

MAINEPSAN – Résumé du Protocole

<b>Titre complet :</b>	MAINTien de la rémission par utilisation prolongée de prednisone chez des patients atteints de vascularites associées aux anticorps cytoplasmiques anti-neutrophiles systémiques (ANCA). Un essai prospectif multicentrique, randomisé, contrôlé en double aveugle.
<b>Acronyme :</b>	MAINEPSAN
<b>Investigateur coordonateur:</b>	<b>Pr Jean-Christophe Lega</b> Service de Médecine Interne et Vasculaire Centre Hospitalier Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon 135, chemin du grand Revoyet, Lyon, France <b>Tel:</b> +33 4 78 86 19 79 / <b>Fax:</b> +33 4 78 86 24 48 <b>Email:</b> jean-christophe.lega@chu-lyon.fr
<b>Promoteur :</b>	Hospices Civils de Lyon BP 2251 3 quai des Célestins 69229 LYON cedex 02
<b>Rationnel :</b>	<p>Le traitement immunosuppresseur de la granulomatose avec polyangéite (GPA, anciennement maladie de Wegener) et de la polyangéite microscopique (PAM) a diminué la mortalité et permis une forte proportion de rémission temporaire de la maladie. Cependant, la plupart des patients présentent des rechutes entraînant des séquelles. Ces rechutes nécessitent un traitement répété et sont associées à une augmentation de la morbidité à long terme et à une surmortalité.</p> <p>Le rituximab s'est avéré aussi efficace que le cyclophosphamide pour induire la rémission pour le maintien de la rémission chez des patients atteints de GPA et PAM sévères, avec un profil de sécurité acceptable. Des essais contrôlés randomisés ont également montré un taux de rechute significativement plus faible avec le rituximab qu'avec le traitement de l'azathioprine pendant la maintenance (PHRC 2008). Cependant, bien que le rituximab devienne le traitement standard d'entretien chez ces patients, les rechutes sont encore fréquentes et la durée optimale de la corticothérapie d'entretien par la prednisone reste débattue.</p> <p>La plupart des études nord-américaines utilisent un arrêt précoce (6-12 mois) de la prednisone en raison de la crainte d'effets secondaires. A contrario, la plupart des essais européens proposent un arrêt tardif (&gt; 18 mois) en raison d'un taux de rechute plus faible observé avec le traitement au long court à faible dose de glucocorticoïdes. Dans une revue systématique et une méta-analyse, le schéma des glucocorticoïdes était le facteur le plus important expliquant la variabilité de la proportion de rechute des patients atteints de vascularite associée aux ANCA. Cependant, il s'agissait d'une estimation indirecte de l'effet du traitement du fait de l'absence d'essai randomisé dédié. Cette méta-analyse concluait que l'utilisation à long terme (c'est-à-dire &gt; 12 mois) d'une faible dose de prednisone est associée à une réduction de 20% de la rechute par rapport au retrait précoce (c'est-à-dire ≤ 12 mois).</p> <p>Le taux de rechute dans deux études, chez des patients avec un arrêt précoce de glucocorticoïdes (10-12 mois) est respectivement de 37 et 34%.</p> <p>En revanche, le taux de rechute chez les patients avec un arrêt tardif de prednisone (18-24 mois) après traitement d'entretien par rituximab est de 16% à 28 mois (10 mois après la dernière perfusion d'entretien de rituximab) et de 23% à 36 mois (18 mois après la dernière perfusion d'entretien du rituximab) dans l'essai MAINRITSAN. Il est à noter que la décision d'interrompre les glucocorticoïdes après 18 mois a été laissée à l'appréciation du médecin dans cette étude et que deux tiers des rechutes non graves se sont produites lorsque les patients étaient sevrés en prednisone.</p> <p>L'essai détaillé ici est le premier essai prospectif évaluant la durée de l'administration de glucocorticoïdes en tant que traitement complémentaire d'entretien pour les patients atteints de GPA ou de PAM.</p>

<p><b>Objectif Principal et critères d'évaluation :</b></p>	<p><b><u>Objectif Principal :</u></b></p> <p>Comparer le taux de rechute des patients qui continuent le traitement à faible dose de prednisone jusqu'à 13 mois (visite M13) versus ceux qui ont arrêté le traitement par prednisone après 1 mois (Visite M1), sous traitement de maintien de la rémission par rituximab après rémission de la GPA ou de la PAM. La rémission de GPA ou PAM est définie comme les patients conservant un score BVAS = 0 au Mois 30 (36 mois après l'administration de la première cure de maintenance du rituximab et 18 mois après la dernière cure de maintenance de rituximab), chez les patients nouvellement diagnostiqués de GPA ou de PAM ou en rechute et qui auront tous reçu des glucocorticoïdes pendant 12 mois depuis le diagnostic ou la rechute avant le J1.</p> <p><b><u>Critère principal d'évaluation :</u></b></p> <p>Le critère d'évaluation principal est le taux de survie sans rechute à 30 Mois (18 mois après la dernière perfusion d'entretien de rituximab), la rechute étant définie comme un score BVAS &gt; 0.</p>
<p><b>Objectifs secondaires et critères d'évaluation :</b></p>	<p><b><u>Objectifs secondaires :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Comparer le taux d'événements indésirables et le taux d'évènement indésirables graves entre le Jour 1 et le Mois 30,</li> <li>- Comparer le taux d'événements graves prédéfinis liés aux glucocorticoïdes entre le Jour 1 et le Mois 30, y compris la fracture ostéoporotique et le gain de poids,</li> <li>- Comparer la durée de la rémission complète, définie comme la durée cumulée totale en semaine avec BVAS=0 entre le Jour 1 et le Mois 30,</li> <li>- Comparer le taux de rechute mineur et majeur de vascularite au Mois 30,</li> <li>- Comparer les effets secondaires liés à la faible dose de prednisone au moyen du score de toxicité GTI entre le Jour 1 et le Mois 30,</li> <li>- Comparer l'utilisation de prednisone entre le Jour 1 et le Mois 30,</li> <li>- Comparer le nombre de décès entre le Jour 1 et le Mois 30,</li> <li>- Comparer la variation de la densité minérale osseuse et des marqueurs de remodelage entre le Jour 1 et le Mois 30,</li> <li>- Comparer le gain de poids entre le Jour 1 et le Mois 30,</li> <li>- Comparer les séquelles évaluées par les scores Vasculitis Damage Index (VDI) et Combined Damage Assessment Index (CDA), entre le Jour 1 et le Mois 30,</li> <li>- Comparer le handicap fonctionnel (échelle HAQ), la qualité de vie (échelle SF36) et l'utilisation des ressources de santé entre le Jour 1 et le Mois 30.</li> </ul> <p><b><u>Critères secondaires d'évaluation :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pourcentage de patients présentant au moins un événement indésirable entre le Jour 1 et le Mois 30,</li> <li>- Pourcentage de patients atteints d'une rechute de vascularite mineure ou majeure (BVAS&gt; 0) ou d'un événement grave prédéfini correspondant à des événements indésirables de grade 3 à 5 des CTCAE, y compris des effets secondaires graves liés aux glucocorticoïdes (infection nécessitant une hospitalisation ou administrations d'antibiotiques intraveineux, fracture ostéoporotique, diabète nécessitant des</li> </ul>

	<p>traitements, événements cardiovasculaires, ostéonécrose symptomatique, troubles psychiatriques ou de l'humeur nécessitant une administration de médicament psychotrope, gain de poids &gt;10 kg) entre le Jour 1 et le Mois 30,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pourcentage de patients présentant au moins un événement indésirable grave entre le Jour 1 et le Mois 30 correspondant à tout événement indésirable entraînant le décès, avec menace du pronostic vital, nécessitant une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation, entraînant une incapacité ou une anomalie congénitale ou tout autre événement indésirable considéré comme « cliniquement significatif »,</li> <li>- Pourcentage de patients avec une rechute mineure (réapparition ou aggravation de la maladie avec un BVAS &gt;0, ne correspondant pas à une rechute majeure mais nécessitant d'une légère augmentation du traitement) ou majeure de vascularite (apparition ou nouvelle apparition d'une activité pathologique menaçant le pronostic d'un organe ou le pronostic vital, ne pouvant pas être traitée par augmentation seulement des corticoïdes et nécessitant d'une nouvelle escalade de traitement) entre le Jour 1 et le Mois 30 (BVAS&gt; 0) et le temps de la première rechute de vascularite,</li> <li>- Comparaison des effets indésirables de la prednisone à faible dose par le GlucoCorticoids Toxicity Score (GCT score) score entre le Jour 1 et le Mois 30,</li> <li>- Exposition à la prednisone évaluée par l'aire sous la courbe de la dose administrée entre le Jour 1 et le Mois 30,</li> <li>- Nombre de décès, quelle que soit la cause au Mois 30,</li> <li>- Variation de la densité minérale osseuse entre le Jour 1 et le Mois 30,</li> <li>- Gain de poids entre le Jour 1 et le Mois 30,</li> <li>- Variation de BVAS (activité de vascularite), VDI et CDA (dommage), HAQ (invalidité), SF-36 (qualité de vie) entre le Jour 1 et le Mois 30,</li> <li>- L'utilisation des ressources sanitaires entre le Jour 1 et le Mois 30 étant définie comme le pourcentage de patients hospitalisés au moins une fois, sauf pour les administrations de rituximab.</li> </ul>
<p><b>Design Expérimental :</b></p>	<p>Essai prospectif, multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, comparant l'arrêt progressif de prednisone 5mg au Mois 1 versus au Mois 13, pendant le traitement de maintien de la rémission par rituximab chez les patients atteints de PAM ou de GPA.</p> <p>Pendant la période de screening (maximum 105 jours avant le Jour 1), les patients doivent être en rémission (BVAS =0) de leur MPA ou GPA, avec une dose de prednisone comprise entre 5 et 10mg/jour et avec leur première cure de maintenance par rituximab effectuées 6 mois avant le Jour 1. Du screening au Jour 1, si la dose de prednisone est comprise entre 6 et 10mg/jour, une période de run-in doit avoir lieu avec décroissance de dose de sorte à atteindre 5mg/jour au Jour 1.</p> <p>Au Jour 1 (12 mois après l'initiation du traitement de la vascularite/rechute), les patients toujours en rémission (BVAS=0) seront randomisés sous un ratio 1 :1 dans 2 bras :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Bras Conventionnel</b> – Courte durée de traitement : Les patients réaliseront un arrêt progressif de la prednisone (diminution de 1 mg / semaine pendant les 4 premières semaines de traitement) jusqu'à l'arrêt de la prednisone obtenue à M1 puis recevront un placebo de prednisone 5 mg jusqu'à la fin du 13ème mois de traitement (visite M13).</li> <li>- <b>Bras Expérimental – Longue durée de traitement</b> : Les patients recevront une dose quotidienne de 5 mg de prednisone pendant 12 mois puis réaliserons un arrêt</li> </ul>

	<p>progressif de la prednisone (diminution de 1 mg par semaine) pendant 4 semaines jusqu'à à la fin du 13<sup>ème</sup> mois de traitement (visite M13).</p> <p>Dans les deux bras de randomisation les patients recevront la troisième perfusion d'entretien de rituximab le Jour 1 (= 2<sup>ème</sup> cure de maintenance), la quatrième à M6 (= 3<sup>ème</sup> cure de maintenance), et la cinquième à M12 (= 4<sup>ème</sup> cure de maintenance) (5 perfusions d'entretien de 500mg chacune administrées en 18 mois).</p>
<b>Population cible :</b>	<p>Les patients atteints de PAM et de GPA nouvellement diagnostiqués ou récidivants seront randomisés à l'état de rémission, 12 mois après la première manifestation ou rechute de leur vascularite. Pendant ces 12 mois, les patients sont traités par rituximab d'entretien (à faible dose fixe de 500mg) tous les 6 mois. Les patients admissibles sont ceux en rémission, recevant une dose de prednisone de 5-10 mg / jour, 12 mois après l'apparition ou rechute de la vascularite, avant la troisième perfusion du traitement d'entretien par rituximab prévue au Jour 1 (= deuxième cure de maintenance par rituximab).</p>
<b>Critères d'Inclusion :</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients ayant été informé de l'étude et ayant donné son consentement éclairé écrit avant la participation à l'étude,</li> <li>- Patients en rémission nouvellement diagnostiquée ou en rechute de PAM ou GPA selon les critères de l'ACR 1990 et / ou la définition révisée de la Conférence de Consensus de Chapel Hill indépendamment du statut ANCA,</li> <li>- Patients de 18 ans ou plus,</li> <li>- Patients en rémission (BVAS =0) de PMA ou GPA obtenue avec le rituximab, le cyclophosphamide ou le méthotrexate,</li> <li>- Patient ayant reçu des corticoïdes pendant 12 mois ± 2 semaines après le diagnostic ou la dernière poussée avant le jour 1.</li> <li>- Patient ayant reçu des perfusions d'entretien de la rémission par rituximab (500 mg) au diagnostic de rémission (4 à 6 mois après l'introduction du traitement d'induction et éventuellement 15 jours après, selon l'étude MAINRITSAN) soit 6 mois ± 2 semaines avant le Jour 1.</li> <li>-</li> <li>- Au jour de la visite d'inclusion, le patient doit être entre 5 et 10 mg/jour de prednisone et au jour de la visite de randomisation (J1), le patient doit être sous prednisone 5 mg/jour</li> </ul> <p>Après inclusion du patient, une période de Run-in aura lieu sur 35 jours maximum pour diminuer la dose de prednisone et atteindre 5 mg/jour à J1. La randomisation sera effectuée chez les patients i) encore en rémission (BVAS = 0) et ii,) sous prednisone à 5mg/jour pour la 2<sup>ème</sup> cure de maintenance par rituximab.</p>
<b>Critère de Non-Inclusion :</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients avec GEPA ou autres vascularites définie par les critères ACR et/ou de la Conférence Consensus de Chapel Hill,</li> <li>- Patients avec une vascularite active définie par un BVAS &gt;0,</li> <li>- Patients atteints d'infections aiguës ou d'infections actives chroniques (incluant VIH, VHB ou VHC)</li> <li>- Patients atteints d'un cancer actif ou récent (&lt; 5 ans) ou d'une myélodysplasie, à l'exception du carcinome basocellulaire et du cancer de la prostate à faible activité contrôlé par traitement hormonal,- Les femmes enceintes ou en période d'allaitement : les femmes en âge de procréer devront suivre une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de l'étude.</li> <li>- Patients ayant une contre-indication à l'utilisation de rituximab,</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients présentant des troubles non contrôlés tels que l'usage de drogues, l'abus d'alcool, des troubles psychiatriques sévères qui pourraient interférer avec leur participation à l'étude selon le protocole.</li> <li>- Patients inclus dans d'autres études thérapeutiques expérimentales au cours des 3 derniers mois à l'exception de l'essai PNEUMOVAS,</li> <li>- Patients suspectés de ne pas être observant au traitement proposé,</li> <li>- Patients ayant un nombre de neutrophiles <math>\leq 1500/\text{mm}^3</math></li> <li>- Patients ayant un nombre de plaquettes <math>\leq 100\ 000/\text{mm}^3</math></li> <li>- Patients présentant une hypogammaglobulinémie sévère, définie par la survenue d'au moins une infection bactérienne ou fongique invasive et un taux d'IgG <math>&lt; 5\ \text{g/L}</math> au moment de l'infection, ou par un taux d'IgG <math>&lt; 3\ \text{g/L}</math> chez un patient n'ayant pas expérimenté d'infection</li> <li>- Patients avec un taux d'ALAT ou d'ASAT supérieur à 3 fois la limite supérieure de la normale qui ne peut pas être attribuée à la maladie MPA-GPA sous-jacente,</li> <li>- Patients incapables de donner un formulaire de consentement éclairé avant la participation à l'étude.</li> <li>- Patients sous mesure de protection juridique</li> <li>- Non affiliation à un régime de sécurité sociale ou à un autre régime de protection sociale.</li> </ul>
<b>Critères de randomisation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les patients présentant tous les critères d'inclusion;</li> <li>- Patients sans critères de non-inclusion;</li> <li>- Patient en rémission (BVAS - 0) et recevant une dose de prednisone de 5 mg/jour le jour 1;</li> <li>- Deuxième cure de maintenance de rituximab prévue au jour 1 ;</li> <li>- Nombre de cellules de neutrophiles <math>1\ 500\ /\text{mm}^3</math> au screening;</li> <li>- Plaquettes de <math>100\ 000/\text{mm}^3</math> au screening;</li> <li>- Fonction hépatique normale avec;</li> <li>- 3 x ULN ASAT au screening</li> <li>- 3 x ULN ALAT au screening</li> <li>- 3 x ULN GGT au screening</li> <li>- 3 x ULN PAL au screening</li> <li>- 2 x ULN Bilirubine total au screening</li> <li>- Résultats sérologiques normaux au cours des 12 mois précédents : <ul style="list-style-type: none"> <li>- VIH négatif</li> <li>- VHB négatif</li> <li>- VHC négatif</li> </ul> </li> </ul>
<b>Critères de sortie d'étude</b>	Retrait de consentement
<b>Groupe Contrôle :</b>	Dose décroissante de prednisone de 1 mg/semaine jusqu'à arrêt à la fin du Mois 1 (visite M1). Un traitement placebo continuera jusqu'à la fin du Mois 13 (visite M13).
<b>Groupe Expérimental :</b>	Le traitement Prednisone sera poursuivi à 5 mg/jour jusqu'à la fin du Mois 12 (visite M12), puis une décroissance de 1 mg de Prednisolone/semaine sera réalisée à M12 jusqu'à arrêt de la corticothérapie à la fin du mois 13 (visite M13).
<b>Autres procédures de la recherche :</b>	Tous les patients reçoivent comme traitement d'entretien standard une première perfusion de rituximab de 500mg donnée tous les 6 mois dans les 18 mois. La première perfusion d'entretien de rituximab est réalisée 6 mois avant le Jour 1, quand la rémission est diagnostiquée, 4 à 6 mois après l'initiation du traitement d'induction. Une deuxième perfusion additionnelle peut être donnée, 15 jours après la première perfusion d'entretien par rituximab comme dans l'étude MAINRITSAN, quand le cyclophosphamide

	<p>ou le méthotrexate ont été utilisés comme traitement d'induction. La(les) (deux) première(s) perfusion(s) d'entretien est (sont) suivie(s) par 3 autres perfusions d'entretien de rituximab additionnelles administrées au Jour 1, à M6 et à M12. L'insuffisance surrénale sera recherchée en cas de symptômes évocateurs selon l'appréciation de l'investigateur. L'Hydrocortisone sera administrée conformément aux recommandations publiées.</p>
<b>Rapport bénéfiques/risques</b>	<p>Les bénéfices prévisibles sont une efficacité supérieure de l'administration prolongée de prednisone à faible dose par rapport à la stratégie thérapeutique conventionnelle pour maintenir la rémission de la vascularite, et un résultat amélioré avec des taux plus élevés de rémission complète et une morbidité cumulative plus faible dans le bras expérimental. Les risques prévisibles sont ceux associés à la toxicité des traitements. Le taux d'effets secondaires liés à la prednisone en raison de la faible dose utilisée (&lt;7.5mg/jour) devrait être faible. Concernant le bras contrôle, le risque d'effet indésirable lié à la prednisone est plus faible. Le taux de rechute majeure correspondrait au maximum à 50% de l'ensemble des rechutes, soit une différence absolue théorique de 10% entre les deux bras. La balance bénéfique risque paraît acceptable.</p>
<b>Nombre de sujets nécessaires :</b>	<p>146 Sujets</p> <p>Sur la base des résultats de l'essai MAINRITSAN du Groupe Français d'Etude des Vascularites incluant des patients avec PAM ou GPA, la proportion de patients recevant au moins 18 mois de prednisone et présentant une récurrence de vascularite (mineure ou majeure) après traitement d'entretien par le rituximab devrait être de 14% à 30 mois après randomisation dans le groupe d'arrêt tardif.</p> <p>A noter que deux tiers des rechutes mineures dans cet essai ont été observés chez les patients ne prenant plus de prednisone. Le même pourcentage (14%) de rechute a été observé dans la méta-analyse pour les études sans retrait de glucocorticoïdes. D'autre part, des études antérieures dans les vascularites associées aux ANCA ont révélé un taux de rechute de 34% et 37% en cas d'arrêt des glucocorticoïdes avant 12 mois, toutes deux après obtention d'une rémission avec le cyclophosphamide.</p> <p>L'hypothèse principale de l'essai est une diminution relative de 60% du taux de rechute à 30 mois après randomisation, soit un taux absolu de 14 % vs 34%. Sur la base de cette hypothèse, en utilisant un test bilatéral, nous avons calculé que 140 patients seraient nécessaires pour que l'étude ait 80% de puissance pour détecter une réduction absolue de 20% avec un risque alpha de 5%, 70 patients dans chaque bras. Etant donnée une perte attendue de suivi ou de retrait du consentement des patients, 73 patients par bras seront nécessaires soit 146 au total.</p>
<b>Lieux de la recherche :</b>	<p>Ce protocole est rédigé dans le cadre d'une recherche nationale avec la participation du réseau du Groupe Français d'Etude des Vascularites (GFEV) : la liste des centres investigateurs participants est en annexe</p>
<b>Durée de l'étude :</b>	<p>Période de recrutement : 24 mois Participation à l'étude/patient : 33 mois et 15 jours (visite de sélection à mois 30) Durée totale : 57 mois et 15 jours</p>
<b>Nombre d'inclusions attendues par centre et par mois :</b>	<p>2 patients/an/centre soit 146 patients au total</p>

<p><b>Analyse statistique :</b></p>	<p>Les taux de rechutes seront comparés selon un modèle binomial de type GEE (generalized estimating equations) avec un lien identité pour estimer la différence de risque pour données corrélées (corrélation due au caractère multicentrique). Les résultats seront exprimés selon la différence de risque absolue avec un intervalle de confiance à 95%. Une variable de décalage (<i>offset term</i> selon le log du temps de suivi) pourra être ajoutée au modèle. Comme analyse de sensibilité, les courbes de Kaplan-Meier seront utilisées pour afficher la probabilité de rester sans rechute en fonction du groupe de traitement et un test du modèle Cox marginal sera utilisé pour comparer la survie globale (les résultats seront présentés avec un hazard ratio avec un intervalle de confiance de 95%). CI). L'étude sera réalisée selon une analyse en intention de traiter.</p>
<p><b>Retombées attendues :</b></p>	<p>Cet essai sera la première étude prospective, randomisée et contrôlée évaluant l'efficacité et l'innocuité de l'administration prolongée de prednisone pour maintenir la rémission chez les patients atteints de MPA et de GPA. Si cette étude démontre un bénéfice du traitement prolongé de la prednisone par rapport à la stratégie thérapeutique conventionnelle, elle améliorerait la prise en charge des patients atteints de PAM et de GPA. L'augmentation de la durée d'administration de la prednisone à faible dose serait retenue comme le standard de soins pour le traitement d'entretien de la GPA et PAM.</p>