

## **MAINRITSAN 3 : extension de MAINRITSAN 2**

---

TRAITEMENT DES VASCULARITES ASSOCIEES AUX ANTICORPS ANTI-CYTOPLASME DES POLYNUCLEAIRES.

Comparaison d'un traitement d'entretien prolongé par rituximab contre un traitement d'entretien de durée conventionnelle par rituximab des patients inclus dans MAINRITSAN 2.

Etude prospective, multicentrique, contrôlée et randomisée contre placebo.

Promoteur : AP-HP

---

### **Lettre d'information à l'attention des investigateurs et des pharmaciens**

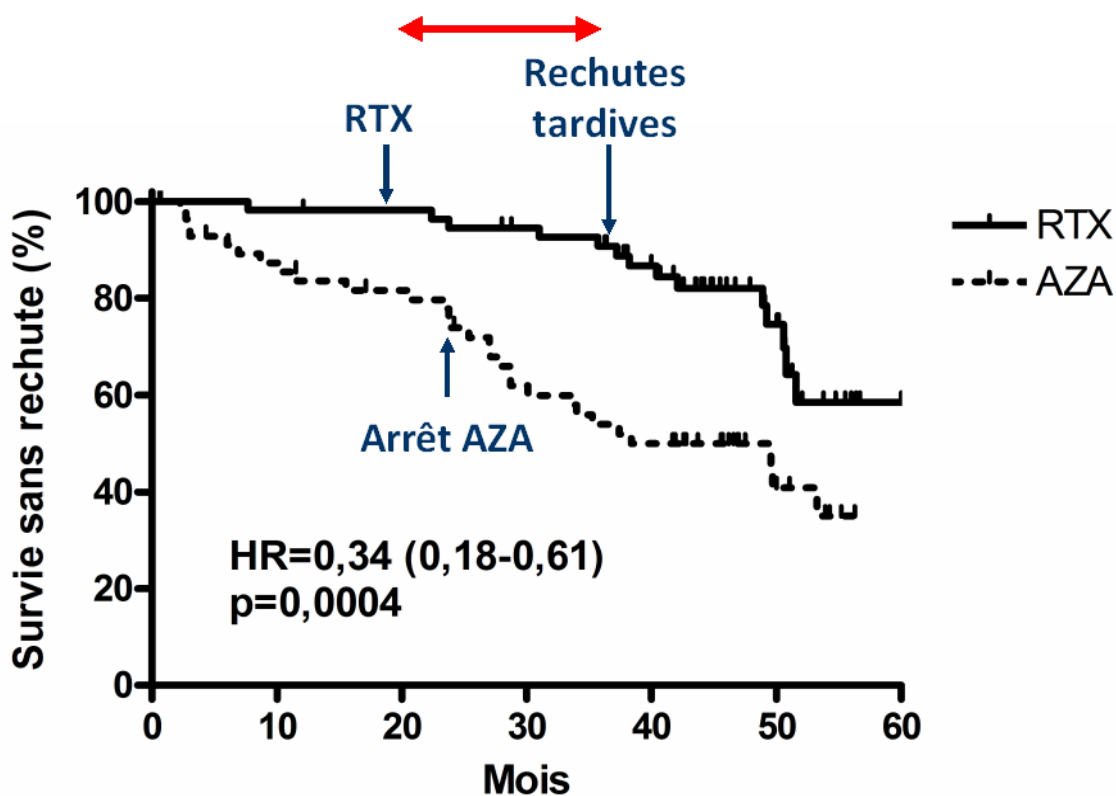
#### **Pourquoi proposer une extension à l'étude MAINRITSAN 2 ?**

L'essai MAINRITSAN (Guillevin et *al.*, NEJM 2014) a montré la supériorité du rituximab par rapport à l'azathioprine en traitement d'entretien des vascularites nécrosantes systémiques associées aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles. Cette étude a montré un taux de rechutes très faibles lors de l'évaluation finale à M28 dans le bras rituximab car seulement 2 patients sur 56 avaient rechuté à cette date.

L'étude de suivi de MAINRITSAN montre que de nombreux patients rechutent à l'arrêt du traitement d'entretien par rituximab : 26 % des patients avaient rechuté 40 mois après la dernière perfusion de rituximab avec une majorité de rechutes survenant avant le 18<sup>ème</sup> mois suivant la dernière injection de rituximab (voir figure ci-dessous).

Le problème du traitement d'entretien des vascularites associées aux ANCA n'est donc pas encore résolu en terme de durée.

Devant ces résultats, il est légitime de proposer un essai de prolongation du traitement par rituximab pour prévenir la survenue de rechutes tardives après l'arrêt du rituximab.



*Terrier, SNFMI, 2013*

## En quoi consiste cette extension d'étude ?

MAINRITSAN 3 est une étude de phase III, prospective, multicentrique, comparative, contrôlée, randomisée, contre placebo, réalisée en groupe parallèle. Elle s'adresse à tous les malades inclus dans le protocole MAINRITSAN 2, toujours en rémission clinique lors de l'évaluation du critère de jugement principal à M28.

MAINRITSAN 3 visera à comparer une prolongation de traitement par rituximab pendant encore 18 mois à l'administration d'un placebo.

Les malades seront donc tirés au sort dans 2 bras :

- bras rituximab : une perfusion d'une dose fixe de 500 mg de rituximab à la visite de randomisation (correspondant à M28), à la visite M34, à la visite M40 et à la visite M46, indépendamment du titre des ANCA et de la présence de lymphocytes CD19+ circulants.
- bras placebo : perfusion d'un placebo de même aspect que le rituximab à la visite d'inclusion (correspondant à M28), à la visite M34, à la visite M40 et à la visite M46.

Le critère de jugement principal est la survie sans rechute. Il sera évalué 10 mois après la dernière perfusion.

**Une vidéo à destination des patients expliquant brièvement le rationnel et le déroulement de l'extension d'étude est accessible sur :**

<https://www.dropbox.com/s/yi3jyh4ix4rpdf7/Explication%20de%20MAINRITSAN3.MTS?dl=0>

**ou sur le site :** <http://www.vascularites.org/protocoles/mainritsan-3/>

## Questions-Réponses

### **1. Quels sont les patients de MAINRITSAN 2 non incluables dans MAINRITSAN 3 ?**

Le protocole MAINRITSAN 3, extension de MAINRITSAN 2 ne s'applique par définition qu'aux malades qui sont arrivés à M28, en rémission complète, et sans exclusion pour quelque raison que ce soit.

Ne seront donc pas incluables les patients qui au cours de leur suivi dans MAINRITSAN 2 ont dû arrêter le traitement à l'étude pour les raisons suivantes :

- rechute majeure ;
- grossesse ;
- souhait du patient d'arrêter les perfusions de Rituximab.

### **2. Les patients qui ont eu des EIG imputables au traitement à l'étude (rituximab) selon l'investigateur peuvent-ils être inclus?**

Les patients dont l'EIG n'a pas entraîné de sortie de l'étude MAINRITSAN2 sont incluables.

Exemples :

- Un malade ayant été hospitalisé pour une pneumonie, guéri, pourra être inclus
- Mais un malade qui a fait dans MAINRITSAN 2 une aplasie fébrile sous rituximab est forcément exclu car il a dû être sorti de l'étude MAINRITSAN2.

### **3. Les patients qui ont eu des rechutes mineures peuvent-ils être inclus ?**

Ces patients sont incluables s'ils sont en rémission à M28 et toujours suivis dans le protocole.

#### **4. Pourquoi ne pas faire de perfusion à J15 comme dans MAINRITSAN 1 et MAINRITSAN 2 ?**

MAINRITSAN 3 est la prolongation de MAINRITSAN 2 avec une perfusion semestrielle. Nous ne considérons pas nécessaire de débiter le schéma initial d'entretien de MAINRITSAN 1 et 2.

#### **5. Pourquoi refaire des perfusions semestrielles à des patients qui ont eu besoin de très peu d'injections au cours de leur 18 premiers mois de suivi dans l'étude MAINRITSAN 2 (bras à la demande)?**

La poursuite du traitement se justifie par la fréquence des rechutes tardives après arrêt du rituximab (cf justification de l'étude)

Nous avons fait le choix des perfusions systématiques dans MAINRITSAN 3 car ce schéma d'administration a fait ces preuves dans MAINRITSAN 1 et que nous n'avons pour l'instant aucune donnée d'efficacité du schéma d'administration à la demande, selon les CD19 et ANCA.

#### **6. Les résultats des ANCA et CD19 en cours de suivi dans MAINRITSAN 3 ne risquent-ils pas indirectement de lever l'insu?**

La diminution ou l'absence de diminution des CD19 peut la plupart du temps orienter sur le bras de randomisation. Pour assurer la validité de l'étude, il est nécessaire que les investigateurs ne connaissent pas les CD19 de leur malade au cours du suivi :

- les CD19 ne seront donc pas dans le cahier de recueil de données ;
- nous vous demandons d'informer votre laboratoire localement de ne pas vous rendre le résultat des CD19 (l'information sera récupérée à la fin de l'étude).

L'évolution des ANCA une très grande variabilité interindividuelle sous traitement et cette variabilité nous paraît être suffisante pour garantir l'aveugle.

## **Informations pratiques**

MAINRITSAN 3 est proposé à la suite de MAINRITSAN 2 c'est-à-dire à la visite M28 de vos patients.

Cette visite M28 correspond donc à la dernière visite du protocole MAINRITSAN 2 et à la visite de randomisation, après accord de participation du patient dans MAINRITSAN 3.

