

«Efficacité et tolérance d'un traitement de première intention par tocilizumab dans la maladie de Takayasu: étude française multicentrique prospective». TOCITAKA
Étude prospective, multicentrique, non-randomisée et interventionnelle

Coordonnateur de l'étude : **Pr. Olivier FAIN**
Médecine Interne – Hôpital Jean verdier- 93140 Bondy
Faculté de Médecine de Bobigny - Université Paris 13
Tél : 01 48 02 63 96 Fax : 01 48 02 63 61
Mail : olivier.fain@jvr.aphp.fr

Responsable Scientifique : **Dr Arsene MEKINIAN**
Médecine Interne – Hôpital Jean verdier- 93140 Bondy
Faculté de Médecine de Bobigny - Université Paris 13
Tel.: 0148026047 / Fax : 0148026361
Mail : arsene.mekinian@jvr.aphp.fr

**Méthodologie, Statistique
et Monitoring**

Pr. Eric VICAUT
Unité de Recherche Clinique
Hôpital Fernand Widal,
200 rue du Faubourg St Denis,
75475 cedex 10 Paris
Tel : 01 40 05 49 73 Fax : 01 40 05 49 74
Mail : sec.urc@lrb.aphp.fr

Promoteur : **Promoteur** AP-HP représentée par le DRCD
Département de la Recherche Clinique
et du Développement
Hôpital Saint-Louis
1 avenue Claude Vellefaux
75475 cedex 10 Paris.
Chef de projet : Yannick VACHER
Tél : 01.44.84.17.30

Introduction : La maladie de Takayasu (MT) est une maladie rare dont la prise en charge n'est pas actuellement codifiée. Cet essai clinique a pour objectif d'évaluer l'intérêt de l'association d'un antagoniste du récepteur de l'interleukine-6 en induction thérapeutique, afin

de permettre une rémission, diminuer la corticodépendance et permettre l'épargne cortisonique.

Critères d'inclusion : Homme ou femme âgé(e) de plus de 18 ans; critères de l'American College of Rheumatology (ACR) de MT et/ou critères de Sharma modifiées ; MT active (activité clinique, biologique et/ou radiologique) ; pour les femmes en âge de procréer, utilisation pendant toute la durée de l'étude et pendant 150 jours après la fin de l'étude d'une méthode de contraception efficace ; capacité à donner son consentement éclairé, écrit, daté et signé avant le début de toute procédure liée à l'essai et de se conformer aux recommandations du protocole.

Critères de non-inclusion : Patient ayant bénéficié pour la MT un traitement par antagoniste de TNF α , méthotrexate, azathioprine, ciclosporine, cyclophosphamide ou mycophénolate mofétil dans les 4 mois précédant le tocilizumab ; antécédent de cancer ou de maladie lympho-proliférative depuis moins de 5 ans autre qu'un cancer cutané à cellules squameuses ou baso-cellulaire réséqué complètement avec succès ; sérologies positives pour l'hépatite B ou C indiquant une infection active; en cas d'ATCD hépatite B guérie, DNA VHB positive sans traitement préemptif; statut VIH positif nécessitant un traitement spécifique ; infection persistante ou infection sévère ayant requis une hospitalisation ou un traitement intraveineux par antibiotiques durant les 15 jours précédents l'entrée dans l'étude ou un traitement par antibiotiques oraux pendant les 7 jours précédents l'entrée dans l'étude ; impossibilité de donner le consentement éclairé ; cytopénies, définies par un taux de plaquettes inférieur à 100,000/mm³, des polynucléaires neutrophiles inférieurs à 2000/mm³, ou une hémoglobine inférieure à 8,5 g/dl ; insuffisance hépatocellulaire sévère ; insuffisance rénale sévère définie par une clairance de Cockcroft inférieure à 20 ml/min ; signes de tuberculose latente (antécédent de contagion non traité, ou une opacité supérieure à 1 cm sur la radiographie pulmonaire, ou une intradermoréaction à 5 UI de tuberculine positive > 5 mm ou un Quantiféron positif; hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients; grossesse.

Hypothèses : Dans la MT, un traitement initial par tocilizumab permettrait d'induire la rémission, de diminuer plus rapidement et d'arrêter les corticoïdes, d'éviter la corticodépendance et les effets secondaires des corticoïdes.

Objectif primaire : Etudier l'influence d'un traitement par tocilizumab pendant 6 mois sur le nombre de patients bons répondeurs ayant pu arrêter les corticoïdes.

Schéma expérimental : Étude prospective, multicentrique, ouverte et non randomisée

Déroulement de l'étude : Après la visite de pré-inclusion et la visite d'inclusion (M0), les patients auront un suivi tous les mois pendant 6 mois, puis tous les 3 mois jusqu'à la fin de

leur participation à l'étude prévue à 18 mois (M18). Tous les patients bénéficieront d'un traitement par tocilizumab, qui sera administré selon les recommandations en vigueur, à 8 mg/kg en une injection intraveineuse sur 1 heure associé à la surveillance habituelle prévue. Le tocilizumab sera administré selon les mêmes modalités à M0, puis 15 jours plus tard, puis de façon mensuelle pendant 5 mois.

Critère principal d'évaluation : Nombre de bons répondeurs en rémission complète ayant arrêté les corticoïdes après 6 mois de traitement par tocilizumab. La rémission complète est définie par l'absence d'activités clinique, biologique et radiologique à 6 mois.

Critères secondaires d'évaluation : Nombre de patients en réponse partielle, mauvais et non-répondeurs après 6 mois de traitement par tocilizumab. Nombre de rémissions à 6, 12 et 18 mois. Dose totale des corticoïdes pendant 6 mois déterminée par l'aire sous la courbe pendant 6 mois. Activité globale de la maladie avec les scores ITAS2010, Dei-Tak, NIH et l'échelle d'évaluation globale. Nombre d'interventions vasculaires (endovasculaires et chirurgicales). Qualité de vie à l'aide de l'auto-questionnaire SF-36. Pourcentage de rechutes à 12 mois et 18 mois. Tolérance d'un traitement par tocilizumab. Analyse des sous-populations lymphocytaires B et T : Th1, Treg, Th17, Breg.

Durée de la période d'inclusion : 12 mois

Durée de suivi : 18 mois

Durée de l'étude : 30 mois

Bénéfices et risques attendus : L'association d'une biothérapie initiale permettrait d'induire la rémission rapide, de diminuer la corticodépendance et de permettre une épargne cortisonique. Les risques attendus sont ceux habituellement rencontrés au cours de traitement par inhibiteur de l'interleukine-6 et sont actuellement bien déterminés.

Nombre de patients et analyse statistique : Compte-tenu de la rareté de la pathologie, il est prévu d'étudier 15 sujets au total sur 30 centres. Dans une revue récente de la littérature, une réponse partielle ou complète est obtenue chez environ 70% des patients réfractaires traités par tocilizumab. Au dernier suivi, le traitement était considéré efficace chez 68% des patients (arrêté après l'obtention de rémission dans 15% des cas et poursuivi dans 53% des cas), inefficace dans 19% des cas (rechute ou persistance d'activité radiologique) et arrêté pour des effets secondaires dans 13% des cas. Il est possible d'espérer qu'avec le tocilizumab en première intention ce taux puisse être estimé à 50% des patients ayant une réponse complète pouvant être sevré en corticoïdes à 6 mois. Avec la taille d'étude prévue, le taux pourra être estimé avec une précision de $\pm 25\%$.

L'analyse statistique descriptive comprendra pour chaque paramètre quantitatif : moyenne, déviation standard, intervalles de confiance bilatéraux à 95% associés, minimum, maximum, médiane et quartiles, nombre de valeurs manquantes. Les paramètres qualitatifs seront exprimés par la fréquence de distribution et les intervalles de confiance bilatéraux à 95% (IC95) associés. Selon les valeurs observées des intervalles de confiance asymptotiques ou exacts seront utilisés. Pour les paramètres de type délai d'atteinte d'un paramètre catégoriels (par exemple pour les différentes réponses : oui/non) une estimation de type Kaplan-Meier sera faite. L'évolution des différentes variables quantitatives sera testée par modèle d'ANOVA à effet aléatoire. Des procédures de normalisation pourront être utilisées si nécessaire. En cas d'échec des analyses de rang seront effectuées. Tous les tests seront bilatéraux au risque de première espèce fixé à 5%.