

## DUREE DE L'ETUDE

Durée totale de l'étude : 58 mois

Période d'inclusion : 24 mois

Suivi par patient : 34 mois

## NOMBRE DE PATIENTS

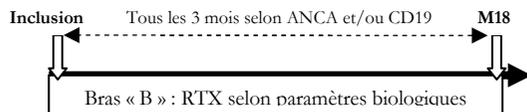
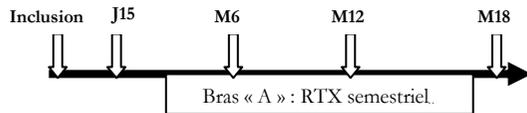
76 patients dans chaque groupe soit 152 patients au total.

## CONNECTION à l'e-CRF

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

## TRAITEMENT DE L'ETUDE

**Traitement d'entretien :** Une fois la rémission obtenue, la randomisation sera faite de façon centralisée entre :



La réponse thérapeutique sera étudiée en fonction du traitement initial et **stratifiée en fonction du caractère récent ou « rechuteur » de la maladie.**

Chaque perfusion de rituximab sera précédée, selon les recommandations en vigueur, d'une prémédication consistant en la prise d'un antipyrétique (paracétamol), d'une perfusion intraveineuse courte de 100 mg de méthylprednisolone et d'une ampoule de 5 mg de dexchlorphéniramine.

Les injections de rituximab (500 mg) seront faites selon les deux modalités thérapeutiques suivantes :

✳ **Bras A : RTX semestriel :** M0, J15, M6, M12 et M18 (5 perfusions)

⇒ **La chronologie des perfusions est fixée sur la date de la 1<sup>ère</sup> perfusion, c'est-à-dire que la 3<sup>ème</sup> perfusion a lieu 5 mois et demi après la 2<sup>nde</sup> perfusion),** indépendamment du titre des ANCA et de la présence de lymphocytes CD19+ circulants.

### ✳ Bras B : RTX selon les paramètres

**biologiques (CD19/ANCA) :** une 1<sup>ère</sup> perfusion à M0, puis tous les 3 mois jusqu'à M18 en cas de :

- 1) lymphocytes CD19 supérieurs à 0/mm<sup>3</sup>,
- 2) et/ou réapparition des ANCA précédemment disparus,
- 3) ou augmentation d'au moins deux dilutions du titre des ANCA ou doublement des ANCA en ELISA, par rapport à la visite précédente ou à la dernière visite avec perfusion de RTX, si les ANCA n'avaient pas disparu.

Le dosage pondéral des immunoglobulines et l'immunophénotypage lymphocytaire des CD19 seront effectués, dans les 2 bras, à chaque visite selon les recommandations d'usage et aux visites M24, M28 et M34.

Les ANCA seront mesurés tous les 3 mois pendant 2 ans.

## VISITES

- ✳ Visite d'inclusion M0
- ✳ Visite à J15, uniquement pour le bras A
- ✳ Visites tous les 3 mois jusqu'à M24
- ✳ Visite à M28
- ✳ Visite de fin d'étude à M34

## BIOTHEQUE

- A l'inclusion : sérum, plasma, cellules, ADN
- A toutes les visites jusqu'à M34 : sérum et plasma

## NOTIFICATION DES EVENEMENTS INDESIRABLES

↳ Tout évènement indésirable non grave observé devra être reporté dans le cahier d'observation électronique CleanWEB (e-CRF). L'évènement peut correspondre à un symptôme, un diagnostic ou à un résultat d'examen complémentaire jugé significatif.

↳ Tout évènement indésirable grave tels que définis dans le grille de classification des EIGs devra être notifié **IMMEDIATEMENT** au promoteur AP-HP. Le formulaire d'EIG disponible dans l'e-CRF doit être complété, imprimé, daté, signé et faxé au promoteur au **01.44.84.17.99** et ce, dans les 24 heures.

## PROTOCOLE MAINRITSAN 2

### TRAITEMENT DES VASCULARITES ASSOCIEES AUX ANCA.

Comparaison, après mise en rémission par corticoïdes et cyclophosphamide ou méthotrexate ou rituximab, d'une stratégie d'administration séquentielle programmée du rituximab contre une stratégie de prescription du rituximab « à la demande ». Etude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée.

### PROMOTEUR

Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP)

Représentée par le DRCD

Département de la Recherche Clinique et du Développement

Hôpital Saint Louis, 1, avenue Claude Vellefaux

75 010 Paris

**Chef de Projet :** Yannick VACHER

**Assistante :** Karine Seymour

Fax EIG : 01.44.84.17.99

### INVESTIGATEUR COORDONNATEUR

**Docteur Pierre CHARLES**

Hôpital Cochin, Pôle de Médecine Interne

27, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75 679 Paris Cedex 14

☎ **01 58 41 14 61**, Fax : 01.58.41.14.50

**E-mail :** [pierre.charles@cch.aphp.fr](mailto:pierre.charles@cch.aphp.fr)

### RESPONSABLE SCIENTIFIQUE

**Professeur Loïc GUILLEVIN**

Hôpital Cochin, Pôle de Médecine Interne

27, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75 679 Paris Cedex 14

☎ 01.58.41.13.21, Fax : 01.58.41.14.60

**E-mail :** [loic.guillevin@cch.aphp.fr](mailto:loic.guillevin@cch.aphp.fr)

### UNITE DE RECHERCHE CLINIQUE

Hôpitaux Universitaires Paris Centre

Cochin, Broca, Hôtel-Dieu

**URC/CIC Cochin-Necker**

Site Tarnier - 89, rue d'Assas 75 006 Paris

**ARC :** Emilie VAILLANT

Charly LARRIEU

☎ 01.58.41.11.89 / Fax : 01 58 41 11 83

**E-mail :** [emilie.vaillant@cch.aphp.fr](mailto:emilie.vaillant@cch.aphp.fr)

[charly.larrieu@cch.aphp.fr](mailto:charly.larrieu@cch.aphp.fr)

**Chef de Projet :** Séverine AIT EL GHAZ-POIGNANT

☎ 01.58.41.12.11 / Fax : 01 58 41 11 83

**E-mail :** [severine.poignant@cch.aphp.fr](mailto:severine.poignant@cch.aphp.fr)

## OBJECTIF PRINCIPAL

Evaluer l'efficacité de deux modalités d'administration du rituximab pour maintenir la rémission des patients atteints de vascularites nécrosantes systémiques associées aux ANCA, après une première poussée ou une rechute.

## CRITERE D'EVALUATION

Le critère d'évaluation principal sera le nombre de rechutes dans chaque bras au terme du traitement d'entretien. On définit la rechute par un BVAS > 0 :

- rechute majeure (réapparition de manifestations cliniques et/ou biologiques témoignant d'une activité de la vascularite pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou entraîner une insuffisance ou une destruction d'organe, avec en pratique un BVAS  $\geq$  6)
- rechute mineure (BVAS compris entre 0 et 6).

## CRITERES D'INCLUSION

1/ Age supérieur à 18 ans (sans limite d'âge supérieure).

2/ Vascularites associées aux ANCA : granulomatose avec polyangéite (GPA) (anciennement appelée maladie de Wegener), polyangéite microscopique (PAM) et formes rénales limitées (glomérulonéphrite pauci-immune), avec ou sans ANCA (au diagnostic comme à la rémission).

Les ANCA sont toutefois absents dans certaines de ces vascularites au moment du diagnostic. Leur absence ne sera pas considérée comme un critère d'exclusion lorsqu'une confirmation histologique du diagnostic a été obtenue.

3/ Malades en rémission après un premier traitement d'induction ou une rechute, obtenue par tout traitement associant des corticoïdes et au moins un immunosuppresseur, ou du rituximab

4/ Patient informé et ayant signé le formulaire d'information et consentement de participation à l'étude.

5/ Le délai entre la fin du traitement immunosuppresseur et la randomisation dans l'étude doit être de :

- 1 mois maximum si le cyclophosphamide ou le méthotrexate étaient utilisés.
- entre 4 et 6 mois si le rituximab était le traitement d'induction de la vascularite.

## CRITERES DE NON -INCLUSION

1/ Syndrome de Churg et Strauss.

2/ Autre vascularite systémique

3/ Vascularite secondaire (paranéoplasique ou infectieuse en particulier).

4/ Patient n'ayant pas été mis en rémission par le traitement corticoïde et immunosuppresseur (maladie toujours active).

5/ Antécédents de réactions allergiques, anaphylactiques sévères ou hypersensibilité connue aux anticorps monoclonaux humanisés ou murins (rituximab), aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs.

6/ Incapacité ou refus de comprendre ou signer le consentement éclairé de participation à l'étude.

7/ Incapacité ou refus de suivre le traitement ou d'effectuer les examens de suivi requis au titre de l'étude. Non-compliance.

8/ Grossesse, allaitement. Les femmes en âge de procréer devront avoir un moyen de contraception fiable durant toute la durée du traitement et pendant l'année suivant la dernière perfusion. L'allaitement est contre-indiqué sous traitement et pendant l'année suivant la dernière perfusion.

9/ Infection par le VIH, le VHC ou le VHB.

10/ Infection évolutive, non contrôlée et nécessitant un traitement prolongé (tuberculose ...).

11/ Autre infection sévère déclarée dans les 3 mois précédant la randomisation (CMV, HHV8...).

12/ Infection bactérienne, virale, fongique, mycobactérienne (à l'exclusion de l'infection fongique du lit de l'ongle) ou autre infection évolutive ou tout épisode important d'infection, nécessitant une hospitalisation ou un traitement par un médicament anti-infectieux par voie IV dans les 4 semaines précédant la sélection dans l'essai, ou par voie orale dans les 2 semaines précédant la sélection dans l'essai.

13/ Antécédent d'infection tissulaire profonde (fasciite, abcès, ostomyélite, arthrite septique articulaire) dans l'année précédant l'inclusion dans l'essai.

14/ Antécédent d'infection sévère chronique ou récidivante, ou toute autre pathologie sous-jacente prédisposant à des infections graves.

15/ Administration d'un vaccin vivant dans les 4 semaines précédant l'inclusion dans l'essai

16/ Pathologie pulmonaire chronique obstructive sévère connue (VEMS < 50 % ou dyspnée fonctionnelle grade 3).

17/ Insuffisance cardiaque stades IV de la classification NYHA.

18/ Antécédent récent de syndrome coronaire aigu si cette atteinte n'est pas une manifestation de la vascularite.

19/ Cancer évolutif ou hémopathie maligne diagnostiqué(e) dans les 5 ans précédant le diagnostic de vascularite. Les patients atteints de cancer de la prostate non métastatique, de carcinomes basocellulaires ou ceux guéris d'un cancer ou d'une hémopathie maligne depuis plus de 5 ans, et ne prenant plus aucun traitement anticancéreux depuis plus de 5 ans, pourront être inclus.

20/ Patients atteints de maladies systémiques pour lesquelles les traitements utilisés dans le protocole pourraient avoir des conséquences imprévisibles et inappropriées.

21/ Patient ayant une immunodépression sévère

22/ Participation à un autre protocole de recherche clinique interventionnel dans les 4 semaines précédant l'inclusion. Les malades ne seront pas exclus s'ils participent simultanément à une étude purement observationnelle, ou comportant uniquement des prélèvements sanguins, ou n'évaluant que les modalités de régime alimentaire et de supplémentation médicamenteuse n'intervenant pas directement avec les objectifs assignés à l'étude (vitamine D ou statines par exemple...).

23/ Toute affection médicale ou psychiatrique pouvant empêcher l'administration des traitements et le suivi du patient selon le protocole, et/ou qui exposerait le patient à un risque trop important d'effet indésirable, selon le jugement du médecin investigateur.

24/ Non affiliation à un régime de sécurité sociale ou à un autre régime de protection sociale.

## METHODOLOGIE

Etude de phase III, prospective, multicentrique, comparative, contrôlée, randomisée, menée en ouvert, réalisée en groupes parallèles.

## INCLUSION

Les inclusions seront effectuées après un contact avec :

- Dr CHARLES ☎ 01 58 41 14 61

- ou Pr GUILLEVIN ☎ 01 58 41 13 21/13 20

- ou Dr COHEN ☎ 01 58 41 14 42

- ou Pr MOUTHON ☎ 01 58 41 20 31

- ou Dr PUECHAL ☎ 01 58 41 29 71