

Résumé du rapport final

RRF
280806

1	Promoteur : AP-HP Département de la Recherche Clinique et du Développement (DIRC Ile de France) Carré Historique de l'Hôpital Saint-Louis, 1 av. Claude Vellefaux, 75010 PARIS	
2	Dénomination du(des) médicament(s) expérimental(aux) : Mabthera / Imurel	
3	Dénomination de la (des) substance(s) active(s) : Rituximab / Azathioprine	
4	Titre complet de la recherche : Etude de l'efficacité du Rituximab versus Azathioprine en traitement d'entretien au cours des vascularites associées aux ANCA : Etude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée	
5	Investigateur(s) ¹ : Investigateur coordonnateur : Pr Loïc Guillevin Pôle de Médecine Interne Centre de référence « Maladies systémiques et autoimmunes rares, en particulier Vascularites nécrosantes et Sclérodermies systémiques » Hôpital Cochin, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris 27, rue du Faubourg Saint-Jacques, Paris, France Tel: 33 1 58 41 13 21 / Fax: 33 1 58 41 14 60 Email : loic.guillevin@cch.aphp.fr Responsable scientifique : Dr Christian Pagnoux Mont Sinai Hospital Rebecca MacDonald center for Arthritis and autoimmune diseases The Joseph and Wolf Lebovic Building 60 Murray Street, Ste 2-029, Toronto, Ontario M5T 3L9	
6	Lieux de recherche et centres ² : 63 lieux de recherches (=centres)	
7	Publications ³ : Le papier est soumis mais non encore accepté et donc non encore publié. Ci-dessous la référence de la publication en abstract de l'ACR 2012 : L. Guillevin, C. Pagnoux, A. Karras, C. Khoutra, O. Aumaitre, P. Cohen, F. Maurier, O. Decaux, H. Desmurs-Clavel, P. Gobert, T. Quemeneur, C. Blanchard-Delaunay, P. Godmer, X. PUÉCHAL, P.L. Carron, P.y. Hatron, N. Limal, M. Hamidou, M. Ducret, F. Vende, E. Pasqualoni, B. Bonnotte, P. Ravaud, L. Mouthon and French Vasculitis Study Group (FVSG) : Rituximab versus azathioprine for maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis. Communication orale au Congrès Scientifique Annuel de l'American College of Rheumatology, Washington, USA : 10-14 novembre 2012. Arthritis Rheum 2012 ; 64, 10 (Suppl.) : S706.	
8	Durée de la recherche : 8.1 - date de la première inclusion : 07/10/2008 8.2 - date de la fin de participation de la dernière personne incluse dans la recherche : 12/12/2012	9. Phase d'expérimentation clinique : III
10	Objectif principal et objectifs secondaires de la recherche : Objectif principal : Evaluer l'efficacité du rituximab pour maintenir la rémission des patients atteints de vascularites systémiques associées aux ANCA après une première poussée ou une rechute. Une première évaluation est prévue au terme des 18 mois de traitement d'entretien, puis une seconde 10 mois plus tard (après arrêt de l'immunosuppresseur). C'est " l'endpoint " de l'étude. Objectifs secondaires : Evaluer la tolérance du rituximab en la comparant à celle de l'azathioprine (traitement de référence) Déterminer la valeur prédictive de la réapparition des ANCA et/ou de la réaugmentation du taux de lymphocytes B CD19+ circulants (CD19+ seulement pour les patients inclus dans le bras rituximab),	

¹ Si la recherche est multicentrique, indiquer le ou les noms des investigateurs coordonnateurs et le nombre total d'investigateurs.

² Indiquer le nombre de lieu(x) de recherches et de centres (s'il diffère du nombre de lieux).

³ Préciser dans l'ordre : le nom des auteurs, le titre de la publication, le nom de la revue, l'année, le numéro du tome, les pages concernées.

	pour la survenue des rechutes.
11	Méthodologie de la recherche ⁴ : Etude de phase III, prospective, internationale, multicentrique, comparative, contrôlée, randomisée, menée en ouvert, réalisée en groupe parallèles
12	Nombre de personnes s'étant prêtées à la recherche :
12.1	- nombre de personnes prévues : 118
12.2	- nombre de personnes analysées : 115
13	<p>Condition médicale ou pathologie étudiée et principaux critères d'inclusion et de non inclusion :</p> <p>Critères d'inclusion :</p> <p>1/ Age entre 18 ans et 75 ans (âge au moment du diagnostic de la maladie).</p> <p>2/ Vascularites associées aux ANCA : GW, PAM et formes rénales limitées (glomérulonéphrite pauci-immune), avec ou sans ANCA (au diagnostic comme à la rémission). On entend par vascularites associées aux ANCA un groupe de 4 maladies : formes rénales limitées, GW, PAM, syndrome de Churg et Strauss. Seules les 3 premières de cette liste seront retenues pour l'étude. 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.</p> <p>o Granulomatose de Wegener répondant aux critères de l'ACR 1990 et/ou de la nomenclature de Chapel Hill et ayant soit :</p> <p>" a) une atteinte rénale, cardiaque, neurologique centrale et/ou digestive</p> <p>" b) d'autres manifestations cliniques associées à des signes généraux (fièvre non infectieuse > 38°C pendant > 1 semaine ; altération de l'état général avec indice de Karnofski < 40 ; amaigrissement > 5kg en < 3 mois),</p> <p>" c) une hémorragie intra-alvéolaire massive (baisse du taux d'hémoglobine de plus de 3 g/dl ; hypoxémie avec Sat O₂ < 90% ; syndrome de détresse respiratoire),</p> <p>" d) une autre forme limitée caractérisée par des manifestations granulomateuses pulmonaires, oculaires ou oto-rhino-laryngologiques.</p> <p>o Polyangéite microscopique répondant aux critères de la nomenclature de Chapel Hill et présentant des signes de mauvais pronostic selon le five factor score (atteinte rénale avec créatininémie > 140 µmol/l ; protéinurie des 24 h > 1g ; atteinte spécifique neurologique centrale, cardiaque et/ou digestive).</p> <p>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, en accord avec les bonnes pratiques actuellement admises, à l'exception des anti-CD20 et/ou anti-TNFα.</p> <p>4/ Patients informés et ayant signé le formulaire d'information et consentement de participation à l'étude.</p> <p>5/ Le délai entre la fin du traitement immunosuppresseur et la randomisation dans l'étude doit être de 1 mois maximum.</p> <p>Critères de non inclusion :</p> <p>1/ Syndrome de Churg et Strauss.</p> <p>2/ Autre vascularite systémique.</p> <p>3/ Vascularite secondaire (paranéoplasique ou infectieuse en particulier).</p> <p>4/ Patient n'ayant pas été mis en rémission par le traitement corticoïde et immunosuppresseur (maladie toujours active).</p> <p>5/ Patient ayant déjà reçu un traitement par des anticorps monoclonaux, comme les antiCD20 ou antiTNFα.</p> <p>6/ Antécédents de réactions allergiques ou anaphylactiques sévères aux anticorps monoclonaux humanisés ou murins</p> <p>7/ Incapacité ou refus de comprendre ou signer le consentement éclairé de participation à l'étude.</p> <p>8/ Incapacité ou refus de suivre le traitement ou d'effectuer les examens de suivi requis au titre de l'étude. Non-compliance.</p> <p>9/ Allergie, hypersensibilité connue ou contre-indication aux médicaments utilisés et étudiés dans l'étude (cyclophosphamide, corticoïdes, Azathioprine, rituximab).</p> <p>10/ Les patients sous allopurinol ne pourront pas être inclus, si l'allopurinol doit absolument être maintenu (risque de majoration de la toxicité de l'Azathioprine).</p> <p>11/ Grossesse, allaitement. Les femmes en âge de procréer devront avoir un moyen de contraception fiable durant toute la durée du traitement immunosuppresseur.</p> <p>12/ Infection par le VIH, le VHC ou le VHB.</p> <p>13/ Infection évolutive, non contrôlée et nécessitant un traitement prolongé (tuberculose ...).</p> <p>14/ Autre infection sévère déclarée dans les 3 mois précédant la randomisation (CMV, HHV8...).</p> <p>15/ 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.</p> <p>16/ Antécédent d'infection tissulaire profonde (fasciite, abcès, ostomyélite, arthrite septique articulaire)</p>

⁴ Préciser notamment si la recherche comporte un tirage au sort, si elle est comparative, en ouvert, en simple insu, en double insu, à groupes parallèles, en plan croisé, les types de comparateurs utilisés.

	<p>dans l'année précédant l'inclusion dans l'essai</p> <p>17/ Antécédent d'infection sévère chronique ou récidivante, ou toute autre pathologie sou-jacente prédisposant à des infections graves</p> <p>18/ Administration d'un vaccin vivant dans les 4 semaines précédant l'inclusion dans l'essai</p> <p>19/ Pathologie pulmonaire chronique obstructive sévère connue (VEMS < 50 % ou dyspnée fonctionnelle grade 3)</p> <p>20/ Insuffisance cardiaque stades III et IV de la classification NYHA</p> <p>21/ Antécédent récent de syndrome coronaire aigu</p> <p>22/ 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.</p> <p>23/ Patients atteints de maladies systémiques pour lesquelles les traitements utilisés dans le protocole (azathioprine ou rituximab) pourraient avoir des conséquences imprévisibles et inappropriées</p> <p>24/ Immunosuppression sévère</p> <p>25/ Participation à un autre protocole de recherche clinique dans les 4 semaines précédant l'inclusion.</p> <p>26/ 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>27/ Non affiliation à un régime de sécurité sociale (bénéficiaire ou ayant droit).</p>
14	Médicament(s) expérimental(aux) étudié(s) ⁵ (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots) : Rituximab 500 mg IV (injection à M0, J15, M6, M12, M18)
15	Durée du traitement ⁶ : 22 mois
16	Médicament(s) expérimental(aux) de référence ⁷ (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots), le cas échéant : Aziathioprine 2 mg/kg/j par voie orale pendant 12 mois, puis 1.5 mg/kg/j pendant 6 mois, puis 1 mg/kg/j pendant 4 mois
17	Critère(s) d'évaluation :
17.1	- d'efficacité : Nombre de 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) dans chaque bras au terme des 28 mois de la période de traitement d'entretien (18 mois de traitement + 10 mois de suivi).
17.2	- de sécurité : Nombre d'effets secondaires et leur gravité dans chaque groupe.
17.3	- autre(s) :
18	<p>Analyses statistiques : Le délai de survenue d'une rechute majeure sera analysé dans le cadre de l'analyse de survie. Le taux de survenue d'une rechute à M28 sera comparé dans les 2 groupes à l'aide d'un modèle de Cox stratifié sur le type de malade (nouveau malade/rechute) et prenant en compte la corrélation entre les patients d'un même centre (Modèle de Cox marginal). Des courbes de Kaplan Meier seront également réalisées.</p> <p>Les taux d'effet secondaires dans les deux groupes seront comparés à l'aide d'une régression logistique mixte avec effet aléatoire sur le centre afin de prendre en compte la corrélation entre les données d'un même centre.</p>
19	Résumé – conclusions de la recherche
19.1	- Résultats de l'évaluation de l'efficacité, le cas échéant :
19.2	Taux de survie sans rechute majeure groupe Azathioprine à 28 mois : 68.6% [57.6 ; 81.8]
19.3	Taux de survie sans rechute majeure groupe Rituximab à 28 mois : 94.7% [89.1 ; 100]
	HR (Az. vs Ritux.) : 7.00 [1.80 ; 27.23], p = 0.002 (robust score test)
	- Résultats de l'évaluation de la sécurité, le cas échéant :
	Au moins 1 EIG dans le groupe Azathioprine : 23 (39.7%)
	Au moins 1 EIG dans le groupe Rituximab : 24 (42.1%)
	P = 0.789
	- Conclusion : Risque de présenter une rechute majeure à 28 mois significativement plus élevé dans le groupe Azathioprine que dans le groupe Rituximab.
	Pas de différence significative en termes d'EIG.
20	Date du rapport :
21	Numéro EudraCT : 2008-002846-51
22	Date de transmission du rapport :
	Signature :
	Nom / qualité :

06 JAN. 2016

Christophe MISSE
Directeur du DRCD

⁵ Répéter la section si la recherche porte sur plusieurs médicaments expérimentaux étudiés.

⁶ Préciser, le cas échéant, pour chaque médicament expérimental étudié, la durée maximale de traitement pour la personne qui s'est prêtée à la recherche.

⁷ Répéter la section si la recherche comporte plusieurs médicaments expérimentaux de référence.