

1	Promoteur : AP-HP Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation Carré Historique de l'Hôpital Saint-Louis, 1 av. Claude Vellefaux, 75010 PARIS	
2	Dénomination du(des) médicament(s) expérimental(aux) : RoActemra® 20 mg/ml	
3	Dénomination de la (des) substance(s) active(s) : Tocilizumab	
4	Titre complet de la recherche «Efficacité et tolérance d'un traitement de première intention par tocilizumab dans la maladie de Takayasu: étude française multicentrique prospective». Étude prospective, multicentrique, non-randomisée et interventionnelle. TOCITAKA	
5	Investigateur(s) ¹ : Pr. Olivier FAIN (Investigateur coordonnateur, Dr Arsène MEKINIAN (responsable scientifique). 7 investigateurs.	
6	Lieux de recherche et centres ² : 7 CHUs (Jean verdier, Saint Antoine, La Pitié Salpêtrière (2 centres)), Hôpital Civil CHRU Strasbourg, Hôpital Strasbourg, Hôpital Nantes, Rennes et Toulouse.	
7	Publications ³ : en cours (Ci-jointe)	
8	Durée de la recherche - date de la première inclusion : 42 mois	9. Phase d'expérimentation clinique : 18 mois et 21 jours
8.1	- date de la fin de participation de la dernière personne incluse dans la	
8.2	recherche : 60 mois	
10	Objectif principal et objectifs secondaires de la recherche : Etudier l'influence d'un traitement par tocilizumab pendant 6 mois sur le nombre de patients bons répondeurs ayant pu arrêter les corticoïdes. Objectifs secondaires : Etudier l'influence d'un traitement par tocilizumab de 6 mois pour le nombre de répondeurs à 3 mois, 6 mois, 12 et 18 mois ; Etudier la réponse clinique à 3 mois, 6 mois, 12 et 18 mois (absence de signes cliniques nouveaux et/ou disparition des signes avant traitement) ; Etudier la réponse biologique à 3 mois, 6 mois, 12 et 18 mois (disparition du syndrome inflammatoire et /ou diminution d'au moins 50%).	
11	Méthodologie de la recherche ⁴ : Il s'agit d'une étude multicentrique prospective interventionnelle non-randomisée et ouverte	
12	Nombre de personnes s'étant prêtées à la recherche :	
12.1	- nombre de personnes prévues : 17	
12.2	- nombre de personnes analysées : 14	
13	Condition médicale ou pathologie étudiée et principaux critères d'inclusion et de non inclusion : CRITERES D'INCLUSION 1. Homme ou femme âgé(e) de plus de 18 ans, 2. Critères de l'American College of Rheumatology (ACR) de MT et/ou critères de Sharma modifiées (cf. annexe 1) 3. Maladie de Takayasu active (activité clinique, biologique et/ou radiologique) 4. Pour les femmes en âge de procréer, utilisation pendant toute la durée de l'étude et pendant 150 jours après la dernière perfusion de tocilizumab, d'une méthode de contraception efficace à savoir - Contraception hormonale (estroprogestatifs et progestatifs) - contraception intra-utérine - Stérilisation 5. 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. CRITERES DE NON-INCLUSION 1. Patient ayant déjà 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 2. 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 3. Sérologies positives pour l'hépatite B (Ag anti-HBs positif et/ou ADN VHB > 2000 UI/mL).ou C indiquant une infection active 4. Statut VIH positif nécessitant un traitement spécifique 5. Infection persistante ou infection sévère ayant requis une hospitalisation ou un traitement IV par antibiotiques durant les 15 jours précédents l'entrée dans l'étude ou traitement par antibiotiques oraux pendant les 7 jours précédents l'entrée dans l'étude	

¹ Si la recherche est multicentrique, indiquer le ou les noms des investigateurs coordonnateurs et le nombre total d'investigateurs.

² Indiquer le nombre de lieu(x) de recherches et de centres (s'il diffère du nombre de lieux).

³ Préciser dans l'ordre : le nom des auteurs, le titre de la publication, le nom de la revue, l'année, le numéro du tome, les pages concernées.

⁴ Préciser notamment si la recherche comporte un tirage au sort, si elle est comparative, en ouvert, en simple insu, en double insu, à groupes parallèles, en plan croisé, les types de comparateurs utilisés.

	<p>6. Impossibilité de donner le consentement éclairé</p> <p>7. 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</p> <p>8. Insuffisance hépatocellulaire sévère (ASAT ou ALAT > 5 x LSN)</p> <p>9. Insuffisance rénale sévère définie par une clairance de Cockcroft inférieure à 20 ml/min</p> <p>10. 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 QUANTIFERON positif), (l'intradermoréaction et les tests sanguins de détection d'interféron gamma peuvent donner des faux-négatifs),</p> <p>11. Hypersensibilité au tocilizumab ou à l'un des excipients du ROACTEMRA®: <input type="checkbox"/> Chaque flacon de 200 mg de Tocilizumab contient 0,20 mmol (4,43 mg) de sodium. <input type="checkbox"/> Chaque flacon de 400 mg de Tocilizumab contient 0,39 mmol (8,85 mg) de sodium.</p> <p>12. Grossesse (l'interrogatoire et en cas de doute betaHCG négatifs)</p> <p>13. Non affiliation à un régime de sécurité sociale</p>
14	Médicament(s) expérimental(aux) étudié(s) ⁵ (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots) : Le tocilizumab sera administré à la dose de 8 mg/kg (dose maximale de 800 mg) par voie intraveineuse pendant une heure, sans prémédication nécessaire au cours de la visite programmée à M0, puis de façon mensuelle pendant 6 mois.
15	Durée du traitement ⁶ : une perfusion/mois de M0 à M6
16	Médicament(s) expérimental(aux) de référence ⁷ (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots), le cas échéant : La corticothérapie sera débutée à 0,7 mg/kg équivalent prednisone et sera diminuée et arrêtée conformément au schéma de décroissance proposé
17	Critère(s) d'évaluation :
17.1	- d'efficacité :
17.2	Nombre de bons répondeurs en rémission complète ayant arrêté les corticoïdes après 6 mois de traitement par tocilizumab.
17.3	- de sécurité : Tolérance du traitement par tocilizumab - autre(s) :
18	Analyses statistiques : Les données sont présentées sous forme de médianes avec des plages pour les variables continues et des fréquences avec des pourcentages pour les variables qualitatives. Le test exact de Fisher a été utilisé pour comparer les variables qualitatives et le test de rang de Wilcoxon pour comparer les variables continues. Tous les tests étaient bilatéraux et une valeur de p < 0,05 était considérée comme statistiquement significative. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel R (version 3.1.0). Data are presented as medians with ranges for continuous variables and frequencies with percentages for qualitative variables.
19	Résumé : Cf publication
19.1	- Résultats de l'évaluation de l'efficacité, le cas échéant
19.2	- Résultats de l'évaluation de la sécurité, le cas échéant : Treize patients atteints de Maladie de Takayasu ont été inclus, avec un âge médian de 32 ans [19-45]. Douze (92%) d'entre eux étaient des femmes. Onze (85%) patients ont obtenu une rémission à 6 mois et, parmi eux, 6 (54%) ont arrêté les stéroïdes. Le nombre de patients sous stéroïdes a considérablement diminué après 6 mois de traitement par tocilizumab (13 (100%) à la baseline contre 6 (54%) à M6; p = 0,015). Une diminution significative a été observée après 6 mois de traitement par tocilizumab à l'échelle NIH médiane (3 [3-4] à la baseline contre 1 [0-2] à M6; p < 0,001), score ITAS-2010 (5 [2-7] contre 3 [0-8]; p = 0,002), score ITAS-A (7 [4-10] contre 4 [1-15]; p = 0,0001), et échelle subjective des praticiens (13 (100%) TAK actif contre 2 (15%); p < 0,001). Au cours des 18 mois de suivi après l'arrêt du tocilizumab, une rechute s'est produite chez 5 patients (45%) sur les 11 en rémission à M6.
19.3	- Conclusion : Cette étude multicentrique est le premier essai évaluant chez les patients TAK naïfs de traitement l'intérêt de l'ajout de tocilizumab aux stéroïdes. Les taux élevés de patients sans traitements par stéroïdes après 6 mois de traitement par tocilizumab doivent être équilibrés par des taux de rechute de plus de 40% au cours du suivi. Des études complémentaires chez des patients naïfs sont nécessaires pour déterminer les thérapies d'entretien.
20	Date du rapport : 10/02/2020
21	Numéro : 2013-005039-26
22	Date de transmission du rapport : Signature : Nom / qualité :

21 FEV. 2020


Serge BUREAU
DRCI - AP-HP
Pôle Promotion

⁵ Répéter la section si la recherche porte sur plusieurs médicaments expérimentaux étudiés.

⁶ Préciser, le cas échéant, pour chaque médicament expérimental étudié, la durée maximale de traitement pour la personne qui s'est prêtée à la recherche.

⁷ Répéter la section si la recherche comporte plusieurs médicaments expérimentaux de référence.