

RESUME DU RAPPORT FINAL

1	Promoteur CHRU de Brest 2 Avenue Foch 29 609 Brest Cedex
2	Dénomination du (des) médicament(s) expérimental(aux) Perfusion de Rituximab vs Placebo 1000mg à J0 et J15 Possibilité de retraitement en aveugle pour les patients répondant au traitement
3	Dénomination de la (des) substance(s) active(s) Rituximab : MABTHERA 500 mg, solution à diluer pour perfusion 2 flacons par perfusion
4	Titre complet de la recherche Tolérance et Efficacité du Rituximab dans le Syndrome de Sjogren (TEARS Study)
5	Investigateurs
5.1	- <u>Investigateur coordonnateur</u> Professeur Alain SARAUX, CHRU de Brest
5.2	- <u>Investigateur(s) Principal(aux) par centre</u> Docteur Jean-Jacques DUBOST, CHU de Clermont-Ferrand Docteur Charles ZARNITSKY, CH du Havre Docteur Xavier PUECHAL, CH du Mans Professeur Eric HACHULLA, CHRU de Lille Docteur Jacques MOREL, CHU de Montpellier Docteur Jean-Marie BERTHELOT, CHU de Nantes Docteur Loïc GUILLEVIN, AP-HP Cochin Professeur Xavier MARIETTE, AP-HP Kremlin-Bicêtre Professeur Aleth PERDRIGER, CHU de Rennes Professeur Olivier VITTECOQ, CHU de Rouen Professeur Jean SIBILIA, CHU de Strasbourg Docteur Gilles HAYEM, AP-HP Bichât Docteur Laurent CHICHE et Docteur Rodolphe JEAN, AP-HM Marseille
5.3	- <u>Nombre total d'investigateurs</u>

RAPPORT FINAL

5.4	<p>45 investigateurs</p> <p>- <u>Nombre de centres et de lieux</u></p> <p>14 centres de recrutement, 15 lieux</p>
6	<p>Lieux de recherche et centres</p> <p>CHRU de Brest – Service de Rhumatologie CHU de Clermont-Ferrand – Service de Rhumatologie CH du Havre – Service de Rhumatologie CH du Mans – Service de Rhumatologie CHRU de Lille – Service des Maladies Rares CHU de Montpellier – Service de Immuno-Rhumatologie CHU de Nantes – Service de Rhumatologie et Service de Médecine Interne AP-HP Cochin – Service des Maladies rares AP-HP Kremlin-Bicêtre – Service de Rhumatologie CHU de Rennes – Service de Rhumatologie CHU de Rouen – Service de Rhumatologie CHU de Strasbourg – Service de Rhumatologie AP-HP Bichât – Service de Rhumatologie</p>
7	<p>Publications</p> <p>A ce jour, trois communications ont été faites et l'article princeps est en cours de soumission</p> <p>V. Devauchelle-Pensec¹, X. Mariette², S. Jousse-Joulin¹, J.-M. Berthelot³, A. Perdriger⁴, E. Hachulla⁵, X. Puéchal⁶, V. Le Guern⁷, J. Sibilia⁸, J.-E. Gottenberg⁸, L. Chiche⁹, V. Goeb¹⁰, G. Hayem¹¹, J. Morel¹², C. Zarnitsky¹³, J.-J. Dubost¹⁴, J.-O. Pers¹⁵, E. Nowak¹⁶, A. Saraux¹, and the TEARS study group (Institutional grant support from the French Health ministry PHRC 2007). Tolerance and Efficacy of Rituximab in Primary Sjogren Syndrome: Final Results of a Randomized Controlled Trial. Ann Rheum Dis 2012 [OP0065]</p> <p>V. Devauchelle-Pensec¹, X. Mariette², S. Jousse-Joulin¹, J.-M. Berthelot³, A. Perdriger⁴, E. Hachulla⁵, X. Puéchal⁶, V. Le Guern⁷, J. Sibilia⁸, J.-E. Gottenberg⁸, L. Chiche⁹, V. Goeb¹⁰, G. Hayem¹¹, J. Morel¹², C. Zarnitsky¹³, J.-J. Dubost¹⁴, J.-O. Pers¹⁵, E. Nowak¹⁶, A. Saraux¹, and the TEARS study group (Institutional grant support from the French Health ministry PHRC 2007) Tolerance and Efficacy of Rituximab in Primary Sjogren Syndrome: Final Results of a Randomized Controlled Trial. Arthritis Rheum 2012 [Abstract#: 2554]</p> <p>Valérie Devauchelle-Pensec, Xavier Mariette, Sandrine Jousse-Joulin, Jean-Marie Berthelot, Aleth Perdriger, Eric Hachulla, Xavier Puechal, Véronique Le Guern, Jean Sibilia, Jacques-Eric Gottenberg, Laurent Chiche, Vincent Goeb, Gilles Hayem, Jacques Morel, Charles Zarnitsky, Jean Jacques Dubost, Jacques Olivier Pers, Emmanuel Nowak, Alain Saraux</p>

RAPPORT FINAL

	Tolerance et efficacité du Rituximab dans le syndrome de Sjogren primitif (Etude TEARS). Revue du rhumatisme, 2012 ; 79S : A40
8	Durée de la Recherche
8.1	- <u>Date de la première inclusion</u> 06 Mars 2008
8.2	- <u>Date de la dernière visite du dernier patient</u> 2 Janvier 2012
9	Phase d'expérimentation clinique III
10	Objectifs de la recherche (principal et secondaire (s)) <u>Objectif Principal :</u> L'objectif principal est de comparer l'efficacité du Rituximab à celle d'un placebo, à 24 semaines. L'efficacité est définie par l'amélioration, en valeur absolue, de plus de 30% (30 points sur 100), d'au moins deux des 4 échelles visuelles analogiques mesurant le score global (activité de la maladie dont les manifestations extra glandulaires), la douleur articulaire, la fatigue, et la sécheresse. <u>Objectif Secondaire :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Etudier la cinétique de la variation des scores de sécheresse, douleur et fatigue au cours de 36 semaines. - Etudier la cinétique de la variation de signes cliniques : nombre d'articulations gonflées et douloureuses (maximum 64), et appréciation globale du clinicien (échelle visuelle analogique de 100 mm). - Etudier les modifications échographiques des glandes salivaires avant et après traitement. - Etudier la cinétique de variation des paramètres biologiques mesurés tout au long de l'étude - Etudier la cinétique de variation de l'évaluation objective de la sécheresse buccale et oculaire - Etudier la variation des paramètres histologiques et l'expression des gènes dans les glandes salivaires grâce à l'utilisation de puces ADN. - Evaluer la tolérance du Rituximab. - Evaluer les scores d'activités actuellement à l'étude proposés par des équipes anglaises, italiennes (36) et françaises (non publiés, résultats confidentiels soumis pour publication).
11	Méthodologie : Essai parallèle randomisé en double aveugle comparant le rituximab à

RAPPORT FINAL

	un placebo. Le traitement a été administré aux patients à l'occasion des visites J1 et J15. Les patients ont été évalués en aveugle à S6, S16, S24 et suivi en ouvert jusqu'à S48.
12	Patients
12.1	- Nombre de personnes prévues 120 patients traités, les patients sortis d'essai avant la première prise du traitement ont été remplacés comme le prévoyait le protocole.
12.2	- Nombre de personnes analysées Un total de 122 patients ont été randomisés : 63 dans le groupe Rituximab et 59 dans le groupe Placebo. Parmi eux, 120 (respectivement : 62 et 58) ont reçu leur traitement. Le critère de jugement principal a pu être recueilli à S24 chez 113 d'entre eux (respectivement : 60 et 53).
13	Condition médicale ou pathologie étudiée et principaux critères d'inclusion et de non inclusion De 18 à 80 ans. <ul style="list-style-type: none"> ● Patients remplissant les critères AECG de SS primaire ● Soit SS récent actif : l'activité sera définie comme la présence à l'inclusion d'au moins 2 échelles visuelles analogiques sur 4 supérieures à 50/100 et : <ul style="list-style-type: none"> - Soit un taux élevé d'anticorps anti SSA et/ou de facteurs rhumatoïdes (>1,5 fois la normale supérieure), - Soit une cryoglobulinémie, - Soit une hypergammaglobulinémie, - Soit un taux élevé de bêta 2 µglobuline, - Soit une hypocomplémentémie. ● Soit un SS systémique actif (une ou plusieurs atteintes) : <ul style="list-style-type: none"> - Parotidomégalie, - Purpura ou vascularite cutanée, - Atteinte pulmonaire, - Atteinte neurologique, - Atteinte rénale, - Cytopénie autoimmune, - Myosite, - Arthrites, - Lymphadénopathie - Ou une autre manifestation systémique sévère après accord écrit du comité scientifique. ● Contraception efficace durant toute la durée de l'étude et jusqu'à 1 an après la dernière perfusion.
14	Médicament(s) expérimental(aux) étudié(s) (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots) le cas échéant


RAPPORT FINAL

	<p>Rituximab MABTHERA 500 mg, solution à diluer pour perfusion 2 flacons par perfusion</p>
15	<p>Durée du traitement</p> <p>1000mg à J0 et J15 Possibilité de retraitement en aveugle pour les patients répondant au traitement</p>
16	<p>Médicament(s) expérimental(aux) de référence (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots) le cas échéant</p> <p>Placebo 1000mg à J0 et J15 Possibilité de retraitement en aveugle pour les patients répondant au traitement</p>
17 17.1	<p>Critère(s) d'évaluation - D'efficacité :</p> <p><i>Critère de jugement principal</i></p> <p>Le critère principal est l'amélioration (définie comme une baisse d'au moins 30 points sur 100) d'au moins deux des 4 échelles (EVA) mesurant le score global (activité de la maladie dont les manifestations extra articulaires), la douleur articulaire, la fatigue, et la sécheresse à 24 semaines.</p> <p><i>Critères de jugement secondaires</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Les variations des 4 échelles cliniques, des paramètres cliniques, du nombre d'articulations douloureuses (maximum 64), du score global évalué par le médecin (échelle visuelle analogique 0 à 100 mm), du questionnaire SF 36, des différents critères objectifs d'activité de la maladie. - La modification échographique des glandes salivaires (volume et doppler puissance) sera évaluée entre la visite d'inclusion et celle de la semaine 24 dans les centres qui en ont la possibilité - La variation des paramètres biologiques (vitesse de sédimentation, C réactive protéine, numération formule sanguine, fonction rénale et hépatique, créatine phosphokinase, taux sérique d'immunoglobulines, anticorps anti-nucléaires et leurs spécificités, facteurs rhumatoïdes, populations lymphocytaires, beta 2 micro globuline et tests centralisés évaluant les conséquences du Rituximab sur la fonction lymphocytaire B) sera réalisée aux visites suivantes : inclusion, 6 semaines, 16 semaines, 24 semaines, 36 semaines et 48 semaines. - La variation des critères objectifs de bouche sèche (salive totale non stimulée), de sécheresse oculaire (test de Schirmer) et d'atteinte viscérale seront réalisés aux visites

RAPPORT FINAL

	<p>suivantes : inclusion, 6 semaines, 16 semaines, 24 semaines, 36 semaines et 48 semaines. En outre, la sécheresse oculaire sera évaluée par le break-up time, le test de Schirmer, et le test au vert de lissamine à la visite d'inclusion et à S24.</p> <p>- La variation du score histopathologique et de l'expression des gènes dans les biopsies des glandes salivaires. Une biopsie de glande salivaire sera conseillée à l'inclusion (pour le diagnostic et l'évaluation de l'importance de l'atteinte) puis à 24 semaines (pour l'évaluation de la réponse thérapeutique), dans tous les centres.</p>
17.2	- <u>De sécurité</u>
17.3	- <u>Autre(s)</u>
18	<p>Analyses statistiques :</p> <p>Les fréquences ont été comparées dans les deux groupes à l'aide d'un test du Chi-2 ou de Fisher si requis (condition sur les effectifs attendus sous l'hypothèse d'indépendance). Les mesures quantitatives ont été comparées dans les deux groupes à l'aide d'un test de Student ou de Wilcoxon si requis (condition sur la normalité).</p> <p>Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS version 9.3.</p>
19	Résumé – conclusions de la recherche
19.1	<p>- Résultats de l'évaluation de l'efficacité, le cas échéant</p> <p>Les taux de succès dans les groupes Rituximab et placebo, selon la définition du critère principal, sont respectivement de :</p> <p>20,7% versus 7,3% à S6 ($p=0,04$), 25,9% versus 16,7% à S16 ($p=0,24$) 21,7% versus 20,8% à S24 (critère principal, $p=0,91$).</p> <p>Concernant le détail des EVA, l'amélioration de la fatigue est plus importante dans le groupe rituximab que dans le groupe traité ($p<0,05$) à S6, S16 et S24, que ce soit en moyenne ou en nombre de patients s'étant améliorés de 30 points. Les autres critères (douleur, sécheresse, global) ne montrent pas de tendance significative à l'amélioration.</p> <p>L'évaluation par le médecin (EVA globale) était meilleure dans le groupe Rituximab à S6 (16,9 versus 8,3 ; $p=0.01$) mais pas à S16 ni S24.</p> <p>Parmi les tests objectifs de sécheresse, l'amélioration était plus importante dans le groupe Rituximab pour le flux salivaire ($p=0,05$ à S16 et $p=0,009$ à S24), mais pas pour le test de Shirmer ni pour le focus score.</p> <p>Concernant les manifestations systémiques, les variations du score ESSDAI n'étaient pas différentes dans les deux groupes à S6, S16 et S24.</p> <p>Certains paramètres biologiques étaient modifiés par le traitement par Rituximab : IgG, IgA, IgM, vitesse de sédimentation (ESR), β2-microglobulinémie. La différence avec</p>

RAPPORT FINAL

	<p>le groupe placebo était significative dès S16, voire S6 pour les IgM.</p> <p>Les niveaux du BAFF mesurés entre S0 et S24 dans le groupe rituximab (4,63 +/-12,24 et 2,43 +/-7,31 respectivement) et dans le groupe placebo (6,05 +/-10,08 et 5,16 +/-9,06), montrent une diminution plus importante mais non significative dans le groupe rituximab que dans le groupe placebo (2,20 +/-6,07 versus 0,89 +/-6,83, p= 0,38).</p>
19.2	<p><u>- Résultats de l'évaluation de la sécurité, le cas échéant</u></p> <p>Il n'y a pas eu plus d'effets indésirables graves dans le groupe traité que dans le groupe placebo hormis pour ce qui concerne les réactions aux perfusions dans les 24 heures.</p>
19.3	<p><u>- Conclusion</u></p> <p>Les patients traités par Rituximab se sont davantage améliorés (selon la définition du critère principal) dès la 6^{ème} semaine par rapport au groupe placebo, mais cette différence s'est atténuée au cours du temps. Elle n'était pas significative au moment de l'évaluation du critère principal, <i>i.e.</i> à la 24^{ème} semaine. L'amélioration constatée porte essentiellement sur la fatigue, avec une tendance également en faveur du groupe traité concernant la sécheresse.</p> <p>Les résultats obtenus ne permettent pas de recommander la prescription du Rituximab chez l'ensemble des patients ayant un syndrome de Sjögren primitif, mais suggèrent une modification du protocole (association de méthotrexate, interféron, anti BAFF, ou répétition des perfusions).</p>
20	<p>Date du rapport</p> <p>27 décembre 2012.</p>
21	<p>N° EudraCT</p> <p>2007-003166-18</p>
22	<p>Date de transmission du rapport : 28/12/2012</p> <p>Signature :</p> <p style="text-align: center;">La Directrice Générale Adjointe</p> <p>Nom/Qualité :</p> <div style="text-align: center;">  Marie-Christine CORBEL </div>