

ÉTUDE : 230LE301

Promoteur : Biogen Idec Research Limited

Titre du protocole : Étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, en deux parties séquentielles partie A (phase 2) / partie B (phase 3) - visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du Litifilimab BII059 chez des patients atteints de lupus érythémateux cutané subaigu et/ou de lupus érythémateux cutané chronique actif, avec ou sans manifestations systémiques et réfractaires et/ou intolérants à un traitement antipaludéen (ÉTUDE AMETHYST).

Investigateur Principal : Dr François CHASSET

Contact : francois.chasset@aphp.fr

Critères d'inclusion « simplifiés » :

Si patient présentant les critères suivants et intéressés pour participer à l'étude, nous contacter pour discussion de screening :

Critères d'inclusion simplifiés

- Lupus cutané subaigu ou discoïde prouvé histologiquement
- Lupus cutané isolé ou avec lupus systémique
- Actif avec CLASI-A ≥ 10 et CLA-IGA érythème ≥ 3 et CLA-IGA OMC ≥ 1 malgré au moins 3 mois d'HCQ et/ou corticothérapie générale jusqu'à 15mg/j et/ou immunosuppresseurs classiques (méthotrexate, mycophenolate mofetil)
- Exclusion autres sous-types de lupus cutanés si isolés
- Exclusion des formes graves de lupus systémiques
- Période de wash-out pour de nombreux traitements, voir détails

Critères d'inclusion détaillés :

1. Capacité du participant à comprendre le but et les risques de l'étude, à donner son consentement éclairé et à autoriser l'utilisation d'informations de santé confidentielles conformément aux réglementations nationales et locales en matière de confidentialité.

2. Être âgé de 18 à 75 ans, inclus, au moment du consentement éclairé.

3. Toutes les femmes en âge de procréer doivent pratiquer une contraception efficace pendant l'étude et pendant 90 jours après la dernière dose du traitement à l'étude.

De plus, les participantes ne doivent pas donner d'ovules pendant la période de traitement de l'étude et pendant au moins 90 jours après leur dernière dose de traitement de l'étude.

Le cas échéant, le statut de ménopause doit être confirmé comme suit :

- pour les femmes ≤ 55 ans, 52 semaines continues d'aménorrhée naturelle (spontanée) sans cause médicale alternative et un taux sérique de FSH ≥ 40 mIU/mL.

- pour les femmes > 55 ans, 52 semaines continues d'aménorrhée naturelle (spontanée) sans cause médicale alternative et un taux sérique de FSH ≥ 40 mIU/mL, ou au moins 5 années continues d'aménorrhée naturelle (spontanée) sans cause médicale alternative.

4. Doit avoir un diagnostic histologiquement confirmé (dans le passé ou lors du screening) de lupus cutané (CLE) avec ou sans manifestations systémiques.

La confirmation du diagnostic histologique doit être documentée lors du screening et fera l'objet d'une décision. Pour les participants ne disposant pas de données historiques de biopsie, une biopsie cutanée doit être réalisée à partir d'une lésion active de CLE lors du dépistage pour confirmer le diagnostic de CLE avant la randomisation. Les biopsies peuvent être traitées dans un laboratoire local ou central, à la discrétion de l'investigateur.

5. Doit avoir des manifestations cutanées actives qui répondent aux critères suivants :

- a) Au moins 1 lésion active de CLE avec un score d'érythème CLASI-A minimum ≥ 2 et/ou un score de desquamation CLASI-A ≥ 1 ; ET/OU
- b) Au moins 1 lésion active de CLE avec un score érythémateux CLASI-A minimum ≥ 2 et un score CLASI-D ≥ 1 .

6. Doit avoir un score CLASI-A ≥ 10 jugé lors du screening et confirmé par l'investigateur lors de la randomisation.

7. Doit avoir un score d'érythème CLA-IGA-R ≥ 3 , déterminé lors du screening et confirmé par l'investigateur lors de la randomisation.

8. Doit avoir un score CLA-IGA-R OMC ≥ 1 , déterminé lors du screening et confirmé par l'investigateur lors de la randomisation.

9. Doit présenter une lésion CLE active malgré un essai adéquat de traitement antipaludéens de synthèse (APS). L'une des 2 conditions doit être remplie :

- a) APS utilisés pendant au moins 12 semaines (continues ou cumulatives) avant le screening, ou
- b) Une absence d'effet thérapeutique précédemment documentée pendant au moins 12 semaines de traitement (non continu est acceptable) et/ou une interruption précédemment documentée des APS en raison d'une mauvaise tolérance et/ou d'effets secondaires.

Critères de non-inclusion :

1. Participation actuelle ou prévue à toute étude clinique interventionnelle dans laquelle un traitement expérimental ou une thérapie approuvée à des fins expérimentales est administré. Une période d'élimination d'au moins 12 semaines ou 5 demi-vies (la plus longue des deux) est requise avant la randomisation. La participation à des registres d'observation sera autorisée.

Antécédents médicaux et état de santé actuel :

2. Antécédents ou résultat positif au test de dépistage du VIH.

3. Infection actuelle par l'hépatite C (définie par des anticorps VHC positifs et un ARN VHC détectable).

Les participants ayant des anticorps VHC positifs et un ARN VHC indétectable sont éligibles pour participer à l'étude (United States Centers for Disease Control and Prevention).

Note : Les participants éligibles présentant un risque d'exposition au VHC peuvent être testés tous les 6 mois pendant l'étude à la discrétion de l'investigateur.

4. Infection actuelle par l'hépatite B (définie comme positive pour l'AgHBs ou l'anti-HBc total).

Les participants présentant les profils immunitaires suivants, selon les Centers for Disease Control and Prevention des États-Unis, sont éligibles pour participer à l'étude :

- Immunité contre l'hépatite B résultant d'une infection naturelle antérieure (définie comme négative pour l'HBsAg, positive pour les anti-HBc et positive pour les anti-HBs) ; ou

- Vaccination antérieure (définie par un AgHBs négatif, un anti-HBc négatif et un anti-HBs positif).

5. Antécédents d'infection chronique, récurrente (3 ou plus du même type d'infection au cours d'une période de 52 semaines) ou d'infection grave récente (par exemple, pneumonie, septicémie), y compris les infections virales, selon l'avis de l'investigateur, ou nécessitant une intervention chirurgicale ou nécessitant un traitement anti-infectieux dans les 12 semaines précédant le screening.

6. Antécédents d'infection herpétique grave, comme une encéphalite herpétique, un herpès ophtalmique ou un herpès disséminé.

7. Signes d'infection virale herpétique ou varicelle-zona (en particulier varicelle, zona) dans les 12 semaines précédant le screening.

8. Exclusion liée aux critères spécifiques au SARS-CoV-2. Les tests doivent être effectués par PCR lorsqu'ils sont disponibles et peuvent être réalisés par le laboratoire central sélectionné par le promoteur ou localement comme suit :

Lors du screening :

- Test positif antérieur (dans les 14 jours précédant le screening).

Lors de la randomisation :

- Test positif (dans les 14 jours précédant la randomisation) ; ou

- Preuve d'une infection par le SARS-CoV-2.

Les symptômes évocateurs d'une infection par le SARS-CoV-2 peuvent inclure, sans s'y limiter, l'un des éléments suivants : - Fièvre (température > 37,5 °C), frissons, toux,

essoufflement, fatigue, douleurs musculaires ou corporelles, maux de tête, nouvelle perte du goût ou de l'odorat, mal de gorge, congestion ou écoulement nasal, nausées ou vomissements, ou diarrhée.

L'investigateur doit évaluer l'état du participant de manière globale lorsqu'il détermine les preuves d'une infection par le SARS-CoV-2 ; ou

- Contact étroit avec une personne infectée par le SARS-CoV-2 dans les 14 jours précédant la randomisation.

Le contact étroit est défini comme suit ou selon les directives locales : - être à moins de 1,8 mètre (6 pieds) d'un individu infecté (tel que confirmé par une évaluation en laboratoire) pendant un total cumulatif de 15 minutes ou plus sur une période de 24 heures dans les 2 jours suivant l'apparition des symptômes ; ou

- être à moins de 1,8 mètre (6 pieds) d'un individu infecté asymptomatique (tel que confirmé par une évaluation en laboratoire) pendant un total cumulé de 15 minutes ou plus sur une période de 24 heures dans les 2 jours suivant l'apparition des symptômes ; ou

- être en contact physique direct avec une personne infectée asymptomatique (tel que confirmé par une évaluation en laboratoire) pendant un total cumulatif de 15 minutes ou plus au cours d'une période de 24 heures dans les 2 jours précédant le prélèvement d'un échantillon pour le dépistage du SARS-CoV-2 chez cette personne asymptomatique ; ou

- être en contact physique direct avec une personne atteinte d'une infection probable ou confirmée par le SARS-CoV-2, ou lui prodiguer des soins directs, sans utiliser l'équipement de protection individuelle approprié ; ou

- Autres situations indiquées par les évaluations locales des risques.

9. Antécédents ou diagnostic actuel de tuberculose active ou de TBIL non traitée, tel que déterminé par un résultat positif au test QuantiFERON® TB Gold Plus, ou un résultat positif au test T-SPOT® effectué par le laboratoire central ou local, soit lors du screening, soit documenté par des résultats dans les 12 semaines suivant le screening.

Les participants ayant des antécédents documentés de vaccination par le Bacille Calmette-Guérin doivent subir un test TB Gold Plus de QuantiFERON ou un test T-SPOT lors du screening. Les participants qui ont déjà suivi un traitement approprié et documenté de la tuberculose-maladie ne seront pas tenus de subir un test.

- Les participants doivent avoir reçu un traitement complet contre la tuberculose avant le screening sans preuve de réexposition avant de participer à l'étude, à la discrétion de l'investigateur.

- Les participants dont les contacts familiaux sont atteints de tuberculose active seront exclus, à moins que le participant ne soit traité et qu'il existe des preuves que les contacts familiaux sont traités.

- Les tests QuantiFERON TB Gold Plus indéterminés ou les tests T-SPOT limites ou invalides peuvent être répétés une fois, et les participants seront exclus si le résultat du nouveau test

présente un QuantiFERON TB Gold Plus positif ou indéterminé ou un test T-SPOT positif ou limite.

- En cas de nouveau test, le QuantiFERON TB Gold Plus ou le T-SPOT peuvent être utilisés indifféremment. Si les résultats du test T-SPOT sont invalides les deux fois ou si le résultat du retest T-SPOT est invalide, l'investigateur peut exclure le participant ou le tester une nouvelle fois en utilisant QuantiFERON TB Gold Plus.

- Lorsque la réglementation locale l'exige, une radiographie pulmonaire sera obtenue localement pendant la période de screening, à moins que l'on dispose d'une radiographie pulmonaire antérieure ou des résultats documentés d'une radiographie pulmonaire obtenue dans les 12 semaines précédant le screening. La radiographie pulmonaire ou les résultats de la radiographie seront examinés par l'investigateur (ou la personne désignée) afin d'exclure de l'étude les participants présentant une infection tuberculeuse active.

10. Présence d'une insuffisance cardiaque congestive non contrôlée ou de classe III ou IV selon la New York Heart Association.

11. Antécédents de toute maladie cardiaque, endocrinologique, hématologique, hépatique, immunologique, métabolique, urologique, pulmonaire, neurologique, dermatologique, psychiatrique, rénale ou toute autre maladie majeure cliniquement significative au-delà du lupus qui empêcherait l'administration du BII059 selon l'investigateur.

12. Antécédents ou maladie maligne en cours, y compris les tumeurs solides et les hémopathies malignes, à l'exception des carcinomes basocellulaires de la peau, des carcinomes spinocellulaires de la peau et des carcinomes in situ du col de l'utérus qui ont été complètement excisés et considérés comme guéris pendant > 2 ans avant le dépistage.

13. Toute affection cutanée active autre que le CLE pouvant interférer avec les évaluations cutanées, telle que, sans s'y limiter, le psoriasis, l'alopecie areata non-LE, les manifestations cutanées du lupus non-LE (par exemple, maladie vasculaire cutanée, télangiectasie périunguëale, sclérodactylie, nodules rhumatoïdes, érythème multiforme, ulcères de jambe) ou le lupus induit par des médicaments.

14. Antécédents de diagnostic de toute autre maladie auto-immune systémique active autre que le syndrome de Sjögren secondaire, telle que, sans s'y limiter, la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la dermatomyosite, la sclérose systémique (sclérodermie), qui pourrait confondre l'évaluation de l'effet du traitement de l'étude.

15. Néphrite lupique active ou maladie rénale modérée à sévère ou chronique (rapport protéine urinaire/créatinine > 2,0 g/g ou débit de filtration glomérulaire estimé < 60 ml/min/1,73m²) calculé selon l'équation abrégée de la Modification of Diet in Renal Disease.

16. Lupus systémique avec atteinte neuropsychiatrique active, y compris, mais sans s'y limiter, les éléments suivants : crise d'épilepsie, altération nouvelle ou aggravée du niveau de conscience, psychose, délire ou état confusionnel, méningite aseptique, myélite ascendante ou transverse, chorée, ataxie cérébelleuse, mononévrite multiplex ou syndromes démyélinisants qui rendraient le participant incapable de comprendre pleinement l'ICF.

17. Antécédents de tentative de suicide ou d'idées suicidaires dans l'année précédant le screening.

18. Antécédents de toxicomanie dans les 6 mois précédant le screening, ou test urinaire positif à la drogue lors du screening. L'usage médical de marijuana ou d'autres drogues susceptibles d'entraîner un résultat positif au test de dépistage de drogues dans l'urine peut être autorisé à la discrétion de l'enquêteur.

Médicaments :

19. Utilisation d'agents antipaludéens ayant débuté moins de 12 semaines avant la randomisation, n'ont pas été pris à une dose stable pendant au moins 4 semaines avant la randomisation, ou ont été pris au cours des 12 semaines précédant la randomisation à des doses supérieures au prescrites énumérées ici (hydroxychloroquine 400 mg/jour, quinacrine 100 mg/jour, ou chloroquine 250 mg/jour). Si le participant reçoit un antipaludéen lors du screening, il doit recevoir une dose stable depuis le screening jusqu'à la fin de l'étude (semaine 52).

20. Utilisation de corticostéroïdes topiques puissants pour des lésions cutanées dans la semaine précédant la randomisation et pendant l'étude.

21. Utilisation d'immunosuppresseurs topiques (y compris tacrolimus, pimécrolimus et sirolimus) dans les 2 semaines précédant la randomisation et pendant l'étude.

22. Utilisation de corticostéroïdes intralésionnels dans la semaine précédant le screening et pendant l'étude.

23. Utilisation de plus d'un immunosuppresseur ou d'une combinaison de dapsonne et d'un immunosuppresseur

24. Utilisation de traitements immunosuppresseurs ou modificateurs de la maladie pour le SLE ou le CLE (par voie orale, IV ou SC) qui ont été initiés moins de 12 semaines avant la randomisation, qui n'ont pas été administrés à une dose stable et autorisée pendant au moins 4 semaines avant la randomisation, ou ont été prises au cours des 12 dernières semaines précédant la randomisation à des doses supérieures à la dose maximale prescrite indiquée.

25. Utilisation de ciclosporine ou de voclosporine dans les 4 semaines ou les 5 demi-vies (selon la durée la plus longue) avant le screening et pendant l'étude.

26. Utilisation de cyclophosphamide ou de mizoribine dans les 24 semaines ou 5 demi-vies (selon la durée la plus longue) avant le screening et pendant l'étude.

27. Utilisation de thalidomide, de lénalidomide ou d'isotrétinoïne dans les 8 semaines précédant le screening et pendant l'étude.

28. Utilisation de léflunomide dans les 24 semaines précédant le screening et pendant l'étude.

29. Utilisation de pomalidomide dans les 12 semaines précédant le screening et pendant l'étude.

30. Utilisation d'immunoglobulines IV ou SC ou de plasmaphérèse dans les 12 semaines précédant le screening et pendant l'étude.

31. Utilisation de minocycline dans les 8 semaines précédant le screening et pendant l'étude.

32. Utilisation de corticostéroïdes intra-articulaires dans les 12 semaines précédant le screening et pendant l'étude.

33. Utilisation d'une corticothérapie systémique orale à une dose supérieure à 15 mg/jour de prednisone (ou son équivalent), ou si une dose de prednisone (ou son équivalent) n'a pas été stable pendant ≥ 4 semaines avant la randomisation.

34. Utilisation de corticostéroïdes IV ou IM dans les 12 semaines précédant le screening et pendant l'étude.

35. Utilisation d'agents biologiques modificateurs de la maladie, y compris, mais sans s'y limiter, les agents suivants :

- Abatacept, belimumab, eculizumab, sarilumab, tocilizumab ou inhibiteurs du TNF dans les 12 semaines ou les 5 demi-vies (selon la durée la plus longue) précédant l'examen du screening et pendant la durée de l'essai clinique.
- Atacicept ou telitacicept dans les 24 semaines précédant le screening et pendant l'étude ; ou
- Vedolizumab ou natalizumab dans les 24 semaines précédant le screening et pendant l'étude ; ou
- Ustékinumab dans les 24 semaines précédant l'examen préalable et pendant l'étude ; ou
- Rituximab, ocrelizumab, ofatumumab, obinutuzumab, veltuzumab ou autres thérapies biologiques dirigées contre les cellules B dans les 24 semaines précédant le screening et pendant la durée du traitement.

Note : Les participants ayant des antécédents de thérapies dirigées contre les cellules B pendant plus de 24 semaines mais moins de 52 semaines avant le screening seront exclus si le taux de cellules B CD19 est < 25 cellules/ μL , tel que mesuré lors de la sélection au laboratoire central.

36. Traitement antérieur avec un agent expérimental ou approuvé qui inhibe la voie IFN-I.

37. Utilisation d'inhibiteurs de la Janus kinase, y compris, mais sans s'y limiter au tofacitinib, le baricitinib ou l'upadacitinib, y compris, mais sans s'y limiter au l'évobrutinib ou le fenebrutinib l'evobrutinib ou le fenebrutinib ; ou l'utilisation d'inhibiteurs de la tyrosine kinase, y compris mais non limité au deucravacitinib, dans les 8 semaines précédant le screening et pendant l'étude.

38. Utilisation de modulateurs des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate, y compris mais non limité à cénérimod dans les 12 semaines ou 5 demi-vies, selon la durée la plus longue, avant le screening et pendant l'étude.

39. Utilisation d'une thérapie expérimentale non mentionnée dans les critères précédents dans les 24 semaines ou les 5 demi-vies (selon la période la plus longue) et contacter le moniteur médical avant le screening.

40. Antécédents de réaction d'hypersensibilité connue au BIIB059 ou à l'un des composants de la formulation du BIIB059 ou du placebo correspondant.

41. Utilisation antérieure du BIIB059 dans des études cliniques, à l'exception des participants ayant reçu un placebo.

42. Immunisation par des vaccins vivants ou vivants atténués dans les 4 semaines précédant le screening et pendant toute la durée de l'étude, et pendant les 24 semaines suivant la dernière dose du traitement de l'étude.

Tests de laboratoire et autres

43. Don de sang de ≥ 500 ml dans les 8 semaines précédant la randomisation ou projet de don de sang au cours de l'étude.

44. Aspartate aminotransférase ou alanine aminotransférase $> 2,0$ fois la limite supérieure de la normale.

45. Hémoglobine $< 5,5$ mmol/L (9 g/dL), neutrophiles $< 1,5 \times 10^3/\mu\text{L}$ ou plaquettes $< 75 \times 10^9/\text{L}$ au moment du screening.

46. Tout résultat de test de laboratoire anormal lors du screening, considéré comme cliniquement significatif et non lié à la maladie sous-jacente (SLE ou CLE), tel que déterminé par l'investigateur, et qui empêcherait le participant de participer à l'étude. Les tests de laboratoire clinique peuvent être répétés une fois, à la discrétion de l'investigateur, si les résultats sont douteux ou si les anomalies sont considérées comme étant dues à la variabilité inhérente de la procédure de test.

47. Chirurgie majeure dans les 12 semaines précédant le screening.

48. Prévoir de subir des procédures électives ou des procédures médicales majeures (par exemple, des procédures de diagnostic invasives, telles que l'arthroscopie), des procédures chirurgicales majeures ou de l'acupuncture à tout moment après avoir signé l'ICF et jusqu'à la dernière visite SFU.

49. Les participantes féminines qui sont enceintes, qui allaitent actuellement, ou qui prévoient de tomber enceintes pendant l'étude ou dans les 126 jours suivant la dernière dose du traitement de l'étude.

50. Participation du personnel du site et des membres de leur famille immédiate.

51. Participation d'employés du Sponsor ou de représentants d'organisations tierces impliquées dans l'étude.

52. Incapacité à se conformer aux exigences de l'étude.

53. Autres raisons non spécifiées qui, de l'avis de l'investigateur ou du sponsor, rendent le participant inapte à l'enrôlement.