PROTOCOLES RHUMATOLOGIE

DECEMBRE 2017

Liste des protocoles de rhumatologie en cours d'inclusion

Table des matières

Polyarthrite Rhumatoïde **4**

BCD – *Comparaison clinique/écho (3 bras)* 4

LYRITUX – *Instauration Rituximab* 5

BIO3 – *Triple association (MTX + salazopyrine + hydrochloroquine) versus MTX + biomédicament* 7

FLAR'AMIS – *Evaluation du patient via questionnaires entre 2 consultations* 8

REVECHO – *Intérêt de l'échographie dans le maintien de ma PR en rémission* 10

STAR – *Comparaison de 2 stratégies de sevrage de corticoïdes* 11

Pseudo Polyarthrite Rhizomélique **12**

SEMAPHORE – *Perfusion tocilizumab versus placebo* 12

HORTON **14**

GiACTA extension – *Evaluation à long terme de la tolérance au tocilizumab* 14

Arthrite Juvénile Idiopathique **18**

AJIBIOREM – *Décroissance thérapeutique dans l'AJI oligoarticulaire ou polyarticulaire sans FR en maladie inactive sous biothérapie* 18

GOUGEROT – SJÖGREN **20**

NOVARTIS - CVAY736A2201 – *s/cut VAY736 (3 dosages) versus placebo* 20

Spondylarthrite Ankylosante **23**

STOP – *Intérêt du maintien d'AINS chez patients traités par anti-TNF* 23

A venir …

LUPUS 26

BLISS Believe - *Evaluation de l'efficacité du Belimumab et d'un cycle de Rituximab administrés en combinaison* ... 26

Pseudo Polyarthrite Rhizomélique **28**

ALORS – *s/cut abatacept versus placebo* 28

La gestion des études est répartie entre 2 groupes de TEC du CIC.
Chaque étude a une TEC référente et ses 2 collègues en back-up.

- Groupe 1 : **M-Laure – Christelle – Rozenn**
- Groupe 2 : **Patricia – Estelle – Marlène**

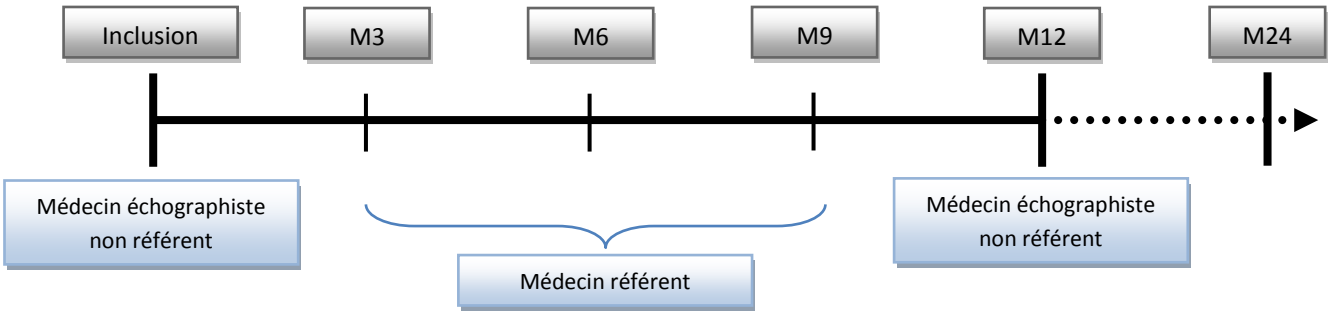
BCD

Promoteur : CHU Brest

Inclusions au 12-déc :
170/200 attendues
Fin des inclusions en octobre 2020

Etude pragmatique comparant les méthodes d'évaluation clinique (C) et/ou échographique (B ou D) de la polyarthrite rhumatoïde pour guider l'adaptation thérapeutique

REFERENTE : MARIE-LAURE (47931 OU 06.30.51.08.60)



Critères d'inclusion :

- Hommes et femmes âgés de 18 à 80 ans.
- Patients remplissant les critères de polyarthrite rhumatoïde selon les critères ACR/EULAR 2010.
- Tous les traitements recommandés pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (les anti-inflammatoires, les corticoïdes, l'hydroxychloroquine, la salazopyrine, le méthotrexate, ARAVA ou les traitements biologiques : Enbrel, humira, remicade, cimzia, tocilizumab, rituximab, abatacept, simponi) devront être à une **posologie stable depuis au moins 12 semaines** précédant l'inclusion.
- Les patients devront être capables d'adhérer au protocole d'étude et de l'avoir compris.
- Les patients devront être capables de donner un consentement éclairé signé, ce dernier étant obtenu avant l'inclusion.

Critères de non inclusion :

- Patient non coopératif et ayant refusé de signer le consentement éclairé.
- Patient incapable de comprendre le protocole, sous tutelle ou curatelle.
- Signes et symptômes de pathologie sévère progressive ou non contrôlée au niveau rénal, hépatique, hématologique, endocrinien, pulmonaire, cardiaque, neurologique ou cérébral.
- Intervention chirurgicale prévue lors de la durée de l'étude sur les articulations évaluées.
- Patients non affiliés à la Sécurité Sociale.
- Femmes enceintes ou allaitantes

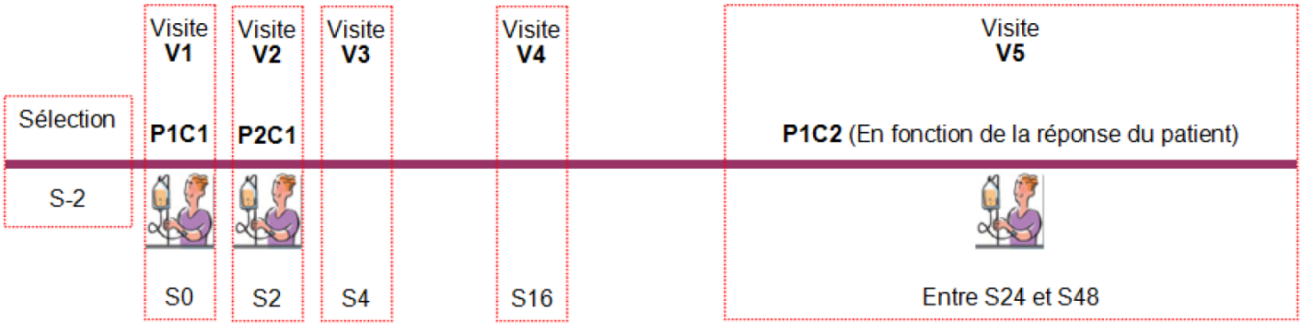
LYRITUX

Promoteur : CHU Tours

Inclusions au 12-déc :
3/12 attendues
Fin des inclusions en avril 2019

Relation entre la déplétion des lymphocytes T et la réponse clinique au Rituximab dans la polyarthrite rhumatoïde

REFERENTE : MARIE-LAURE (47931 OU 06.30.51.08.60)



Critères d'inclusion :

- Homme ou femme dont l'âge est supérieur ou égal à 18 ans
- PR défini selon les critères de l'ACR
- Nécessité d'un traitement par rituximab associé, en l'absence de contre-indication ou d'intolérance, au MTX en accord avec l'AMM du rituximab*.
- Traitement de fond stable au moins 4 semaines avant l'inclusion et pendant les 16 premières semaines de l'étude**
- Patient acceptant de participer à l'étude et ayant donné son consentement éclairé
- Patient affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale

** Le rituximab n'a pas l'AMM en première ligne de traitement biologique. Cependant, selon les recommandations de la SFR (48), il peut être envisagé dans certaines circonstances rares rendant difficiles l'utilisation d'un autre biomédicament : antécédent de cancer de moins de 5 ans, antécédent de lymphome, tuberculose latente avec impossibilité de chimioprophylaxie, risque élevé de tuberculose, antécédent de sclérose en plaque.*
*** Le rituximab n'a pas l'AMM en monothérapie. Cependant, une telle prescription peut être envisagée lorsque le patient présente des contre-indications ou des intolérances graves à plusieurs traitements de fond et que le rituximab reste malgré tout, la meilleure alternative.*

Critères de non inclusion :

- Contre-indications au Rituximab :
  - Femme enceinte, allaitante ou en âge de procréer sans contraception efficace (oestroprogestative ou dispositif intra-utérin) tout au long du traitement par rituximab et pendant 12 mois après son arrêt
  - Hypersensibilité au rituximab, à l'un des excipients pour Mabthera® ou aux protéines, murines
  - Insuffisance cardiaque sévère (NYHA classe IV) ou maladie cardiaque sévère non contrôlée
  - Déficit immunitaire sévère connu
  - Infections sévères, chroniques et/ou récidivantes (bactériennes, virales)
  - Infection VIH
  - Porteur du virus de l'hépatite B
  - Neutropénie inférieure à 1500 cellules/µL
  - Dosage pondéral IgG inférieur à 6 g/L

- Contre-indication à la méthylprednisolone
    - Contre-indications à la méthylprednisolone telles que décrites dans le RCP de la spécialité utilisée.
- Contre-indication au MTX en cas d'association au rituximab
    - Hypersensibilité au MTX ou à l'un des excipients pour Metoject®, Imeth® ou Novatrex®
    - Hommes ou femme ayant un désir de conception pendant le traitement par MTX et jusqu'à six mois après son arrêt
    - Patient ayant développé une intolérance grave au MTX telle qu'une pneumopathie interstitielle, une réaction hématologique, hépatique ou cutanée sévère

A noter qu'en cas de contre-indication ou d'intolérance grave au MTX, un autre traitement de fond pourra être utilisé.

- Autres
    - Absence d'échec ou de contre-indications à au moins un anti-TNF-a
    - Exposition antérieure au rituximab
    - Patient naïf de MTX
    - Intervention chirurgicale programmée pendant la durée de l'étude
    - Toute maladie ostéo-articulaire qui pourrait interférer avec l'interprétation de l'influence du rituximab sur la PR : arthrose, spondylarthrite ankylosante, rhumatisme microcristallin, autre connectivite
    - Toute maladie hématologique modifiant le PhLy et qui pourrait interférer avec l'interprétation de l'influence du rituximab sur la PR : lymphomes

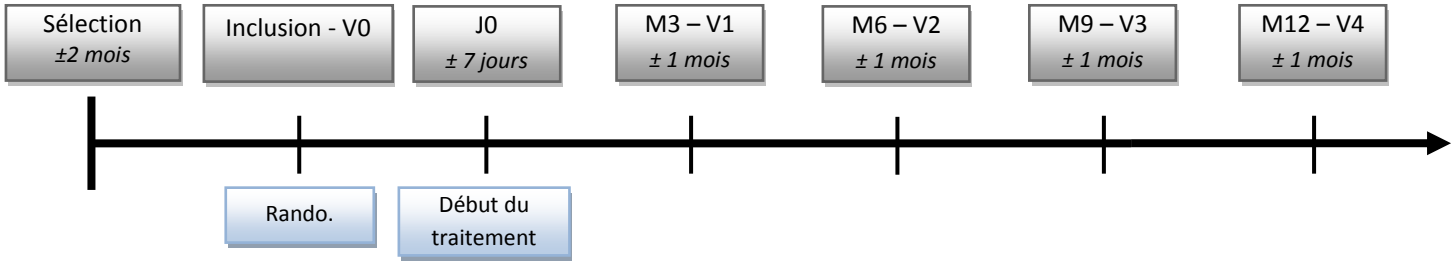
BIO3

Promoteur : CHU Strasbourg

Inclusions au 12-déc :
1/10 attendues
Fin des inclusions en sept 2019

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

REFERENTE : ROZENN (47931 OU 07.71.35.73.35)



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
- 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 au minimum 6 mois après l'étude. Pour les femmes randomisées dans le groupe « MTX + BIO MEDICAMENT », le maintien de la contraception efficace peut s'étendre au-delà des 6 mois, la durée dépendra du biomédicament utilisé (se référer au RCP (résumé des caractéristiques du produit) du biomédicament).

Critères de non-inclusion :

- Antécédent de traitement par un biomédicament ou contre-indication aux biomédicaments
- 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.

*Remarque : un antécédent de traitement ou un traitement en cours à dose stable depuis au moins 2 mois par salazopyrine ou hydroxychloroquine en monothérapie n'est pas un critère de non-inclusion. Néanmoins, dans le cas où un patient est randomisé dans le groupe « MTX + Biomédicament », le traitement par salazopyrine ou hydroxychloroquine devra être arrêté.

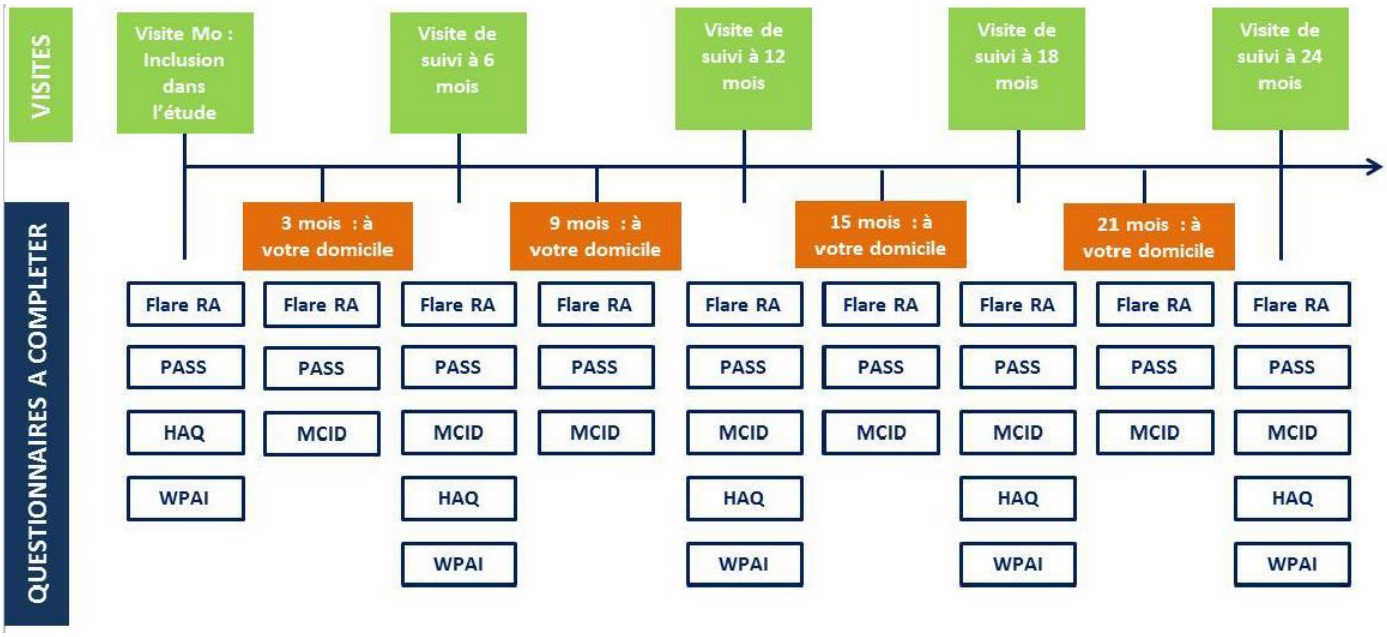
FLAR'AMIS

Promoteur : AbbVie

Inclusions au 12-déc :
9/10 attendues
Fin des inclusions en août 2018

L'évaluation de l'activité de la polyarthrite rhumatoïde entre chaque visite chez le rhumatologue permet-elle de prévoir la survenue d'atteintes structurales après 24 mois de suivi ?

REFERENTE : MARLENE (45004 OU 06.83.97.20.87)



Critères d'inclusion :

- Patient de plus de 18 ans,
- Patient atteint de polyarthrite rhumatoïde diagnostiquée depuis moins de 3 ans selon les critères de l'ACR 1987 ou de l'ACR EULAR 2010
- Patient capable de lire, comprendre et compléter des auto-questionnaires
- Patient ayant signé un formulaire de consentement,
- Patient ayant réalisé un radiographie aux rayons X des mains, des poignets et des pieds maximum 3 mois avant l'inclusion ou planifié le jour à l'inclusion
- Score HAQ-DI < 1

Critères de non-inclusion :

- Patient qui ne pourra pas être suivi tout au long de l'étude (projet de déménagement, de changement de rhumatologue)

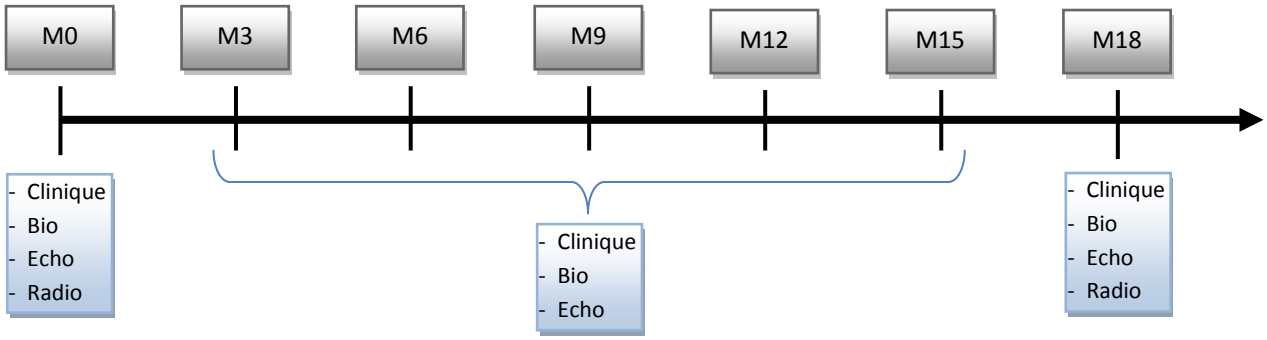
REVECHO

Promoteur : AP-HP

Inclusions au 12-déc :
8/40 attendues
Fin des inclusions en avril 2018

L'échographie est-elle efficace pour déceler précocement les reprises évolutives de la polyarthrite rhumatoïde afin d'anticiper les mesures thérapeutiques propres à restaurer et maintenir la rémission ?

REFERENTE : MARLENE (45004 OU 06.83.97.20.87)



Le médecin référent, qui prend les décisions thérapeutiques, a connaissance uniquement des résultats du bras de randomisation :

- Groupe 1 : groupe soins courants (en aveugle du DAS28 et des échos)
- Groupe 2 : groupe clinico-biologique (DAS28)-échographique
- Groupe 3 : groupe DAS28-critères ACR/EULAR (en aveugle des échos)

Critères d'inclusion :

- Patients atteints de PR avérée selon les critères de classification ACR/EULAR 2010
- Durée d'évolution inférieure à 12 ans (depuis le diagnostic)
- Patients de plus de 18 ans, homme ou femme
- Etat de rémission sur les critères du DAS28 (DAS28 < 2.6) depuis au moins 3 mois
- Traitement de fond (DMARDS et/ou biothérapie) stable depuis au moins 3 mois
- Corticothérapie ≤5 mg/jour (orale, locale intra-articulaire ou perfusion) depuis au moins 3 mois
- Affilié à un régime d'assurance-maladie ou ayant-droit (centres France)
- Ayant signé un consentement éclairé écrit
- Le patient est considéré comme fiable, désireux et capable d'adhérer au protocole (calendrier des visites et prise de médicaments) selon le jugement de l'investigateur

Critères de non-inclusion :

- Femmes enceintes.
  Les femmes en âge de procréer devront passer un test de grossesse avec un résultat négatif ou utiliser un système contraceptif efficace
- Difficultés prévisibles de suivi

STAR

Promoteur : CHU Toulouse

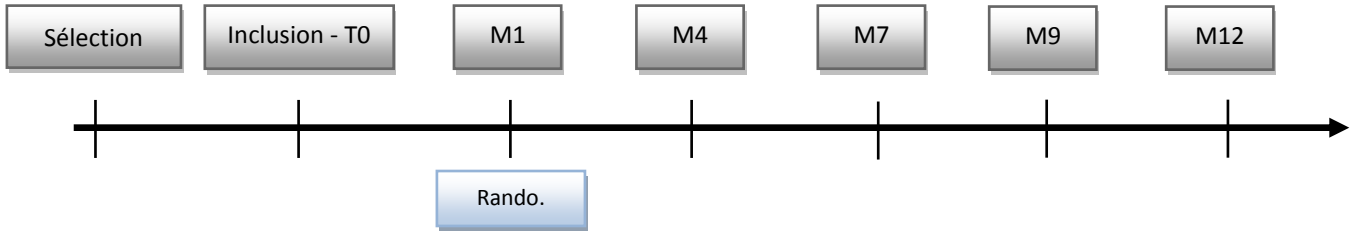
Inclusions au 12-déc :
0/5 attendues
Fin des inclusions en déc 2018

Comparaison de deux stratégies de sevrage en corticoïdes dans la polyarthrite rhumatoïde en rémission ou bas niveau d'activité

REFERENTE : MARIE-LAURE (47931 OU 06.30.51.08.60)

Baseline		M1 – rando	M2	M3	M4	M5	M6	M7
Cortancyl ® 5mg/jour	Prednisone OU placebo	4mg/j	3mg/j	2mg/j	1mg/j	0	0	0
	Hydrocortisone OU placebo	20 mg/j	20 mg/j	20 mg/j	10 mg/j	10 mg/j	10 mg/j	0

Visites :



Critères d'inclusion :

- Patients remplissant les critères 2010 ACR/EULAR de PR depuis au moins 6 mois.
- Agés de plus de 18 ans.
- Traités par une dose stable de traitement de fond synthétique ou biologique depuis au moins 3 mois.
- Traités par prednisone ou prednisolone depuis plus de 6 mois
- Avec une dose stable de prednisone ou prednisolone équivalente à 5mg/jour depuis au moins 3 mois.
- En rémission ou bas niveau d'activité défini par un DAS28 ≤ 3,2 depuis au moins 3 mois.
- Patient ayant signé le formulaire de consentement éclairé.
- Patient bénéficiant d'un régime de sécurité sociale ou équivalent.

Critères de non inclusion :

- Toute pathologie chronique nécessitant l'usage de corticoïdes au long cours (Asthme, ...)
- Poussée de PR dans les 3 mois précédents
- Allergie ou intolérance à la prednisone ou l'hydrocortisone
- Insuffisance surrénalienne
- Infiltrations de corticoïdes dans les 3 mois précédents ou prévue dans les 3 prochains mois
- Toute pathologie contre-indiquant l'utilisation des corticoïdes
- Traumatisme significatif ou acte chirurgical dans les 3 mois précédents l'inclusion dans l'essai
- Chirurgie programmée dans les 12 mois
- Fibromyalgie associée à la polyarthrite rhumatoïde
- Mauvaise observance prévisible
- Tout facteur qui compromettrait la participation à l'étude, incluant la barrière de la langue
- Alcoolisme ou toxicomanie selon l'investigateur
- Grossesse ou allaitement
- Patient incapable de signer ou de comprendre le consentement
- Protection juridique des majeurs

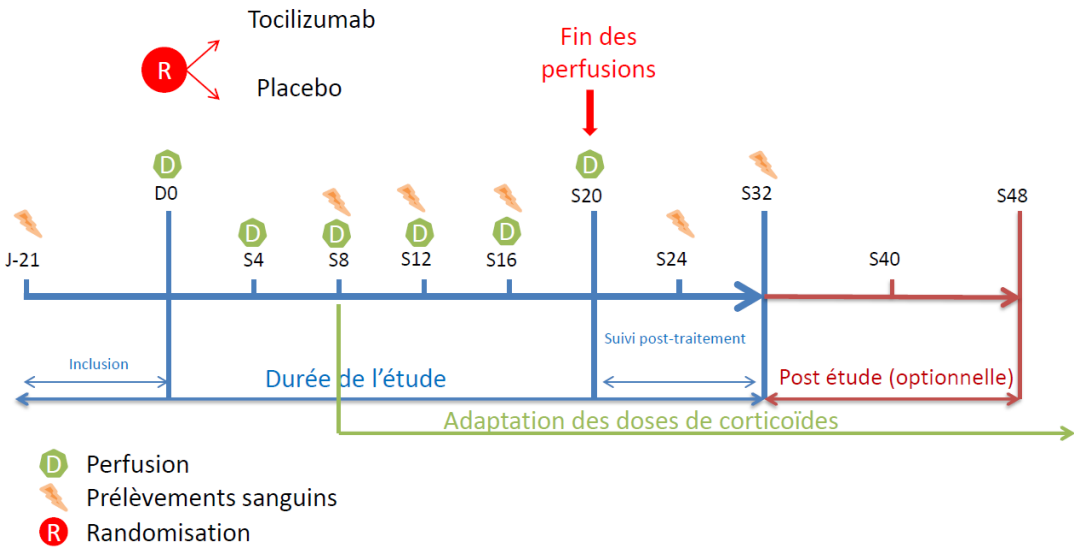
SEMAPHORE

Promoteur : CHU Brest

Inclusions au 12-déc :
11/10 attendues
Fin des inclusions en sept 2018

Sécurité et efficacité du Tocilizumab versus placebo dans la Pseudo Polyarthrite Rhizomélique (PPR) avec dépendance aux Glucocorticoïdes

REFERENTE : PATRICIA (45015 OU 06.29.77.49.48)



Critères d'inclusion :

- Age > 50 ans
- Avoir précédemment :
  - Respecté les critères de Chuang
  - Été traité avec succès avec GCs ≥ 15mg (CRP ≥ 10 mg/l ou VS ≥ 20 mm/h si la CRP est indisponible avant le traitement par GCs, et CRP <10 mg/l ou VS <20 mm/h si la première analyse réalisée est la VS après le traitement par GCs)
- Et actuellement
  - Impossible d'abaisser les GCs <10mg
  - DAS-PPR> 10
  - Absence de signes ou symptômes d'autres troubles musculosquelettiques ou du tissu conjonctif
- Capacité à donner son consentement éclairé
- Les traitements concomitants tels que le méthotrexate ou l'hydroxychloroquine sont autorisés si la dose est stable depuis 3 mois.

Critères de non inclusion :

- Symptômes cliniques de la maladie de Horton
- Dose de corticoïdes > 25mg /j
- Dyslipidémie, hypertension artérielle ou maladies cardiovasculaires mal contrôlées
- Antécédent de transplantation d'organe ou cellules souches hématopoïétiques / greffe de moelle
- Signes cliniques de maladies aiguës ou chroniques instables ou mal contrôlées autres que la PPR (artérite…)
- Intervention chirurgicale programmée ou antécédent de maladie médicale, anomalies du bilan ou toute condition clinique compromettant l'inclusion
- Antécédent de cancer de moins de 5 ans
- Infection non contrôlée
- Patients présentant une augmentation des ALAT ou ASAT > 5 fois la norme
- Traitements antérieurs ou concomitants interdits
- Données générales de sécurité et de laboratoire interdites

.

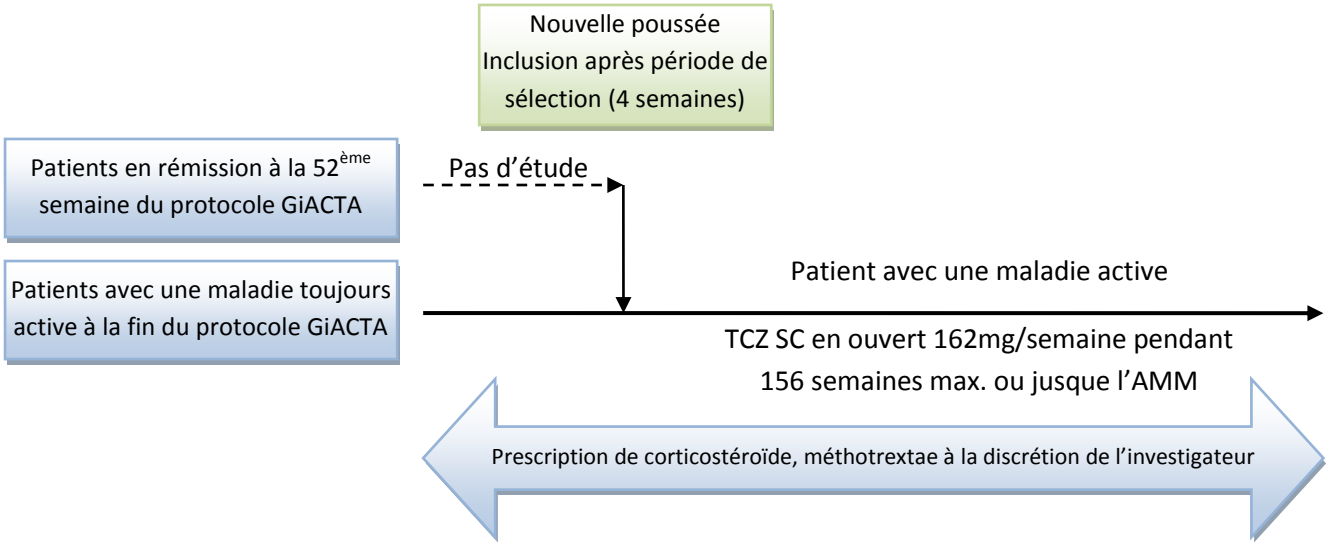
GIACTA extension

Promoteur : Roche

Inclusions au 12-déc :
0/3 attendues

Etude d'extension pour évaluer la tolérance à long-terme du Tocilizumab par voie sous-cutanée chez des patients atteints d'artérite à cellule géantes (maladie de Horton) ayant terminé l'étude WA28119 en France, et qui par la suite ont soit une nouvelle poussée, soit une activité persistante de la maladie.

REFERENTE : ESTELLE (45015 OU 07.71.35.73.41)



Critères d'inclusion :

- Patient en mesure et désireux de fournir son consentement éclairé écrit et de respecter le protocole d'étude.
- Patient ayant réalisé les 156 semaines de l'étude WA28119 en France
- Patient qui a présenté à un moment de l'étude WA28119 une amélioration clinique selon le jugement de l'investigateur, et qui pourrait continuer à retirer un bénéfice du tocilizumab par voie sous cutanée dans cette étude
- Patient que l'investigateur souhaite traiter par tocilizumab par voie sous cutanée pour l'une de ces raisons :
    - Activité persistante de la maladie à la visite finale (Wk156) de l'étude WA28119
    - Nouvelle poussée d'ACG dans les trois ans après la visite finale (Wk156) de l'étude WA28119

Une ACG active est définie par l'existence de signes et symptômes cliniques [crâniens ou de pseudo-polyarthrite rhizomélique] et une VS ≥ 30 mm/heure ou un taux de CRP ≥ 1 mg/dL).
Une poussée est déterminée par l'investigateur et est définie comme la récurrence de signes et symptômes d'ACG et/ou une VS ≥ 30 mm/heure.
La prise de corticoïdes oraux et/ou de méthotrexate est autorisée pendant l'étude.

Critères de non-inclusion :

- Patient ayant arrêté prématurément l'étude WA28119 quelle qu'en soit la raison,
- Intervention chirurgicale lourde dans les huit semaines précédant la visite de sélection ou intervention chirurgicale lourde planifiée dans les 12 prochains mois.
- Événement ischémique majeur, non lié à l'ACG, survenu dans les 12 semaines précédant l'inclusion.
- Patient transplanté d'organe (sauf greffe de cornée réalisée plus de trois mois avant la visite de sélection).

- Antécédents de réactions allergiques ou anaphylactiques sévères à des anticorps monoclonaux humains, humanisés ou murins ou à la prednisone.
- Signes de maladie concomitante grave non contrôlée de type cardiovasculaire, neurologique, pulmonaire (y compris bronchopneumopathie obstructive), rénal, hépatique, endocrinien (y compris diabète sucré non équilibré), psychiatrique, gastro-intestinal (GI) ou encore une ostéoporose/ostéomalacie, un glaucome ou des ulcères cornéens/lésions cornéennes.
- Existence d'une pathologie hépatique, diagnostiquée par l'investigateur.
- Antécédents de diverticulite, de diverticulose nécessitant une antibiothérapie, ou de maladie ulcéreuse chronique du tractus GI inférieur telle qu'une maladie de Crohn, une rectocolite hémorragique ou d'autres affections symptomatiques du tractus GI inférieur susceptibles de prédisposer le patient à des perforations.
- Existence avérée d'une infection active virale, fongique, bactérienne, mycobactérienne ou d'autre nature, ou antécédents d'infections récidivantes de ce type (comprenant, sans s'y limiter, une tuberculose [TB] ou une infection à mycobactéries atypiques, une hépatite B ou C ou encore un zona, mais excluant les infections fongiques du lit unguéal).
- Tout épisode infectieux majeur ayant nécessité l'hospitalisation ou une antibiothérapie IV dans les quatre semaines précédant la visite de sélection ou une antibiothérapie orale dans les deux semaines précédant la Visite de sélection.
- TB active ayant nécessité un traitement dans les trois dernières années.
    - Les patients traités pour une TB et n'ayant pas présenté de rechute dans les trois dernières années ainsi que les patients traités pour une TB latente dans les trois dernières années sont éligibles.
- Déficit immunitaire primitif ou acquis (existence ou antécédents).
- Signes d'existence d'une affection maligne ou affection maligne diagnostiquée depuis la dernière visite de l'étude WA28119 (sauf carcinome cutané baso ou spino-cellulaire ou carcinome in situ du col utérin, ayant été excisé et soigné).
- Femme en âge de procréer et femme allaitante.
- Homme en mesure de procréer non enclin à utiliser une méthode de contraception efficace, telle que le préservatif, la stérilisation ou l'abstinence totale, tout au long de l'étude et pendant une durée minimale de six mois après la fin du traitement à l'étude.
- Antécédents d'alcoolisme, de consommation de drogues ou de dépendance chimique dans l'année précédant l'inclusion.
- Poids corporel > 150 kg.
- Patient non couvert par un système national d'assurance médicale conformément aux règlements Français.
- Patient protégé par la loi (majeur sous tutelle ou curatelle)

Critères de non-inclusion liés aux traitements antérieurs ou concomitants

- Traitement par un agent expérimental, quel qu'il soit, dans les 12 semaines (ou les cinq demi-vies du médicament expérimental, suivant la plus longue des deux périodes) précédant la visite d'inclusion (à l'exception du TCZ).
- Antécédents de traitement par des agents à action déplétive sur les cellules, y compris des agents expérimentaux, comprenant mais sans s'y limiter, Campath (alemtuzumab), les anti-CD4, les anti-CD5, les anti-CD3, les anti-CD19 et les anti-CD20.
- Traitement par gammaglobuline IV ou plasmaphérèse dans les six mois précédant la Visite d'inclusion.
- Antécédents de traitement par des agents alkylants tels que le chlorambucil, ou par irradiation lymphoïde totale.
- Vaccination par un vaccin à virus vivant/atténué dans les quatre semaines précédant la visite d'inclusion.
- Traitement par l'hydroxychloroquine, la ciclosporine A, l'azathioprine ou le mycophénolate mofétil dans les quatre semaines précédant la visite d'inclusion.
- Traitement par l'étanercept dans les deux semaines précédant la visite d'inclusion, par l'infliximab, le certolizumab, le golimumab, l'abatacept ou l'adalimumab dans les huit semaines précédant la visite d'inclusion, ou par l'anakinra dans la semaine précédant cette même visite.
- Traitement préalable à base de tofacitinib

- Traitement par le cyclophosphamide dans les six mois précédant la visite d'inclusion.
- Patient nécessitant une corticothérapie générale pour une affection autre que l'ACG, ce qui, selon le jugement de l'investigateur, pourrait interférer avec les évaluations du protocole.
- Traitement par la méthylprednisolone intraveineuse à une dose supérieure à 100 mg par jour, reçu dans les six semaines précédant la visite d'inclusion.

Critères de non-inclusion liés aux valeurs biologiques des patients ayant reçu le tocilizumab en ouvert pendant la partie 2 de l'étude WA28119 (obtenues à la Visite de sélection)

- ALAT ou ASAT > 5 x la limite supérieure de la normale (LSN).
- Nombre absolu de neutrophiles < 0.5 × 109/L (500/mm3).
- Numération plaquettaire < 50 × 109/L (50 000/mm3).

OU

Critères de non-inclusion liés aux valeurs biologiques des patients n'ayant pas reçu le tocilizumab en ouvert pendant la partie 2 de l'étude WA28119

- Créatinine sérique > 1.4 mg/dL (124 µmol/L) chez les patientes et > 1.6 mg/dL (141 µmol/L) chez les hommes.
- ALAT ou ASAT > 1.5 x la limite supérieure de la normale (LSN).
- Bilirubine Totale > LSN
- Numération plaquettaire < 100 × 109/L (100 000/mm3).
- Hémoglobine < 85 g/L (8.5 g/dL; 5.3 mmol/L)
- Globules Blancs < 3.0 × 109/L (3000/mm3)
- Nombre absolu de neutrophiles < 2.0 × 109/L (2000/mm3)
- Nombre absolu de lymphocytes< 0.5 × 109/L (500/mm3)

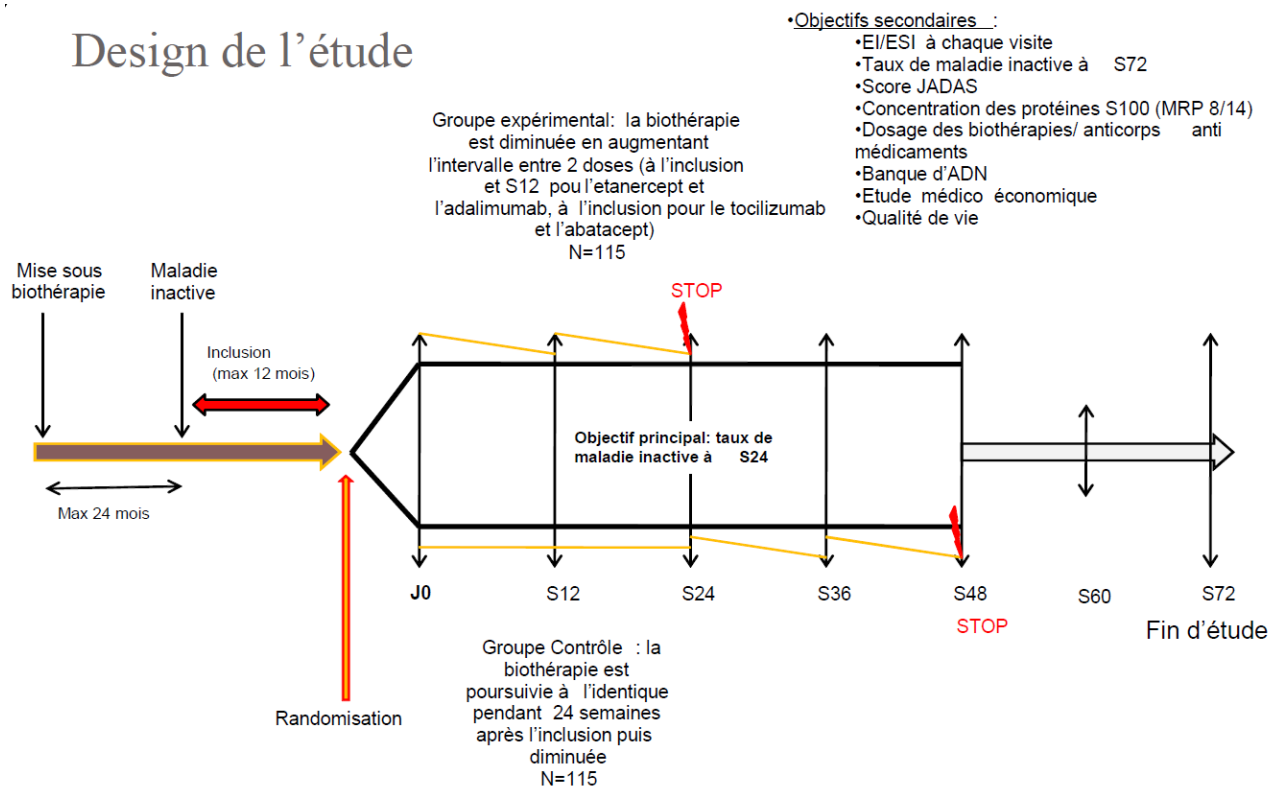
AJIBIOREM

Promoteur : AP-HP

Inclusions au 12-déc :
0/3 attendues
Fin des inclusions en août 2018

Décroissance thérapeutique dans l'arthrite juvénile idiopathique oligoarticulaire ou polyarticulaire sans facteur rhumatoïde en maladie inactive sous biothérapie

REFERENTE : ESTELLE (45015 OU 07.71.35.73.41)



Critères d'inclusion :

- Patient âgé de 2 à 17 ans et traité par Etanercept ou Tocilizumab ou Adalimumab, ou patient âgé de 6 à 17 ans et traité par Abatacept.
- Patient diagnostiqué d'une AJI oligoarticulaire ou polyarticulaire facteur rhumatoïde négatif.
- Patient traité par biothérapie pour une AJI persistante dans le respect de son autorisation de mise sur le marché.
- Patient ayant atteint la maladie inactive dans les 2 ans après le début de la dernière biothérapie selon les critères de Wallace : pas d'articulation avec une arthrite active, pas d'uvéite active (définie par le groupe de travail SUN (The Standardization of Uveitis Nomenclature) par un grade cellulaire à 0 correspondant à moins d'1 cellule observée dans un champ de 1×1 mm de lampe à fente), VS ≤ 20 mm ou CRP ≤ 10 mg/L (ou ≤ 1 mg/dl ou ≤ 100 µg/dl), ou une élévation non imputable à l'AJI (si la CRP et la VS sont disponibles, les 2 doivent être dans les limites normales), évaluation par le médecin du score d'activité globale de la maladie <10/100 sur une échelle visuelle analogique, et dérouillage matinal ≤ 15 min (dans les 7 jours avant la visite).
- Patient avec une maladie inactive atteinte depuis moins de 12 mois.
- Patient avec des doses stables d'AINS, de Methotrexate (maximum 20 mg/m2/semaine) ou autres immunosuppresseurs non biologiques depuis au moins un mois avant l'inclusion.
- Patient sans corticoïdes (y compris en collyres) et n'ayant pas reçu d'injection intra-articulaire ou d'injection de vaccins vivants dans le mois précédant l'inclusion.
- Consentement signé par les deux parents (ou représentant légal) et accord du patient.

- Patient affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale.
- Chez les patientes pubères, nécessité d'une méthode de contraception efficace (abstinence, préservatif, traitement hormonal, stérilet).

Critères de non-inclusion :

- Patient présentant une forme d'AJI systémique, facteur rhumatoïde positive, psoriasique, ou associée aux enthèsites.
- Patient sous biothérapie pour une uvéite associée à l'AJI ou présentant une uvéite active au moment de la randomisation.
- Patient avec toute contre indication à continuer un traitement par biothérapie, entre autres: infection non contrôlée, suspicion d'atteinte démyélinisante du système nerveux central ou atteinte avérée.
- Grossesse ou absence de contraception efficace (y compris l'abstinence) chez les patientes pubères.
- Patient atteint de tuberculose.
- Patient avec une insuffisance cardiaque modérée à sévère (NYHA Classe III/IV).

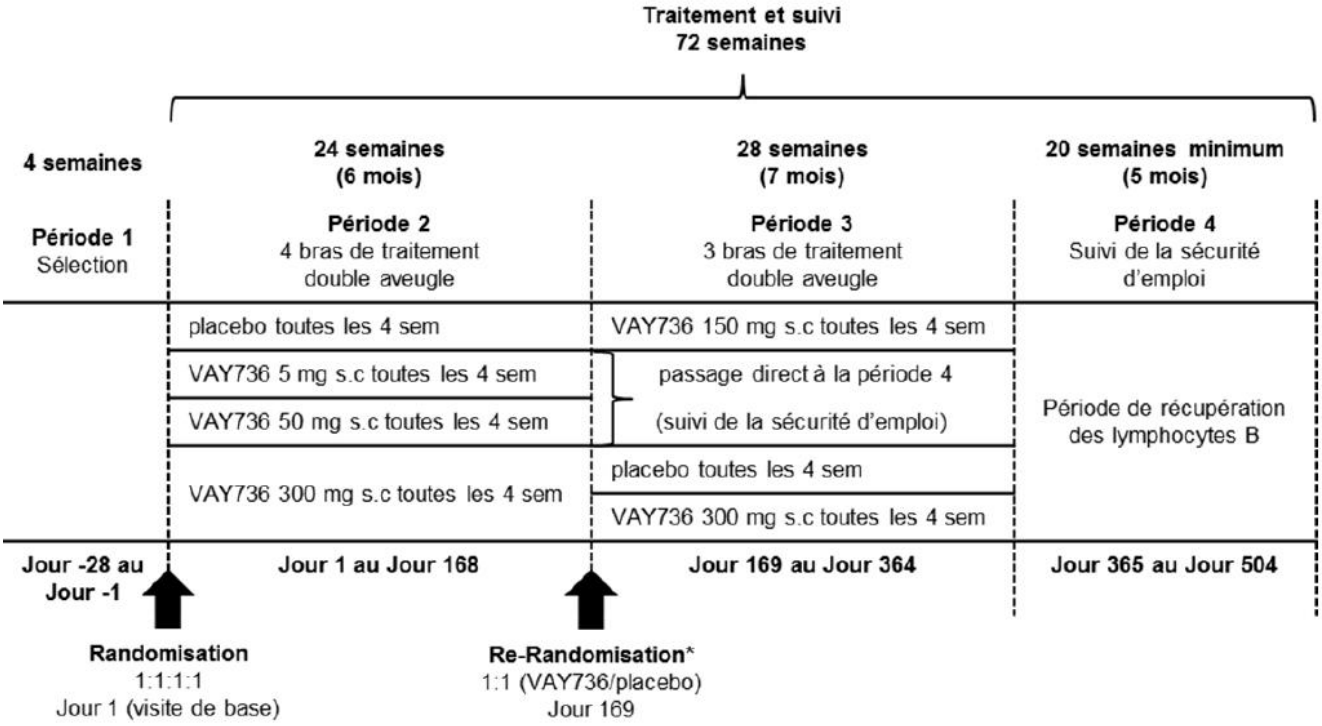
CVAY736A2201

Promoteur : Novartis

Inclusions au 12-déc :
0/3 attendues

Étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, multicentrique, de recherche de dose de phase 2 visant à évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité de doses multiples de VAY736 administrées par voie sous-cutanée chez des patients présentant un Syndrome de Sjögren primitif modéré à sévère.

REFERENTE : PATRICIA (45015 OU 06.29.77.49.48)



* Seuls les patients du bras VAY736 300 mg de la période 2 seront admissibles à la re-randomisation pour la période 3. Les patients qui ont été randomisés dans le bras placebo de la période 2 recevront VAY736 150 mg s.c. toutes les 4 semaines en double aveugle, mais ne seront pas re-randomisés pour la période 3. Tous les autres patients passeront directement de la période 2 à la période 4 (période de suivi de la sécurité)

Critères d'inclusion :

- Obtention du consentement éclairé écrit avant la réalisation d'une quelconque évaluation de l'étude
- Hommes et femmes âgés de 18 à 75 ans
- Satisfaction aux critères de classification révisés du groupe de consensus américano-européen pour le SSp (Vitali et al., 2002) ; si les principaux critères d'inclusion sont absents des antécédents médicaux, l'information sera obtenue à la sélection et pourra être utilisée comme valeur de référence si nécessaire
- Score ESSDAI ≥ 6 à la baseline, fondé sur les scores pondérés des 7 domaines suivants : biologique, hématologique, articulaire, cutané, glandulaire, lymphadénopathie et signes généraux
- Score ESSPRI ≥ 5 à la baseline
- Présence d'anticorps anti-Ro/SSA à la sélection
- Flux salivaire stimulé de > 0,1 ml/min à la sélection
- Résultat de biopsie des glandes salivaires/lacrymales (labiale, lacrymale, parotide) documentée confirmant le diagnostic de SSp avant la baseline
- Être en mesure de bien communiquer avec l'investigateur, de comprendre et respecter les exigences de l'étude

Critères de non-inclusion :

- Prise d'autres médicaments expérimentaux dans les 30 jours ou les 5 demi-vies du médicament précédant le recrutement, selon la plus longue de ces deux durées, ou un délai plus long si la législation locale l'exige
- Syndrome de Sjögren secondaire (présence d'une autre connective)
- Traitement antérieur par toute thérapie induisant une déplétion des lymphocytes B (par ex. rituximab ou autres anticorps monoclonaux (AcM) anti-CD20, anti-CD22 ou anti-CD52)
- au cours de l'année précédant la randomisation
- ou aussi longtemps que le nombre de lymphocytes B < 50 cellules/µL
- Utilisation actuelle de prednisone > 10 mg/jour (ou d'un équivalent) ou modification de la posologie au cours des 2 semaines précédant la randomisation
- Traitement antérieur par une des thérapies suivantes dans les 180 jours précédant la randomisation : AcM anti-BAFF, CTLA4-Ig Fc (abatacept), AcM anti-TNF-α, Ig intraveineuse/sous-cutanée, plasmaphérèse, cyclophosphamide par voie I.V. ou orale et cyclosporine par voie orale
- Traitement par l'azathioprine, ou utilisation antérieure dans les 84 jours précédant la randomisation ; les patients sous l'hydroxychloroquine ou méthotrexate à une dose stable depuis ≥ 3 mois avant la randomisation sont éligibles si la dose reste stable pendant toute la durée de l'étude
- Infections actives d'origine virale, bactérienne ou autres au moment de la sélection ou de l'inclusion nécessitant un traitement systémique, ou antécédents d'infections cliniques récidivantes significatives ou d'infections bactériennes récidivantes par des organismes encapsulés
- Antécédents de transplantation d'organe, de greffe de cellules souches hématopoïétiques ou de moelle osseuse
- Antécédents d'hypersensibilité à l'un des médicaments de l'étude ou à des médicaments de classes chimiques similaires (par exemple, AcM de classe IgG1) ou à l'un des constituants du médicament de l'étude (saccharose, chlorhydrate de L-arginine, L-histidine, polysorbate 80, acide chlorhydrique)
- Nécessité de prise régulière de médicaments connus pour provoquer une sècheresse buccale/oculaire en tant qu'effet secondaire important et régulier
- Administration de vaccins vivants/atténués dans les 2 mois précédant la baseline
- Antécédent d'immunodéficience primaire ou secondaire, y compris un résultat positif au dépistage du VIH (ELISA ou Western blot)
- Antécédent tumoral quel qu'il soit (hormis le carcinome basocellulaire cutané localisé, le carcinome in-situ du col utérin ou le lymphome lié au SSp) traité ou non au cours des 5 dernières années, que ce soit avec ou sans signe de récidive locale ou de métastases
- Antécédent de sarcoïdose
- A la sélection, hémoglobine < 8,0 g/dl, leucocytes < 2 000/µl, plaquettes < 100 x 109/l, neutrophiles < 1,5 x 109/l (un nouveau test est autorisé pendant la période de sélection)
- Pathologie chirurgicale, médicale (par exemple, hypertension non contrôlée, insuffisance cardiaque ou diabète), psychiatrique ou physique supplémentaire qui, de l'avis de l'investigateur, pourrait compromettre la sécurité du patient en cas de participation à cette étude
- Résultat de test positif pour la recherche de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (AgHBs), anticorps dirigé contre l'antigène de la nucléocapside du virus de l'hépatite B (anti-HBc) ou contre l'antigène de surface anti-hépatite B (anti-HBs) ou résultat de test positif pour la recherche de l'antigène de surface du virus de l'hépatite C (les patients positifs pour les anticorps anti-HBs après la vaccination contre l'hépatite B, mais négatifs pour AgHBs et anti-HBc sont éligibles ; tableau 19-1 du protocole)
- Signes de tuberculose active (après un traitement antituberculeux, les patients ayant des antécédents de tuberculose ou une tuberculose latente pourront être éligibles conformément aux recommandations locales)

- Femmes enceintes ou allaitant, la grossesse étant définie comme l'état de la femme de la fécondation jusqu'au au terme de la grossesse, confirmée par un dosage biologique positif de l'hormone gonadotrophine chorionique (hCG)
- Femmes en âge de procréer, à savoir toute femme physiologiquement apte à être enceinte, sauf si elles utilisent des méthodes de contraception très efficaces pendant l'administration du traitement de l'étude et pendant au minimum 4 mois après l'administration de la dernière dose.
  Les méthodes de contraception très efficaces sont les suivantes :
  - Abstinence totale de tout rapport sexuel (lorsque ceci est conforme au mode de vie habituel et préféré du patient). L'abstinence périodique (par exemple en appliquant les méthodes de calendrier, d'ovulation, de température, de post-ovulation) et le retrait ne sont pas considérés comme des méthodes de contraception acceptables
  - Stérilisation féminine (ovariectomie bilatérale chirurgicale avec ou sans hystérectomie, hystérectomie totale ou ligature bilatérale des trompes) au moins 6 semaines avant la prise du traitement de l'étude. En cas d'ovariectomie seule, le statut reproducteur de la femme doit être confirmé par un suivi du taux hormonal
  - Stérilisation masculine (au moins 6 mois avant la sélection et confirmation de la réussite de l'intervention chirurgicale). Pour les patientes de l'étude, le partenaire vasectomisé doit être l'unique partenaire de cette femme.
  - Utilisation de méthodes de contraception hormonale (oestrogènes et progestérone) par voie orale, injection ou implant ou pose d'un dispositif intra-utérin (DIU) ou d'un système intra-utérin (SIU) ou d'autres formes de contraception hormonale ayant une efficacité comparable (taux d'échec < 1 %), par exemple un anneau vaginal hormonal ou une contraception hormonale transdermique. En cas de contraception par voie orale, les femmes doivent avoir utilisé la même pilule à une dose stable depuis au moins 3 mois avant de prendre le traitement de l'étude.
    Les femmes sont considérées comme ménopausées et n'étant plus en âge de procréer si elles présentent une aménorrhée naturelle (spontanée) depuis 12 mois associé à un profil clinique cohérent (âge, antécédents de symptômes vasomoteurs) ou si elles ont subi une ovariectomie bilatérale (avec ou sans hystérectomie) ou une hystérectomie totale ou une ligature bilatérale des trompes depuis au moins 6 semaines. En cas d'ovariectomie seule, un suivi du taux hormonal doit être effectué pour confirmer que la femme n'est plus à même de procréer.
- Hommes (actifs au plan sexuel) refusant d'utiliser des préservatifs pendant l'administration du traitement de l'étude et pendant au minimum 4 mois après l'administration de la dernière dose et souhaitant concevoir un enfant pendant cette période. Un préservatif devra aussi être utilisé par les hommes vasectomisés afin d'éviter que le traitement de l'étude ne soit diffusé via le liquide séminal.

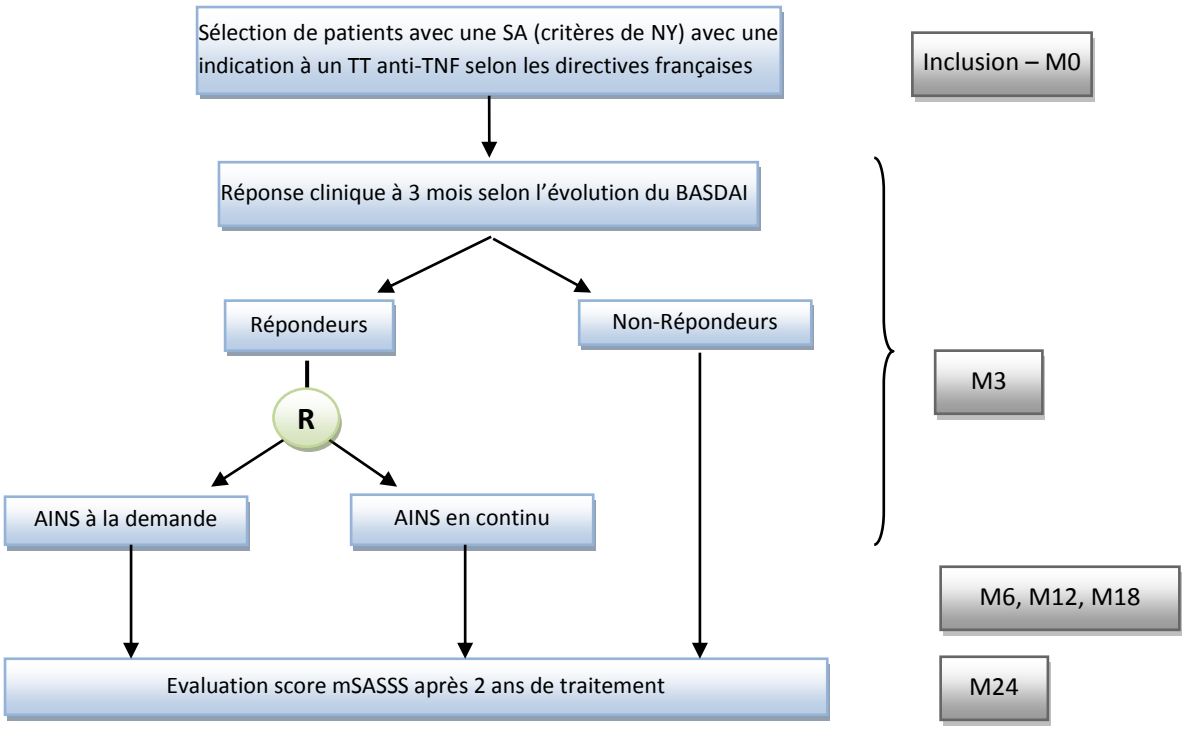
STOP

Promoteur : CHU Bordeaux

Inclusions au 12-déc :
7/9 attendues
Fin des inclusions en décembre 2018

Intérêt du maintien d'un traitement anti-inflammatoire non stéroïdien chez les patients atteints de Spondylarthrite ankylosante et traités par anti-TNF pour prévenir la Progression des lésions radiologiques

REFERENTE : MARLENE (45004 OU 06.83.97.20.87)



Critères d'inclusion :

- Patient adulte satisfaisant aux critères de New-York modifiés
  - Critère radiologique : Sacro-iliite bilatérale de grade 2 ou unilatérale de grade 3
  - Critère clinique : Lombalgies et raideur lombaire ≥ 3 mois, limitation de la mobilité rachidienne, limitation de l'expansion thoracique
- Patient avec indication pour un Anti-TNFα:
  - BASDAI ≥ 4
  - EVA médecin ≥ 4
  - Echec aux AINS
- Patient ayant donné son consentement
- Patient affilié à un régime de sécurité sociale

Critères de non-inclusion :

- Patient atteint d'une autre maladie inflammatoire chronique
- Contre-indication aux AINS
- Traitement par cortisone ≥ 10 mg/jour
- Patiente enceinte ou allaitante
- Patiente refusant une contraception active
- Contre-indication à la réalisation d'une IRM

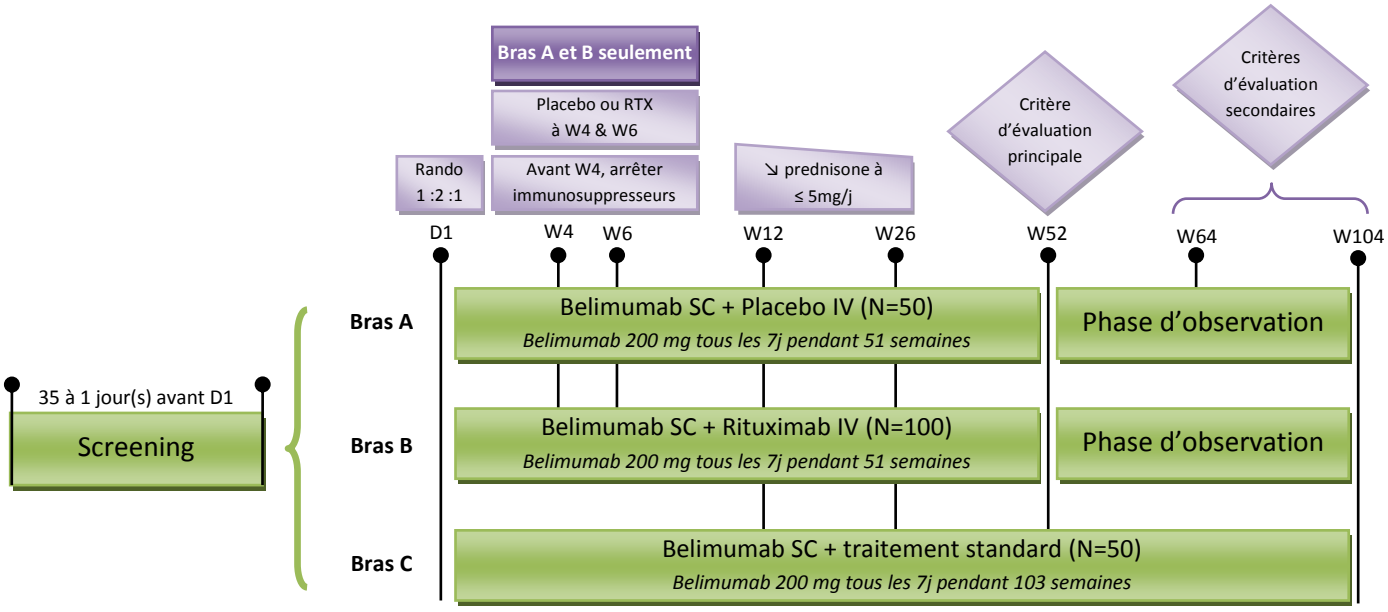
A venir ...

BLISS BELIEVE

Promoteur : GSK

Etude de phase 3, multi-centrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, de 104 semaines, évaluant l'efficacité et la sécurité d'emploi du Belimumab administré en combinaison avec le Rituximab chez des sujets adultes atteints de lupus érythémateux systémique.

REFERENTE : ESTELLE (45015 OU 07.71.35.73.41)



Critères d'inclusion **principaux** :

- Patient âgé de 18 ans ou plus au moment de la signature du consentement
- Diagnostic de LS selon les critères American College of Rhematology (ACR)
- Activité du LS : SLEDAI-2K ≥ 6
- Résultats positifs aux tests d'autoanticorps (anti-nucléaire sérique positif (ANA) titre ≥ 1 :80 et/ou anti-dsDNA sérique positif (≥ 30IU/mL) : résultats de 2 dosages indépendants) :
  - Résultats de tests positifs à 2 dosages indépendants dans le temps pendant la période de screening. Les résultats de screening doivent être basés sur les données du laboratoire central de l'étude.

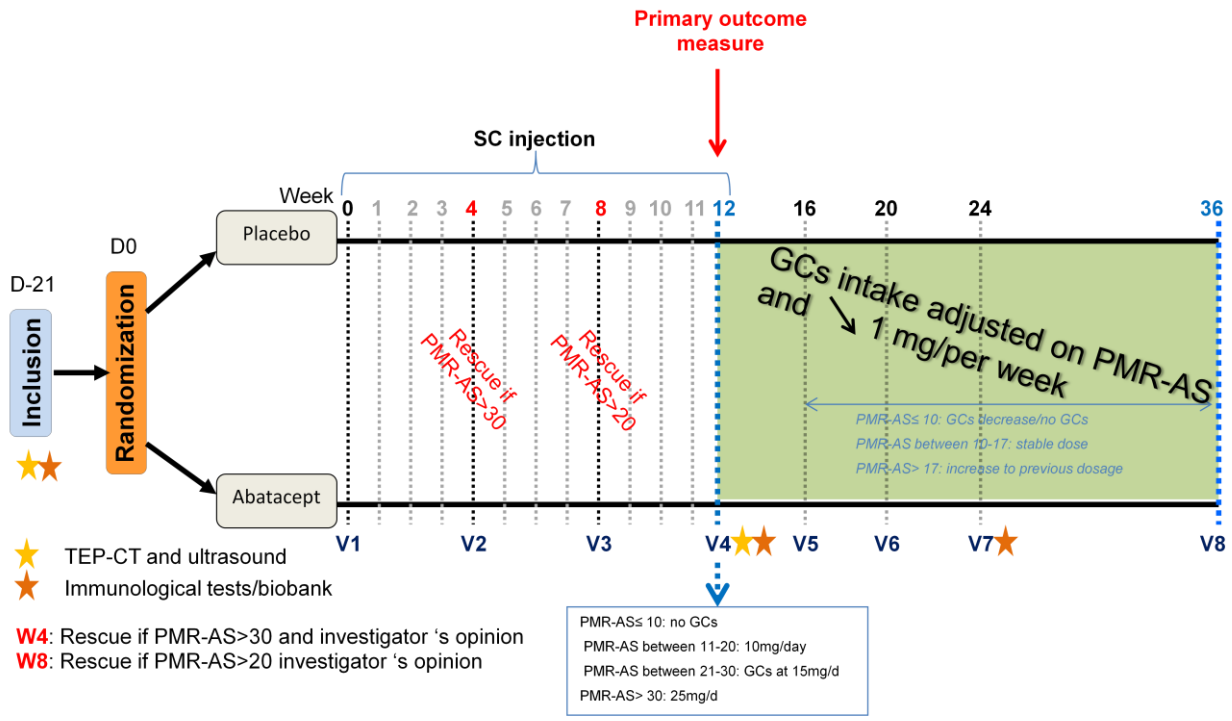
  OU
  - Un résultat positif antérieur et un résultat positif pendant la période de screening.
    NOTE : La documentation du test positif antérieur ANA (e.g., ANA par titration Hep-2) et anti-dsDNA (e.g., anti-dsDNA par test Farr) doit inclure la date et le type de test, le nom du laboratoire, les valeurs de référence, et une légende expliquant les valeurs positives Vs négatives. Seules les valeurs positives non équivoques comme définies par les valeurs de référence du laboratoire sont acceptables ; les valeurs limites ne seront pas acceptées.
- Traitement stable du LS dans les 30 jours précédant la première dose de traitement de l'étude (D1) (Note : un traitement autre que des corticoïdes ne peut pas être ajouté dans les 60 jours précédant D1)
- Genre : patient de sexe masculin ou féminin (non allaitante, non enceinte (test de grossesse sérique négatif, laboratoire central), contraception pour les femmes en mesure de procréer)
- Signature du consentement

Critères de non-inclusion **principaux** :

- Lymphome, leucémie, cancer au cours des 5 dernières années
- Pathologies hépatiques ou biliaires instables
- Insuffisance cardiaque sévère
- Infection
- Néphrite lupique (NL) active requérant une induction
- Atteinte lupique active du système nerveux central
- Patient présentant un sérieux risque suicidaire
- Traitement par Belimumab, Rituximab, Abatacept, ou une autre thérapie visant les lymphocytes B dans les 12 mois précédant la première dose de traitement
- Régime thérapeutique du LS non stabilisé
- Traitements prohibés

Etude de l'abatacept au cours de la pseudopolyarthrite rhizomélique débutante (PPR)

REFERENTE : CHRISTELLE (45004 OU 06.80.78.58.32)



Critères d'inclusion :

- Age > 50 ans
- Remplir les critères ACR/EULAR de classification de la PPR
- Durée d'évolution de la maladie ≤ 6 mois
- Absence de corticoïdes au cours des 4 dernières semaines
- DAS-PPR≥ 17
- Absence de signes ou symptômes d'autres troubles musculo-squelettiques ou du tissu conjonctif
- Capacité à donner son consentement éclairé
- Absence de traitements concomitants tels que le méthotrexate ou l'hydroxychloroquine

Critères de non inclusion :

- Symptômes cliniques de la maladie de Horton
- Dyslipidémie, hypertension artérielle ou maladies cardiovasculaires mal contrôlées
- Signes cliniques de maladies aiguës ou chroniques instables ou mal contrôlées autres que la PPR (artérite…)
- Intervention chirurgicale programmée ou antécédent de maladie médicale, anomalies du bilan ou toute condition clinique compromettant l'inclusion
- Antécédent de cancer de moins de 5 ans
- Infection active non contrôlée

Les critères d'exclusion liés aux traitements antérieurs ou concomitants, aux données générales de sécurité et de laboratoire, sont détaillés dans le protocole