

**Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis : a randomized, placebo phase trial**

*Arthritis & Rheumatism, Oct 2012, Chester and al.*

**Bibliographie du 23/01/13**

**Croci-torti Aurélie**

**Immunologie-rhumatologie clinique**

**Service Pr Jorgensen**

# Introduction

- Poly myosite de l'adulte, dermatomyosite adulte et enfant : groupe des **myopathies inflammatoires idiopathiques**
- **Incidence** : 4-10 cas /million habitants /an
- **Physiopathologie** : auto-immunité, terrain génétique, facteurs environnementaux
- **Traitement** : corticothérapie en première intention. Si échec : autre traitement immunosuppresseur.
- **Rituximab** : efficacité suggérée par des séries de cas. Rôle des LB dans la myosite et AI.

# OBJECTIF

- **Objectif principal :**

Evaluer la tolérance et l'efficacité du rituximab dans la dermatomyosite juvénile réfractaire et la poly myosite réfractaire de l'adulte.

- **Schéma de l'étude :**

Essai clinique randomisé, double aveugle, contre placebo, multicentrique.

# MATERIEL ET METHODE

- 31 centres (11 pédiatriques / 20 adultes)

- **Critères d'inclusion:**

-âge minimum de **5 ans**

**-diagnostic :**

*Adulte* : faiblesse musculaire MMT8<125/150 **et** au moins altération de 2 scores.

*Enfant* : idem **ou** altération d'au moins 3 scores (cf. infra)

Si doute :relecture du dossier et si possible de la biopsie musculaire par un 3<sup>ème</sup> expert

**-myosite réfractaire** : échec CT à dose adéquate 1 mois **ET** au moins un immuno modulateur pdt 3 mois (imurel, MTX, cellcept, ciclosporine, arava, Iglv)

- **Critères d'exclusion :**

myosite médicamenteuse, PM juvénile, DM paranéo, autre MAI associée, ritux antérieur, déficit IgM

# MATERIEL ET METHODE

- **Outils de mesure:**

- MMT 8(manual muscle testing)

- Autres échelles : EVA patient, EVA médecin (min 2/10cm), HAQ ou childhood HAQ (min 0.25), élévation enzymes musculaires (min 1.3 N), score d'activité extra musculaire (min 1/10cm)

- **Definition of improvement (DOI) :**

amélioration d'au moins 20% sur 3 des 6 échelles et pas plus de 2 scores aggravés de plus de 25%, sur 2 visites, à un mois d'intervalle

- **Definition of worsening (DOW) :**

- EVA médecin plus de 2cm ET MMT8 plus de 20% ou global activity plus de 2cm

- OU** 3 des 6 échelles aggravées de 30% sur 2 visites consécutives

# Matériel et méthode

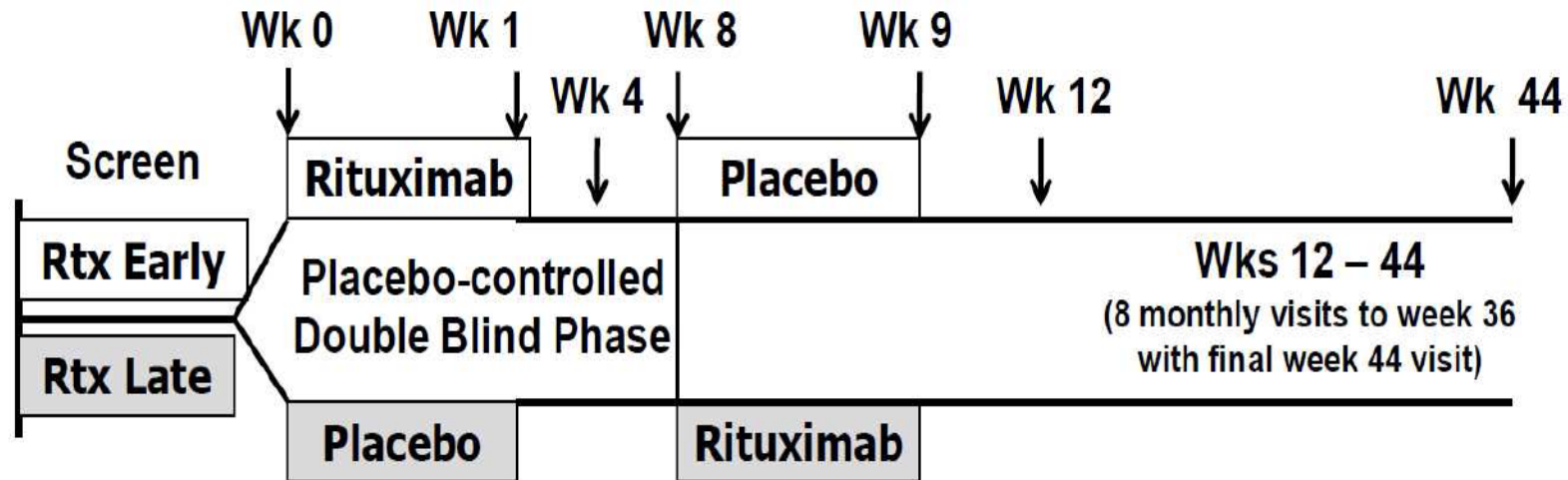


Figure 1. Schematic diagram of the design of the Rituximab in Myositis Study demonstrating the Randomized Placebo Phase Design

-Après période de wash out de 4 semaines pour le MTX et 8 semaines pour autre IS avant le screening

-Poso:

SC inf a 1.5m<sup>2</sup> : 575mg/m<sup>2</sup>

SC sup a 1.5m<sup>2</sup> : 750mg/m<sup>2</sup>, max 1gramme

Pas plus de 20% de diminution de CT

-Si a 36 semaines critères d aggravation : proposition de retraitement par ritux

# MATERIEL ET METHODE

## Critères de jugement :

- **Critère de jugement principal :**

*délai* pour atteindre DOI comparée entre les 2 groupes

- **Critère de jugement secondaire :**

-délai pour obtenir 20 % d'amélioration sur le MMT8

-*taux* de patients qui ont atteint la DOI a la 8<sup>e</sup> semaine

# Analyse statistique

- Randomisation en strates
- Risque Alpha 0.05
- Puissance 0.82 pour détecter différence entre les 2 gps adultes, pas assez de puissance pr groupe enfant
- Analyse en ITT
- Comparaison sur les sous groupe

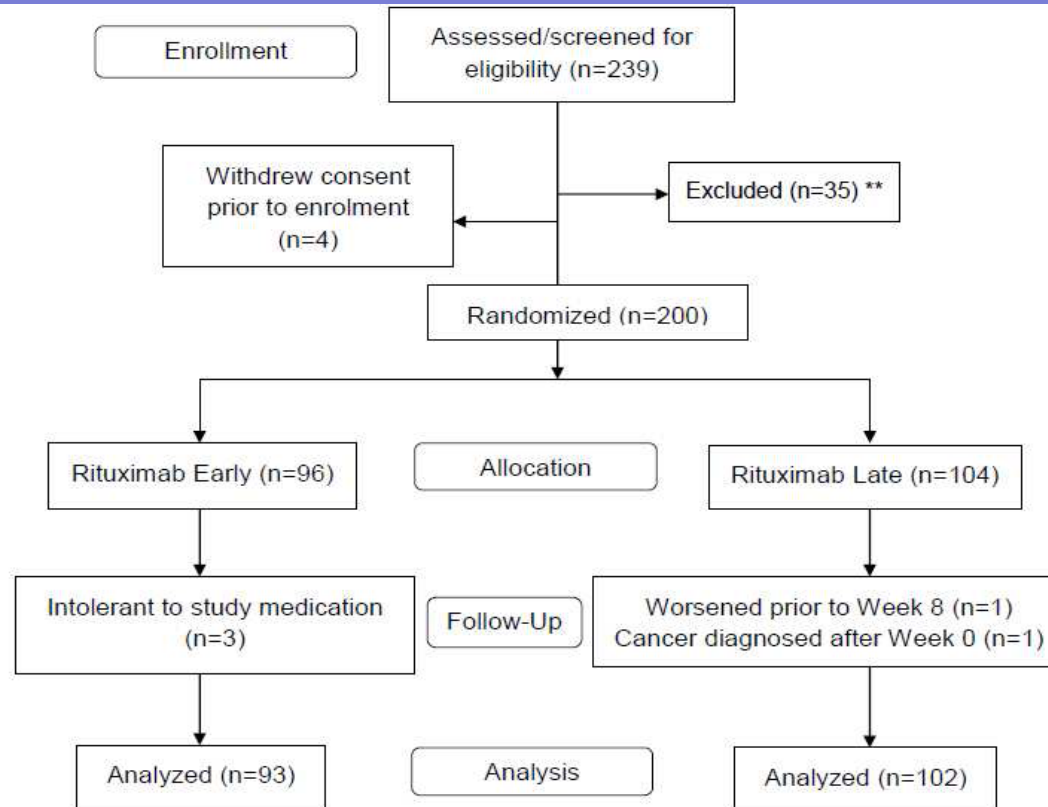


# Résultats

**Table 1. Patient Baseline Demographic and Clinical Characteristics and Core Set Measures**

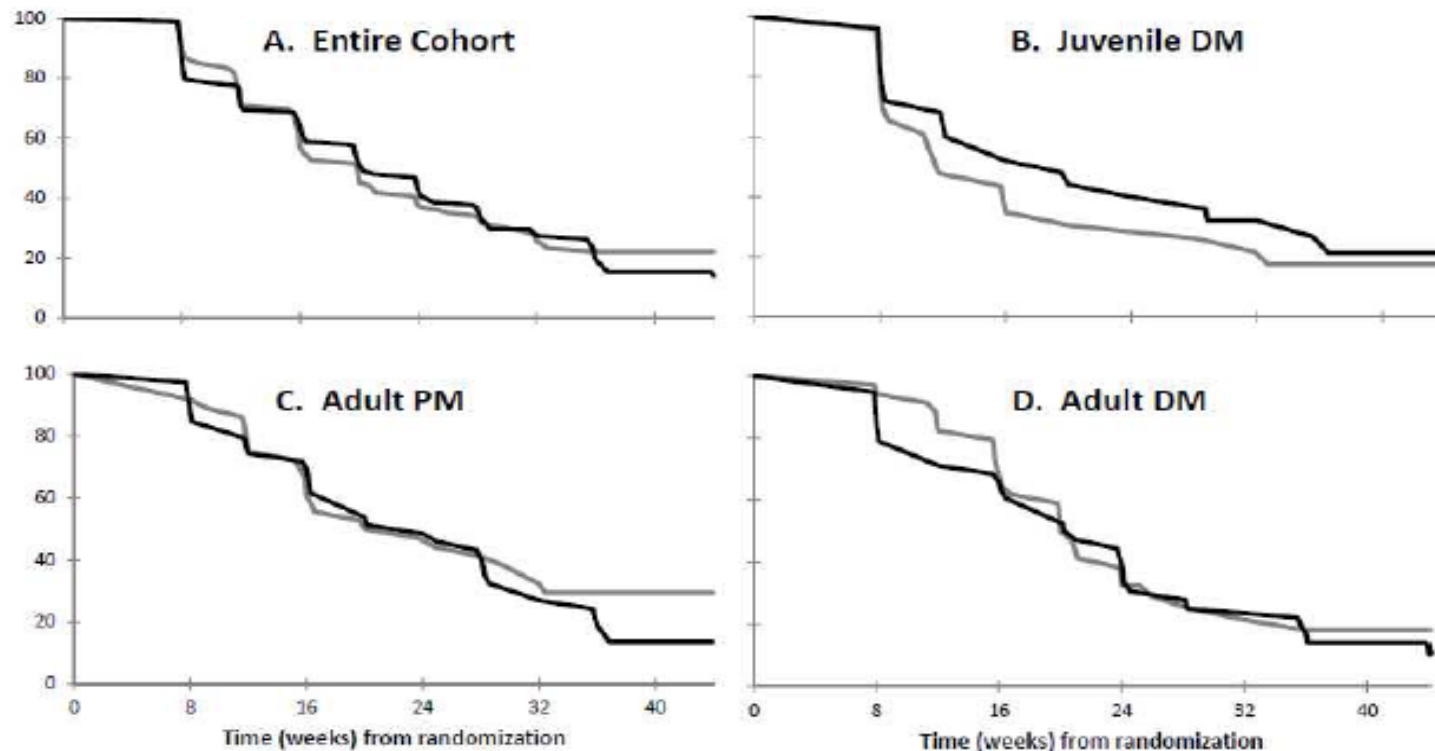
Characteristic	Early Rituximab (n=96)	Late Rituximab (n=104)
Caucasian race (%)	62 (65)	81 (78)
Mean age (SD)	43 (18.2)	40 (18.4)
Female sex (%)	68 (71)	78 (75)
IIM subset (PM/DM/JDM)	37/36/23 (n=96)	39/40/25 (n=104)
Mean disease duration (SD)	5.2 yrs (6.5)	5.4 years (6.0)
Mean prednisone dose (SD)	19.7 (12.1)	21.4 (14.4)
Non-corticosteroid immunosuppressive use (%)	84 (88)	89 (86)
Myositis autoantibody positivity (%)		
• Anti-synthetase	16 (18)	16 (16)
• Anti-SRP	13 (14)	12 (12)
• DM-associated*	33 (37)	38 (38)
• Other autoantibody <sup>#</sup>	8 (9)	16 (16)
None of the above	20 (22)	19 (19)
Undefined autoantibody <sup>+</sup>	6	3
MMT-8 ratio <sup>^</sup>	71	71.7
MD Global VAS (0-100 mm)	51.4	49.2
Patient/Parent Global VAS (0-100mm)	65.4	65.6
HAQ/CHAQ Disability Index (0-3)	1.55	1.53
<b>Muscle enzyme x ULN</b>	<b>9.5 (14.9)</b>	<b>5.5 (9.0)</b>
Extramuscular Score VAS (0-100 mm)	27.4	30.7

# FLOW DIAGRAM



**Figure 2. Participant Flow Diagram: RIM Study**

# DOI-free Survival for the Entire Cohort and Individual Myositis Subsets



**Figures 4A-4D. DOI-free Survival for the Entire Cohort and Individual Myositis Subsets**

The graphs depict the probability of DOI-free survival; Rx Late is represented by a solid black line and Rx Early by a solid grey line. The x-axis represents time in weeks from randomization and the y-axis represents the percentage of patients without a DOI where DOI is the definition of improvement.

**Figure 4A: Entire Cohort**

Rtx Late (87 DOI; 17 Cens; Median =20.2 wks); Rtx Early (74 DOI; 22 Cens; Median =20.0 wks); Rtx Late vs. Rtx Early;  $p = 0.74$ .

**Figure 4B: Juvenile DM Subset**

Rtx Late (20 DOI; 5 Cens; Median=19.6 wks); Rtx Early (20 DOI; 3 Cens; Median=11.7 wks); Rtx Late vs. Rtx Early = 0.32.

**Figure 4C: Adult PM Subset**

Rtx Late (33 DOI; 6 Cens; Median=24.0 wks); Rtx Early (26 DOI; 11 Cens; Median=21.9 wks); Rtx Late vs. Rtx Early = 0.43.

**Figure 4D: Adult DM Subset**

Rtx Late (34 DOI; 6 Cens; Median=20.3 wks); Rtx Early (28 DOI; 8 Cens; Median=20.4 wks); Rtx Late vs. Rtx Early = 0.70.

# RESULTATS

- **Critère de jugement principal:** pas de différence significative
  - Groupe early ttt : moyenne de 20 semaines
  - Groupe late ttt : moyenne de 20.2 semaines (p:0.74)
- **Critères secondaires :**
  - Délai pour obtenir 20% d'amélioration :  $p > 0.90$
  - Taux de réponse entre les groupe à W8 :  
pas significatif (15 % chez ttt vs 20% chez pcb)
- **Analyses sur echelles de mesures :** pas de différence
- **Dose de corticoïdes :** idem, mais diminution significative avant/ après ritux pour l'ensemble de la cohorte
- **Effets indésirables :** pas de différence

# DISCUSSION (1)

- Premier essai randomisé, double aveugle, prospectif, sur la pec de la DM réfractaire chez l'adulte et l'enfant.
- Pas de différence significative mais au final taux de réponse globale au rituximab de 83% des patients, permettant une épargne cortisonique significative.
- Bonne tolérance
- Manque de puissance :
  - hypothèse initiale d'un délai d'action du ritux plus court (8sem)
  - sous estimation de l'amélioration des symptômes sous placebo
  - cohorte de JDM : différence significative mais pas objectif principal.

## DISCUSSION (2)

- Choix du design de l'étude :

- inclusion d'une cohorte pédiatrique* impose ce schéma pour que l'ensemble des patients bénéficient du ttt

- durée éthique* de la phase placebo : 6 sem chez l'enfant et 8 chez l'adulte

- au total : délai d'action du ritux plus long que prévu et durée de la phase placebo trop courte. Schéma plus approprié pour évaluer des thérapeutique a court délai d action

- échelles d'évaluation : critères subjectifs, nécessité d'autres études pour évaluer ces outils de mesure