

Durée de l'étude

Durée totale de l'étude : 52 mois
Durée d'inclusion : 24 mois
Suivi par patient : 28 mois

Nombre de patients

49 sujets dans chaque groupe soit 98 sujets au total

Inclusion

Les inclusions seront effectuées après contact avec :

Dr Xavier Puéchal, investigateur coordonnateur ;
☎ 01 58 41 29 71 ; Email : xavier.puechal@aphp.fr

ou Dr Benjamin Terrier, responsable scientifique ;
Email : benjamin.terrier@aphp.fr

Les inclusions sont réalisées sur Cleanweb qui randomisera automatiquement les patients inclus dans l'étude via le lien :

<https://cleanweb.aphp.fr/Ctms-02/portal>

Visites

11 Visites à J0, M1, M3, M6, M9, M12, M15, M18, M21, M24, M28

Traitement de l'étude

Les patients seront randomisés, avec un ratio 1/1 pour recevoir, en plus d'un schéma conventionnel de décroissance/arrêt de la corticothérapie :

- **Traitement expérimental** : perfusions d'une dose fixe de 500 mg de rituximab tous les 6 mois pendant 18 mois (4 perfusions). Ce groupe expérimental recevra le rituximab par voie intraveineuse et le placebo d'azathioprine par voie orale pendant 24 mois.

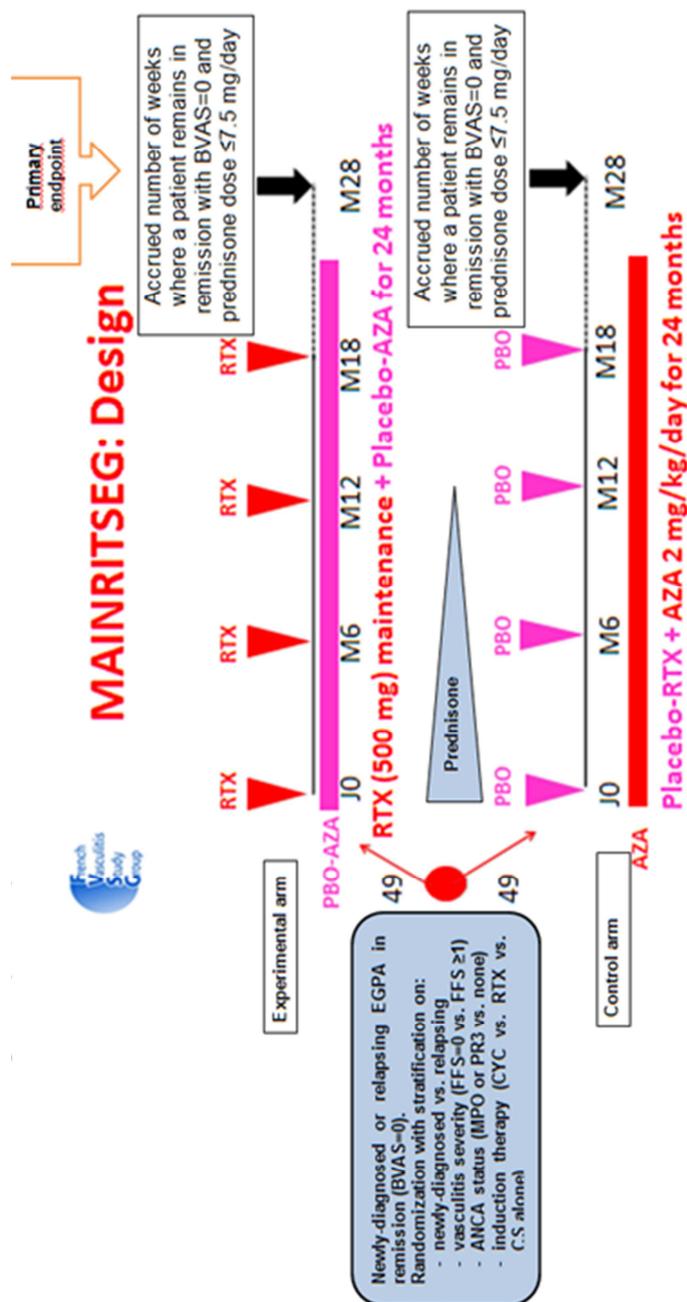
- **Traitement standard** : administration d'azathioprine par voie orale (2 mg/kg/jour) pendant 24 mois. Ce groupe contrôle recevra le traitement standard par voie orale et 4 perfusions de placebo-rituximab (tous les 6 mois pendant 18 mois).

Biothèque

DNAtèque : inclusion = J0

Sérothèque et plasmathèque : M0, M6, M12, M18, M24, M28

Schéma expérimental de l'essai MAINRITSEG



Protocole MAINRITSEG

MAINTien de la rémission avec le **RIT**uximab vers **Sus** l'azathioprine pour les patients ayant un diagnostic récent ou une rechute de **Granulomatose Éosinophilique** avec polyangéite.
Essai prospectif, randomisé, contrôlé, en double aveugle.

Promoteur :

Assistance Publique Hôpitaux de Paris (AP-HP)
représentée par le DRCD
Carré Historique de l'Hôpital Saint Louis, porte 23
1, avenue Claude Vellefaux
75 010 Paris

Chef de Projet : Mme Christine Lanau

☎ 01 44 84 17 89 / Fax : 01 44 84 17 01
E-mail : christine.lanau@aphp.fr

Investigateur coordonnateur : Dr Xavier Puéchal

Hôpital Cochin, AP-HP,
Centre de référence « Maladies systémiques et autoimmunes rares, en particulier Vasculites nécrosantes et Sclérodermies systémiques »
27, rue du Faubourg Saint-Jacques, Paris, France
☎ 01 58 41 29 71 / Fax : 01 58 41 29 68
E-mail : xavier.puechal@aphp.fr

Responsable scientifique : Dr Benjamin Terrier

Hôpital Cochin, AP-HP,
Service de Médecine Interne,
27, rue du Faubourg Saint-Jacques, Paris, France
E-mail : benjamin.terrier@aphp.fr

Suivi de l'étude et monitoring

URC/CIC Paris Descartes Necker Cochin

Hôpitaux Universitaires Paris Centre
Cochin, Broca, Hôtel-Dieu
Site Tarnier - 89, rue d'Assas
75 006 Paris

ARC en OUVERT : Charly Larrieu

☎ 01 58 41 11 89 / Fax : 01 58 41 11 83
E-mail : charly.larrieu@aphp.fr

ARC en INSU : Nichen Feki

☎ 01 58 41 11 75 / Fax : 01 58 41 11 83
E-mail : nichen.feki@aphp.fr

Chef de Projet : Séverine Aït el Ghaz-Poignant

☎ 01 58 41 12 11 / Fax : 01 58 41 11 83
E-mail : severine.poignant@aphp.fr

Population concernée

Patients avec GEPA récemment diagnostiquée ou en rechute, après obtention d'une rémission. Les patients inclus dans l'étude REOVAS seront éligibles, la visite du 12ème mois de REOVAS pouvant coïncider avec l'inclusion dans MAINRITSEG.

Objectif principal

Comparer la durée de la rémission avec un traitement d'entretien soit par le rituximab soit par un traitement conventionnel d'azathioprine, chez les patients atteints de GEPA en rechute ou nouvellement diagnostiquée, en association à un traitement classique de réduction/sevrage de la corticothérapie.

Critère d'évaluation principal

Durée totale de rémission, à savoir le nombre cumulé de semaines, au cours de la période de l'étude de 28 mois, où un patient reste en rémission complète définie par un BVAS = 0 et une posologie de prednisone ≤ 7.5 mg/jour.

Objectifs secondaires

Comparer un traitement d'entretien par le rituximab versus l'azathioprine, pendant la période d'étude de 28 mois, sur :

- le pourcentage de patients restant en rémission avec un BVAS = 0 et une posologie de prednisone ≤ 7.5 mg/jour
- le nombre et la sévérité des rechutes de vascularite et d'exacerbations d'asthme/rhino-sinusiennes
- le délai de rechute de la vascularite et des poussées cliniquement pertinentes d'asthme/rhino-sinusiennes
- la variation du trouble ventilatoire obstructif
- un effet d'épargne des corticoïdes
- la tolérance, la survie, les séquelles et la qualité de vie.

Méthodologie

Essai de phase III, multicentrique, randomisé, en double aveugle, de supériorité, avec double-placebo, comparant en traitement d'entretien le rituximab et un traitement conventionnel d'azathioprine, sur la durée de la rémission dans la GEPA (granulomatose éosinophile avec polyangéite, Churg-Strauss) récemment diagnostiquée ou en rechute.

Critères d'inclusion

1. Patients avec un diagnostic de GEPA selon les critères de Lanham et/ou ACR 1990 et/ou la nomenclature révisée de Chapel Hill,
2. Âge ≥ 18 ans,
3. GEPA nouvellement diagnostiquée ou après une rechute de la vascularite, au cours de l'année passée,
4. quel que soit le statut des ANCA,
5. dans les 30-360 jours suivant l'obtention d'une rémission de la vascularite (BVAS=0) obtenue avec un régime d'induction incluant celui de l'essai REOVAS :
 - corticoïdes seuls,
 - ou en association avec du cyclophosphamide par voie veineuse (dose cumulée de 5 à 10 g),
 - ou en association avec du rituximab (1 g x 2, administré à 14 jours d'intervalle ou 375 mg/m² pendant 4 semaines consécutives).
6. avec une posologie stable de prednisone depuis 30 jours ou après sevrage des corticoïdes.
7. après arrêt du traitement immunosuppresseur oral si initié dès la mise en rémission.
8. Les patients inclus dans l'essai REOVAS et en rémission peuvent être inclus à la visite M12 de REOVAS, s'ils remplissent les autres critères d'inclusion de MAINRITSEG.
9. Les patients non inclus dans l'essai REOVAS et en rémission peuvent être inclus, s'ils remplissent les autres critères d'inclusion de MAINRITSEG.
10. Affiliation à un régime de sécurité sociale.

Critères de non-inclusion

1. Patient avec GPA, PAM ou autres vascularites
2. vascularite n'étant pas en rémission définie par BVAS > 0
3. infection aiguë ou chronique active (y compris par le VIH, VHB ou VHC)
4. cancer récent ou actif (< 5 ans), sauf carcinome basocellulaire et cancer prostatique à faible activité contrôlé par le traitement hormonal
5. insuffisance cardiaque sévère (Classe IV de la New York Heart Association) ou cardiopathie sévère non contrôlée
6. femme enceinte ou allaitante
7. les femmes en âge de procréer doivent avoir une contraception efficace pendant toute la durée de l'étude et 12 mois après

8. traitement par le rituximab antérieur à celui administré pour la précédente rechute/poussée
9. traitement par le rituximab pour la précédente rechute/poussée avec un schéma d'administration différent de 1g x 2, administré à 14 jours d'intervalle ou 375 mg/m² pendant 4 semaines consécutives
10. hypersensibilité aux anticorps monoclonaux ou aux agents biologiques
11. contre-indication au rituximab ou à l'azathioprine
12. autre maladie non contrôlée, y compris abus de drogues ou d'alcool, maladie psychiatrique sévère qui pourrait interférer avec la participation
13. participation à un autre essai thérapeutique dans les 3 mois, sauf REOVAS
14. suspicion de non compliance au protocole de l'étude
15. globules blancs $\leq 4\ 000/\text{mm}^3$
16. plaquettes $\leq 100\ 000/\text{mm}^3$
17. ALT ou AST > 3 fois la limite supérieure de la normale sans pouvoir être attribué à la GEPA
18. absence de possibilité d'arrêt de l'allopurinol ou du febuxostat, pouvant augmenter la toxicité de l'AZA
19. patient non capable de donner un consentement par écrit avant sa participation à l'étude.

Randomisation

Les patients seront randomisés avec une stratification sur :

- le statut de la maladie : nouveau patient vs. en rechute
- la sévérité de la maladie, selon le Five Factor Score 1996 de la dernière poussée (FFS = 0 vs. FFS ≥ 1)
- le statut des ANCA en ELISA (anti-MPO ou anti-PR3 positifs vs. négatif).
- le traitement d'induction (corticoïdes seuls vs. corticoïdes + cyclophosphamide vs. corticoïdes + rituximab).

Notification des EIG

Tout événement indésirable grave (EIG) attendu ou non devra être notifié **IMMEDIATEMENT** au promoteur = dès prise de connaissance.

Le formulaire d'EIG disponible dans l'e-CRF doit être complété, imprimé, puis daté, tamponné et signé avant d'être faxé au 01.44.84.17.99.