

RÉSUMÉ SYNOPTIQUE MAINRITSEG

Titre complet	<p>MAINTien de la rémission avec le RITuximab verSus l'azathioprine pour les patients ayant un diagnostic récent ou une rechute de Granulomatose Éosinophilique avec polyangéite.</p> <p>Essai prospectif, randomisé, contrôlé, en double aveugle.</p>
Acronyme	MAINRITSEG
Investigateur coordonnateur	Dr Xavier PUÉCHAL, Service de Médecine Interne, Hôpital Cochin, Paris
Promoteur	Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP)
Méthodologie	<p>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.</p> <p>Les patients seront randomisés, avec un recrutement compétitif et un ratio 1/1 pour recevoir, en plus d'un schéma conventionnel de décroissance/arrêt de la corticothérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Traitement standard</u> : 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). - <u>Traitement expérimental</u> : 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.
Justification scientifique	<p>Les vascularites associées aux ANCA (anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles) incluent la GPA (granulomatose avec polyangéite, Wegener), la PAM (polyangéite microscopique), et la GEPA. La GEPA a plusieurs caractéristiques : un asthme, des manifestations rhino-sinusiennes, une hyperéosinophilie, une infiltration tissulaire éosinophilique et une vascularite granulomateuse nécrosante.</p> <p>Depuis quatre décennies, le traitement conventionnel de la GEPA reposait sur les corticoïdes et les immunosuppresseurs pour induire une rémission persistante. Cette thérapeutique a transformé la maladie avec des formes parfois fatales à une forte probabilité de contrôle avec des rémissions temporaires. Cependant, la plupart des patients présentent des rechutes qui nécessitent un traitement répété et conduisent à des séquelles. La toxicité cumulative des immunosuppresseurs et des corticoïdes reste la principale cause de morbidité à long terme, de séquelles et de décès.</p> <p>Le rituximab, un anticorps monoclonal anti-CD20, s'est montré aussi efficace que le cyclophosphamide pour induire une rémission au cours de la GPA et la MPA sévères, avec un profil de tolérance acceptable, conduisant à son enregistrement par la FDA et l'EMA en tant que traitement inducteur de rémission chez ces patients.</p> <p>De plus, l'essai contrôlé MAINRITSAN (PHRC-2008), conduit par le GFEV (Groupe Français d'Etude des Vascularites), a démontré qu'un traitement par 500 mg de rituximab administré tous les 6 mois pendant 18 mois était significativement plus efficace qu'un traitement conventionnel par 22 mois d'azathioprine pour maintenir la rémission dans la GPA et la MPA sévères, avec un profil de tolérance similaire.</p> <p>Les patients avec GEPA étaient exclus de ces essais. Des études du GFEV à long terme ont montré que seulement 29 % de ces patients présentaient une rémission prolongée et que des rechutes survenaient chez plus de 40 % d'entre eux, conduisant à une morbidité cumulative élevée et des lésions séquellaires. En outre, la plupart des patients avec GEPA ne peuvent pas</p>

	<p>être sevrés de corticoïdes en raison de leur asthme et des manifestations rhino-sinusiennes, même après l'obtention d'une rémission de la vascularite.</p> <p>Par ailleurs, des séries rétrospectives récentes de GEPA réfractaire ou récidivante ont montré que le rituximab pouvait également être un traitement efficace pour obtenir chez ces patients une rémission et la maintenir.</p> <p>REOVAS (PHRC-2013), premier essai contrôlé randomisé évaluant le rituximab en traitement d'induction dans la GEPA, a débuté ses inclusions au sein du réseau d'investigateurs du GFEV.</p>
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	<p>Comparer un traitement d'entretien par le rituximab versus l'azathioprine, pendant la période d'étude de 28 mois, sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 exacerbations 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.
Critères d'évaluation secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - pourcentage de patients restant en rémission avec un BVAS = 0 et une posologie de prednisone ≤ 7.5 mg/jour pendant la période d'étude de 28 mois - pourcentage de patients restant en rémission avec un BVAS = 0 pendant la période d'étude de 28 mois - pourcentage de patients présentant au moins une rechute de la vascularite, mineure ou majeure, définie par les critères de l'EUVAS, au cours de la période d'étude de 28 mois - pourcentage de patients avec au moins une exacerbation asthmatique/rhino-sinusienne cliniquement pertinente, définie comme une aggravation de l'asthme/manifestations rhino-sinusiennes menant au doublement (ou plus) de la posologie d'entretien des corticoïdes pendant 3 jours ou plus ou à une admission à l'hôpital ou à une visite à un service d'urgence, au cours de la période d'étude de 28 mois - le délai de la première rechute de vascularite mineure ou majeure définie selon les critères de l'EUVAS au cours de la période d'étude de 28 mois. - le délai de première exacerbation asthmatique/rhino-sinusienne cliniquement pertinente, définie comme une aggravation de l'asthme/manifestations rhino-sinusiennes menant au doublement (ou plus) de la posologie d'entretien des corticoïdes pendant 3 jours ou plus ou à une admission à l'hôpital ou à une visite à un service d'urgence, au cours de la période d'étude de 28 mois - la variation du trouble ventilatoire obstructif évaluée par le VEMS après bronchodilatateurs aux épreuves fonctionnelles respiratoires sur la période d'étude de 28 mois - la posologie de prednisone aux mois 6, 12, 18, 24 et 28, et l'aire sous la courbe sur la période d'étude de 28 mois - pourcentage de patients, au cours de la période d'étude de 28 mois, présentant au moins :

	<ul style="list-style-type: none"> - un évènement indésirable (EI), - un évènement indésirable grave (EIG), - un évènement indésirable sévère prédéfini comprenant un EI de grade 3 ou 4 de la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), un décès quelle qu'en soit la cause, un cancer, ou nécessitant une hospitalisation, ou une réaction aux perfusions survenant dans les 24 heures et contre-indiquant la poursuite des perfusions. - le nombre et les causes de décès, au cours de la période d'étude de 28 mois. - les séquelles, le handicap et la qualité de vie évalués par les scores respectifs validés VDI, HAQ, SF36, au cours de la période d'étude de 28 mois. - le contrôle de l'asthme et les manifestations rhino-sinusiennes évalués par les scores respectifs validés, ACQ et SNOT-22, au cours de la période d'étude de 28 mois.- le nombre de jours d'hospitalisation, au cours de la période d'étude de 28 mois.
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.
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patients avec un diagnostic de GEPA selon les critères de Lanham et/ou ACR 1990 et/ou la nomenclature révisée de Chapel Hill et/ou des critères d'inclusion de l'étude MIRRA - 18 ans ou plus - avec GEPA nouvellement diagnostiquée ou après une rechute de la vascularite, au cours de l'année passée - quel que soit le statut des ANCA - dans les 30-360 jours suivant l'obtention d'une rémission de la vascularite (BVAS=0) obtenue avec un régime d'induction incluant celui utilisé dans l'essai REOVAS : soit corticoïdes seuls ou en association avec du cyclophosphamide par voie veineuse (dose cumulée de 4.5 à 10 g) ou du rituximab (1 g x 2, administré à 14 jours d'intervalle ou 375 mg/m² administrés pendant 4 semaines consécutives). - avec une posologie stable de la prednisone depuis 30 jours ou après sevrage des corticoïdes. - après arrêt du traitement immunosuppresseur oral si initié dès la mise en rémission. - Les patients inclus dans l'essai REOVAS et en rémission pourront être inclus à la visite M12, s'ils remplissent les autres critères - Affiliation à un régime de sécurité sociale, bénéficiaire ou ayant droit
Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patient avec GPA, PAM ou autres vascularites - vascularite non en rémission définie comme ayant un BVAS > 0 - infection aigüe ou chronique active (y compris par le VIH, VHB ou VHC) - cancer récent ou actif (< 5ans), sauf carcinome basocellulaire et cancer prostatique à faible activité contrôlé par le traitement hormonal - insuffisance cardiaque sévère (Classe IV de la New York Heart Association) ou cardiopathie sévère non contrôlée - femme enceinte ou allaitante - les femmes en âge de procréer doivent avoir une contraception efficace pendant toute la durée de l'étude et 12 mois après - traitement par le rituximab antérieur à celui administré pour la précédente rechute/poussée - 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 administrés pendant 4

	<p>semaines consécutives</p> <ul style="list-style-type: none"> - hypersensibilité aux anticorps monoclonaux ou aux agents biologiques - contre-indication au rituximab ou à l'azathioprine - autre maladie non contrôlée, y compris l'abus de drogues ou d'alcool, les maladies psychiatriques sévères qui pourraient interférer avec la participation - participation à un autre essai thérapeutique dans les 3 mois, sauf REOVAS, à l'issu duquel les patients en rémission peuvent être inclus s'ils remplissent les autres critères - suspicion de non compliance au protocole de l'étude - globules blancs $\leq 4\ 000/\text{mm}^3$ - plaquettes $\leq 100\ 000/\text{mm}^3$ - ALT ou AST > 3 fois la limite supérieure de la normale sans pouvoir être attribué à la GEPA - absence de possibilité d'arrêt de l'allopurinol ou du febuxostat, qui peut augmenter la toxicité de l'azathioprine - patient non capable de donner un consentement par écrit avant sa participation à l'étude.
Nombre de centres	49 centres investigateurs du réseau du Groupe Français d'Etude des Vasculaires.
Nombre de sujets nécessaires	<p>98 patients, 49 patients dans chaque bras.</p> <p>En absence d'hypothèse sur la durée totale de rémission et sur la base des résultats des essais antérieurs du GFEV sur la GEPA, quel que soit le Five Factor Score, le pourcentage attendu de patients avec une rechute de vascularite ou une exacerbation asthmatique/rhino-sinusienne, malgré un traitement d'entretien, devrait être est de 35 % à 28 mois. Ainsi, 35 % des patients sont attendus avoir une maladie non contrôlée à 28 mois dans le groupe contrôle sous azathioprine.</p> <p>L'hypothèse primaire de l'essai est une diminution d'au moins 66 % du taux de maladie non contrôlée à 28 mois (35 % \Rightarrow 12 %). Avec cette hypothèse, en incluant les patients perdus de vue et en utilisant un test bilatéral, 98 patients sont nécessaires pour avoir une puissance de 80 % pour détecter une réduction de 66 % du risque relatif avec un risque alpha de 5 %.</p>
Durée totale de l'étude	52 mois
Durée des inclusions	24 mois
Durée de participation par patient	28 mois
Traitement de l'étude	Rituximab (anticorps monoclonal anti-CD20) versus azathioprine
Déroulement de l'étude	<p>Les patients seront randomisés dans deux groupes de traitement différent :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 une perfusion de placebo-rituximab tous les 6 mois pendant 18 mois (4 perfusions au total). - Traitement expérimental : perfusions de 500 mg de rituximab tous les 6 mois pendant 18 mois (4 perfusions). Ce groupe expérimental recevra du rituximab par voie intraveineuse et du placebo-azathioprine par voie orale pendant 24 mois. <p>Avant chaque perfusion de rituximab ou de placebo-rituximab, les patients recevront une prémédication comprenant 100 mg de méthylprednisolone, du paracétamol et de la dexchlorpheniramine.</p> <p>En l'absence de manifestations cliniques, afin d'obtenir une durée totale d'environ 12 mois de traitement par la prednisone, une décroissance des corticoïdes sera proposée, avec un schéma de décroissance préétabli similaire dans les deux bras, en vue de tenter obtenir un sevrage de la corticothérapie.</p> <p>Le critère de jugement principal (durée de la rémission) sera évalué au</p>

	bout de 28 mois, soit à la fin de l'étude.
Examens requis spécifiquement pour la recherche	<p>La prise en charge des patients et la surveillance clinique et biologique seront comparables à la prise en charge habituelle.</p> <p>Des prélèvements biologiques (hémogramme, fonction rénale, protéine C-réactive, IgA, IgM, ANCA,...), tests d'imagerie (IRM cardiaque, échographie cardiaque, radiographies, scanner thoracique,...) si nécessaires à la visite d'inclusion et à la visite de fin d'étude seront effectués dans le cadre de cette prise en charge habituelle des patients atteints de GEPA.</p> <p>Seront spécifiques au protocole :</p> <p>La mise en insu des résultats des CD19 de la sélection à la visite M28.</p> <p>Des prélèvements sanguins correspondants à des quantités supplémentaires de sang prélevées lors des prises de sang réalisées pour le suivi habituel de la maladie :</p> <p>DNAtèque : à l'inclusion et une seconde fois en cours d'étude, si l'extraction d'ADN échoue sur ce 1^{er} prélèvement</p> <p>Sérothèque, plasmathèque : Inclusion, 6^{ème}, 12^{ème}, 18^{ème}, 24^{ème} et 28^{ème} mois</p> <p>Sérothèque pour l'étude ancillaire : Inclusion, 6^{ème}, 12^{ème}, 18^{ème}, 24^{ème} et 28^{ème} mois</p> <p>Les patients complèteront:</p> <ul style="list-style-type: none"> - des questionnaires : qualité de vie SF-36, évaluation des capacités fonctionnelles HAQ, contrôle de l'asthme ACQ et des manifestations rhino-sinusiennes SNOT-22 : à l'inclusion, puis aux visites des 6^{ème}, 12^{ème}, 18^{ème}, 24^{ème} et 28^{ème} mois - ainsi que des carnets de suivi de l'adhérence au traitement (azathioprine/placebo et corticoïdes) remis à l'inclusion puis aux visites du 3^{ème}, 6^{ème}, 9^{ème}, 12^{ème}, 15^{ème}, 18^{ème}, 21^{ème} et 24^{ème} mois.
Analyse statistique	<p>Analyse en intention de traiter : tous les patients inclus seront considérés dans l'analyse et analysés dans le groupe auquel ils auront été assignés. Nombre total de patients analysés : 98 (49 dans chaque bras).</p> <p>Les analyses statistiques seront faites au Département d'Epidémiologie, Université Paris Descartes, INSERM U738 (Pr Philippe Ravaud). Les patients seront stratifiés à l'inclusion avec une randomisation adaptative selon :</p> <ul style="list-style-type: none"> - GEPA récemment diagnostiquée versus en rechute - sévérité de la vascularite (FFS=0 versus $FFS \geq 1$ lors de la précédente poussée) - statut des ANCA en ELISA à la précédente poussée (négatifs versus positifs pour les anti-MPO ou anti-PR3) - traitement d'induction (corticoïdes seuls versus en association avec le cyclophosphamide versus en association avec le rituximab). <p>Un modèle de risques proportionnels de Cox sera utilisé pour comparer la durée totale de rémission sur la période de l'étude de 28 mois, avec un effet aléatoire aux niveaux des centres. Une analyse de Kaplan Meier présentera les courbes pour chacun des bras de traitement.</p>