

## Traitement de l'étude

### Bras A : Prednisolone

Semaine	Traitement
1	<u>Prednisolone</u> (0,3 mg/kg/j max)
2 - 8	<u>Prednisolone</u> 10 mg/j
9 - 12	Réduction progressive (7,5 mg → 2,5 mg/j)
13 - 24	Aucun <u>Prednisolone</u> (0 mg/j)

### Bras B : Tocilizumab + réduction Prednisolone

Semaine	Traitement
1	<u>Prednisolone</u> (0,3 mg/kg/j max) + <u>Tocilizumab</u> 162 mg/s.c. (1x/semaine)
2	Réduction progressive du <u>Prednisolone</u> (jusqu'à 0 mg/j)
3 - 8	Aucun <u>Prednisolone</u> + <u>Tocilizumab</u> 162 mg/s.c. (1x/semaine)
9 - 12	<u>Tocilizumab</u> 162 mg/s.c. (1x toutes les 2 semaines : S10 et S12)
13 - 24	Aucun traitement ( <u>Tocilizumab</u> arrêté)

## Méthodologie de l'étude

Essai en phase II

Ouvert

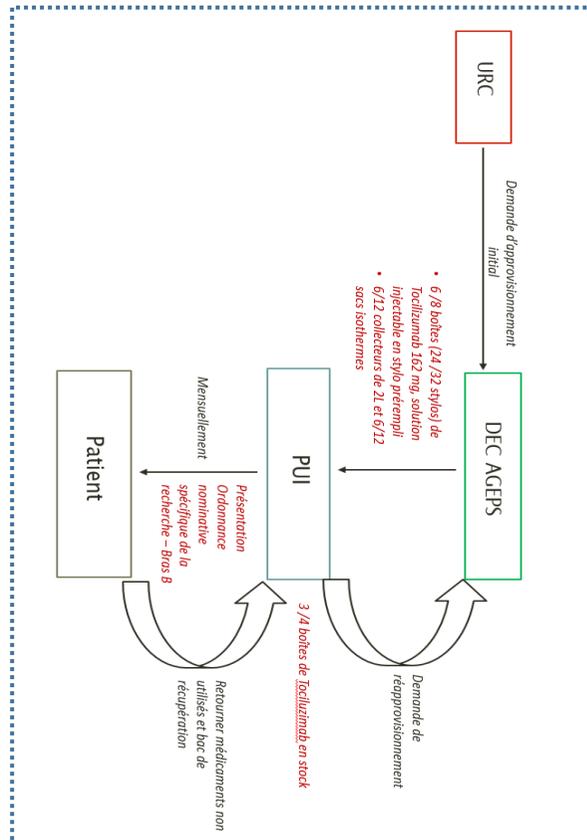
Randomisé

Multicentrique

Contrôlé

Unités de  
rhumatologie

## Circuit pharmacie



## Population de l'étude et nombre de sujets

Patients traités par ICI pour un cancer et qui développent une arthrite inflammatoires induite par cet ICI.

112 patients (56 dans chaque groupe)  
Dont 30 en France

## Etude CITAR : Checkpoint Inhibitor Treatment of ARthritis

Comparison of the efficacy and safety of early use of IL-6R blockade with tocilizumab in combination with short-term glucocorticoids versus glucocorticoids alone for the treatment of arthritis induced by cancer immunotherapy by check point inhibitors : a randomized, open, multicentre, proof of concept, superiority, controlled clinical trial

### Promoteur AP-HP

**Code projet : APHP 240143**

#### Investigateur Coordonnateur

Dr Samuel BITOUN  
Service de rhumatologie du CHU Bicêtre  
E-mail : [samuel.bitoun@aphp.fr](mailto:samuel.bitoun@aphp.fr)  
☎ 01.45.21.72.87

#### Référent projet DRCl

Charline MENANTEAU  
Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCl),  
Hôpital Saint-Louis  
E-mail : [charline.menanteau@aphp.fr](mailto:charline.menanteau@aphp.fr)  
☎ 01.40.27.41.78

#### Référent projet DRCl-URC :

Ikrame RAMDHANI  
URC Paris Sud, Hôpital Bicêtre  
E-mail : [ikrame.ramdhani@aphp.fr](mailto:ikrame.ramdhani@aphp.fr)  
☎ 01.45.21.21.80

#### Attachée de recherche clinique

Chanez HADDADOU  
URC Paris Sud, Hôpital Bicêtre  
E-mail : [chanez.haddadou@aphp.fr](mailto:chanez.haddadou@aphp.fr)  
☎ 01.45.21.63.23

#### Référente CITAR à l'IGR

Dr Clea BARDON  
☎ 2 25 22

## Objectif principal

Evaluation de l'effet de l'utilisation précoce du tocilizumab en combinaison avec des glucocorticoïdes (15j) (bras B) VS glucocorticoïdes seuls (bras A), sur le CDAI à la semaine 16 ?

## Critères d'inclusion

- Patients avec un cancer confirmé histologiquement (ou par cytologie) qui développent une arthrite (diagnostiquée par un rhumatologue) secondaire à un traitement par inhibiteurs de points de contrôle immunitaire\*

\* les patients peuvent être sous monothérapie avec des ICI ou sous traitement combiné avec deux ICI (par exemple, ipilimumab et nivolumab). Les patients peuvent être sous ICI en combinaison avec une chimiothérapie

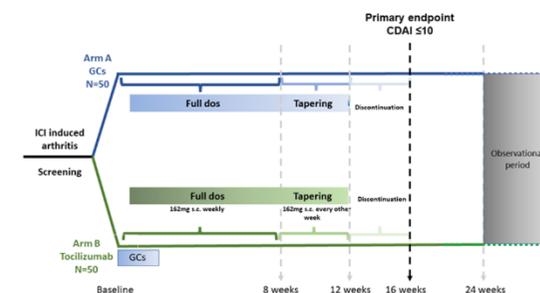
- Au moins 2 articulations impliquées (définies cliniquement) ET CDAI > 10
- Le statut de performance de (ECOG/OMS) 0-1, un statut de performance 2 dû à des irAEs en cours est autorisé
- Les patients déjà sous glucocorticoïdes, quelle que soit la dose, pour le traitement de l'arthrite peuvent être inclus, si la durée du traitement par glucocorticoïdes ne dépasse pas 1 semaine
- Les femmes en âge de procréer doivent avoir un test de grossesse négatif (sanguin ou urinaire) lors de l'inclusion
- Les femmes doivent être post-ménopausées depuis au moins 1 an ou être disposées et capables d'utiliser une contraception hautement efficace pendant le traitement et jusqu'à 3 mois après la dernière dose du médicament à l'étude

## Critères de non inclusion

- Arthrite bénigne ne nécessitant aucun traitement autre que des AINS ou des analgésiques
- Présence d'un effet indésirable lié au traitement (irAE) menaçant la vie ou un organe, nécessitant des doses élevées de glucocorticoïdes

- Traitement actuel par glucocorticoïdes pour d'autres indications qui ne peut pas être interrompu
- Antécédents de maladie rhumatismale inflammatoire avant le diagnostic de cancer
- Participation actuelle ou participation à une étude d'un agent expérimental ou à l'utilisation d'un dispositif expérimental dans les 4 semaines précédant la première dose de traitement\*\*
- Diagnostic d'immunodéficience ou traitement immunosuppresseur systémique en cours, autre que les stéroïdes, avant la première dose du traitement de l'étude
- Traitement par un médicament immunosuppresseur non biologique ou modulateur du système immunitaire
- Traitement par d'autres agents biologiques modulateurs du système immunitaire (autres que les ICI) dans les 4 semaines précédant le début du traitement
- Vaccination avec un vaccin vivant dans les 4 semaines précédant la première dose du médicament de l'étude ou nécessité prévue d'une vaccination vivante pendant l'étude, y compris au moins 30 jours après la dernière dose du médicament de l'étude
- Antécédents d'anaphylaxie ou d'hypersensibilité médiée par les immunoglobulines E aux protéines murines ou à tout composant du tocilizumab. Antécédents de réactions allergiques attribuées à des composés de composition chimique ou biologique similaire à celle du tocilizumab
- Antécédents d'hypersensibilité à la prednisolone ou à l'un de ses excipients
- Antécédents de VIH ou d'autres immunodéficiences
- Antécédents ou preuves actuelles de toute condition, thérapie ou anomalie de laboratoire susceptible de fausser les résultats de l'essai, d'interférer avec la participation du sujet pendant toute la durée de l'essai, ou qui ne serait pas dans le meilleur intérêt du sujet de participer, selon l'avis de l'investigateur traitant
- Antécédents de troubles psychiatriques ou de toxicomanie qui interféreraient avec la coopération aux exigences de l'essai
- Antécédents d'hépatite virale chronique, de maladie du foie alcoolique ou métabolique
- Métastases du système nerveux central (SNC)
- Antécédents ou test tuberculinique purifié à la protéine dérivée (PPD) positif actuel
- Organes transplantés
- Infection active
- Grossesse ou allaitement
- Troubles démyélinisants du système nerveux central ou troubles de convulsions préexistants
  - Antécédents de diverticulite, diverticulose nécessitant un traitement antibiotique, ou d'autres conditions gastro-intestinales (GI) symptomatiques susceptibles de favoriser les perforations
  - Avoir une fonction organique et médullaire adéquate
  - Aspartate aminotransférase (AST) (SGOT) / alanine aminotransférase (ALT) (SGPT)  $\leq 2 \times$  limite supérieure normale institutionnelle
  - Clairance de la créatinine Clairance de la créatinine

## Déroulement de l'étude



## Visites de suivi bras A/bras B

Examens toutes les 4 semaines :

### Les informations collectées

Traitement par ICI : poursuite, arrêt, réduction de dose, pause

Progression du cancer : évaluation oncologique et contrôles par tomodynamométrie

État fonctionnel : ECOG/WHO PS

Médicaments concomitants

Adhésion au traitement

### PROs (Patient-Reported Outcomes)

VAS douleur

HAQ

VAS santé générale

EQ5D

VAS fatigue

### Examen physique

Pression artérielle, fréquence cardiaque

Evaluation de la sensibilité et du gonflement dans 66/68 articulations

Des analyses sanguines

Test de grossesse urinaire

