

## RESUME MAINRITSAN 3 – Extension de MAINRITSAN 2.

Titre de l'étude et code	<p><b>MAINRITSAN 3 – Extension de MAINRITSAN 2</b>  <b>TRAITEMENT DES VASCULARITES ASSOCIEES AUX ANCA.</b>  <b>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.</b>  <b>Etude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée contre placebo.</b>  <b>Code P110146</b></p>
Investigateur coordinateur	<p><b>Dr Pierre CHARLES</b>  Service de Médecine Interne /  Institut Mutualiste Montsouris  42, Boulevard Jourdan Paris, France  Tél : 01 56 61 67 70 / Fax : 01 56 61 67 29  Mail : <a href="mailto:pierre.charles@imm.fr">pierre.charles@imm.fr</a></p>
Responsable scientifique	<p><b>Pr Loïc GUILLEVIN</b>  Centre de référence « Maladies systémiques et auto-immunes rares, en particulier Vascularites nécrosantes et Sclérodermies systémiques »  Hôpital Cochin, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris  27, rue du Faubourg Saint-Jacques, Paris, France  Tél: 01 58 41 13 21 / Fax: 01 58 41 14 60  Email : <a href="mailto:loic.guillevin@cch.aphp.fr">loic.guillevin@cch.aphp.fr</a></p>
Objectif principal	<p>L'objectif principal est d'évaluer l'efficacité d'un traitement d'entretien prolongé par rituximab pour maintenir la rémission des patients atteints de vascularites nécrosantes systémiques associées aux ANCA après une première phase de traitement d'entretien.</p>
Objectifs secondaires	<p>Les objectifs secondaires sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- d'évaluer la tolérance du rituximab à long terme ;</li> <li>- d'évaluer la cinétique de réapparition ou augmentation des ANCA et/ou de la ré-augmentation du taux de lymphocytes B CD19+ circulants ;</li> <li>- d'évaluer la population de lymphocytes B mémoires ;</li> <li>- et de mesurer le taux d'immunoglobulines au cours du traitement par rituximab ou placebo.</li> </ul>
Critères d'inclusion	<p>Tout d'abord, les patients doivent avoir été inclus dans MAINRITSAN 2 et en plus de répondre aux critères d'inclusion et de non-inclusion.</p> <p>Les critères d'inclusion pour cette extension sont :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1/ d'être un malade en rémission complète définie par un BVAS = 0 lors de la visite finale (M28) de MAINRITSAN 2.</li> <li>2/ d'avoir été informé, d'avoir accepté de participer à MAINRITSAN 2 et d'avoir signé le formulaire d'information et de consentement de participation à cette extension.</li> <li>3/ d'avoir accepté d'être randomisé le jour de l'évaluation du critère de jugement principal de MAINRITSAN 2 lors de la visite M28 (dernière visite du protocole).</li> </ol>
Critères de non-inclusion	<p>Les critères de non-inclusion sont :</p>

	<p>1/ de présenter un Granulomatose Eosinophilique avec PolyAngéite (GEPA, Syndrome de Churg et Strauss).</p> <p>2/ d'avoir des antécédents de réactions allergiques, anaphylactiques sévères ou hypersensibilité connue aux anticorps monoclonaux humanisés ou murins (rituximab).</p> <p>3/ d'être enceinte ou d'allaiter. 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.</p> <p>4/ d'être infecté par le VIH, l'hépatite C ou B.</p> <p>5/ d'avoir une infection évolutive, non contrôlée et nécessitant un traitement prolongé (par exemple : la tuberculose).</p> <p>6/ d'avoir une toute autre infection sévère (bactérienne, virale, fongique, mycobactérienne) nécessitant une hospitalisation ou menaçant le pronostic vital ou fonctionnel déclarée dans les 3 mois précédant la randomisation.</p> <p>7/ d'avoir une pathologie pulmonaire chronique obstructive sévère connue (VEMS &lt; 50 % ou dyspnée fonctionnelle grade 3).</p> <p>8/ d'avoir une insuffisance cardiaque stade IV de la classification NYHA.</p> <p>9/ d'avoir des antécédents récents &lt; 1 mois de syndrome coronaire aigu.</p> <p>10/ d'avoir un cancer évolutif ou hémopathie maligne diagnostiqué(e) dans les cinq ans précédant le diagnostic de vascularite.</p> <p>11/ d'avoir une immunodépression sévère avec des manifestations cliniques.</p> <p>12/ de participer à un autre protocole de recherche clinique dans les 4 semaines précédant l'inclusion.</p> <p>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</p> <p>13/ d'avoir 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.</p> <p>14/ d'être non affilié à un régime de sécurité sociale (bénéficiaire ou ayant droit).</p> <p>15/ d'avoir une maladie cardiaque sévère non contrôlée</p>
Nombre de patients	<b>59 sujets dans chaque groupe</b> soit 118 sujets au total.
Durée totale de l'étude	<b>40 mois</b>
Durée de participation de chaque patient	<b>28 mois</b> (à partir de la visite M28 du protocole MAINRITSAN 2)
Méthodologie	Etude de phase III, prospective, multicentrique, comparative, contrôlée, randomisée, contre placebo, réalisée en groupe parallèle.
Traitements à l'étude	<p>Les malades inclus dans MAINRITSAN 2, en rémission complète à la visite M28 (dernière visite du protocole) sont randomisés, s'ils acceptent de poursuivre, dans l'un des deux bras :</p> <p>Bras A : 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.</p> <p>La perfusion sera précédée d'une prémédication consistant en la prise d'un analgésique / antipyrétique (paracétamol), d'une perfusion intraveineuse courte</p>

	<p>de 100 mg de méthylprednisolone et d'une ampoule de 5 mg de dexchlorphéniramine.</p> <p>Bras B : 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.</p> <p>La perfusion sera précédée d'une prémédication consistant en la prise d'un analgésique / antipyrétique (paracétamol), d'une perfusion intraveineuse courte de 100 mg de méthylprednisolone et d'une ampoule de 5 mg de dexchlorphéniramine. Cette dernière garantie l'aveugle du patient, de l'infirmière et du médecin.</p> <p>Les deux bras vont alors recevoir un total de quatre perfusions aux visites : M28 (dernière visite du protocole de MAINRITSAN 2 et visite de randomisation dans le protocole MAINRITSAN 3), M34 (6 mois après la visite M28), M40 (12 mois après la visite M28) et M46 (18 mois après la visite M28).</p> <p>Dans les deux bras, un traitement par prednisone à une dose inférieure ou égale à 5 mg est possible.</p>
Examens réalisés	<p>Le schéma des visites présente : une visite de randomisation (correspondant à la visite M28 de MAINRITSAN 2), puis des visites tous les trois mois jusqu'à M52, 24 mois après la randomisation dans MAINRITSAN 3, (visites M31, M34, M37, M40, M43, M46, M49, M52) et une visite de fin d'étude à M56, 28 mois après la visite de randomisation dans l'étude MAINRITSAN 3.</p> <p>À la visite M28, un prélèvement en vue de l'étude des lymphocytes B mémoire est réalisé ainsi qu'un bilan initial composé :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- D'une biologie standard : hémogramme, ionogramme sanguin, fonction rénale, immunophénotypage lymphocytaire pour CD3, CD4, CD8, CD19, étude du sédiment urinaire, protéinurie CRP (avec quantification si présente sur échantillon), transaminases, phosphatases alcalines, GammaGT électrophorèse des protéines, dosage pondéral des immunoglobulines ;</li> </ul> <p>Des ANCA en Immuno-Fluorescence (IF) et en Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay (ELISA) ;</p> <p>Ces examens sont liés aux soins habituels</p> <p>Ce prélèvement permettra aussi la constitution :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- D'une sérothèque, et d'une plasmathèque,</li> <li>- D'une DNathèque (uniquement pour les patients pour lesquels l'extraction d'ADN a échoué après le prélèvement fait dans MAINRITSAN 2 ou n'a pas pu être réalisée pour des problèmes de conservation et/ou d'acheminement du prélèvement).</li> </ul> <p>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- À chaque visite (M31, M34, M37, M40, M43, M46, M49, M52 et M56), un bilan biologique de surveillance avec les mêmes éléments que le bilan initial sera réalisé, ainsi qu'une sérothèque et une plasmathèque.</li> </ul> <p>A chaque visite, les paramètres pré-cités seront colligés par l'investigateur, ainsi</p>

	<p>que les scores BVAS et VDI. Les questionnaires SF36 et HAQ seront remplis par le patient.</p> <p>Seuls les prélèvements pour sérothèque, plasmathèque, DNATHèque et l'étude des lymphocytes B mémoires sont liés à la recherche.</p> <p>Lors de la dernière visite du protocole, M56, ou lors d'une rechute, un nouveau prélèvement pour l'étude des lymphocytes B mémoire est à prévoir.</p>
<p>Critères d'évaluation principale et secondaire</p>	<p>Le critère d'évaluation principal est la survie sans rechutes dans chaque bras au terme du traitement d'entretien (M56, 28 mois après l'inclusion) est le critère de jugement principal. La rechute est définie par un BVAS &gt; 0.</p> <p>Les critères d'évaluation secondaire sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le nombre d'effets secondaires, notamment infectieux, et leur sévérité dans chaque bras ;</li> <li>• Le pourcentage de patients ayant au moins un effet indésirable dans chaque bras ;</li> <li>• Le nombre de malades avec ANCA détectables dans chacun des bras ;</li> <li>• La survie dans chaque bras ;</li> <li>• Le nombre et la gravité des séquelles dans chaque bras ;</li> <li>• La survie sans rechutes majeures (se définissant par la 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 <math>\geq</math> 6) ;</li> <li>• La survie sans rechutes mineures (BVAS compris entre 0 et 6) ;</li> <li>• La dose cumulée et durée du traitement par corticoïdes dans chaque bras à 10 mois de la fin du traitement d'entretien ;</li> <li>• L'évolution des ANCA et du taux de lymphocytes B CD19+ circulants dans les 2 bras de traitement et leur corrélation avec les événements cliniques ;</li> <li>• L'évolution des lymphocytes B mémoires dans chaque bras et sa corrélation avec les événements cliniques ;</li> <li>• L'évolution des gammaglobulines ;</li> <li>• La qualité de vie et les capacités fonctionnelles.</li> </ul>