ALXN1210-DM-310

Titre de l'essai

« Étude multicentrique de phase II/III, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, contrôlée contre placebo, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité du ravulizumab chez des participants adultes atteints de dermatomyosite »

Investigateur principal : Pr Jean-David BOUAZIZ

https: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04999020

Population cible :

- Dermatomyosite inadéquate ou intolérants à 2 ou plusieurs traitements, notamment les glucocorticoïdes systémiques ou les IST (p. Ex., azathioprine, méthotrexate, rituximab, IgIV), soit en association soit en monothérapie.

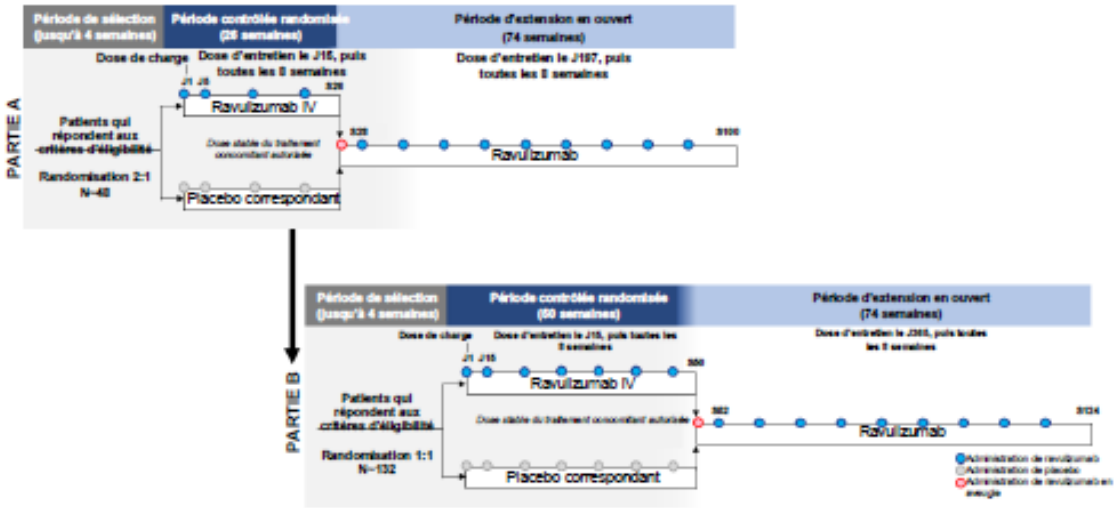
- Dermatomyosite sous traitement par glucocorticoïdes et/ou IST avec une fenêtre thérapeutique appropriée pour ces traitements

- Dermatomyosite avec traitement par glucocorticoïdes et/ou IST stable

Traitement à l'étude : ravulizumab (ALXN1210)

Le ravulizumab en IV est formulé à des concentrations de 10 mg/ml et 100 mg/ml avec un pH de 7,0 et 7,4, respectivement. Les deux formulations sont présentées sous forme de solutions stériles sans conservateur pour l'administration par IV et sont fournies dans des flacons à usage unique.
Le produit comparateur placebo est formulé sous la forme d'une solution stérile, limpide et incolore assortie avec les mêmes composants tampons, mais sans ingrédient actif.
Schéma de traitement :

Figure 1 : Schéma de la conception de l'étude



Rythme des visites :

Critères d'inclusion	O	N
Âge 1.Avoir ≥ 18 ans au moment de la signature du formulaire de consentement éclairé		

Poids 2.Peser ≥ 30 kg à la sélection. Sexe 3.Homme ou femme. Type de patient et caractéristiques de la maladie 4.Diagnostic : Répondre aux critères de classification ACR/EULAR 2017 pour la DM certaine ou probable (Lundberg, 2017). 5.Participants qui ont une réponse inadéquate ou qui sont intolérants à 2 ou plusieurs traitements de DM, notamment les glucocorticoïdes systémiques ou les IST (p. Ex., azathioprine, méthotrexate, rituximab, IgIV), soit en association soit en monothérapie. 6.Participants sous traitement par glucocorticoïdes et/ou IST qui suivent un traitement stable tel que décrit dans le tableau 11 du protocole et qui pourront rester sous traitement stable tout au long de la période contrôlée randomisée. OU Participants sous traitement par glucocorticoïdes et/ou IST qui terminent une fenêtre thérapeutique appropriée pour ces traitements avant la visite du jour 1 comme décrit dans le Tableau 12 du protocole (p. Ex., fenêtre thérapeutique de 6 mois pour le rituximab ; période de fenêtre thérapeutique de 3 mois pour les IgIV ou immunoglobuline sous-cutanée [SCIg]). 7.Sévérité de la maladie : Participants qui montrent une sévérité de la maladie lors de la sélection en utilisant les critères suivants : a. MMT-8 de ≤ 142 (sur un maximum de 150) et 2 CSM IMACS supplémentaires sur 5 à la sélection, tel que : • Évaluation de l'activité globale du patient ≥ 2,0 cm sur une EVA de 10 cm • Évaluation de l'activité globale par le médecin de ≥ 2,0 cm sur un EVA de 10 cm • Indice d'incapacité HAQ avec ≥ 0,25 • Élévation d'au moins une des enzymes musculaires (qui comprend la créatine kinase [CK], l'aldolase, la lactate déshydrogénase [LDH], l'alanine aminotransférase [ALT] et l'aspartate aminotransférase [AST]) à ≥ 1,3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) • Score global d'activité de la maladie extramusculaire avec ≥ 2,0 cm sur une EVA de 10 cm (cette mesure est l'évaluation composite du médecin et est basée sur les évaluations des scores d'activité sur les échelles constitutionnelle, cutanée, squelettique, gastro-intestinale, pulmonaire et cardiaque du MDAAT) 8.**Activité de la maladie** : Les participants doivent répondre à l'un des critères suivants pour garantir le recrutement d'une maladie active plutôt qu'une faiblesse due à des lésions musculaires. Un comité d'adjudication indépendant (CAI) sera utilisé pour évaluer l'admissibilité des participants qui ne répondent pas aux critères énumérés ci-dessous mais qui, de l'avis de l'investigateur, sont admissibles à l'étude (voir la section 10.2.5.1). a. Biopsie musculaire ou cutanée avec évidence de signes pathologiques actifs de DM au cours des 6 derniers mois avant ou au moment de la sélection b. Preuve d'électromyographie de myosite active au cours des 6 derniers mois avant la sélection c. Preuve musculaire par imagerie par résonance magnétique (IRM) d'une myosite active au cours des 6 derniers mois précédant la sélection		

d. Au moins 1 enzyme musculaire (CK, LDH, aldolase, AST, ALT) dans le panel IMACS ≥ 2 fois la LSN à la sélection e. Éruption cutanée DM active caractérisée par des modifications inflammatoires (score d'activité CDASI ≥ 7) à la sélection 9.Être vacciné(e) contre les infections à méningocoques (N meningitidis) dans les 3 ans précédant l'initiation du ravulizumab, conformément aux directives nationales et locales. Les participants doivent recevoir le vaccin au moins 2 semaines avant de commencer à prendre le médicament à l'étude. Le promoteur recommande de suivre également les directives nationales et locales pour les antibiotiques prophylactiques. 10.Les participants qui ont reçu un diagnostic de cancer au cours des 3 dernières années doivent subir un dépistage du cancer négatif approprié conformément au traitement recommandé / norme de diligence locaux dans les 6 mois précédant la sélection (les cancers cutanés basocellulaires ou épidermoïdes ou les carcinomes *in situ* du col de l'utérus doivent avoir été excisés et guéris au moins 3 mois avant la sélection). **Tests de grossesse et contraception** 11.Les participantes de sexe féminin en âge de procréer et les participants de sexe masculin doivent suivre les recommandations spécifiées par le protocole en termes de contraception. **Consentement éclairé** 12.Être en mesure de donner son consentement éclairé en signant le formulaire comme décrit dans le protocole, ce qui inclut de se conformer aux exigences et restrictions énoncées dans le formulaire de consentement éclairé (FCE) et dans ce protocole.		

Critères d'exclusion	O	N
Affections médicales 1.Myosite associée au cancer, définie comme le diagnostic de myosite dans les 3 ans suivant le diagnostic de cancer (à l'exception du cancer cutané basocellulaire ou épidermoïde ou du carcinome in situ du col de l'utérus qui a été excisé et guéri et au moins 3 mois avant la sélection). 2.Preuve d'une maladie maligne active ou de tumeurs malignes diagnostiquées au cours des 3 dernières années, notamment les tumeurs malignes hématologiques et les tumeurs solides (sauf le cancer cutané basocellulaire ou épidermoïde ou le carcinome in situ du col de l'utérus qui a été excisé et guéri pendant au moins 3 mois avant la sélection). 3.Participants atteints d'autres formes de myosite : Diagnostic clinique de myosite à inclusions, polymyosite, myopathie nécrosante, myosite/myopathie d'origine médicamenteuse, syndrome des anti-synthétases sans DM, myosite associée au cancer (myosite diagnostiquée dans les 3 ans avant ou après un diagnostic de malignité sauf cancer épidermoïde de la peau, cancer basocellulaire, carcinome in situ n'importe où, ou carcinome cervical in situ), myosite avec chevauchement d'une maladie du tissu conjonctif comme le lupus érythémateux disséminé, la polyarthrite rhumatoïde ou la sclérose systémique. Les participants atteints du syndrome de Sjogren secondaire sont autorisés.		

4.Participants présentant des lésions musculaires importantes (p. Ex., atrophie musculaire sévère, maladie musculaire en phase terminale, IRM avec atrophie sévère ou remplacement de la fibrograisse) selon l'opinion de l'investigateur. 5.Antécédents d'infection à la N meningitidis. 6.Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (mise en évidence par le titre d'anticorps du VIH de type 1 ou de type 2). 7.Antécédents d'infections inexpliquées. 8.Infection systémique active bactérienne, virale ou fongique dans les 14 jours précédant l'administration du ravulizumab. 9.Présence de fièvre ≥ 38 °C (100,4 °F) dans les 7 jours précédant l'administration du médicament à l'étude au jour 1. 10.Antécédents d'hypersensibilité aux protéines murines ou à l'un des excipients du ravulizumab. 11.Participants présentant une maladie pulmonaire interstitielle avancée cliniquement symptomatique (de l'avis de l'investigateur) étayée par des antécédents de fibrose à la radiographie pulmonaire, des antécédents de maladie pulmonaire interstitielle à la tomodensitométrie (TDM) des poumons ou des antécédents documentés de capacité vitale forcée, pourcentage prédit < 80 %, liés à la DM. 12.Toute condition médicale (telle que maladie cardiaque, pulmonaire, rénale, oncologique, psychiatrique ou avec un diagnostic de fibromyalgie) qui, de l'avis de l'investigateur, pourrait interférer avec la participation du participant à l'essai, présente un risque supplémentaire pour le participant, ou perturbe l'évaluation du participant. Cela inclut les participants souffrant d'arthrite sévère avec une amplitude de mouvement limitée ou de calcinose diffuse sévère ou d'une autre condition qui empêchera les tests quantitatifs de force musculaire. 13.Antécédents d'abus de drogues et/ou d'alcool (selon le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux [DSM] 5) au cours de l'année précédant la visite de sélection, qui limiterait la participation des participants à l'étude telle que déterminée par l'investigateur. **Traitements antérieurs/concomitants** 14.Les participants qui ne veulent pas ou ne peuvent pas terminer une période sans traitement appropriée pour l'un des médicaments interdits énumérés à la section 6.5.2 du protocole avant la visite du jour 1. 15.Ayant reçu ≥ 1 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent dans les 8 semaines précédant la randomisation ou actuellement sous prednisone ou dose d'entretien équivalente > 20 mg/jour. 16.Précédemment ou actuellement traités avec un inhibiteur du complément. **Participation antérieure/concomitante à une étude clinique** 17.Participation à toute autre étude sur un médicament expérimental ou exposition à un médicament ou dispositif expérimental dans les 30 jours précédant la sélection ou 5 demi-vies du médicament expérimental, selon la plus longue des deux. **Autres exclusions** 18.Participants qui commencent un nouveau programme d'exercices de renforcement musculaire pour la myosite (p. Ex., kinésithérapie [KT]) au cours des 4 dernières semaines ou qui modifient leur programme d'exercices actuel jusqu'à 4 semaines avant la visite du jour 1.		

Les participants ne doivent pas initier de nouveau programme d'exercices ni modifier leur programme d'exercices actuel tout au long de la phase randomisée de l'essai. 19.Femmes enceintes, allaitantes ou qui envisagent une grossesse pendant l'étude. 20.Incapacité ou refus de respecter les exigences du protocole.		