire riche en cellules mononucléées ou présence de granulomes, avec ou sans cellules géantes multinucléées)
    - Mise en évidence d'une vascularite de l'artère temporale par écho-Doppler des artères temporales (signe du halo unilatéral ou bilatéral)
    - Mise en évidence d'une vascularite d'au moins un gros vaisseau par imagerie :
      - o **angio-CT ou angio-IRM** : épaissement de la paroi artérielle ( $\geq 2$ mm pour l'aorte ;  $\geq 1$ mm pour les troncs supra aortiques et les artères des membres supérieurs) et/ou prise de contraste en pondération T1.
      - o **TEP** : hypermétabolisme de grade 2 ou 3\* de la paroi d'au moins un gros vaisseau (aorte, troncs supra aortiques, vaisseaux céphaliques, artères des membres supérieurs) (\*c'est-à-dire SUVmax artériel  $\geq$  SUVmax du foie)
- ACG en rémission depuis au moins 12 semaines (rémission = absence de symptômes attribuables à l'ACG ET CRP  $\leq 10$  mg/L)
- Traitement par TCZ (IV ou SC) ou biosimilaire initié 12 à 36 mois avant la randomisation
- Traitement par TCZ (IV ou SC) ou biosimilaire n'ayant pas été interrompu plus de 12 semaines au cours des 12 mois précédant la randomisation
- Traitement par TCZ sous-cutané (162 mg/semaine) ou biosimilaire pendant au moins 12 semaines consécutives avant la randomisation
- Traitement par corticoïdes stoppé depuis au moins 12 semaines avant la randomisation (un traitement par hydrocortisone  $\leq 20$  mg/jour est possible s'il est donné à dose stable durant la durée de l'étude)
- Bilan biologique, datant de moins de 6 semaines le jour de la randomisation, montrant une bonne tolérance du tocilizumab :
  - o ASAT et ALAT  $< 1.5$  x la limite supérieure de la normale (ULN)
  - o Hémoglobine  $> 8$  g/dL
  - o Plaquettes  $> 100$  G/L
  - o Polynucléaires neutrophiles  $> 1$  G/L
  - o Lymphocytes  $> 0,5$  G/L

## • CRITERES DE NON INCLUSION

- Personne non affiliée ou non bénéficiaire à un régime de sécurité sociale
- Personne faisant l'objet d'une mesure de protection légale (curatelle, tutelle)
- Personne faisant l'objet d'une mesure de sauvegarde de justice
- Personne incapable ou hors d'état d'exprimer son consentement
- Personne ne parlant pas français
- Femmes non ménopausées (ménopause = aménorrhée de plus de 12 mois consécutifs)
- État psychotique incontrôlé
- Antécédents d'intoxication médicamenteuse ou éthylique ayant nécessité une hospitalisation dans les 12 mois précédant la randomisation
- Chirurgie récente ou programmée dans les 6 mois suivant la randomisation
- Antécédents de transplantation d'organe ou de moelle hématopoïétique (sauf greffe de cornée réalisée au moins 12 semaines avant la randomisation)
- Déficit immunitaire primaire ou secondaire

## ARTERITE A CELLULES GEANTES (HORTON)

- Traitement concomitant avec l'une des molécules suivantes :
  - o Méthotrexate, leflunomide, ciclosporine A, azathioprine, mycophénolate mofétil, inhibiteurs de la Janus kinase, abatacept, secukinumab, anti-TNF- $\alpha$ , anakinra, ustekinumab ou tout autre médicament immunosuppresseur dans les 12 semaines précédant la randomisation
  - o Rituximab ou autre agent anti-CD20 dans l'année précédant la randomisation
  - o Cyclophosphamide dans l'année précédant la randomisation
- Antécédents de corticothérapie au long cours pour d'autres affections que l'ACG ou la PPR. (NB : dermocorticoïdes, corticoïdes inhalés et infiltrations articulaires de corticoïdes sont autorisés pendant l'étude)
- Patient ayant déjà reçu, dans les 6 mois précédant la randomisation,  $\geq 3$  cures de corticoïdes par voie orale pour une autre maladie que l'ACG ou la PPR
- Traitement anti-tuberculeux en cours au moment de la randomisation
- Infections :
  - o Hépatite virale B ou C en cours de traitement
  - o Infection par le VIH en cours de traitement
  - o Infection sévère ayant nécessité une hospitalisation dans les 30 jours précédant la randomisation
- Tout état ou maladie instable ou mal contrôlée, aiguë ou chronique, non liée à l'ACG, et considérée comme une contre-indication à un traitement par tocilizumab selon l'investigateur
- Néoplasie < 5 ans, (à l'exception du cancer *in situ* du col de l'utérus et du carcinome cutané, sauf mélanome, avec résection R0)

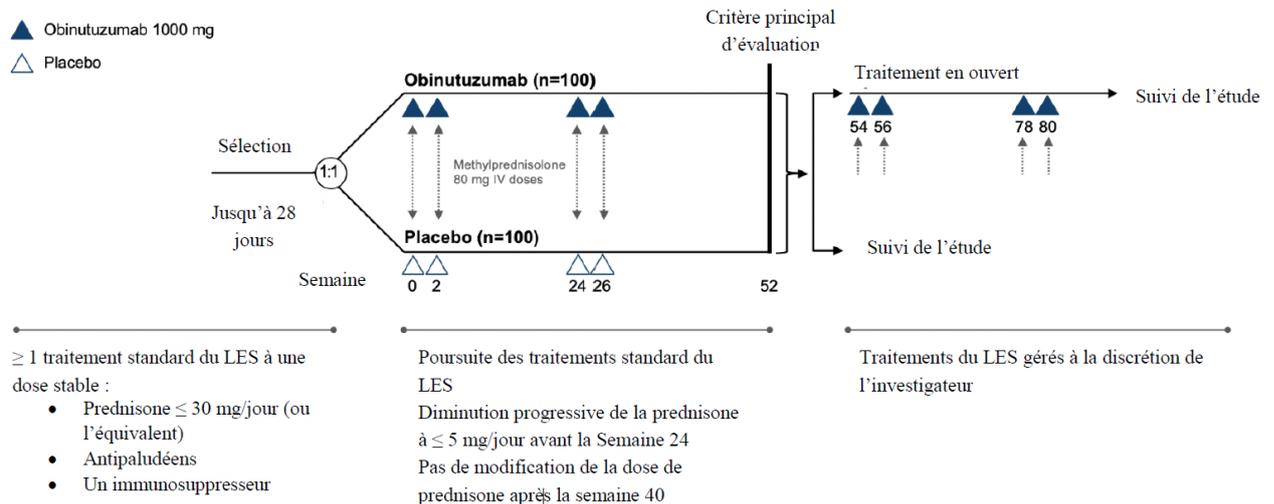
# ALLEGORY / CA42750 – Étude de phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, multicentrique, destinée à évaluer l'efficacité et la tolérance de l'obinutuzumab chez des patients atteints de lupus érythémateux systémique

F. HOFFMANN – LA ROCHE LTD

Ouvert aux inclusions = 0 sur 2 patients attendus

Patricia (02.98.14.50.15 ou 06.29.77.49.48)

PI : Dr JOUSSE-JOULIN Sandrine



LES = lupus érythémateux systémique.

## Critères d'inclusion :

Les critères d'inclusion sont destinés à évaluer les paramètres qui garantiront l'intégrité scientifique sans exclure de participants inutilement. Pour certains critères d'inclusion, un intervalle de référence ajusté en fonction de l'origine ethnique et/ou des caractéristiques démographiques peut être fourni.

Les participants sont éligibles à l'inclusion dans l'étude uniquement si l'ensemble des critères suivants s'appliquent :

- Participants capables de fournir leur consentement éclairé signé comme décrit dans l'Erreur ! Source du renvoi introuvable. du protocole, ce qui inclut la conformité aux exigences et aux restrictions énumérées dans le formulaire de consentement éclairé et dans ce protocole
- Participants âgés de 18 à 75 ans au moment de la signature du formulaire de consentement éclairé
- Aptitude à respecter le protocole de l'étude, selon le jugement de l'investigateur
- Diagnostic de LES selon les critères de classification EULAR/ACR 2019 ≥12 semaines avant la sélection (voir Erreur ! Source du renvoi introuvable. du protocole)
- Anticorps anti-nucléaire ≥ 1:80, ou anticorps anti-ADNdb et/ou anti-Smith au-dessus de la limite supérieure de la normale (LSN), tel que déterminé par le laboratoire central lors de la sélection
- Faibles taux de C3, C4 et/ou CH50, tel que déterminé par le laboratoire central lors de la sélection
  - Un faible taux de C3 est requis en présence d'un déficit génétique connu en C4.
- Activité élevée de la maladie lors de la sélection, telle qu'elle est définie par l'ensemble des critères suivants :
  - BILAG-2004 : maladie de Niveau A dans ≥1 système d'organes et/ou maladie de Niveau B dans ≥2 systèmes d'organes
    - Seules les manifestations cliniques et les anomalies de laboratoire (telles qu'elles sont évaluées par le laboratoire central) présentes au moment de la sélection seront prises en compte.
  - SLEDAI-2K : score SLEDAI-2K ≥8 avec les exigences supplémentaires indiquées ci-dessous

- Seules les manifestations cliniques et les anomalies de laboratoire (telles qu'elles sont évaluées par le laboratoire central) présentes au moment de la sélection seront prises en compte.
- Pour la détermination de l'éligibilité uniquement, les exigences supplémentaires suivantes s'appliquent :
  - Les points SLEDAI-2K concernant l'alopecie, les céphalées et la fièvre ne sont pas comptabilisés.
  - L'activité SLEDAI-2K pour l'arthrite nécessite  $\geq 3$  articulations douloureuses et gonflées, dont  $\geq 1$  doit concerner les mains ou les poignets.
  - L'activité SLEDAI-2K pour l'éruption cutanée nécessite une morphologie et une distribution caractéristiques du lupus cutané actif avec un score d'activité CLASI total  $\geq 2$  sans comptabiliser les points concernant l'alopecie et les ulcères muqueux.
  - L'activité SLEDAI-2K pour les ulcères muqueux nécessite une ulcération muqueuse sévère BILAG A, définie par : incapacité (interférant significativement avec la prise orale), ulcération étendue et profonde, qui doit avoir été observée par un investigateur.
  - L'activité SLEDAI-2K pour l'hématurie et/ou la pyurie nécessite la présence d'une protéinurie selon SLEDAI-2K.
- Évaluation globale par l'investigateur : score  $\geq 1,0$  à l'échelle visuelle analogique allant de 0 à 3
- Activité élevée de la maladie au Jour 1, telle qu'elle est définie par l'ensemble des critères suivants :
  - SLEDAI-2K : score SLEDAI-2K  $\geq 8$  avec les exigences supplémentaires indiquées ci-dessous
    - Pour déterminer le score du Jour 1 à des fins d'éligibilité, les manifestations cliniques SLEDAI-2K présentes au Jour 1 et les manifestations biologiques présentes lors de la sélection (telles qu'elles sont évaluées par le laboratoire central) seront comptabilisées.
    - Pour la détermination de l'éligibilité uniquement, les exigences supplémentaires suivantes s'appliquent :
      - Les points SLEDAI-2K concernant l'alopecie, les céphalées et la fièvre ne sont pas comptabilisés.
      - L'activité SLEDAI-2K pour l'arthrite nécessite  $\geq 3$  articulations douloureuses et gonflées, dont  $\geq 1$  doit concerner les mains ou les poignets.
      - L'activité SLEDAI-2K pour l'éruption cutanée nécessite une morphologie et une distribution caractéristiques du lupus cutané actif avec un score d'activité CLASI total  $\geq 2$  sans comptabiliser les points concernant l'alopecie et les ulcères muqueux.
      - L'activité SLEDAI-2K pour les ulcères muqueux nécessite une ulcération muqueuse sévère BILAG A, définie par : incapacité (interférant significativement avec la prise orale), ulcération étendue et profonde, qui doit avoir été observée par un investigateur.
      - L'activité SLEDAI-2K pour l'hématurie et/ou la pyurie nécessite la présence d'une protéinurie selon SLEDAI-2K.
  - Évaluation globale par l'investigateur : score  $\geq 1,0$  à l'échelle visuelle analogique allant de 0 à 3
- Administration actuelle de  $\geq 1$  des classes suivantes de traitements standard pour le LES à des doses stables : corticoïdes oraux antipaludéens, immunosuppresseurs conventionnels
  - Si le participant reçoit des corticoïdes oraux tel que la prednisone :
    - La dose maximale de corticoïdes oraux est de 30 mg/jour de prednisone (ou l'équivalent) au moment de la sélection et pendant celle-ci.
    - La dose de corticoïdes oraux doit être stable depuis  $\geq 7$  jours avant la sélection et pendant  $\geq 7$  jours avant le Jour 1. La dose de corticoïdes oraux ne doit pas être ajustée de plus de 5 mg/jour de prednisone (ou l'équivalent) pendant la sélection.

- Si les corticoïdes oraux est les seuls traitements standards du LES, ils doivent être instaurés  $\geq 6$  semaines avant la sélection et la dose doit être  $\geq 10$  mg/jour de prednisone (ou l'équivalent) pendant la sélection et au Jour 1.
- Si le participant reçoit un antipaludéen et/ou un immunosuppresseur conventionnel :
  - Le ou les médicaments doivent avoir été initiés  $\geq 12$  semaines avant la sélection.
  - Le ou les médicaments doivent être administrés à une dose stable pendant  $\geq 8$  semaines avant la sélection et pendant celle-ci.
  - Remarque : Le traitement antipaludéen est obligatoire, sauf en cas d'antécédents documentés d'intolérance ou de toxicité. Les traitements antipaludéens autorisés sont la chloroquine, l'hydroxychloroquine et la quinacrine.
  - Au maximum, un seul immunosuppresseur conventionnel de la liste suivante est autorisé: azathioprine, MMF, acide mycophénolique et méthotrexate. Le méthotrexate peut être administré par voie orale, sous-cutanée ou intramusculaire (IM).
- Pour les femmes en âge de procréer : participantes acceptant de pratiquer l'abstinence (ne pas avoir de rapports hétérosexuels) ou de recourir à la contraception, comme défini ci-dessous :
  - Les femmes doivent rester abstinentes ou utiliser deux méthodes de contraception, incluant au moins une méthode associée à un taux d'échec  $< 1\%$  par an pendant la période de traitement et pendant 18 mois après la dose finale d'obinutuzumab ou de placebo.
  - Une femme est considérée comme en âge de procréer si elle est menstruée, n'est pas ménopausée ( $\geq 12$  mois continus d'aménorrhée sans cause identifiée autre que la ménopause) et n'a pas d'infertilité définitive due à une intervention chirurgicale (c'est-à-dire ablation des ovaires, des trompes de Fallope et/ou de l'utérus) ou une autre cause déterminée par l'investigateur (par exemple, agénésie müllérienne). La définition d'une femme en âge de procréer peut-être adaptée selon les directives ou réglementations locales.
  - Exemples de méthodes contraceptives associées à un taux d'échec  $\leq 1\%$  par an : ligature bilatérale des trompes, stérilisation masculine, contraceptifs hormonaux qui inhibent l'ovulation, dispositifs intra-utérins libérant une hormone et dispositifs intra-utérins au cuivre.
  - La fiabilité de l'abstinence sexuelle doit être évaluée en fonction de l'étude clinique et du mode de vie préféré et habituel de la participante. L'abstinence périodique (par exemple, méthodes du calendrier, de l'ovulation, symptothermique ou post-ovulation) et le retrait ne sont pas des méthodes de contraception adéquates. Si les directives ou la réglementation locale(s) l'exigent, des méthodes de contraception acceptables et reconnues localement, ainsi que des informations sur la fiabilité de l'abstinence seront décrites dans le formulaire de consentement éclairé.
- Etre affilié(e) à un régime de sécurité sociale.

### Critères de non-inclusion

Les critères de non-inclusion sont destinés à évaluer les paramètres qui garantiront l'intégrité scientifique sans exclure de participants inutilement. Pour certains critères de non-inclusion, un intervalle de référence ajusté en fonction de l'origine ethnique et/ou des caractéristiques démographiques peut être fourni.

Les participants ne pourront pas être inclus dans l'étude s'ils répondent à l'un des critères suivants :

- Participantes enceintes ou qui allaitent, ou envisageant de débiter une grossesse pendant l'étude ou dans les 18 mois suivant la dose finale d'obinutuzumab ou de placebo
  - Les femmes en âge de procréer doivent présenter un test urinaire de grossesse négatif lors de la sélection. Un test positif sera confirmé par un test sérique de grossesse.
- Présence d'une maladie et/ou d'une insuffisance rénale significative associée au lupus, définie par l'un des critères suivants :
  - RPCU  $> 3,5$  lors de la sélection
  - Biopsie rénale réalisée dans les 6 mois précédant la sélection ou pendant celle-ci montrant un lupus néphrétique de Classe III, IV et/ou V

- Débit de filtration glomérulaire  $\geq$  30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (estimé en utilisant l'équation Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) ou besoin d'une dialyse ou d'une transplantation rénale
- Selon l'avis de l'investigateur, le participant atteint d'un lupus néphrétique sévère qui nécessite probablement l'administration d'un traitement interdit par le protocole.
- Maladie neuropsychiatrique active sévère ou instable associée au lupus ou, de l'avis de l'investigateur, nécessitant probablement l'administration d'un traitement interdit par le protocole
  - Les exemples de manifestations neuropsychiatriques du LES incluent notamment : méningite, rétinite, vascularite cérébrale, myélopathie, syndromes de démyélinisation, état confusionnel aigu, psychose, AVC en phase aiguë ou syndrome d'AVC, neuropathie crânienne, état de mal épileptique ou convulsions, ataxie cérébelleuse et mononévrite multiplexe.
- Syndrome de chevauchement actif avec connectivite mixte ou sclérose systémique dans les 12 mois précédant la sélection ou pendant celle-ci
- Syndrome catastrophique des antiphospholipides ou syndrome des antiphospholipides sévère dans les 12 mois précédant la sélection ou pendant celle-ci
  - Un syndrome des antiphospholipides non catastrophique ou sévère et qui serait correctement contrôlé par un traitement anticoagulant pendant au moins 2 mois avant la sélection est acceptable.
- Antécédents de maladie cutanée ou articulaire inflammatoire non liée au LES au cours de l'année précédant le Jour 1 et qui, selon l'avis de l'investigateur, pourrait interférer avec les évaluations des manifestations cutanées ou articulaires du LES
- Antécédents de maladie autre que le LES traitée par corticoïdes oraux, IV ou IM pendant plus de 14 jours au total pendant la période d'un an précédant le Jour 1
- Administration de l'un des traitements interdits suivants :
  - Tout traitement entraînant une déplétion des lymphocytes B (par exemple, anti-CD20, anti-CD19) ou anti-plasmocytes tel que, notamment, obinutuzumab, rituximab, ocrelizumab, ofatumumab, ou bortezomib, moins de 9 mois avant la sélection ou pendant celle-ci
    - Si un traitement anti-CD20 ou anti-CD19 a été reçu entre 9 et 12 mois avant la sélection, le nombre de lymphocytes B CD19+ périphériques doit être  $\geq$  25 cellules/ $\mu$ l
  - Cyclophosphamide, tacrolimus, ciclosporine ou voclosporine au cours des 2 mois précédant la sélection ou pendant celle-ci
  - Tout traitement biologique (autre qu'un anticorps anti-CD20, anti-CD19 ou anti-plasmocytes) tel que, notamment, belimumab, ustekinumab, anifrolumab, secukinumab ou atacicept, au cours des 2 mois précédant la sélection ou pendant celle-ci
  - Inhibiteurs de la Janus kinase (JAK), de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) ou de la tyrosine kinase 2 (TYK2), incluant le baricitinib, le tofacitinib, l'upadacitinib, le filgotinib, l'ibrutinib ou le fenebrutinib ou tout traitement expérimental au cours des 2 mois précédant la sélection ou pendant celle-ci
  - Tout vaccin vivant au cours des 28 jours précédant la sélection ou pendant celle-ci
- Risque élevé de saignement cliniquement significatif ou de toute affection nécessitant une plasmaphérèse, l'administration d'une immunoglobuline intraveineuse ou des transfusions aiguës de produits sanguins
- Affection médicale significative ou non contrôlée qui, selon l'avis de l'investigateur, rendrait impossible la participation du patient à l'étude
- Infection par le VIH
  - Pour les participants dont le statut du test VIH est inconnu, un test de dépistage du VIH sera effectué lors de la sélection, si les réglementations locales l'exigent.
- Infection tuberculeuse
  - La recherche d'une infection tuberculeuse latente sera effectuée lors de la sélection si les réglementations locales l'exigent ou selon la pratique clinique locale.

## LUPUS

- La présence d'une infection tuberculeuse latente après la fin d'un traitement approprié n'est pas un critère de non-inclusion.
- Infection active de tout type, à l'exception d'une infection fongique du lit unguéal
- Tout épisode majeur d'infection qui satisfait également à l'un des critères suivants :
  - Nécessite une hospitalisation au cours des 8 semaines précédant la sélection ou pendant la sélection
  - Nécessite un traitement par antibiotiques (ou anti-infectieux) IV au cours des 8 semaines précédant la sélection ou pendant la sélection
  - Nécessite un traitement par antibiotiques (ou anti-infectieux) oraux au cours des 2 semaines précédant la sélection ou pendant la sélection
  - L'administration d'antibiotiques ou d'anti-infectieux en l'absence d'épisode majeur d'infection n'est pas un critère de non-inclusion.
- Antécédents d'infection grave récidivante ou chronique
- Antécédents de leucoencéphalopathie multifocale progressive
- Antécédents de cancer, incluant tumeurs solides, cancers hématologiques et carcinomes in situ, au cours des 5 dernières années
  - Les participants présentant des carcinomes cutanés (à l'exclusion du mélanome) qui ont été traités ou excisés et guéris sont éligibles.
- Intervention chirurgicale majeure nécessitant une hospitalisation au cours des 4 semaines précédant la sélection ou pendant celle-ci
- Consommation abusive d'alcool ou de drogues actuelle ou au cours des 12 mois précédant la sélection ou pendant celle-ci
- Intolérance ou contre-indication aux traitements à l'étude, incluant l'un des événements suivants :
  - Antécédents de réactions allergiques ou anaphylactiques sévères aux anticorps monoclonaux ou hypersensibilité connue à n'importe quel constituant de la perfusion d'obinutuzumab
  - Intolérance ou contre-indication aux corticoïdes oraux ou IV
  - Absence d'accès veineux périphérique
- L'un des paramètres biologiques suivants :
  - ASAT ou ALAT  $>2,5 \times \text{LSN}$
  - Neutrophiles  $<1,5 \times 10^3 / \mu\text{L}$
  - Positivité à l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (Ag HBs)
    - Les participants qui sont négatifs pour l'Ag HBs et positifs pour l'anticorps dirigé contre la capsid du virus de l'hépatite B (Ac anti-HBc) et chez qui l'ADN du virus de l'hépatite B (VHB) n'est pas détectable sont éligibles, mais ils devront faire l'objet d'une surveillance mensuelle de l'ADN du VHB jusqu'à 12 mois après la dernière dose d'obinutuzumab ou de placebo.
  - Sérologie positive pour l'hépatite C
    - Les participants qui ont un résultat positif à la recherche des anticorps anti-virus de l'hépatite C et chez qui l'ARN du virus de l'hépatite C (VHC) n'est pas détectable pendant au moins 6 mois après la fin d'un traitement antiviral sont éligibles mais ils devront faire l'objet d'une surveillance mensuelle de l'ARN du VHC jusqu'à 12 mois après la dernière dose d'obinutuzumab ou de placebo.
  - Taux d'hémoglobine  $< 7 \text{ g/dL}$ , sauf s'il est dû au LES actif
  - Nombre de plaquettes  $< 50\,000 / \mu\text{L}$ , sauf s'il est dû au LES actif

# 3TR-SLE2 — Déterminer les biomarqueurs de réponse et de non-réponse au traitement du LES actif dans le cadre d'une étude prospective où les patients seront affectés à un traitement conformément à la pratique clinique actuelle et aux directives de l'EULAR.

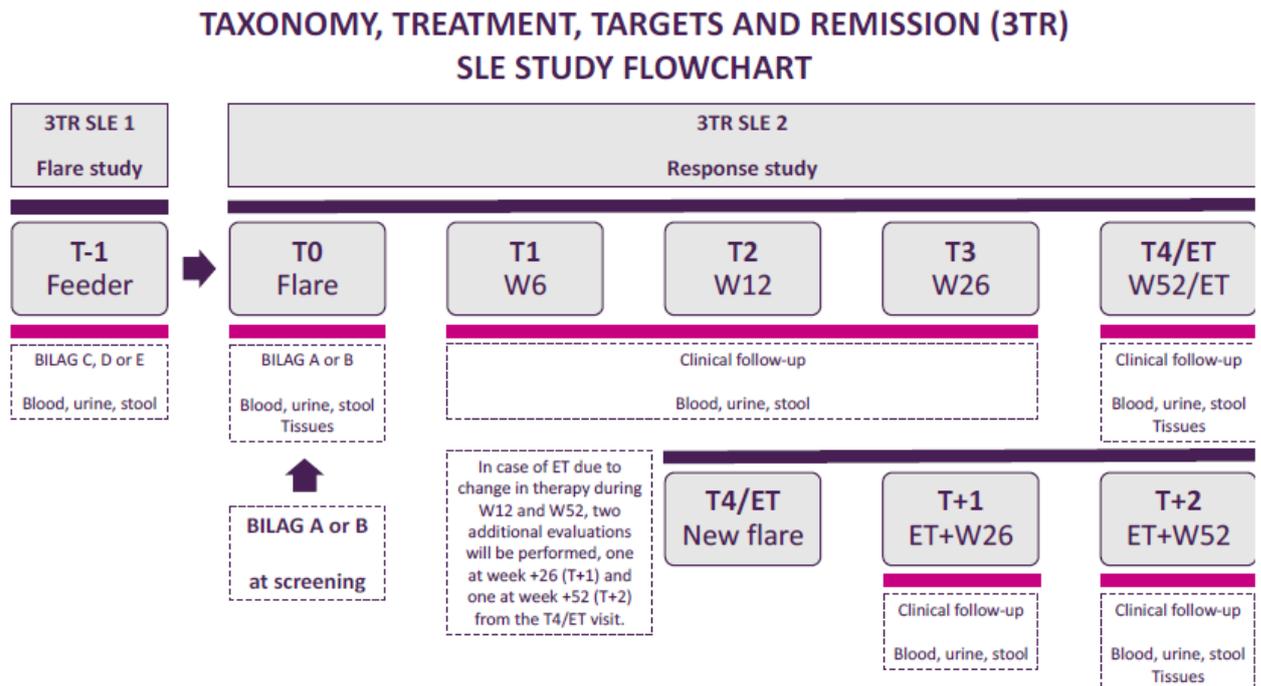
CHRU BREST

Au 05/06/2023 : 5 patient inclus sur 10 attendus

Rozenn J (02.98.14.50.04 ou 07.71.35.73.35)

PI : Dr JOUSSE-JOULIN Sandrine

## Flow chart des études 3TR SLE1 + 3TR SLE2



### Critères d'inclusion :

1. Âge au moment de l'inclusion  $\geq 18$  ans.
2. Capable de consentir et d'accepter de participer à l'étude.
3. Diagnostic de LES selon les critères EULAR/ACR.
4. Les patients doivent présenter au moins un des éléments suivants :
  - i. arthrite active, attribuée au LES (BILAG A ou B dans le domaine musculo-squelettique).
  - ii. Une maladie de la peau active, attribuée au LES (BILAG A ou B dans le domaine muco-cutané).
  - iii. néphrite lupique active prouvée par biopsie (LN ; ISN/RPS classe III, IV ou V), avec ou sans atteinte des organes extrarénaux.
  - iv. atteinte active du SNC comme manifestation principale (avec ou sans atteinte d'autres organes) avec initiation d'un nouveau traitement pour une atteinte du SNC (BILAG A ou B dans le domaine neuropsychiatrique).
5. Traitement standard stable depuis au moins 30 jours, y compris un traitement par hydroxychloroquine (HCQ) ou chloroquine, sauf contre-indication ou intolérance documentée.

### Critères de non inclusion :

1. Activité sérologique uniquement sans signes de maladie cliniquement active.
2. Grossesse et/ou allaitement.
3. Incapacité/inconscience de participer à l'étude.

# ISLE – Stratification du risque cardiovasculaire chez les patients atteints de lupus érythémateux systémique : Identification de métabolites et de médiateurs immunitaires

CHRU Bordeaux

Au 13/08/2023 : 16 patients inclus sur 20 attendus

Rozenn J (02.98.14.50.04 ou 07.71.35.73.35)

PI : Dr JOUSSE-JOULIN Sandrine

	Inclusion J0	Suivi 18 mois ± 3 mois
Vérification des critères d'inclusion (R)	✓	
Information patient (R)	✓	
Recueil du consentement (R)	✓	
Examen clinique (S)	✓	✓
Bilan biologique (S)	✓	✓
Collection d'échantillons biologiques (R)	✓	✓
Echographie des artères carotidiennes (R)	✓	✓
Questionnaires patient (R)	✓	✓

(S) Examen du soin

(R) Examen spécifique à la recherche

Critères d'inclusion :

- Patient âgé de plus de 18 ans,
- Patient atteint de Lupus Érythémateux Systémique selon les critères diagnostiques de l'EULAR (EUropean League Against Rheumatism) et de l'ACR (the American College of Rheumatology) version 2019,
- Personne affiliée ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale,
- Consentement libre, éclairé et écrit, signé par le participant et l'investigateur (au plus tard le jour d'inclusion et avant tout examen nécessité par la recherche).

Critères de non inclusion :

- Femme enceinte ou allaitante,
- Personne concerné par les articles de L 1121-5 au L 1121-8 (personnes sous curatelle, tutelle ou autre régime de protection juridique, personnes privées de liberté, les mineurs).

Astrazeneca

Hugo (02 21 74 31 25)

Au 12/08/2024 4 inclus sur 5 attendus

PI : Pr JOUSSE JOULIN Sandrine

**Étude observationnelle dans plusieurs pays de l'efficacité postcommercialisation chez des patients atteints de LED traités par anifrolumab dans la pratique clinique habituelle****3.3 Critères d'inclusion**

Les patients doivent répondre à tous les critères d'inclusion suivants pour être éligibles à l'étude :

1. Être âgé de 18 ans ou plus.
2. Répondre aux critères 2019 de l'EULAR/ACR34 pour le LED au moment de l'entrée dans l'étude.
3. L'anifrolumab a été prescrit pour la première fois dans le cadre du traitement du LED, conformément à l'étiquette approuvée et spécifique au pays. L'étiquette approuvée spécifique au pays.
4. It is important to note that a physician decision to prescribe anifrolumab will need to occur prior to any study-related discussion.
5. In countries where prescription reimbursements are authorized on a case-by-case basis, authorization (ie, patient access to treatment) will be required for study entry.
6. Provided informed consent to participate in the study.
7. Willing and able to participate in all required study evaluations and procedures.

**Note:** Availability of 12-month pre-baseline medical records data is not a requirement of the study. However, if a site has no access to a patient's medical history, the site should make a request with the previous healthcare provider, if the patient has provided consent to do so in the Informed Consent Form.

**3.4 Critères d'exclusion**

Les patients répondant à l'un des critères suivants ne seront pas inclus dans l'étude :

1. Ils participent actuellement à un programme d'accès anticipé ou d'utilisation compassionnelle de l'anifrolumab ou à un essai clinique interventionnel avec un produit expérimental.
2. Exposition antérieure à l'anifrolumab dans le cadre d'un essai clinique ou d'un programme d'accès anticipé.
3. Diagnostic documenté de glomérulonéphrite sévère ou rapidement progressive de classe III ou IV nécessitant un traitement d'induction (mycophénolate mofétil [MMF]/cyclophosphamide [CYC] + stéroïdes à forte dose), de néphrite lupique isolée de classe V ou de lupus neuropsychiatrique actif, sévère ou instable.
4. Toute autre condition que l'investigateur considère comme limitant la capacité du patient à comprendre le consentement éclairé ou à remplir les PRO.

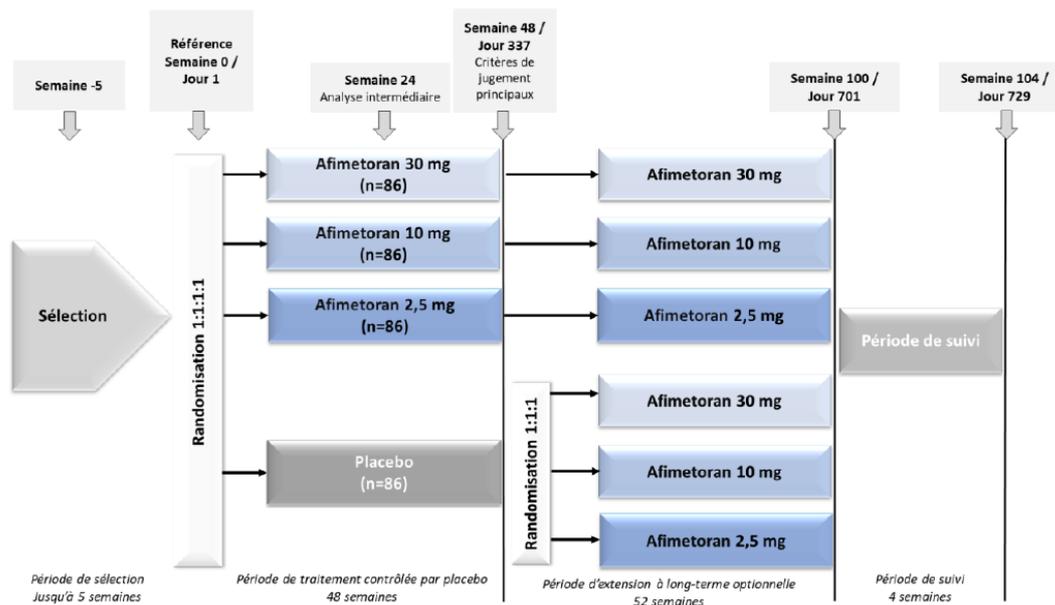
# IM026-024 – Etude de phase 2, multicentrique, randomisée, en double aveugle, évaluant l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'afimétoran versus placebo chez des patients atteints de lupus érythémateux systémique actif

BMS

Au 05/06/2023 : 0 patients inclus sur 2 attendus

Caroline (02.98.14.79.31)

PI : Dr JOUSSE-JOULIN Sandrine



## 1. Critères d'inclusion

### 1) Signature du consentement

a) Patients doivent avoir daté et signé le formulaire de consentement approuvé par un Comité de Protection des Personnes. Le consentement doit être obtenu avant l'exécution de toute procédure liée au protocole qui ne fait pas partie des soins courants du patient.

b) Patients devant être désireux et en mesure d'accomplir toutes les procédures et de venir à toutes les visites spécifiques à l'étude.

### 2) Caractéristiques de la maladie du LES

a) Patients diagnostiqués au moins 12 semaines avant la visite de sélection et devant avoir un LES selon les critères de classification SLICC lors de la visite de sélection (voir annexe 5 du protocole).

b) Patients ayant un résultat positif, déterminé par le laboratoire centralisé, pour au moins un des auto-anticorps suivants liés au lupus au moment de la sélection : anticorps antinucléaires (AAN)  $\geq$  1:80, anticorps anti-ADNdb ou anticorps anti-Smith (Sm).

c) Patients ayant un score total SLEDAI hybride  $\geq$  6 points et un score clinique SLEDAI hybride  $\geq$  4 points avec atteinte articulaire et/ou éruption cutanée. Le score doit être confirmé par le LERP (Lupus Expert Review Panel) avant la randomisation.

i. L'alopécie et les ulcères des muqueuses ne comptent pas dans le calcul des points requis pour l'éligibilité lors de la sélection. Un LES neuropsychiatrique actif est exclu pour participer à l'étude. Ainsi, les points pour les convulsions, les psychoses, le syndrome cérébral organique, les troubles visuels, la neuropathie crânienne, les céphalées lupiques et les accidents vasculaires cérébraux, tels que définis par le SLEDAI hybride, ne contribueront pas non plus à la cotation.

ii. Le SLEDAI hybride clinique exclut les anomalies de laboratoire telles qu'hématurie, pyurie, plâtres urinaires, protéinurie, anticorps anti-ADNdb positif, diminution du complément, thrombocytopenie et leucopénie.

## LUPUS

d) Patients ayant au moins 1 des manifestations suivantes du LES, spécifiques du protocole et basées sur le BILAG-2004 (devant être confirmée(s) par le LERP) :

i. Grade A ou B au BILAG-2004 dans le système corporel cutané-muqueux. Si un grade B au BILAG-2004 pour le système cutané-muqueux est dû à une éruption cutanée légère (BILAG-2004 #6), le score total des composantes érythème et échelle de l'activité de la maladie CLASI doivent être  $\geq 3$  (à l'exclusion des ulcérations des muqueuses et de l'alopecie non cicatricielle).

ii. Score A ou B au BILAG-2004 modifié dans le système musculo-squelettique en raison d'une polyarthrite active définie comme suit :

- BILAG-2004 A : arthrite sévère (BILAG-2004 #41), se manifestant par une synovite active observée dans  $\geq 6$  articulations.
  - Les hanches, les épaules, le cou, le bas du dos et l'articulation temporo-mandibulaire ne peuvent pas être pris en compte dans le nombre total d'articulations présentant une synovite active.
  - Il doit y avoir une perte marquée de l'amplitude fonctionnelle des mouvements et une dégradation significative des activités de base de la vie quotidienne (AVQ). Ceci est défini comme suit :
    - Avoir besoin de l'aide d'une autre personne ou d'un appareil d'assistance pour se déplacer et pour effectuer sa toilette et ses soins (y compris le bain, l'habillage et l'alimentation). Au moins un élément doit être présent et documenté dans le dossier source.
    - Ne pas répondre à un traitement tel que des CS  $\geq 10$  mg/jour (prednisone ou équivalent [annexe 17 du protocole]) ; les cas de patients qui ne tolèrent pas ou ne peuvent pas prendre de CS doivent être discutés avec le LERP.
    - La dégradation due à l'arthrite doit être présente depuis plusieurs jours (c'est-à-dire  $> 4$  jours) cumulés au cours des 4 dernières semaines et être présente au moment de la visite de sélection.
- BILAG-2004 B : arthrite modérée ou tendinite ou ténosynovite (BILAG-2004 #42), définie comme une tendinite/ténosynovite ou une synovite active dans  $\geq 3$  articulations (observée ou dans les antécédents médicaux)
  - Les hanches, les épaules, le cou, le bas du dos et l'articulation temporo-mandibulaire ne peuvent pas être pris en compte dans le nombre total d'articulations présentant une synovite active.
  - Il doit y avoir une perte de l'amplitude fonctionnelle des mouvements (due à l'arthrite), se manifestant par une difficulté d'accomplir l'une des AVQ instrumentales (par ex. cuisiner, conduire, utiliser un téléphone ou un ordinateur, faire les courses, nettoyer, etc.) présente plusieurs jours (c'est-à-dire  $> 4$  jours) au cours des 4 dernières semaines et présente au moment de la visite de sélection.

iii. Si seulement 1 grade B et aucun grade A est présent dans le système corporel cutané-muqueux ou dans le système corporel musculo-squelettique en raison de l'arthrite, alors au moins 1 grade B doit être présent dans un des autres systèmes corporels, pour un total de 2 grades B parmi les systèmes corporels du BILAG-2004.

e) Avoir un score PGA d'activité de la maladie sur une échelle visuelle analogique (EVA) ancrée de 0 à 3  $\geq 1$ .

### 3) Médicaments concomitants pour le LES

a) Patients utilisant au moins un traitement de fond du LES avant la sélection, à une dose stable. Les traitements de fond admissibles sont les suivants : CS systémiques oraux, azathioprine, 6-mercaptopurine, méthotrexate, leflunomide, MMF, tacrolimus et agents antipaludéens (par exemple, chloroquine, hydroxychloroquine ou quinacrine). Voir le tableau 7.7.2-1 du protocole pour les détails et les restrictions.

i. L'utilisation d'un traitement de fond contre le LES est autorisée selon les limites spécifiques du protocole, y compris la dose maximale et la durée minimale à dose stable avant la randomisation (voir l'annexe 18 du protocole pour les temps d'éviction requis pour des médicaments spécifiques).

ii. La dose quotidienne de CS ne doit pas dépasser 20 mg par jour de prednisone ou équivalent (voir l'annexe 17 du protocole pour les équivalents CS couramment utilisés) lors de la visite de sélection.

iii. Pour les patients dont le seul traitement de fond du LES est par CS, la dose doit être  $\geq 10$  mg par jour de prednisone ou équivalent.

iv. Si des CS sont utilisés (avec ou sans autre traitement de fond du LES), ils doivent être utilisés depuis au moins 4 semaines et à une dose stable depuis au moins 2 semaines avant la visite de sélection.

v. Les traitements de fond du LES autres que les CS doivent être utilisés depuis au moins 8 semaines et à une dose stable depuis au moins 4 semaines avant la visite de sélection.

## 4) Âge et contraception

a) Hommes et femmes âgés de 18 ans à 70 ans, inclus, au moment de la signature du formulaire de consentement.

b) Pour tous les critères concernant la grossesse, l'allaitement, la contraception des femmes susceptibles d'avoir des enfants ou pour les hommes sexuellement actifs dont la partenaire est susceptible d'avoir des enfants, se référer au protocole [critères d'inclusion 5)a et 5)b].

### **1.1. Critères d'inclusion spécifiques à la période d'extension à long-terme optionnelle**

#### 1) Signature du consentement

a) Patients doivent avoir daté et signé par écrit le formulaire de consentement approuvé par un Comité de Protection des Personnes. Le consentement doit être obtenu avant l'exécution de toute procédure liée au protocole qui ne fait pas partie des soins courants du patient.

b) Patients devant être désireux et en mesure d'accomplir toutes les procédures et de venir à toutes les visites spécifiques à l'étude.

#### 2) Caractéristiques des patients et de la maladie cible

a) Patients ayant terminé la période de traitement jusqu'à la semaine 48.

b) Selon l'avis de l'investigateur, il pourrait être bénéfique pour le patient de continuer dans la période d'ELT optionnelle.

Note : Pour les patients ayant reçu des traitements interdits pendant la période de traitement contrôlée par placebo et ayant tout de même continué leur participation à l'étude, leur participation à la période d'ELT devra être discutée avec le médecin de l'étude BMS.

#### 3) Contraception

a) Pour tous les critères concernant la grossesse, l'allaitement, la contraception des femmes susceptibles d'avoir des enfants ou pour les hommes sexuellement actifs dont la partenaire est susceptible d'avoir des enfants, se référer au protocole [critères d'inclusion 3)a) i) à vi) de la section 6.1.1].

### **2. Critères d'exclusion**

#### 1) Exclusion en lien avec la maladie cible

a) Lupus Néphrétique (LN) sévère actif évalué par l'investigateur.

b) Manifestations neuropsychiatriques actives ou instables du lupus définies par le SLEDAI hybride : convulsions, psychose, syndrome cérébral organique, troubles visuels, troubles des nerfs crâniens, céphalées lupiques ou accident vasculaire cérébral. En outre, les patients présentant des manifestations neuropsychiatriques actives ou instables du lupus, incluant mais sans s'y limiter, toute condition définie par les critères BILAG-2004 A, sont exclus, à l'exception des patients présentant une mononeuropathie multiple ou une polyneuropathie, qui sont autorisés.

c) Diagnostic d'une maladie mixte du tissu conjonctif pour laquelle le diagnostic prédominant n'est pas le LES. Par exemple, les patients dont les signes et symptômes dominants sont compatibles avec une dermatomyosite ou une sclérose systémique doivent être exclus. Par ailleurs, les patients remplissant les critères de classification du LES et étant traités principalement comme des patients atteints de LES, mais qui présentent également une arthrite érosive (Rhupus), une thyroïdite, un syndrome des antiphospholipides ou une polymyosite, ne doivent pas être systématiquement exclus. L'investigateur doit envisager de consulter le médecin de l'étude BMS pour s'assurer que ces patients peuvent être inclus dans l'étude.

d) Syndrome des antiphospholipides (SAPL) :

- i. Les éléments suivants constituent des causes d'exclusion :
  - a. (1) Diagnostic confirmé de SAPL tel que défini par les critères révisés de Sapporo (voir annexe 19 du protocole) s'il y a eu un événement thrombotique ou une morbidité pendant la grossesse dans les 12 mois précédant la visite de sélection.
  - b. (2) Antécédents de SAPL catastrophique probable ou certain (voir annexe 20 du protocole).
- ii. Les éléments suivants ne sont pas des causes d'exclusion :
  - a. (1) Un résultat positif aux anticorps antiphospholipides à la sélection n'est pas une cause d'exclusion à condition qu'il n'y ait pas d'antécédents de thrombose ou de mortalité gravidique.
  - b. (2) Un événement thrombotique survenu plus de 12 mois avant la visite de sélection n'est pas une cause d'exclusion, à condition que le patient soit maintenu sous traitement anticoagulant approprié (warfarine, héparine de bas poids moléculaire ou anticoagulants plus récents).
  - c. (3) Des antécédents de SAPL avec des antécédents de morbidité gravidique plus de 12 mois avant la visite de sélection ne sont pas un facteur d'exclusion, à condition que la patiente soit maintenue sous aspirine à faible dose ou équivalent.

## 2) Autres antécédents et conditions médicales

a) Les femmes qui allaitent.

b) Toute maladie/état pathologique important ou preuve d'un état clinique instable (par exemple : rénal, hépatique, hématologique, gastro-intestinal, endocrinien, pulmonaire, immunologique, psychiatrique) ou une infection/maladie infectieuse active qui, selon l'avis de l'investigateur, augmentera substantiellement le risque pour le patient s'il participe à l'étude.

c) Toute intervention chirurgicale importante dans les 30 derniers jours avant la visite de sélection, ou toute intervention chirurgicale prévue au cours de l'étude.

d) Fibromyalgie concomitante, si les symptômes ou le traitement, selon l'investigateur, ont un impact significatif sur l'évaluation ou l'interprétation des manifestations et de l'activité de la maladie du LES.

e) Insuffisance cardiaque congestive de classe III ou IV telle que définie par la New York Heart Association (NYHA) ou toute apparition récente d'une insuffisance cardiaque entraînant des symptômes de classe III/IV selon la NYHA.

f) Syndrome coronarien aigu (par exemple : infarctus du myocarde, angor instable) et/ou tout antécédent significatif de maladie cérébro-vasculaire dans les 24 semaines précédant la visite de sélection.

g) Patients ayant un cancer ou des antécédents de cancer ou de maladie lymphoproliférative, dont le prélymphome et la gammopathie monoclonale inexpliquée. Le carcinome cutané basocellulaire ou squameux traité de manière adéquate et toute forme de carcinome *in situ* (par exemple : carcinome squameux du col de l'utérus, carcinome canalaire du sein) sans preuve de récurrence au cours des 5 dernières années ne constituent pas un facteur d'exclusion.

h) Maladie gastro-intestinale actuelle ou récente (dans les 12 semaines précédant la randomisation), dont la chirurgie gastro-intestinale, qui pourrait avoir un impact sur l'absorption du traitement à l'étude. Le reflux gastro-oesophagien et la gastrite ne sont pas automatiquement exclus mais sont soumis à l'avis de l'investigateur.

i) Patients souffrant d'une maladie concomitante non liée au LES qui, selon l'investigateur, est susceptible de nécessiter un traitement systémique supplémentaire par CS au cours de l'étude (par exemple, l'asthme).

j) Perte de sang importante (> 500 ml) ou transfusion sanguine dans les 4 semaines précédant la randomisation.

k) Incapacité de prendre des médicaments par voie orale.

l) Incapacité d'avoir une prise de sang et/ou de tolérer un accès veineux.

m) Des antécédents connus de toxicomanie dans les 6 mois précédant la visite de sélection qui, selon l'avis de l'investigateur, pourraient interférer avec la sécurité du patient ou à sa capacité de se conformer aux procédures de l'étude. La consommation de marijuana (sur prescription médicale ou non) n'est pas autorisée dans les 6 semaines précédant la visite de sélection et pendant l'étude.

## LUPUS

n) Toute autre raison évidente médicale, psychiatrique et/ou sociale valable, déterminée par l'investigateur, qui interférerait avec la capacité du patient à participer pleinement à l'étude ou qui pourrait perturber les évaluations réalisées dans le cadre de l'étude.

### 3) Traitements antérieurs / concomitants

a) Incapacité à respecter les restrictions et les traitements interdits, tels qu'énumérés dans la section 7.7 du protocole.

b) CS oraux (prednisone ou équivalent) > 20 mg par jour. Les équivalents de la prednisone sont détaillés dans l'annexe 17 du protocole. Les autres spécifications sont les suivantes :

- i. L'utilisation intramusculaire, intra-articulaire, dans les bourses et intraveineuse (IV) de CS est interdite dans les 8 semaines précédant la visite de sélection.
- ii. Les CS inhalés et intranasaux pour des indications hors lupus sont autorisés et ne seront pas pris en compte dans la détermination de la dose maximale de CS autorisée.
- iii. Les formulations de CS à libération modifiée sont interdites.

c) Modification de la dose de CS par voie orale entre les 2 semaines précédant la visite de sélection jusqu'à la première dose du traitement à l'étude.

d) Prise actuelle ou récente d'un produit biologique ou d'un autre traitement immunosuppresseur interdit défini à la section 7.7.1 du protocole.

e) Prise actuelle de plus d'un immunosuppresseur, à l'exception des CS et des médicaments antipaludéens.

f) Exposition antérieure à l'afimétoran ou à un autre inhibiteur combiné TLR7/8.

g) Utilisation actuelle de médicaments/traitements topiques qui pourraient affecter l'apparence des lésions cutanées (y compris, mais sans s'y limiter, les CS de forte puissance [Classes I à V de l'OMS], acide salicylique > 3%, urée, acides alpha- ou bêta-hydroxy, anthraline, calcipotriène, dérivés topiques de la vitamine D, rétinoïdes, tazarotène, méthoxsalène, triméthylpsoralène et pimecrolimus) dans les 2 semaines précédant la visite de sélection et jusqu'à la randomisation. Remarque : les stéroïdes topiques de faible puissance (classes VI et VII de l'OMS) sont autorisés mais ne doivent pas être utilisés dans les 24 heures précédant une visite de l'étude. Les émoullients neutres (définis comme des émoullients sans urée ou sans acides alpha- ou bêta-hydroxy ou autres ingrédients pharmaceutiquement actifs) sont autorisés sur toutes les parties du corps mais ne doivent pas être utilisés dans les 24 heures précédant une visite de l'étude.

h) Utilisation actuelle d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (annexe 21 du protocole). Si un patient prend actuellement un médicament qui inhibe le CYP3A4 et si l'investigateur n'est pas sûr qu'il soit qualifié d'inhibiteur puissant, cela devrait être discuté avec le médecin de l'étude BMS.

i) Exposition récente à d'autres produits expérimentaux ; les produits expérimentaux doivent être interrompus au moins 4 semaines ou 5 demi-vies avant la visite de sélection, selon la plus longue des deux périodes.

j) Utilisation de tout acte de médecine traditionnelle chinoise destiné à être utilisée dans le cadre du LES dans les 4 semaines précédant la randomisation.

### 4) Examen clinique et analyses biologiques

a) Antécédents de maladie hépatique chronique ou congénitale, dont le syndrome de Gilbert, avec des taux d'enzymes hépatiques ou de bilirubine significativement élevés au début de l'étude.

b) Anomalies cliniquement significatives sur la radiographie du thorax ou l'ECG.

c) Pour tous les critères concernant les anomalies détectées par des analyses de laboratoires, en particulier, les dysfonctionnements hépatiques et rénaux, se référer au protocole [critères d'exclusion 4)c à 4)e].

### 5) Observations liées à une éventuelle infection

a) Preuve de tuberculose active ou latente (TB), comme suit :

- i. Antécédents de tuberculose active, indépendamment de la fin du traitement adéquat.
- ii. Signes ou symptômes actuels de tuberculose active pendant la période de sélection, selon l'investigateur.

iii. Documentation d'une radiographie thoracique obtenue pendant la période de sélection (ou résultats d'une radiographie ou d'une tomodensitométrie [TDM] du thorax dans les 6 mois précédant la visite de sélection) montrant une tuberculose pulmonaire active en cours ou ancienne.

iv. Infection tuberculeuse latente (ITL), diagnostiquée avec un interféron gamma (IGRA) positif par le test QuantiFERON®-TB Gold, QuantiFERON®-TB Gold Plus ou T-Spot® à la sélection, ou un autre test de diagnostic, en l'absence de toute manifestation clinique.

Remarque : Le patient peut être éligible si (1) il n'y a actuellement aucun signe ou symptôme de tuberculose active et (2) le patient a reçu un traitement adéquat documenté pour la tuberculose dans les 5 ans précédant la visite de sélection.

v. Un résultat indéterminé au test IGRA à la sélection sans signe ou symptôme de tuberculose active.

Remarque : Un patient ayant obtenu un résultat indéterminé au test IGRA lors de la sélection doit être re-testé pour confirmation. Si le médecin de l'étude BMS l'approuve, le nouveau test peut être effectué localement et peut être un type différent de test IGRA. Si le second résultat est à nouveau indéterminé, le patient sera considéré comme en échec de sélection.

b) Infection par le virus de l'hépatite C, de l'hépatite B ou de l'immunodéficience humaine (VIH), confirmée par un dépistage sanguin positif des anticorps de l'hépatite C, de l'antigène de surface de l'hépatite B, des anticorps de la nucléocapside de l'hépatite B ou des anticorps du VIH-1 et -2. Les patients qui ont été vaccinés contre l'hépatite B (anticorps de surface de l'hépatite B [anti-HBs-] positif) ne sont pas exclus. Note : L'anticorps anti- HBs n'est pas demandé (annexe 22 du protocole). Note : Les patients dont la séropositivité vient d'être découverte doivent être orientés vers un parcours de soins approprié.

c) Patients actuellement sous traitement quotidien pour une infection chronique (par exemple : pneumocystose, cytomégalovirus, herpès simplex, herpès zoster, infections bactériennes ou fongiques invasives ou mycobactéries atypiques).

d) Antécédents d'immunodéficience congénitale ou acquise.

e) Infection active connue ou tout épisode important d'infection nécessitant une hospitalisation ou un traitement parentéral (intramusculaire ou IV) par agents antimicrobiens (par exemple : antibiotiques, antiviraux, antifongiques ou antiparasitaires) dans les 30 jours précédant la randomisation, ou achèvement d'un traitement par agents antimicrobiens oraux dans les 2 semaines précédant la randomisation.

f) Antécédents de zona (herpès zoster) ou d'herpès simplex dans les 12 semaines précédant la randomisation ou antécédents d'infection par zona disséminée/compliquée (atteinte de plusieurs dermatomes, zona ophtalmique, atteinte du système nerveux central ou névralgie post-herpétique). Les patients ayant connu plus d'un épisode de zona doivent être exclus.

g) Vaccination par un vaccin vivant ou vivant atténué dans le mois précédant la visite de randomisation ou projet de recevoir un vaccin vivant ou vivant atténué pendant l'étude ou dans les 2 mois suivant l'administration de la dernière dose du traitement à l'étude.

h) Si un patient a reçu un vaccin expérimental contre le COVID-19 avant la sélection, la randomisation doit être retardée jusqu'à ce que l'impact biologique du vaccin soit stabilisé, comme déterminé lors d'une discussion entre l'investigateur et le médecin de l'étude BMS. Les vaccins COVID-19 déjà approuvés par les organismes de réglementation nationaux et/ou locaux ne sont ni obligatoires ni exclusifs. Il est recommandé, s'il est disponible et conforme à la recommandation du médecin traitant du patient, de procéder à la vaccination contre le COVID-19 au moins 30 jours avant la randomisation dans l'étude si possible (voir la section 9.4.3.1 du protocole).

i) Infection active par le SARS-CoV-2, documentée par un test de diagnostic positif. Le test de diagnostic de l'infection par le SARS-CoV-2 consiste en une réaction en chaîne par polymérase (PCR) ou un test antigénique effectué selon les normes de soins locales. Le test PCR est préférable. La recherche d'anticorps n'est pas acceptable comme test de diagnostic de l'infection par le SARS-CoV-2. La prévalence locale du COVID-19, la nature des tests disponibles, la durée de l'isolement à domicile et les directives institutionnelles peuvent être utilisées pour déterminer le moment approprié pour effectuer le test pendant la période de sélection.

i. Si un patient présente des symptômes et que le test initial est négatif, un nouveau test doit être effectué au moins 5 jours après l'apparition des symptômes.

Selon les recommandations de l'ANSM relatives au diagnostic et prise en charge des infections à SARS-CoV-2 dans les essais cliniques, merci de vous assurer que le test diagnostique réalisé à la sélection en local dans le cadre de cette étude soit inscrit sur la liste publiée sur le site internet du Ministère des solidarités et de la santé (<https://covid-19.sante.gouv.fr/tests>).

## LUPUS

### 6) Allergies et effets indésirables des médicaments

a) Antécédents d'allergie importante aux médicaments (comme l'anaphylaxie ou l'hépatotoxicité).

### 7) Autres critères d'exclusion

a) Prisonniers ou patients incarcérés involontairement.

b) Incapacité à respecter le protocole de l'étude.

c) Participation à un autre essai clinique en parallèle à cette étude.

## **2.1. Critères d'exclusion spécifiques à la période d'extension à long-terme optionnelle**

### 1) Antécédents médicaux et maladies concomitantes

a) Toute maladie/tout état de santé ou signe d'un état clinique instable (par ex. rénal, hépatique, hématologique, gastrointestinal, endocrine, pulmonaire, immunologique, psychiatrique) ou toute infection active/maladie infectieuse qui, selon l'avis de l'investigateur, pourrait augmenter de manière significative le risque pour un patient s'il ou elle participe à la période d'ELT.

i) Pour les patients présentant un résultat positif ou indéterminé au test IGRA (*Interferon Gamma Release Assay*) à la semaine 48, la participation à la période d'ELT devra être discutée avec le médecin de l'étude BMS.

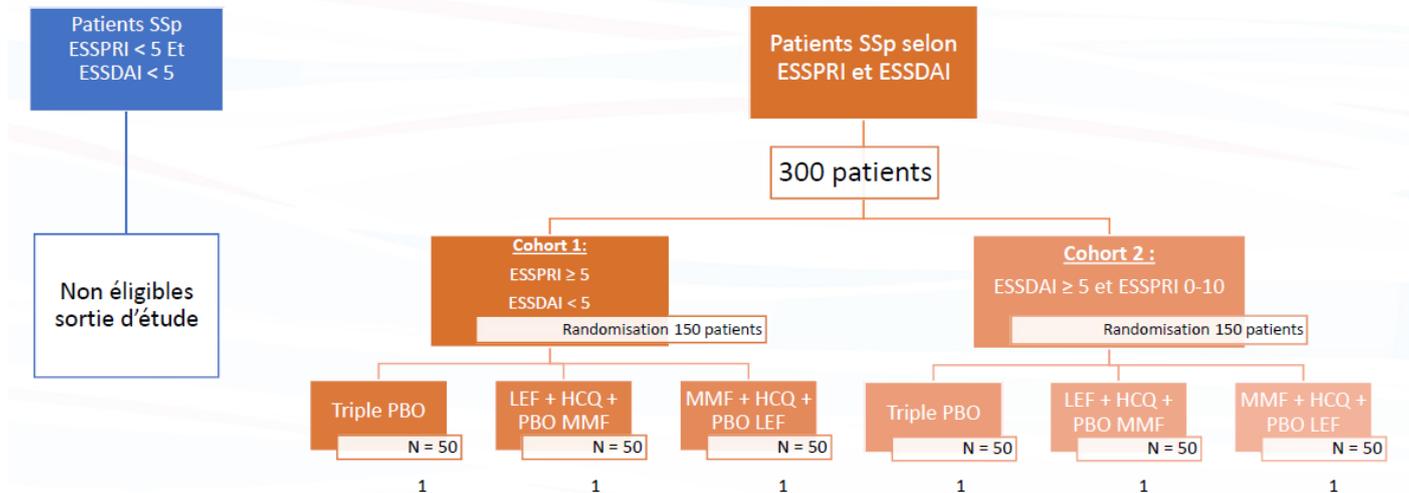
# NECESSITY — Nouveaux critères de jugement cliniques chez les patients atteints du syndrome de Sjögren primitif : essai interventionnel basé sur la stratification des patients.

CHU de Strasbourg

Au 05/06/2023 : 9 patients inclus (7 ttt) – 10 patients attendus

Christelle (02.98.14.50.04 ou 06.80.78.58.32)

PI : Pr DEVAUCHELLE-PENSEC Valérie



## Population concernée

- Cohorte 1 : patients souffrant de SSp avec un niveau élevé de symptômes (ESSPRI  $\geq 5$ ) et une activité systémique basse (ESSDAI  $< 5$ ).
- Cohorte 2 : patients souffrant de SSp avec une activité systémique modérée ou élevée (ESSDAI  $\geq 5$ ), peu importe le niveau de symptômes (ESSPRI 0-10).

## Critères d'inclusion

Cohorte 1 :

- Formulaire de consentement éclairé signé obtenu avant participation à l'étude
- Patients atteints de SSp selon les critères ACR/EULAR 2016 ou AECG 2002 (voir annexe 4)
- Niveau élevé de symptômes (ESSPRI  $\geq 5$ ) et niveau bas d'activité systémique (ESSDAI  $< 5$ )
- Test de grossesse négatif (sérum)
- Utilisation d'une méthode de contraception très efficace (voir section 6.3) pendant la durée de l'étude et pendant 2 ans après la fin des traitements

Cohorte 2 :

- Formulaire de consentement éclairé signé obtenu avant participation à l'étude
- Patients atteints de SSp selon les critères ACR/EULAR 2016 ou AECG 2002 (voir annexe 4)
- Niveau modéré/élevé d'activité systémique (ESSDAI  $\geq 5$ )
- Test de grossesse négatif (sérum)
- Utilisation d'une méthode de contraception très efficace (voir section 6.3) pendant la durée de l'étude et pendant 2 ans après la fin des traitements

## Critères de non inclusion

Cohortes 1 et 2 :

- Patients de moins de 18 ans
- Grossesse ou allaitement ou femme désirant avoir un enfant soit pendant l'étude ou pendant 2 ans après la fin des traitements
- Femme en âge de procréer n'utilisant pas de méthode de contraception très efficace (voir section 6.3)
- Participation à un autre essai clinique interventionnel
- Contre-indication à la HCQ : antécédent de rétinopathie, antécédent d'hypersensibilité à l'HCQ ou à l'un des constituants du médicament de l'étude

- Contre-indication au MMF : antécédent d'hypersensibilité au mycophénolate mofétil, à l'acide mycophénolique, au sodium de mycophénolate, ou à l'un des constituants du médicament de l'étude
- Contre-indication au LEF : antécédent d'hypersensibilité à la substance active, au métabolite actif (teriflunomide) ou à l'un des constituants du médicament de l'étude
- Utilisation concomitante de corticostéroïdes (prednisone, prednisolone) à une dose supérieure à **10 mg/jour** à la visite de sélection ou à la randomisation
- Utilisation concomitante d'autres immunomodulateurs incluant le méthotrexate, azathioprine, cyclophosphamide, cyclosporine et tacrolimus
- Traitement antérieur par HCO, LEF, MMF dans les trois mois précédant.
- Traitement antérieur par le rituximab, par d'autres agents biologiques de déplétion des lymphocytes B, ou par la cyclophosphamide dans les six mois précédant la randomisation
- Traitement antérieur par des anti-TNF, l'abatacept, le tocilizumab, le belimumab ou autres agents biologiques dans les trois mois précédant la randomisation
- Condition médicale sévère nécessitant l'administration de cyclophosphamide ou de corticostéroïdes à dose élevée ou autre traitement listé comme critère d'exclusion
- Autre déficit immunitaire sévère
- Patients avec cancer actif ou antécédents de tumeurs malignes dans les 5 ans précédant la randomisation, à l'exception des tumeurs cutanées de type non mélanome
- Ulcération gastro-intestinale, hémorragie ou perforation intestinale active
- Antécédents de cardiomyopathie
- Diagnostic de déficience héréditaire en HGPRT tels que les syndromes de Lesch-Nyhan et Kelley-Seegmiller
- Infection sévère dans le mois précédant
- Signes d'infection tuberculeuse active
- Infection active par le virus de l'hépatite C (VHC) (PCR positive)
- Infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) (antigène HBS positif, ou anticorps anti-HBC positif en l'absence d'antigène HBS)
- Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (sérologie positive)
- PCR SARS-Cov2 positive (si vacciné pour le COVID-19, aucune PCR n'est requise ; si antécédent d'infection au COVID-19, une sérologie positive est suffisante)
- Cytopénie définie par : neutrophile < 1.0 G/L, lymphocytes < 0.5 G/L, Hb < 10 g/dl ou plaquettes < 100 G/L
- Insuffisance rénale modérée ou sévère (GFR < 30 ml/min)
- Hypogammaglobulinémie sévère (gamma globulines ou IgG < 5 g/l)
- Fonction hépatique diminuée : AST ou ALT > 2x ULN (une 2<sup>e</sup> mesure est autorisée 2 semaines plus tard, voir section 5.10)
- Allongement de l'intervalle QTc à l'ECG (> 500 ms)
- Antécédents de maculopathie
- Les patients non-informés des risques liés à la consommation d'alcool et non-conseillés à éviter la consommation d'alcool pendant la durée de l'étude
- Ne pas être affilié à un régime de sécurité sociale

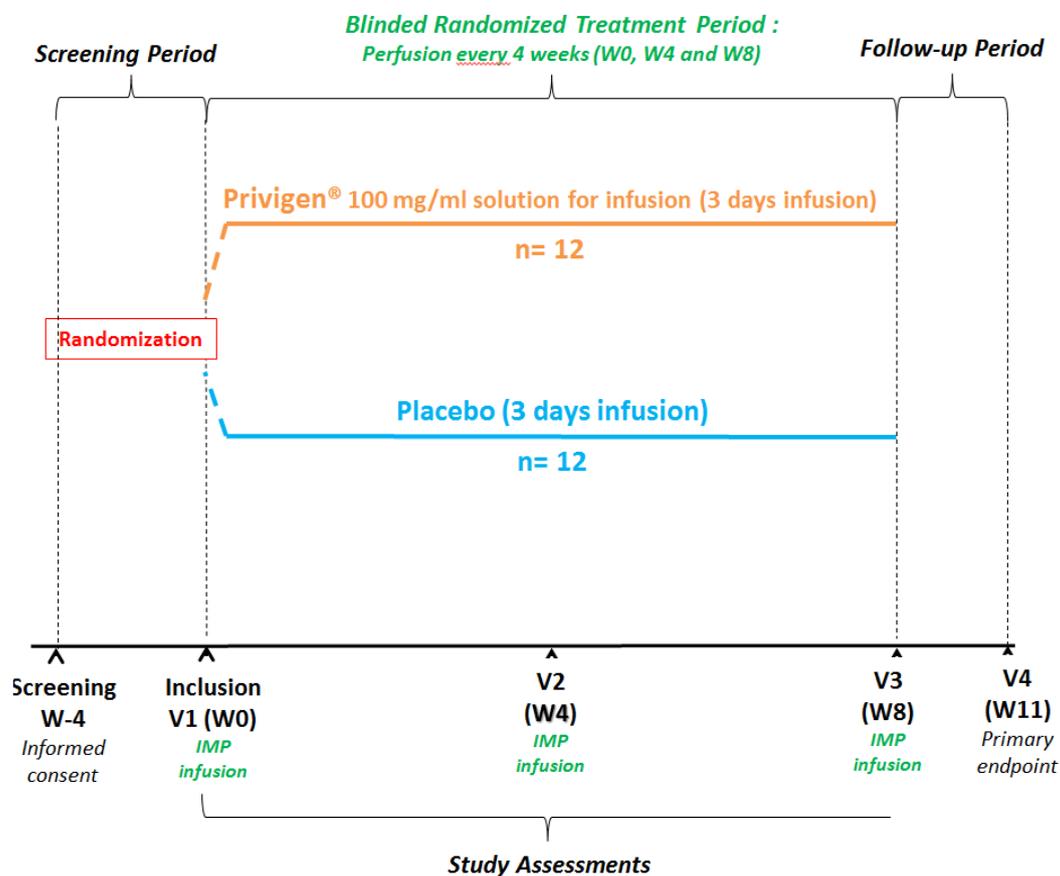
# TINISS — Etude prospective randomisée contrôlée contre placebo des immunoglobulines par voie intraveineuse pour le traitement d'une neuropathie sensitive douloureuse compliquant un syndrome de Gougerot Sjögren primaire

CHU de Strasbourg

ouvert aux inclusions – 1 patient attendu

Christelle (02.98.14.50.04 ou 06.80.78.58.32)

PI : Pr DEVAUCHELLE-PENSEC Valérie



## Critères d'inclusion :

- Age  $\geq 18$  et  $< 80$  ans
- Syndrome de Sjögren primaire défini selon les critères européens et américains (5)
- Neuropathie périphérique cliniquement définie par :
  - o Neuropathie sensorielle ou sensitivomotrice avec score INCAT d'au moins 2
  - o Confirmé par l'EMG
- Fonction rénale et évaluation virale VIH et sérologie hépatite normales :
  - o Clairance  $> 50$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> (MDRD)

En cas de biologie anormale, un second dosage peut être effectué dans les 2 semaines
- Contraception efficace durant la période d'étude
- Sujet apte à comprendre les informations relatives à l'étude et à donner son consentement
- Sujet affilié à un régime de protection sociale d'assurance maladie
- Sujet ayant signé un consentement éclairé
- Sujet ayant été informé des résultats de la visite médicale préalable

## Critères de non-inclusion :

- Déficit neurologique périphérique dû à une mono neuropathie multiple relié à une vascularite
- Neuropathie par atteinte des petites fibres
- Infection virale chronique VHC, VHB, VIH...
- Traitements concomitants :
  - Traitement par Immunoglobuline polyvalente IV dans les 6 mois précédant l'inclusion
  - Traitement conventionnel immunosuppresseur par azathioprine, cyclophosphamide ou mycophénolate mofetil dans le mois précédant l'inclusion

- Traitement par Rituximab ou une autre biothérapie (belimumab, tocilizumab), dans les 6 mois précédant l'inclusion
  - Traitement par corticostéroïdes administré à une dose > 20 mg/jour ou administré à une dose non stable <20 mg/jour dans le mois précédant l'inclusion (Les traitements administrés à une dose stable < 20 mg/jour dans le mois précédant l'inclusion sont autorisés)
  - Traitement immunomodulateur par méthotrexate administré à une dose non stable dans les 2 mois précédant l'inclusion (Les traitements par méthotrexate administrés à dose stable depuis plus de 2 mois avant l'inclusion sont autorisés)
  - Traitement par Hydroxychloroquine administré à une dose non stable dans les 3 mois précédant l'inclusion (Les traitement par Hydroxychloriquine administrés à dose stable depuis plus de 3 mois avant l'inclusion sont autorisés)
  - Traitement par chlorhydrate de pilocarpine secretagogue administré à une dose non stable dans le mois précédant l'inclusion (Les traitements par chlorhydrate de pilocarpine secretagogue administrés à dose stable depuis plus d'un mois avant l'inclusion sont autorisés)
  - Traitement par Amitriptyline, clomipramine, carbamazépine, clonazépam, prégabaline, duloxétine ou gabapentine administré à une dose non stable dans le mois précédant l'inclusion (Les traitements autorisés à une dose stable depuis au moins 1 mois avant l'inclusion sont autorisés) (possibilité de diminuer la dose si argumenté)
- Toute contre-indication des immunoglobulines IV ; hypersensibilité à la substance active ou à un quelconque excipient ; hypersensibilité aux immunoglobulines humaines, particulièrement chez les patients avec Ac anti IgA ; patients avec une hyperprolinémie
  - Contre-indication à l'utilisation de NaCl
  - Vaccination par un vaccin atténué vivant dans les 2 semaines précédant l'inclusion
  - Patient à haut risque thromboembolique ou avec antécédents thromboemboliques sans traitement anticoagulant
  - Participation à un essai thérapeutique avec prise d'un produit impliquant une durée d'exclusion
  - Femmes en âge de procréer ou ayant un désir de grossesse, à moins qu'elles n'aient une méthode efficace de contraception et des  $\beta$ HCG plasmatiques négatifs
  - Femme enceinte ou allaitant
  - Patient sous tutelle ou curatelle
  - Sujet sous sauvegarde de justice

# HZNP-DAZ-301 — Étude de phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo visant à évaluer l'efficacité et la sécurité du dazodalibep chez des patients atteints du syndrome de Sjögren présentant une activité systémique modérée à sévère de la maladie

HORIZON THERAPEUTICS IRELAND DAC

Rozenn (02 98 14 50 04)

0 patients sur 2 attendus

PI : Pr Valérie DEVAUCHELLE PENSEC

## Critères d'inclusion (protocole V01)

1. Adultes âgés d'au moins 18 ans au moment du consentement éclairé (l'âge minimal pour les participants adultes peut être supérieur à 18 ans en fonction de la définition de l'âge adulte propre à chaque pays). Être en mesure de fournir son propre consentement éclairé (tel que décrit dans la Section 10.6.3, annexe 6).
2. Consentement éclairé écrit et toute autorisation requise localement (par exemple, loi sur la responsabilité et la portabilité des assurances santé aux États-Unis, directive de l'Union européenne sur la confidentialité des données dans l'UE) obtenus auprès du participant/de son représentant légal avant d'effectuer toute procédure liée au protocole, notamment les évaluations de sélection.
3. Avoir reçu un diagnostic de syndrome de Sjögren conforme aux critères de classification 2016 du Collège américain de rhumatologie (American College of Rheumatology, ACR) /EULAR (Section 10.1, annexe 1). Si le diagnostic de syndrome de Sjögren est fondé sur la présence d'auto-anticorps **anti-RO**, la positivité du résultat doit être confirmée par un **laboratoire central**
4. Présenter un score **ESSDAI  $\geq$  5** malgré une maladie symptomatique ou un traitement local à la sélection. Les domaines suivants seront évalués, mais ils **ne contribueront pas au score ESSDAI** minimal de 5 requis pour l'inclusion, ces domaines présentant une sensibilité potentiellement plus faible à la variation pendant la durée de l'essai : **système nerveux périphérique, système nerveux central et atteinte pulmonaire.**
5. Recherche **positive** pour la présence d'auto-anticorps **anti-RO** ou du facteur rhumatoïde (**FR**), ou pour les deux, à la sélection (selon le test du **laboratoire central**).
6. Les femmes en âge de procréer qui sont sexuellement actives avec un partenaire masculin non stérilisé doivent utiliser une méthode de contraception très efficace à partir de la signature du formulaire de consentement éclairé (FCE) et doivent accepter de continuer à utiliser ces précautions jusqu'à la fin de l'étude ou **3 mois après la dernière** administration du ME (si la participante se retire de l'étude). L'arrêt de la contraception après ce stade doit être discuté avec un médecin responsable. L'investigateur doit évaluer le potentiel d'échec de la méthode de contraception (p. ex. non-respect, initiation récente) par rapport à la première dose de ME. Les femmes en âge de procréer doivent présenter un résultat négatif à un test de grossesse sérique à sensibilité élevée à la sélection et à un test de grossesse urinaire le jour de l'administration avant chaque dose de ME (voir Section 8.3.5). Des exigences supplémentaires relatives aux tests de grossesse pendant et après les interventions de l'étude sont décrites dans la Section 8.3.5. L'investigateur est responsable de l'évaluation des antécédents médicaux, des antécédents de menstruation et de l'activité sexuelle récente des participantes pour diminuer le risque d'inclusion de femmes en cours de grossesse précoce non détectée.

Les méthodes de contraception très efficaces (dont le taux d'échec est  $< 1$  % par an dans le cadre d'une utilisation régulière et correcte) incluent :

- Contraception hormonale combinée (par oestrogène et progestérone) inhibant l'ovulation :
  - Orale
  - Intravaginale
  - Transdermique
  - Injectable
- Contraception hormonale par progestérone uniquement inhibant l'ovulation :
  - Orale
  - Injectable
  - Implantable

- Dispositif intra-utérin
- Système intra-utérin à libération hormonale
- Ligature des trompes bilatérale
- Azoospermie du partenaire (à la suite d'une vasectomie ou pour raison médicale) L'azoospermie est une méthode de contraception très efficace si le partenaire est le seul partenaire sexuel de la femme en âge de procréer et que l'absence de spermatozoïdes a été confirmée. Sinon, une méthode de contraception très efficace supplémentaire doit être utilisée. Le cycle de spermatogénèse est d'environ 90 jours.

Remarque : les preuves de l'azoospermie d'un participant masculin peuvent être obtenues par l'évaluation du dossier médical du participant par le personnel du centre, par examen médical ou par recueil des antécédents médicaux au cours d'un entretien.

- Abstinence sexuelle

L'abstinence sexuelle est considérée comme une méthode de contraception très efficace uniquement si elle constitue le mode de vie préféré et habituel du/de la participant(e) et que le/la participant(e) accepte de s'abstenir de relations hétérosexuelles à partir de la sélection jusqu'au suivi de fin d'étude. L'abstinence périodique, la méthode du calendrier et la méthode du retrait ne sont pas des méthodes acceptables de contraception. Il convient de recommander aux partenaires féminines (en âge de procréer) de participants masculins à l'étude d'utiliser une méthode de contraception très efficace autre qu'une méthode barrière.

– Les femmes en âge de procréer sont définies comme les femmes qui ne sont pas stériles à la suite d'une intervention chirurgicale (la stérilisation chirurgicale comprend la ligature des trompes bilatérale, l'ovariectomie bilatérale et l'hystérectomie) et les femmes qui ne sont pas ménopausées (la ménopause est définie comme une période d'au moins 12 mois sans menstruation sans autre raison médicale).

– La vasectomie du partenaire est une méthode de contraception très efficace si le partenaire est le seul partenaire sexuel de la femme participant à l'étude en âge de procréer et que le partenaire vasectomisé a fait l'objet d'une évaluation médicale prouvant la réussite de la vasectomie

7. Les hommes non stérilisés qui sont sexuellement actifs avec une partenaire en âge de procréer doivent utiliser un préservatif avec spermicide (sauf si le spermicide n'est pas disponible ou si son utilisation est limitée par les réglementations locales) et s'abstenir de faire de don de sperme frais non lavé à partir du jour 1 jusqu'à la fin de l'étude. Sa partenaire féminine doit également être informée de l'intérêt d'utiliser une méthode de contraception très efficace, le préservatif pouvant se déchirer ou fuir.

Remarque : l'utilisation de contraceptifs par les hommes et les femmes doit être conforme aux réglementations locales en ce qui concerne les méthodes de contraception pour les participants aux études cliniques

8. Être vacciné contre le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2, SARS-CoV-2) conformément aux directives en vigueur des autorités locales, le cas échéant, depuis au moins 2 semaines avant la sélection, sauf si le participant refuse la vaccination. L'administration initiale ou ultérieure d'un vaccin contre la maladie à coronavirus de 2019 (COVID-19) est autorisée pendant l'étude tant que l'administration n'a pas lieu pendant la période de sélection ou dans la semaine qui suit la dose 1. Si le vaccin doit être administré pendant cette période, la sélection doit être retardée pour permettre la réalisation de la vaccination
9. Satisfaire à tous les critères suivants liés à la tuberculose :
  - a. Aucun antécédent d'infection tuberculeuse latente ou active avant la sélection, sauf pour une infection tuberculeuse latente avec fin documentée du traitement reconnu localement.
  - b. Aucun signe ou symptôme relevé dans les antécédents médicaux ou l'examen clinique suggérant une infection tuberculeuse active.
  - c. Aucun contact rapproché récent (c'est-à-dire dans les 12 semaines précédant la sélection) avec une personne atteinte d'une infection tuberculeuse active (un contact rapproché est défini comme un contact d'au moins 4 heures/semaine avec une personne infectée OU le fait de vivre sous le même toit qu'une personne infectée OU le fait de vivre dans une maison où une personne atteinte d'une infection tuberculeuse active se rend fréquemment).
  - d. Présenter un résultat négatif au dosage de libération d'interféron gamma (Interferon Gamma Release Assay, IGRA) pour la tuberculose à la sélection, sauf en cas de traitement préalable conformément au critère

d'inclusion 9(a). Les patients présentant un résultat de test indéterminé sont autorisés à répéter le test, mais ils devront être exclus si le résultat du second test est également indéterminé.

e. Radiographie du thorax (obtenue pendant la période de sélection ou à tout moment au cours des 12 semaines précédant la sélection) ne présentant aucun signe d'infection tuberculeuse active actuelle ou d'une autre infection, ni d'antécédents de tuberculose, de tumeur maligne ou d'anomalies cliniquement significatives suggérant un processus infectieux actif (sauf si lié au syndrome de Sjögren).

## Critères d'exclusion

1. Antécédents médicaux de **thrombose veineuse** profonde, d'embolie pulmonaire ou de thromboembolie artérielle confirmée dans les 2 ans précédant la sélection
2. Antécédents ou présence d'une polymyosite, d'une dermatomyosite ou d'une sclérodémie systémique concomitante.
3. Tumeur maligne active ou antécédents de tumeur maligne au cours des 5 dernières années, sauf dans les cas suivants :
  - a. Carcinome in situ du col de l'utérus traité avec succès apparent par un traitement curatif plus de 12 mois avant la sélection OU
  - b. Carcinome basocellulaire cutané après un traitement présumé curatif.
4. Femmes enceintes ou allaitantes ou prévoyant une grossesse pendant l'étude.
5. Patients présentant des antécédents connus d'allergie ou de réaction sévère à l'un des composants de la formulation du ME ou à tout autre traitement biologique.
6. Patients présentant un trouble sévère ou mettant en jeu le pronostic vital d'origine cardiovasculaire (y compris vascularite), respiratoire, endocrinienne, gastrointestinale, hématologique, neurologique, psychiatrique, ou une maladie systémique ou toute autre affection qui, de l'avis de l'investigateur, les exposerait à un niveau de risque inacceptable de complications, interférerait avec les évaluations du ME ou fausserait l'interprétation de la sécurité des patients ou des résultats de l'étude.
7. Patients qui, de l'avis de l'investigateur, ne sont pas aptes ou disposés à se conformer aux exigences du protocole (par exemple, en raison d'une consommation abusive active de drogues ou d'alcool ou pour d'autres raisons), y compris le remplissage du journal DASPRI (indice rapporté par les patients dans le journal pour l'évaluation du syndrome de Sjögren).
8. Patients présentant un test positif pour une infection par le virus de l'hépatite B, l'hépatite C ou le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), ou ayant été traités pour l'une de ces infections. Un test positif pour une infection par le virus de l'hépatite B à la sélection est défini comme suit :
  - (1) positif pour l'antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg) ; OU
  - (2) positif pour l'anticorps de noyau de l'hépatite B (HBcAb). Les patients présentant un test négatif pour l'HBsAg, positif pour l'anticorps de surface de l'hépatite B (HBsAb) et négatif pour l'HBcAb à la suite d'une vaccination sont éligibles à l'étude. Les patients présentant un test positif ou des antécédents de traitement pour une hépatite C sont exclus, sauf s'ils présentent une réponse virale maintenue documentée aux médicaments antiviraux approuvés pour le traitement de l'hépatite C, définie comme un niveau indétectable de l'ARN du virus de l'hépatite C au moins 24 semaines après la fin du traitement. Les patients atteints d'une fibrose ou d'une cirrhose avancée due à une hépatite C ne doivent pas être inclus.
9. Patients présentant un test positif pour le SARS-CoV-2 le jour de la randomisation ou des symptômes suggérant une infection par le SARS-CoV-2 lors de la randomisation ou ayant été exposés de manière significative à la COVID-19 dans les 10 jours précédant la randomisation. La randomisation des patients atteints de la COVID-19 ou ayant été exposés à la COVID-19 peut être retardée de 10 jours et avoir lieu une fois ces patients rétablis. Dans le cas contraire, ils devront faire l'objet d'une nouvelle sélection
10. Patients présentant :
  - a. des antécédents de plusieurs épisodes de zona et/ou d'infection opportuniste au cours des 12 derniers mois (Section 10.3, annexe 3) à l'exception des cas d'herpès simplex non invasif tous sites confondus, de candidose orale, de candidose vaginale ou d'infections fongiques cutanées, qui sont autorisées au cours des 12 derniers mois, sauf en cas de sévérité inhabituelle.
  - b. des infections actives nécessitant un traitement systémique au moment de la sélection ou au cours de la randomisation, ou des antécédents de plus de 2 infections nécessitant des antibiotiques par voie intraveineuse au cours des 12 mois précédant la sélection.

11. Patients ayant reçu un vaccin vivant (atténué) dans les 4 semaines précédant la randomisation ou prévoyant de recevoir un vaccin vivant pendant leur participation à l'étude. Les vaccins inactivés sont autorisés pendant l'étude (voir le critère d'inclusion 8 dans la Section 5.1 pour les vaccins contre la COVID-19) ; cependant, pour les patients qui prévoient de recevoir un vaccin dans le mois qui suit la dose 1, l'investigateur doit envisager de ne commencer l'administration qu'une fois la vaccination terminée.
12. Dernière administration d'un médicament biologique ou agent oral expérimental (autre que ceux répertoriés dans le critère d'exclusion 16) datant de moins de 6 mois avant la sélection.
13. Patients ayant reçu un traitement biologique antérieur par déplétion des lymphocytes B (par exemple, rituximab, ocrélizumab, inébilizumab, ofatumumab ou ianalumab) dans les 12 mois ou tout autre traitement ciblant les lymphocytes B (par exemple, bélimumab) dans les 3 mois précédant la sélection.
14. Patients ayant reçu des **corticostéroïdes** par injection (y compris par injection intraarticulaire [IA] ou intramusculaire [IM]) ou ayant reçu une dose supérieure à 10 mg/jour de prednisone ou équivalent par voie orale dans les 6 semaines précédant la randomisation. Un traitement concomitant par corticostéroïdes oraux à une dose inférieure ou égale à 10 mg/jour de prednisone ou équivalent pour un syndrome de Sjögren, une PR ou un LES sous-jacents est autorisé à condition que la dose soit **stable** depuis au moins 2 semaines avant la sélection et jusqu'à la randomisation (jour 1) et que l'on s'attende à ce qu'elle reste stable pendant toute la durée de la période de traitement. Les corticostéroïdes inhalés, intranasaux ou topiques sont autorisés à condition que les doses restent stables pendant l'étude.
15. Patients traités par **corticostéroïdes** systémiques pour des indications autres qu'un syndrome de Sjögren, une polyarthrite rhumatoïde ou un lupus érythémateux systémique pendant plus de 2 semaines au total dans les 6 mois précédant la sélection.
16. Utilisation des médicaments suivants :
  - a. Les **antipaludiques** (par exemple, la chloroquine, l'hydroxychloroquine, la quinacrine) si le traitement a été instauré ou si la dose a été modifiée au cours des 8 semaines précédant la sélection.
  - b. Le **méthotrexate** (MTX) si la dose est supérieure à 25 mg/semaine ou en cas de modification de la dose ou d'instauration d'une nouvelle dose au cours des 4 semaines précédant la sélection.
  - c. L'**azathioprine** si la dose est supérieure à 150 mg/jour ou en cas de modification de la dose ou d'instauration d'une nouvelle dose au cours des 4 semaines précédant la sélection.
  - d. Le **léflunomide** si la dose est supérieure à 20 mg/jour ou en cas de modification de la dose ou d'instauration d'une nouvelle dose au cours des 4 semaines précédant la sélection.
  - e. Le **mycophénolate mofétil** (MMF) si la dose est supérieure à 2 g/jour ou en cas de modification de la dose ou d'instauration d'une nouvelle dose au cours des 4 semaines précédant la sélection.
  - f. Tout autre **antirhumatismal** modificateur de la maladie (ARMM), immunosuppresseur ou agent antiprolifératif si la dernière dose a été prise :
    - dans les 4 semaines précédant la sélection ; OU
    - au cours de la période d'élimination de 5 demi-vies spécifique au médicament (si supérieure à 4 semaines).
  - g. Tout médicament qui, de l'avis de l'investigateur, pourrait interférer avec l'évaluation du ME ou l'interprétation de la sécurité des participants ou des résultats de l'étude.
  - h. Toute augmentation de dose ou instauration d'une nouvelle dose de **collyre** à base de céviméline, pilocarpine ou ciclosporine (Restasis®), de lifitégrast (Xiidra®) ou d'un autre collyre anti-inflammatoire/immunomodulateur topique (ophtalmique) au cours des 2 semaines précédant la sélection.
  - i. L'utilisation de remèdes à base de **plantes ou homéopathiques** pour le traitement d'une maladie rhumatologique sous-jacente tels que la sinoménine, les glycosides de Tripterygium ou les glucosides totaux de pivoine dans les 4 semaines précédant la sélection.
  - j. Si les médicaments ou les remèdes à base de plantes ou homéopathiques répertoriés ci-dessus (a – i) sont pris, leur posologie ne doit pas être modifiée pendant la période de sélection et elle doit rester stable pendant toute la durée de l'étude.
17. Patients ayant reçu un traitement antérieur par des composés **anti-CD40L** à tout moment avant la sélection.
18. . Les patients ayant effectué des analyses de sang lors de la sélection et obtenu l'un des résultats suivants:

- Aspartate aminotransférase (ASAT)  $> 2 \times$  la limite supérieure de la normale (LSN)
- Alanine aminotransférase (ALAT)  $> 2 \times$  la LSN
- Bilirubine totale  $> 2 \times$  la LSN, sauf en cas de syndrome de Gilbert documenté dans les antécédents médicaux
- Hémoglobine  $< 90$  g/l
- Neutrophiles  $< 1,0 \times 10^9/l$
- Lymphocytes  $< 0,5 \times 10^9/l$
- Plaquettes  $< 100 \times 10^9/l$
- Rapport international normalisé pour le temps de prothrombine  $> 1,3 \times$  LSN

# APACHE — Cohorte Française sur le devenir des Rhumatismes Psoriasiques articulaires récents

---

APHP

Au 05/06/2023 : 8 inclusions sur 17 / fin des inclusions : Décembre 2024

Solen (02.98.14.50.15 ou 06.30.51.08.60)

PI : Pr SARAUX Alain

## Critères d'inclusion :

- Homme ou femme ayant entre 18 et 60 ans (inclus)
- **Ayant, ou ayant eu dans les 12 derniers mois, un premier épisode d'arthrite périphérique reconnue par le rhumatologue**
- Ayant, ou ayant eu, un psoriasis diagnostiqué par un médecin OU ayant une histoire familiale de psoriasis (présence de psoriasis chez les parents du premier degré (mère, père, frère, sœur, enfants) ou du deuxième degré (grands-parents, tantes, oncles, nièces, neveux)
- Reconnu comme très probable rhumatisme psoriasique par le rhumatologue (EVN de confiance diagnostique > 7 sur 10)
- Consentement éclairé daté et signé
- Affiliation à un régime de sécurité sociale

## Critères de non inclusion :

- Patient avec diagnostic formel d'un autre rhumatisme inflammatoire, hors spondyloarthrite périphérique
- Traitement ou antécédent de traitement par un biomédicament.
- Traitement depuis un an ou plus par un csDMARD (méthotrexate, sulfasalazine, ou léflunomide) ou par aprémilast
- Traitement avant l'année écoulée par un csDMARD (méthotrexate, sulfasalazine, ou léflunomide) ou par aprémilast
- Traitement par corticothérapie par voie orale dans les 4 dernières semaines, à une posologie supérieure à 10 mg/j de prednisone ou à posologie modifiée
- Traitement par corticothérapie par voie intra-articulaire ou intraveineuse (bolus) dans les 4 dernières semaines
- Contre-indication à l'IRM (clips chirurgicaux ferromagnétiques, implants oculaires, corps étranger métallique intraoculaire ou dans le système nerveux, implants ou objets métalliques susceptibles de concentrer le champ de radiofréquence, Implants cochléaires, stimulateur cérébral ou cardiaque, claustrophobie sévère)
- Trouble cognitif, mental ou psychique empêchant la réalisation du protocole ou la possibilité de se rendre de façon autonome aux consultations de suivi ou aux visites en ligne, d'après l'avis de l'investigateur ;
- Toute difficulté dans la compréhension ou la lecture du français qui pourrait éventuellement invalider le consentement éclairé ou la pertinence d'application d'auto-questionnaires
- Patient sous tutelle ou curatelle
- Grossesse en cours connu

# PRODIGIOUS

— *Elaboration d'un score prédictif de la toxicité des glucocorticoïdes à 1 an chez les patients débutant une corticothérapie au long cours à posologie modérée ou élevée dans une indication rhumatismale*

---

CHRU de Brest

Au 06/06/2023 :175 inclusions sur 300 -Fin des inclusions Mars 2025

Solen (02.98.14.50.15 ou 06.30.51.08.60)

PI : Dr GUELLEC Dewi

Critères d'inclusion :

- Patients âgés de 18 à 85 ans.
- Ayant une espérance de vie estimée à plus d'un an.
- **Devant débuter ou ayant débuté depuis moins d'une semaine une corticothérapie prolongée à une posologie initiale supérieure ou égale à 15 mg dans une indication rhumatismale\***.
- Dont la corticothérapie est prescrite dans le cadre du traitement initial ou d'une rechute.
- **Dont la durée prévisionnelle de la corticothérapie est supérieure à 3 mois**

\* *indication rhumatismale : pseudo-polyarthrite rhizomélique, artérite à cellules géantes, myopathies inflammatoires idiopathiques, vascularites à ANCA, maladies auto-immunes rares non-spécifiques d'organe justifiant d'une corticothérapie prolongée.*

Critères d'exclusion :

- Patients en incapacité à consentir.
- Patients refusant de participer à la recherche.
- **Patients ayant été traités par glucocorticoïdes à une posologie quotidienne supérieure à 5 mg dans les 3 mois précédant la séquence thérapeutique faisant l'objet de l'étude.**

# COCORTICO – Evaluation d'un programme de prévention des complications de la corticothérapie au long cours dirigé par l'Infirmière

CHRU de Brest

Au 06/06/2023 : 24 inclusions sur 191 patients attendus / ouvert aux inclusions / Fin des inclusions Mars 2024

Solen (02.98.14.50.15 ou 06.30.51.08.60)

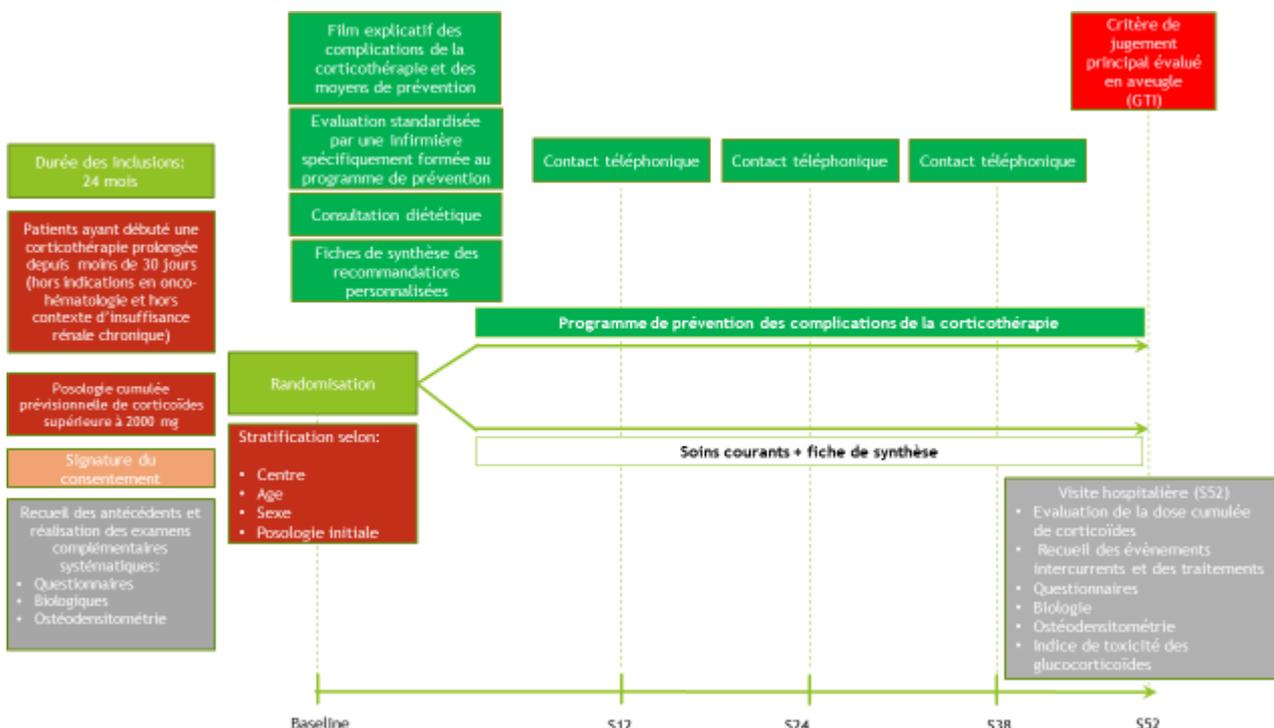
PI : Solen NICOL

Critères d'inclusion :

- Patients âgés de 18 ou plus
- **Patients ayant débuté une corticothérapie prolongée dans les 30 jours précédant l'inclusion**
- **Posologie cumulée prévisionnelle de corticoïdes à 52 semaines supérieure à 2000 mg d'équivalent Prednisone**
- Patients affiliés à un régime de sécurité sociale

Critères de non-inclusion

- Patients incapables de comprendre le protocole ou en incapacité de consentir
- Patients sous tutelle ou sous curatelle
- **Exposition prolongée antérieure aux corticoïdes**
- Corticothérapie prescrite dans le cadre de la prise en charge d'une affection tumorale maligne (oncologique ou hématologique)
- Patients présentant une insuffisance rénale chronique avec une clairance de la créatinine < 30 ml/min
- Antécédent de transplantation d'organe
- Femmes enceintes ou allaitantes



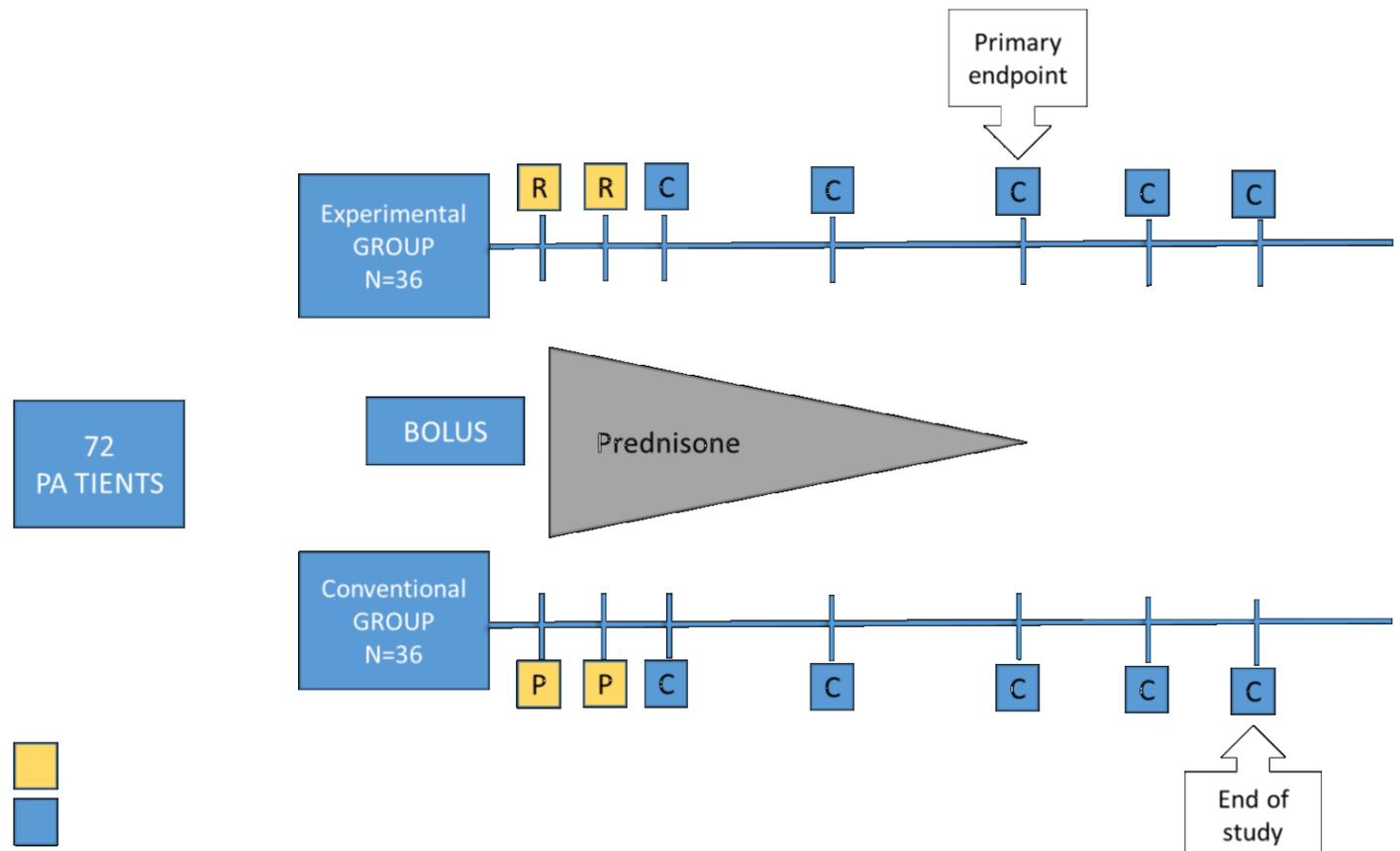
**RIGA** – Evaluation des corticoïdes en association à un traitement par RITUXIMAB versus corticoïdes et placebo pour l'induction de la rémission au cours des vascularites à IgA sévères de l'adulte (purpura rhumatoïde), au diagnostic ou en rechute. Etude randomisée contre placebo en double aveugle.

Hopital FOCH

ouvert aux inclusions 2 patients attendus

Christelle (02.98.14.50.04 ou 06.80.78.58.32)

PI : Bénédicte ROUVIERE



Objectif principal :

✓ Déterminer l'efficacité du Rituximab pour l'induction d'une rémission des patients adultes atteints d'IgAV nouvellement diagnostiqué ou en rechute.

Critères d'inclusion :

- o Biopsie prouvant le diagnostic des IgAV selon les définitions de la Conférence de Consensus de Chapel Hill,
- o Patients âgés de 18 ans et plus,
- o Patients présentant une maladie nouvellement diagnostiquée et ou en rechute au moment du dépistage, avec une maladie active définie par des manifestations actives attribuables aux IgAV,
- o Patients présentant une atteinte grave d'au moins un organe :
- o Patients atteints de néphrites liées aux IgA prouvé par biopsie de classe 3 ou 4 (c'est-à-dire MEST-C score E1C0, E1C1 ou C2) ;
- o Patients atteints d'insuffisance rénale aiguë avec eGFR <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> ou rapport protéines/créatinine urinaire > 1g/g ;
- o Atteinte gastro-intestinale définie comme une hémorragie intestinale, une ischémie, une perforation et/ou des douleurs abdominales qui ne répondent pas aux analgésiques courants et qui durent >24heures ;
- o Hémorragie pulmonaire ;
- o Atteinte oculaire avec sclérite ;
- o Atteinte cardiaque ;
- o Atteinte du système nerveux périphérique et/ou central ;
- o Atteinte cutanée nécrosante étendue ;

## VASCULARITES

- o Patients pour qui dans les 21 premiers jours suivant l'initiation / l'augmentation des glucocorticoïdes ont une dose  $\leq 1\text{mg/kg/jour}$  (les impulsions de méthylprednisone avant le traitement par glucocorticoïdes oraux sont autorisés).
- o Ayant signé un formulaire de consentement éclairé avant toute procédure spécifique à l'étude,
- o Etant affilié à un régime d'Assurance Maladie Nationale.

### Critères de non inclusion :

- o Patients atteints de vascularites associés à l'ANCA ou à une autre vascularite définie par les critères ACR et/ou la Conférence de Consensus de Chapel Hill,
- o Patients atteints d'IgAV en rémission de la maladie,
- o Patients souffrant d'insuffisance cardiaque sévère définie comme étant de classe IV dans la New York Heart Association,
- o Patients atteints d'une pathologie cardiaque sévère et incontrôlée,
- o Patients atteints d'infections aiguës ou d'infections actives chroniques (y compris le VIH, le VHB ou le VHC),
- o Patients atteints d'un cancer actif ou d'une tumeur maligne récente (<5ans), à l'exception d'un carcinome basocellulaire et d'un cancer de la prostate de faible activité contrôlée par un traitement hormonal,
- ☒ Femmes enceintes et allaitantes. Les patientes susceptibles de procréer doivent disposer d'une méthode de contraception fiable tout au long de l'étude et au moins pendant 12 mois après la dernière administration du médicament à l'essai,
- o Patients atteints d'IgAV qui ont déjà reçu du Rituximab au cours des 12 derniers mois,
- o Patients traités par thérapie immunosuppressive au cours des 3 derniers mois,
- o Patients présentant une hypersensibilité aux anticorps monoclonaux humains ou chimériques,
- o Patients présentant une contre-indication à l'utilisation du Rituximab,
- o Patients traités avec tout médicament concomitant contre-indiqué pour utilisation avec le Rituximab selon le SmPC,
- o Patients contre-indiqués aux traitements de l'étude (glucocorticoïdes, enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), dexchlorphéniramine),
- o Patients dans un état gravement immunodéprimé,
- o Patients atteints d'autres maladies non contrôlées, y compris l'abus de drogues ou d'alcool, de troubles psychiatriques sévères, qui pourraient interférer avec sa conformité aux exigences du protocole,
- o Patients participant actuellement à une autre étude clinique ou dans les 3 mois précédents la randomisation,
- o Patients soupçonnés de ne pas suivre les traitements proposés,
- o Patients incapables de donner un consentement éclairé écrit avant de participer à l'étude
- o Patients étant privés de liberté ou sous tutelle.

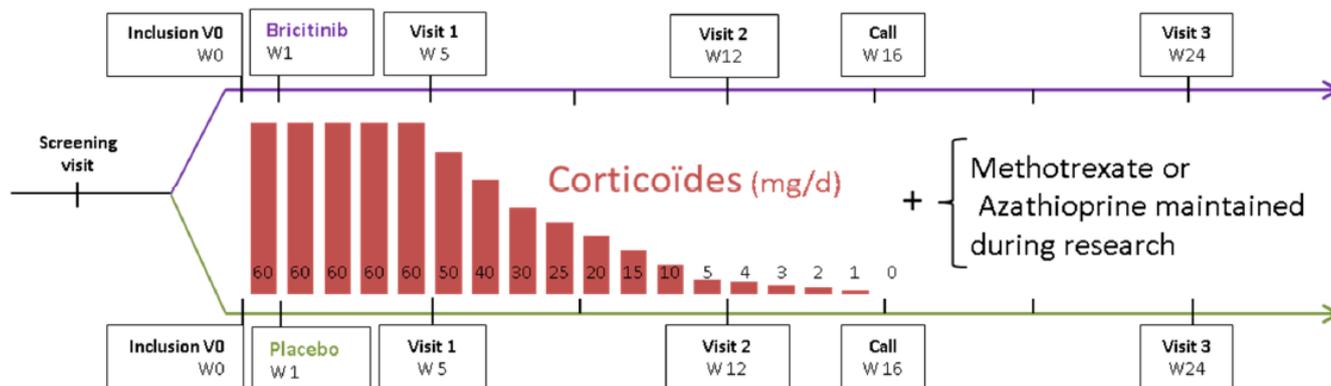
# BIRD – Baricitinib au cours de la dermatomyosite chez des patients réfractaires ou naïfs

AP-HP

Ouvert aux inclusions : 2 inclus sur 1 patient attendu

Rozenn LG (02.98.14.50.04 ou 06.83.97.20.87)

PI : Dr Dewi GUELLEC



## Critères d'inclusion

- Sujets adultes ( $\geq 18$  ans < 75 ans)
- DM définie (239th ENMC critères ACR/EULAR) qu'elle soit naïve ou non naïve
- Maladie active (critères ACR/EULAR) définie par :
  - Test Musculaire Manuel (MMT-8) < 145/150 OU CDASI cutané > 20
  - ET au moins deux autres mesures anormales parmi :
    - > 3/10 sur l'échelle visuelle analogique (EVA) de l'activité globale du patient
    - > 3/10 sur l'EVA de l'activité globale du médecin
    - > 3/10 sur l'EVA de l'activité extra-musculaire de la maladie
    - > 0.25 sur l'indice d'incapacité du questionnaire d'évaluation de la santé (HAQ)
    - Taux élevé d'enzymes musculaires (CPK).
- Pour les patients atteints de DM en rechute/non naïf :
  - En cas d'exposition aux corticostéroïdes, le patient doit recevoir une dose stable < 30 mg/j prednisone avec ou sans traitement immunosuppresseur supplémentaire pendant au moins 4 semaines avant la visite de référence.
  - Une dose stable de thérapie immunosuppressive pendant au moins 3 mois avant l'inclusion
- Affiliation à un régime de sécurité sociale

## Critères de non-inclusion

- Des complications qui mettent la vie du patient en danger :
  - Troubles graves de la déglutition définis comme : aliments avalés de travers et/ou temps de consommation d'un verre de 200 ml d'eau supérieur à 30 secondes
  - Maladie pulmonaire interstitielle liée à la DM avec l'une des complications suivantes (les complications doivent être liées à la DM) : dyspnée NYHA III, hypoxémie avec  $\text{PaO}_2 \leq 65$  mmHg, et/ou  $\text{DLCOc/Volume}$  alvéolaire  $\leq 70\%$  (test de la fonction pulmonaire)
  - Myocardite symptomatique
  - Perte de la capacité de marcher
- Thrombose veineuse profonde/embolie pulmonaire dans les antécédents médicaux en l'absence d'anticoagulant
- Femme enceinte ou allaitante, ou femmes qui envisagent de devenir enceintes ou de commencer à allaiter
- Absence de contraception efficace pendant l'étude et une semaine après pour les femmes en âge de procréer
- Insuffisance rénale définie par une clairance < 60 ml
- Insuffisance hépatique sévère (FV (Facteur de coagulation) < 30%)
- Inhibiteurs puissants du transporteur d'anions organiques 3 (OAT3)

## DERMATOMYOSITE

- Nouveau cancer ou tumeur maligne, à l'exception du carcinome basocellulaire et malpighien de la peau ou du carcinome in situ du col de l'utérus traité et considéré comme guéri par l'investigateur
- Infection sévère active, y compris tuberculose active et hépatite active
- Preuve de tuberculose latente (documentée par un test QuantiFERON-TB Gold plus positif)
- Valeur absolue de neutrophiles  $<1 \times 10^9$  cellules / L
- Hémoglobine (Hb)  $<8$  g / dL
- Insuffisance hépatique (temps de prothrombine  $<60\%$ )
- Traitement antérieur avec les éléments suivants :
  - Traitement au rituximab dans les 6 mois précédents l'inclusion
  - Perfusion d'IVIg ou de cyclophosphamide dans le mois précédent l'inclusion
  - Exposition au méthotrexate (0,3 mg/kg/s) et à l'azathioprine pendant au moins trois mois chacun et aux doses de 0,3 mg/kg/s et 2-3 mg/kg/j respectivement (mais l'exposition à l'un de ces 2 traitements seul, ne constitue pas un critère d'exclusion)
  - Pour les patients naïfs uniquement, traitement avec des corticostéroïdes de plus de deux semaines à la dose de 1 mg/kg/j avant l'inclusion.
- Hypersensibilité à la substance active (baricitinib) ou à l'un des excipients
- Contre-indication au méthotrexate et/ou à l'azathioprine incluant une hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients
- Conditions affectant les résultats (excepté une mauvaise compliance)
- Dommages graves dus à la maladie : par exemple, faiblesse musculaire principalement liée à des dommages musculaires tels que le remplacement de la graisse du muscle) définis comme des changements persistants dans l'anatomie, la physiologie, la pathologie ou la fonction qui résultent d'une maladie antérieurement active et de complications de la thérapie ou d'autres événements (par exemple, atrophie musculaire, remplacement de la graisse ; skars de la peau, poikilodermie). On considère que la maladie est grave lorsque l'état du patient ne s'améliore pas ou peu grâce au traitement.
- Troubles cardiovasculaires, cérébrovasculaires, respiratoires, hépatiques, rénaux, gastro-intestinaux, endocriniens, hématologiques ou neuropsychiatriques importants non contrôlés, ou des valeurs de laboratoire anormales qui se sont développées au cours d'une étude de qualification et qui, de l'avis de l'investigateur, présente un risque inacceptable pour la participation du patient
- Imagerie thoracique (CT scan ou radiographie) montrant des anomalies non liées au DM au cours des 12 dernières semaines jugées cliniquement significatives par l'investigateur.
- Diagnostic d'infection à la COVID-19 (PCR positive)
- Patient participant à d'autres recherches interventionnelles impliquant la personne humaine
- Patient sous tutelle ou curatelle, et incapable de donner un consentement éclairé.

# PSSIT – Essai clinique de phase II/III randomisé en double aveugle versus placebo évaluant l'efficacité d'un traitement Préventif par Clopidogrel sur le risque d'évolution vers une Sclérodémie Systémique chez des sujets présentant une association dysimmuniTé/phénomène de Raynaud.

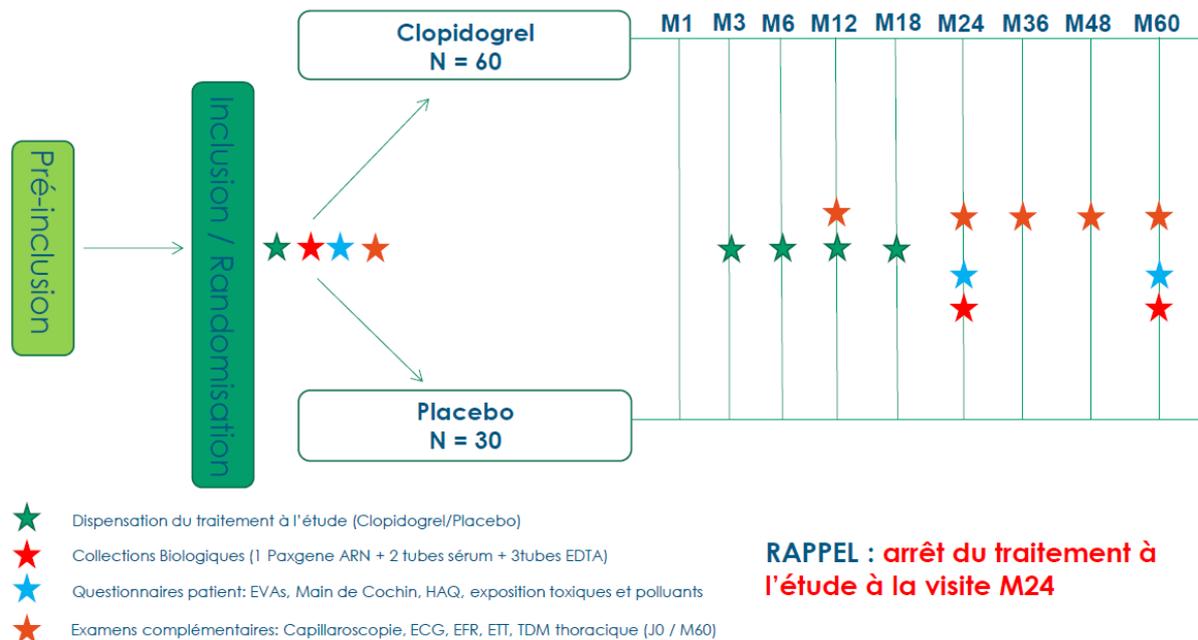
CHU Bordeaux

ouvert aux inclusions

Au 05/06/2023 : 1 patient inclus sur 10 attendus

Solen (02.98.14.50.15 ou 06.30.51.08.60)

PI : Pr Alain SARAUX



## CRITERES D'INCLUSION

- Patient âgé de plus de 18 ans et de moins de 85 ans ;
- Patient présentant un taux d'ACAN positifs ( $\geq 1/160$ ) de spécificité anti-Scl70, anti-centromères ou anti-ARNPolIII ;
- Patient présentant un phénomène de Raynaud rapporté par le sujet et confirmé par l'interrogatoire d'un médecin spécialiste ;
- Sujet affilié ou bénéficiaire d'un régime de Sécurité Sociale ;
- Consentement libre, éclairé et écrit signé par le participant et l'investigateur (au plus tard le jour de l'inclusion et avant tout examen nécessité par la recherche).

## CRITERES DE NON INCLUSION

- Patient présentant un diagnostic de ScS selon les critères ACR/EULAR 2013 ;
- Patient présentant une fibrose cutanée à la visite de sélection;
- Patient traité par antiagrégant plaquettaire en cours à la visite de sélection ;
- Patient présentant une contre-indication au clopidogrel :
  - o Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
  - o Insuffisance hépatique sévère
  - o Lésion hémorragique évolutive telle qu'un ulcère gastroduodéal ou une hémorragie intracrânienne
- Patient traité par un traitement immunosuppresseur à la visite de sélection ;
- Femme enceinte ou allaitante ;
- Femme en capacité de procréer, et refusant d'utiliser une méthode de contraception efficace (critères HAS) pendant toute la durée de l'étude ;
- Patient visé aux articles L 1121-5 à L 1121-8 (personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative, mineurs, personnes majeures faisant l'objet d'une mesure de protection légale ou hors d'état d'exprimer leur consentement).

# DAISY – Étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en deux groupes parallèles, contrôlée versus placebo, évaluant la sécurité d'emploi et l'efficacité de l'anifrolumab, chez des patients âgés de 18 à 70 ans atteints de sclérodémie systémique.

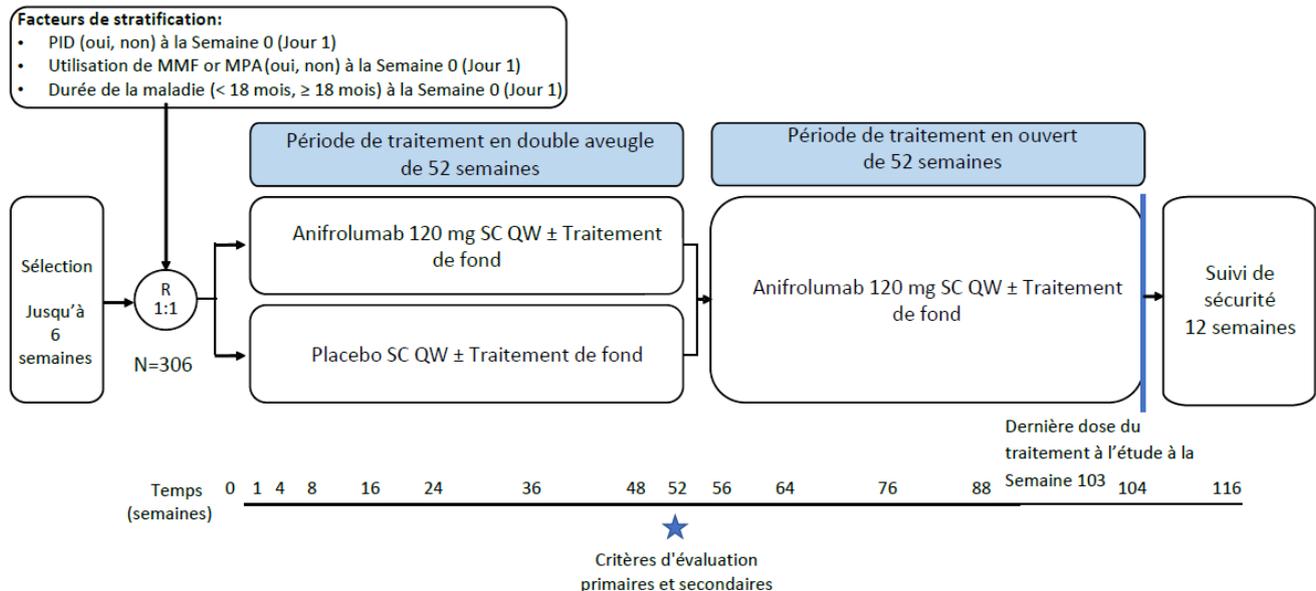
Astrazeneca

Ouvert aux inclusions

Maëlle SIMON (02.98.34.76.14 ou 06.83.97.20.87)

0 patient inclus sur 1 attendu au 30/07/2024

PI : Dr Bénédicte ROUVIERE



## Critères d'inclusion

Les patients pourront être inclus dans l'étude uniquement si tous les critères suivants sont présents :

### Caractéristiques démographiques

- 1 Patients adultes âgés de 18 à 70 ans inclus, au moment de la signature du formulaire de consentement.
- 2 Poids ≤ 145.0 kg.

### Caractéristiques de la maladie

- 3 Patients avec une ScS confirmée selon les critères de classification du Collègue américain de rhumatologie/Ligue européenne contre le rhumatisme (ACR/EULAR) (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism) de 2013.
- 4 Formes cutanées limitées ou diffuses, selon la classification de Leroy et Medsger (Leroy et Medsger 2001).
- 5 ScS diagnostiquée depuis moins de 6 ans à partir de la première manifestation hors phénomène de Raynaud
- 6 Soit un score HAQ ≥ 0,25 point, soit un score PtGA ≥ 3 points.
- 7 mRSS > 10 à la sélection avec au moins un des critères suivants :
  - Durée de la maladie < 18 mois
  - Diagnostic d'une atteinte pulmonaire (PID) par TDM thoracique confirmée par une lecture centralisée (pas de minimum) soit par TDM historique, soit par TDM réalisée pendant la sélection
- 8 Si durée de la maladie ≥ 18 mois et PID non confirmée, mRSS ≥ 15 ET maladie active à la sélection avec au moins un des critères suivants :
  - CRP ≥ 6 mg/l (0,6 mg/dl) non liée à d'autres affections (p. ex., infection) ou ESR ≥ 28 mm/h ou numération plaquettaire ≥ 330 × 10<sup>9</sup>/l (330 000/μl)
  - Nouvelle atteinte cutanée ou progression cutanée avec mRSS ≥ 3 unités par rapport à l'évaluation la plus récente réalisée au cours des 6 mois précédant la signature du formulaire de consentement
  - Présence d'au moins un frottement de tendon documenté dans le dossier médical au cours des 3 mois précédant la sélection et lors de la sélection
- 9 Les participants peuvent utiliser l'un des traitements immunosuppresseurs standard suivants à une dose stable avant la randomisation (la dose devra rester stable tout au long de l'étude) a,b

## SCLERODERMIE

- Hydroxychloroquine ( $\leq 400$  mg/jour), méthotrexate ( $\leq 25$  mg/semaine), azathioprine ( $\leq 200$  mg/jour) à une dose stable pendant  $\geq 3$  mois avant la randomisation
- MMF ( $\leq 3$  g/jour) ou MPA ( $\leq 2,16$  g/jour) administré pendant  $\geq 6$  mois et à une dose stable pendant  $\geq 3$  mois avant la randomisation
- Corticostéroïdes oraux ( $\leq 10$  mg/jour de prednisone ou équivalent) à dose stable pendant  $\geq 2$  semaines avant la randomisation

– Tacrolimus ( $\leq 0,2$  mg/kg/jour) administré pendant  $\geq 3$  mois avant la randomisation ; lorsque les directives de pratique locale l'exigent ou en cas de problèmes de sécurité, la surveillance de la concentration sérique de tacrolimus peut être effectuée à la discrétion de l'investigateur, dans le but de maintenir une concentration de tacrolimus stable cible de 5 à 10 ng/ml

(a Le MMF ou le MPA, l'azathioprine, le méthotrexate et le tacrolimus peuvent être utilisés en association avec l'hydroxychloroquine et/ou des corticostéroïdes oraux à faible dose ( $\leq 10$  mg/jour)

b Les associations du MMF ou du MPA, de l'azathioprine, du méthotrexate ou du tacrolimus entre eux ou avec d'autres immunosuppresseurs classiques ne sont pas autorisées.)

10 Pas d'atteinte cutanée ou peau légèrement épaissie (score mRSS  $< 1$ ) à l'un des sites d'injection possibles suivant :

- Cuisse antérieure
- Haut du bras
- Abdomen

### Sexualité et méthodes de contraception/ barrière exigées

11 L'utilisation d'une contraception par les hommes ou les femmes doit être compatible avec les réglementations locales en vigueur concernant les moyens de contraception pour les sujets participant aux études cliniques

(a) Femmes participantes à l'étude :

- Résultat négatif au dosage sanguin de  $\beta$ -hCG à la sélection (femmes en âge de procréer uniquement).
- Les femmes en âge de procréer devront avoir un test urinaire de grossesse négatif à la randomisation (Jour 1) avant l'administration du traitement.
- Pour éviter une grossesse, les femmes en âge de procréer devront utiliser 2 moyens de contraception dont un seul doit être une méthode mécanique (« barrière »), depuis la sélection jusqu'à 16 semaines après la dernière dose de traitement à l'étude, , sauf si la patiente a été stérilisée chirurgicalement (par exemple, ovariectomie bilatérale, occlusion des trompes ou hystérectomie complète), a un partenaire stérile, est ménopausée depuis au moins un an ou pratique l'abstinence prolongée, compatible avec le mode de vie habituel de la patiente. La ménopause est définie comme une absence de règles depuis au moins un an et un taux de FSH ayant une valeur élevée, supérieure à la valeur de référence du laboratoire centralisé, à la sélection.
- Les méthodes efficaces de contraception comprennent celles énumérées dans le tableau 7.

Méthodes de contraception efficaces (Tableau 7 du protocole)

1 méthode barrière PLUS 1 dispositif intra-utérin ou méthode hormonale exigés

Méthodes barrière (n'en choisir qu'une)

Préservatif masculin (avec spermicide)

Cape cervicale (avec crème ou gel spermicide)

Diaphragme (avec crème ou gel spermicide)

Dispositif intra-utérin/méthodes hormonales (n'en choisir qu'un(e))

Dispositif intra-utérin

- Système intra-utérin de Lévonorgestrel
- Système utérin (par exemple Mirena, Liletta)
- Dispositif intra-utérin (cuivre)

Méthodes hormonales

- Implants contraceptifs : implants de lévonorgestrel et d'étonogestrel (par exemple Norplant, Implanon/Nexplanon)
- Piqûre ou injection d'hormone : injections de médroxyprogestérone (par exemple Depo-Provera)
- Contraceptifs oraux combinés (oestrogènes et progestérone) normodosés ou microdosés (sauf triphasique)
- Timbre cutané : système transdermique à libération de norelgestromine/étinylestradiol (par exemple, Evra Patch)
- Contraceptif hormonal oral (« pilule ») uniquement progestatif : désogestrel (seul Cerazette est acceptable)
- Dispositif intravaginal : Éthinylestradiol et étonogestrel (par exemple, Nuvaring)

a Une occlusion des trompes PLUS une méthode barrière constitue une méthode de contraception efficace acceptable.

b Dans les pays où le produit est commercialisé.

c Les méthodes hormonales sont sujettes aux interactions médicamenteuses pouvant se produire avec des médicaments concomitants.

– Les méthodes inefficaces ne devant pas être utilisées sont les suivantes :

o Abstinence périodique (méthodes du calendrier, sympto-thermique, de post-ovulation)

## **SCLERODERMIE**

- o Coïtus interruptus (méthode du retrait)
- o Spermicides
- o Aménorrhée liée à l'allaitement
- o Dispositifs intra-utérins sans cuivre (sauf Mirena, Liletta)
- o Contraceptifs oraux combinés triphasiques
- o Contraceptifs oraux uniquement progestatifs (sauf Cerazette)
- o Éponge, diaphragme, préservatifs masculins ou féminins sans méthodes secondaires
- o Occlusion des trompes sans méthode secondaire

### **(b) Hommes participant à l'étude:**

- Tous les hommes (stérilisés ou non stérilisés) qui sont sexuellement actifs devront utiliser un préservatif (avec spermicide, dans les pays où ils sont commercialisés pour la contraception) à partir du Jour 1 jusqu'à au moins 16 semaines après la dernière dose du traitement à l'étude. Il est fortement recommandé que la partenaire d'un patient participant à l'étude utilise également au moins un moyen de contraception efficace parmi ceux proposés dans le Tableau 7 du protocole (autre qu'une méthode barrière) pendant toute cette période.
- Les patients ne devront pas faire de dons de sperme pendant l'étude et pendant les 16 semaines suivant la dernière dose du traitement à l'étude.

### **Consentement éclairé**

12 Capacité à signer le formulaire de consentement tel que décrit dans l'annexe A du protocole, et de respecter les exigences et les restrictions de l'étude décrites dans le formulaire d'information et de consentement et dans ce protocole.

13 Obtention d'un consentement éclairé écrit, daté et signé pour la recherche génétique optionnelle avant toute collecte d'échantillons pour l'analyse de l'information génétique.

### **Critères de non-inclusion**

Les patients ne pourront pas être inclus dans l'étude si n'importe lequel des critères suivants est présent :

Critères de non-inclusion liées à la ScS

1 Hypertension pulmonaire significative définie par l'un des critères suivants :

- (a) Preuves cliniques ou échocardiographies antérieures d'insuffisance cardiaque droite
- (b) Antécédents de cathétérisme cardiaque droit montrant un index cardiaque  $\leq 2$  L/min/m<sup>2</sup>
- (c) HTAP nécessitant un traitement parentéral par époprosténol/tréprostinil ou une association de traitements par voie orale et par inhalation
- (d) HTAP de classe III ou supérieure, telle que définie par l'Organisation mondiale de la Santé (Galiè et al 2009).

2 Séropositivité aux anticorps anti-centromères au laboratoire centralisé.

3 Antécédents de crise rénale sclérodermique au cours des 12 derniers mois précédant la signature du formulaire de consentement (DFGe < 45 mL/min)

### **Antécédents médicaux et maladies concomitantes**

#### **Immunologie et autres maladies à médiation immunitaire**

4 Syndromes de chevauchement, lupus érythémateux systémique avec positivité aux anticorps anti-ADNdb ou polyarthrite rhumatoïde positive aux anticorps anti-protéines citrullinées (Anti-CCP positive), ou « ScS mimics » (par ex. scléromyxoedème, fasciite à éosinophiles).

5 Antécédents ou présence de toute autre maladie inflammatoire, par ex. maladie inflammatoire de l'intestin, maladie de la peau, qui, de l'avis de l'investigateur, pourrait interférer avec les évaluations de l'efficacité et de la sécurité d'emploi ou nécessiter un traitement immunomodulateur.

6 Antécédents de toute maladie autre que la ScS ayant nécessité un traitement par corticoïdes oraux ou parentéraux pendant plus de 2 semaines au total au cours des 24 semaines précédant la signature du formulaire de consentement.

#### **Troubles cardio-pulmonaires**

7 Maladie pulmonaire avec l'un des éléments suivants au moment de la sélection :

- CVF  $\leq 50$  % de la valeur prédite ; ou
- DLCO hémoglobine corrigée  $\leq 45$  % de la valeur prédite (l'historique de la DLCO jusqu'à 3 mois avant la signature du formulaire de consentement peut être utilisée) ; ou
- Obstruction des voies respiratoires (VEMS avant bronchodilatateur/CVF < 0,7)

8 Preuve d'une autre maladie pulmonaire grave telle que déterminée par l'investigateur (par exemple asthme nécessitant un traitement biologique, BPCO nécessitant de l'oxygène à domicile au long cours).

## **SCLERODERMIE**

9 Maladie cardiovasculaire avec arythmie significative, insuffisance cardiaque congestive (classe NYHA II-IV), angine de poitrine instable, hypertension artérielle non contrôlée, coeur pulmonaire, épanchement péricardique symptomatique ou anomalie cardiaque telle qu'une insuffisance ventriculaire gauche avec fraction d'éjection < 50 % lors de la sélection.

10 Antécédents d'événement thrombotique (y compris infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral et accident ischémique transitoire) dans les 12 mois précédant la signature du formulaire de consentement.

11 Tomodensitométrie thoracique obtenue pendant la sélection qui montre l'un des éléments suivants :

(a) Preuve d'une infection active actuelle (ex pneumonie, TB) ou d'une TB antérieure ; ou

(b) Preuve de malignité ; ou

(c) Anomalies cliniquement significatives non liées à la ScS.

Remarque : si une TDM ne peut pas être réalisée pendant la sélection, une radiographie pulmonaire ou une tomodensitométrie réalisée dans les 12 semaines précédant la signature du formulaire de consentement, ou une radiographie pulmonaire réalisée pendant la

sélection peut être acceptable (uniquement pour des raisons de sécurité). Se référer à la section 8.2.7 du protocole.

### **Autres troubles**

12 Antécédents ou preuve d'idées suicidaires (gravité à 4 [active : méthode et intention, mais pas de scénario] ou 5 [active : méthode, intention et scénario]) au cours des 6 derniers mois ; ou tout comportement suicidaire au cours des 12 derniers mois ou comportement suicidaire récurrent au cours de la vie du patient sur la base d'une évaluation avec le C-SSRS lors de la sélection ou à la valeur initiale.

13 Preuve de maladies concomitantes modérées du système nerveux, rénal, endocrinien, hépatique (par ex. maladie hépatique chronique sous-jacente [insuffisance hépatique avec un score de Child Pugh A, B, C]) ou gastro-intestinale (par ex. signes cliniques de malabsorption ou besoin d'une nutrition parentérale) non liées à la ScS, tel que déterminé par l'investigateur.

14 Autre pathologie ou situation qui pourrait interférer avec les procédures de l'étude ou, de l'avis de l'investigateur, qui pourrait interférer avec la participation à l'étude ou mettre la sécurité du patient en danger.

### **Chirurgie et transplantation**

15 Chirurgie majeure dans les 8 semaines précédant la signature du formulaire consentement et/ou pendant l'enrôlement dans l'étude.

16 Greffe de cellules souches hématopoïétiques ou transplantation d'organe solide/tissu

17 Transfusion sanguine dans les 4 semaines précédant la signature du formulaire de consentement.

### **Facteurs de risque d'infection**

18 Antécédents d'infection récidivante nécessitant une hospitalisation et/ou une antibiothérapie intraveineuse (IV) (par exemple, survenue de 3 infections ou plus du même type au cours des 52 semaines précédentes)

19 Tout vaccin vivant ou atténué dans les 8 semaines précédant la signature du formulaire de consentement (l'administration de vaccins tués ou sous-unitaires est acceptable, AstraZeneca recommande aux investigateurs de s'assurer que tous les participants sont à jour des vaccins requis, y compris la COVID-19, la pneumonie, le zona et la grippe [inactivé/recombinant] avant l'entrée dans l'étude).

20 Antécédents connus d'immunodéficience primitive, splénectomie ou toute condition sous-jacente prédisposant le patient à une infection, ou résultat positif pour l'infection par le VIH, confirmé par le laboratoire centralisé à la sélection.

(a) Un test de dépistage du VIH doit être effectué pendant la sélection, et le résultat doit être disponible avant la randomisation. Un patient est inéligible pour participer à l'étude si la recherche d'anticorps anti-VIH ou d'une infection par le VIH (c'est-à-dire, résultat positif à l'analyse des acides nucléiques) effectuée par le laboratoire centralisé révèle un résultat positif.

21 Infection active à l'hépatite B ou C, tel que confirmé par le laboratoire centralisé, pour :

(a) Ag HBs ou

(b) Ac anti-HBc et ADN du VHB détectés à une valeur supérieure à la limite inférieure de quantification (LIQ) par l'analyse « réflexe » ou

(c) ARN du VHC tel que confirmé par le laboratoire centralisé.

Remarque : Chez les patients avec un anticorps anti-HBc ou anti-VHC positifs à la sélection un dosage d'ADN du VHB et du VHC seront réalisés à la semaine 16, à la semaine 52/EDV-DB, à la semaine 76 et à la semaine 104/EDV-OL. Pour rester éligible à l'étude, les taux d'ADN du VHB ou d'ARN du VHC du patient doivent rester inférieurs à la LIQ établie par le laboratoire central. (Voir l'Annexe L1 pour le Japon).

22 Tout cas grave, tel que défini par les directives de l'étude, d'infection par le zona à tout moment avant la Semaine 0 (jour 1), y compris, mais sans s'y limiter :

## SCLERODERMIE

(a) Un zona systémique tel que l'encéphalite herpétique ou l'herpès ophtalmique impliquant la rétine à tout moment avant la signature du formulaire de consentement ;

(b) Un zona cutané récidivante, définie par au moins 2 épisodes dans les 2 ans précédant la signature du formulaire de consentement ;

(c) Toute infection par le zona non complètement résolue dans les 12 semaines précédant la signature du formulaire de consentement.

23 Toute infection active par cytomégalo virus ou par virus d'Epstein-Barr non complètement résolue dans les 12 semaines précédant la signature du formulaire de consentement.

24 Infection opportuniste (se reporter à la Section 8.4.8.3 du protocole) ayant nécessité une hospitalisation ou un traitement antimicrobien IV dans les 3 ans précédant la signature du formulaire de consentement.

25 Présence d'un des critères suivants :

(a) Infection chronique cliniquement significative (ostéomyélite, bronchiectasie, etc.) dans les 8 semaines avant la signature du formulaire de consentement (les infections chroniques des ongles sont autorisées)

(b) Toute infection ayant nécessité une hospitalisation ou un traitement anti-infectieux par voie IV non terminée au moins 4 semaines avant la signature du formulaire de consentement

26 Toute infection nécessitant un traitement anti-infectieux par voie orale (y compris des antiviraux) dans les 2 semaines précédant la signature du formulaire de consentement.

### Exigences liées à la COVID-19

27 Tout résultat positif à la PCR ou au test antigénique (laboratoires centralisés ou locaux, selon le cas) conformément aux procédures locales de dépistage à la sélection, en plus de toute exposition connue ou suspectée à la COVID-19 dans les 2 semaines précédant la sélection sur la base de l'évaluation de la COVID-19.

- En cas d'exposition confirmée ou suspectée, le patient doit être négatif lors d'un nouveau test obtenu après 2 semaines et doit rester asymptomatique pour être inclus dans l'étude.

Remarque : les patients positifs à la sélection peuvent être soumis à un nouveau dépistage après 6 semaines d'infections légères/asymptomatiques ou à la discrétion de l'investigateur, à condition qu'il n'y ait aucun développement de maladie COVID-19 grave ou de séquelles. Les patients peuvent être soumis à une deuxième sélection si la raison principale de l'échec du dépistage était un résultat positif au test de la COVID-19.

28 Tout antécédent d'infection COVID-19 sévère (par exemple., hospitalisation prolongée [l'hospitalisation à des fins d'observation n'est pas exclusive]) ou toute infection COVID-19 antérieure avec une COVID-19 longue documentée et/ou des séquelles non résolues cliniquement significatives.

29 Toute infection COVID-19 légère/asymptomatique (confirmée en laboratoire ou suspectée sur la base des symptômes cliniques) au cours des 6 semaines précédant la première dose.

### Exigences liées à la tuberculose

30 Qui répond à l'un des critères suivants relatifs à la tuberculose à la visite de sélection :

(a) Signes ou symptômes de TB active ;

(b) antécédents médicaux ou examens physiques antérieurs évocateurs de TB active ;

(c) Contact récent avec une personne atteinte de TB active sans évaluation bien documentée et sans traitement possible de la TB latente par un spécialiste de la TB.

31 Test de détection TB par test QFT-GIT lors de la sélection avec :

(a) Résultat positif pour lequel une TB active a été écartée, et un traitement approprié pour la TB latente a été initié avant l'administration du traitement à l'étude ;

(b) Résultat indéterminé qui a été confirmé indéterminé lors d'un nouveau test immédiat à l'aide du même test.

Remarque : pour plus de détails sur les résultats des tests de dépistage de la tuberculose, se reporter à la section 8.3.6.3 du protocole.

### Facteurs de risque de malignité

32 Toute tumeur maligne connue ou antécédents de tumeur maligne au cours des 5 dernières années, à l'exception de :

(a) Carcinome épidermoïde ou basocellulaire de la peau traité avec documentation de la réussite du traitement curatif  $\geq 3$  mois avant la signature du formulaire de consentement ;

(b) Cancer du col utérin in situ, traité, avec un succès apparent du traitement curatif  $\geq 1$  an avant la signature du formulaire de consentement.

33 Les femmes qui ont été ou qui sont sexuellement actives avec un col de l'utérus intact devront avoir un compte-rendu d'un dépistage du cancer du col de l'utérus (frottis vaginal ou test HPV selon les pratiques locales) avec un résultat de test normal dans les 2 ans précédant la randomisation. Tout résultat anormal de dépistage du cancer du col de l'utérus documenté dans les 2 ans précédant la randomisation devra être répété pour confirmer l'éligibilité de la patiente.

## SCLERODERMIE

Remarque : les femmes âgées de < 25 ans, qui n'ont jamais été sexuellement actives ou qui ont un dossier de vaccination anti-VPH bien documentés peuvent ne pas nécessiter de dépistage du cancer du col de l'utérus.

34 Le non-respect de toutes les procédures exigées à la sélection, en raison de circonstances liées à la pandémie ou à une urgence sanitaire

### Traitements antérieurs/concomitants

35 Traitement antérieur par anifrolumab.

36 Toute association immunosuppressive autre que l'ajout d'hydroxychloroquine et/ou de corticostéroïdes oraux  $\leq 10$  mg/jour n'est pas autorisée.

37 Le traitement par des traitements expérimentaux, la thérapie cellulaire, les thérapies de déplétion cellulaire, les agents immunomodulateurs (par exemple, les antagonistes du facteur de nécrose tumorale), les inhibiteurs de la tyrosine kinase ou les agents alkylants sont interdits pendant l'étude. L'annexe K répertorie les médicaments interdits qui doivent être interrompus avec un sevrage approprié avant la signature du formulaire de consentement et pendant l'étude.

38 Traitement par un agent biologique commercialisé dans les 5 demi-vies (se reporter à l'Annexe O du protocole pour une liste complète) avant la signature du formulaire de consentement

39 Traitement par l'un des traitements de déplétion des lymphocytes B (par exemple, rituximab)  $\leq 26$  semaines avant la signature du formulaire de consentement ou, si le traitement a été administré  $> 26$  semaines avant la signature du formulaire de consentement, un nombre absolu de lymphocytes B inférieur à la limite inférieure de la normale ou à la valeur initiale avant l'administration du traitement de déplétion des lymphocytes B (selon la valeur la plus faible des deux). Se reporter à l'annexe K du protocole pour une liste complète des médicaments interdits.

40 Aucun nouveau cannabinoïde médicamenteux ne doit être débuté pendant la durée de l'étude. Les patients sous traitement stable 8 semaines avant la signature du formulaire de consentement pourront continuer leur traitement à la même dose stable pendant l'étude. Aucune augmentation de dose ou de fréquence ne sera autorisée. Une diminution ou l'arrêt sera autorisé pour des raisons de sécurité.

### Etude clinique antérieure/concomitante

41 Prise de tout traitement à l'étude (petite molécule ou agent biologique) dans les 4 semaines ou les 5 demi-vies précédant la signature du formulaire de consentement, selon la plus longue des deux.

42 Participation simultanée à une autre étude clinique avec un traitement à l'étude.

43 Les personnes impliquées dans la conduite de l'étude, leurs employés ou les membres de la famille immédiate de ces personnes.

### Évaluations diagnostiques

44 Lors de la sélection (dans les 4 semaines précédant la signature du formulaire de consentement), présence d'une des anomalies suivantes (remarque : en présence d'une anomalie lors d'une première analyse biologique lors de la sélection, un contrôle peut être effectué) :

(a) ASAT  $> 2,0 \times$  LSN

(b) ALAT  $> 2,0 \times$  LSN

(c) Bilirubine total  $> \text{LSN}$  (sauf si due à un syndrome de Gilbert)

(d) DFGe  $< 45$  ml/min

(e) Rapport protéines urinaires/créatinine  $> 2,0$  mg/mg (ou  $> 226,30$  mg/mmol)

(f) Numération des neutrophiles  $< 1\ 000/\mu\text{L}$  (ou  $< 1,0 \times 10^9/\text{L}$ )

(g) Numération plaquettaire  $25\ 000/\mu\text{L}$  (ou  $< 25 \times 10^9/\text{L}$ )

(h) Hémoglobine  $< 8$  g/dl (ou  $< 80$  g/l) ou  $< 7$  g/dl (ou  $< 70$  g/l) si elle est liée à la ScS du patient, comme dans l'anémie hémolytique active

(i) Hémoglobine glycosylée (HbA1c)  $> 8\ \%$  (ou  $> 0,08$ ) lors de la sélection (participants diabétiques uniquement)

### Autres critères de non-inclusion

45 Toute condition qui, selon l'opinion de l'investigateur, est susceptible d'interférer avec l'évaluation du traitement à l'étude ou l'interprétation des résultats de l'étude ou de la sécurité du patient.

46 Des antécédents connus d'allergie ou de réaction à l'un des composants de la formulation du traitement à l'étude ou des antécédents d'anaphylaxie à tout traitement par gammaglobuline humaine.

47 Tout antécédent de réaction anaphylactique à des protéines humaines ou à des anticorps monoclonaux.

48 Femmes allaitantes ou enceintes ou femmes qui ont l'intention de débuter une grossesse ou de commencer à allaiter à tout moment à partir de la sélection jusqu'à 16 semaines après la dernière dose du traitement à l'étude.

## **SCLERODERMIE**

49 Avortement spontané ou provoqué, naissance d'un enfant mort-né ou vivant, ou grossesse  $\leq 4$  semaines avant la signature du formulaire de consentement

50 Alcoolisme ou toxicomanie en cours ou antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie dans l'année précédant la signature du formulaire de consentement.

51 Jugement de l'investigateur qu'il est peu probable que le patient se conforme aux procédures, restrictions et exigences de l'étude (par exemple., auto-injection ou administration d'un médicament à domicile par un aidant).