

## REOVAS - PHRC 2014

**Evaluation du rituximab comparativement à la stratégie conventionnelle pour l'induction de la rémission au cours de la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss)**

*Etude prospective, multicentrique, contrôlée, randomisée, avec double placebo*

**Investigateur principal : Benjamin TERRIER**  
**Responsables scientifiques : Xavier PUECHAL,**  
**Loïc GUILLEVIN**

# ***Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss)***

**Décrite par Churg et Strauss en 1951**

**Vascularite nécrosante des vaisseaux de petit calibre, riche en éosinophiles**



**Associée avec :**

- **Asthme**
- **Eosinophilie  $>1500/\text{mm}^3$  ou  $>10\%$**
- **Manifestations extra-pulmonaires**
  - **Neuropathie périphérique**
  - **Cardiomyopathie**
  - **Glomérulonéphrite**

*Jennette, Arthritis Rheum, 2013*

*Masi, Arthritis Rheum, 1990*

*Churg et Strauss, Am J Pathol, 1951*

# Traitement de la GEPA

	FFS $\geq$ 1	FFS=0
INDUCTION	<p>Corticoïdes 1 mg/kg/j ± <i>Bolus MP x 1-3 (15 mg/kg)</i> + CYC x 6-9 (600-700 mg/m<sup>2</sup>)</p>	<p>Corticoïdes 1 mg/kg/j ± AZA (Essai CHUSPAN2)</p>
ENTRETIEN	<p>Corticoïdes + AZA (2-3 mg/kg/j) ou MTX (20-25 mg/sem) (durée totale 18-24 mois)</p>	<p>Corticoïdes (durée totale 18-24 mois) ± AZA (Essai CHUSPAN2)</p>

# ***Evolution avec ce schéma peu spécifique***

## **Evolution habituelle**

**Rémission initiale dans 90%**

**Rechute à la décroissance des CTC dans 40%**

**Rémission à long-terme dans 30%**

## **Séquelles +++**

**Asthme chronique 83%**

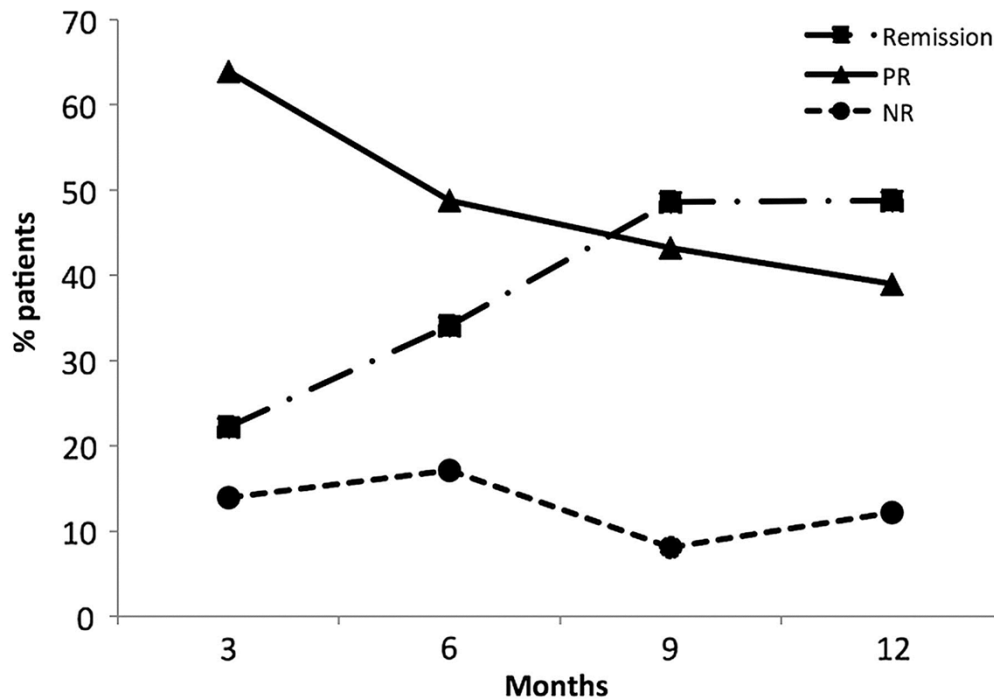
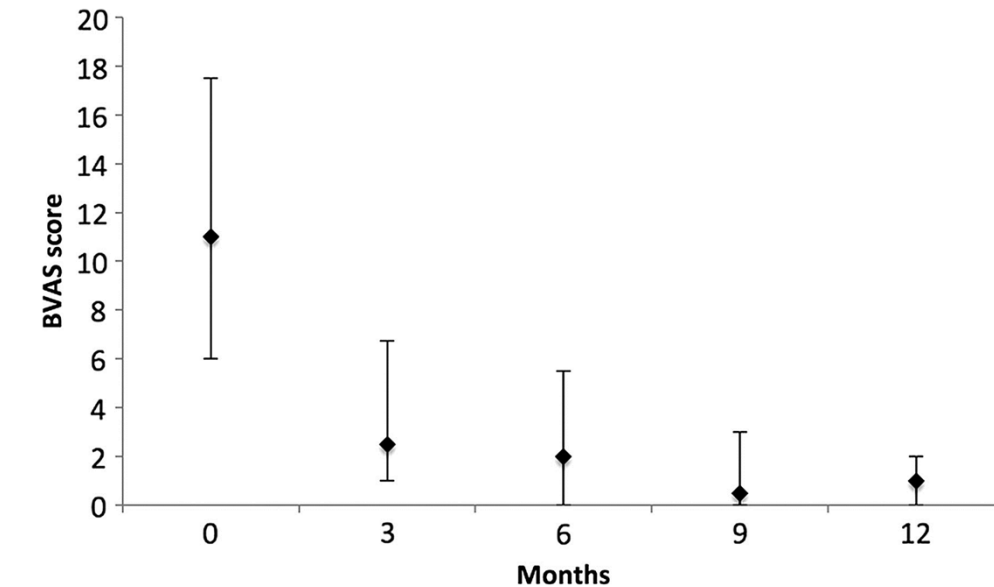
**Neuropathie périphérique 45%**

**Obstruction nasale 35%**

**Ostéoporose 30%**

**82% des patients toujours sous CTC après un suivi  
moyen de 92 mois**

# Rituximab en induction

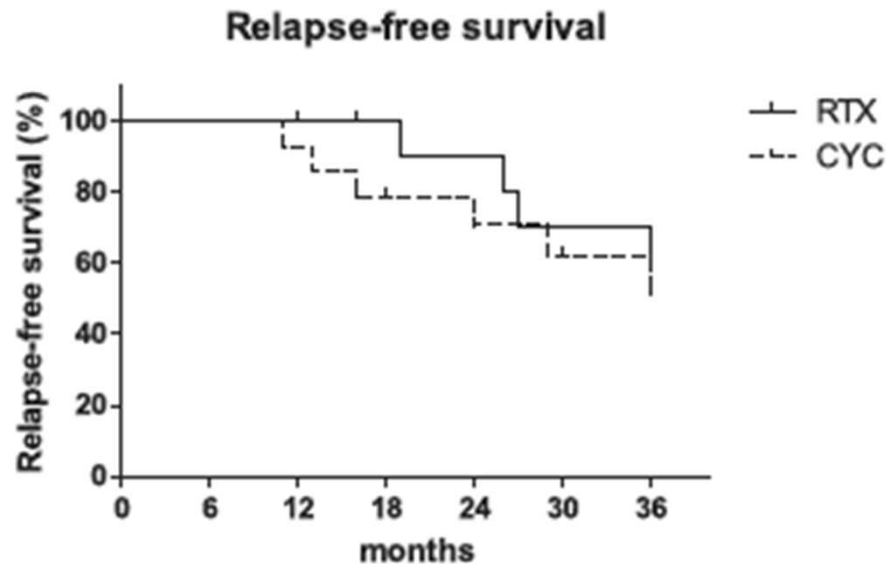
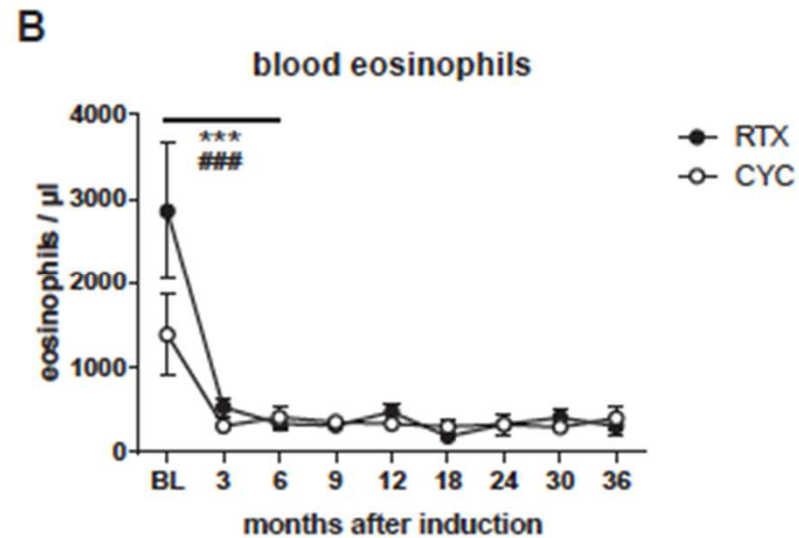
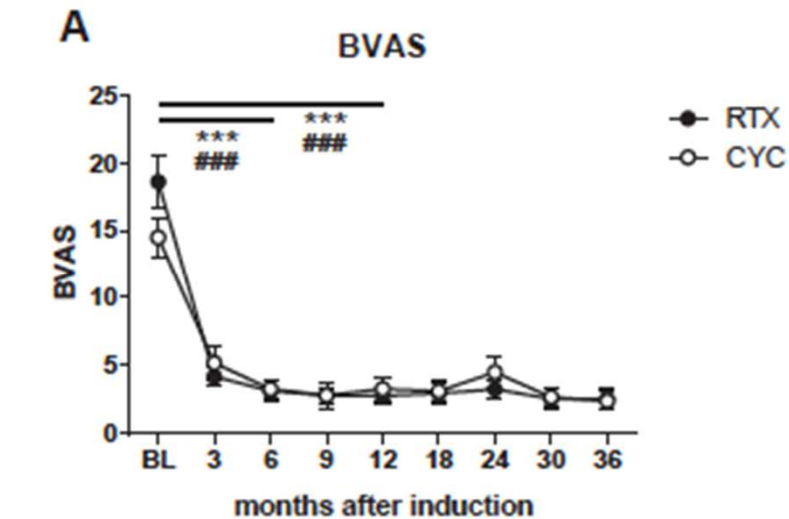


**41 patients**  
**18 patients ANCA+**  
**23 patients ANCA-**

**Réponse à M12 :**  
**Rémission 49%**  
**Réponse partielle 39%**  
**Non réponse 12%**

**Réponse ANCA+ > ANCA-**

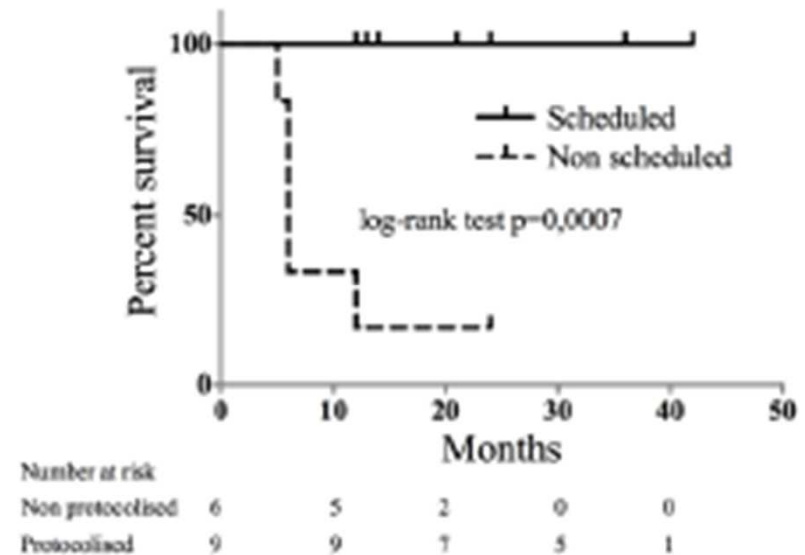
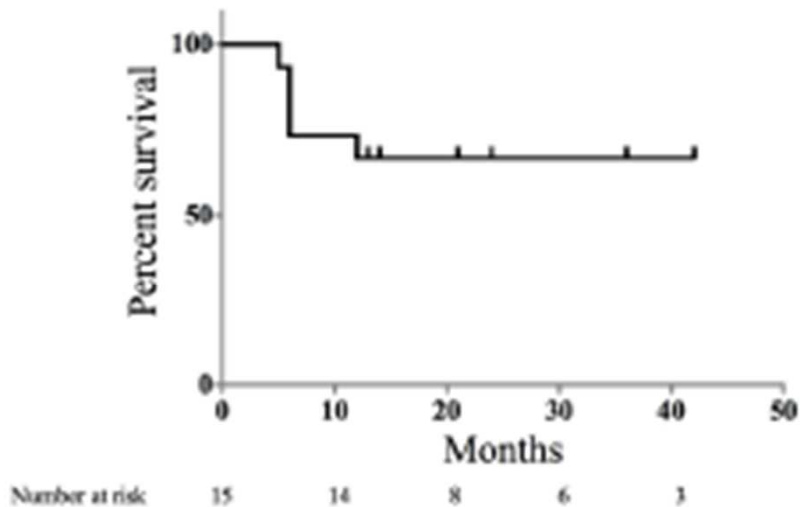
# Rituximab en induction



**28 patients avec GEPA**  
**14 traités par EDX**  
**14 traités par RTX**

**ANCA+ chez 1/3 des patients**

# Rituximab en entretien



**20 patients traités en induction avec obtention de la rémission dans 75% (partielle +++)**

**Sur les 15 patients en rémission:**

- **Pas d'entretien chez 6**
- **Traitement d'entretien chez 9**

# ***Objectif et critère de jugement***

## **Objectif primaire**

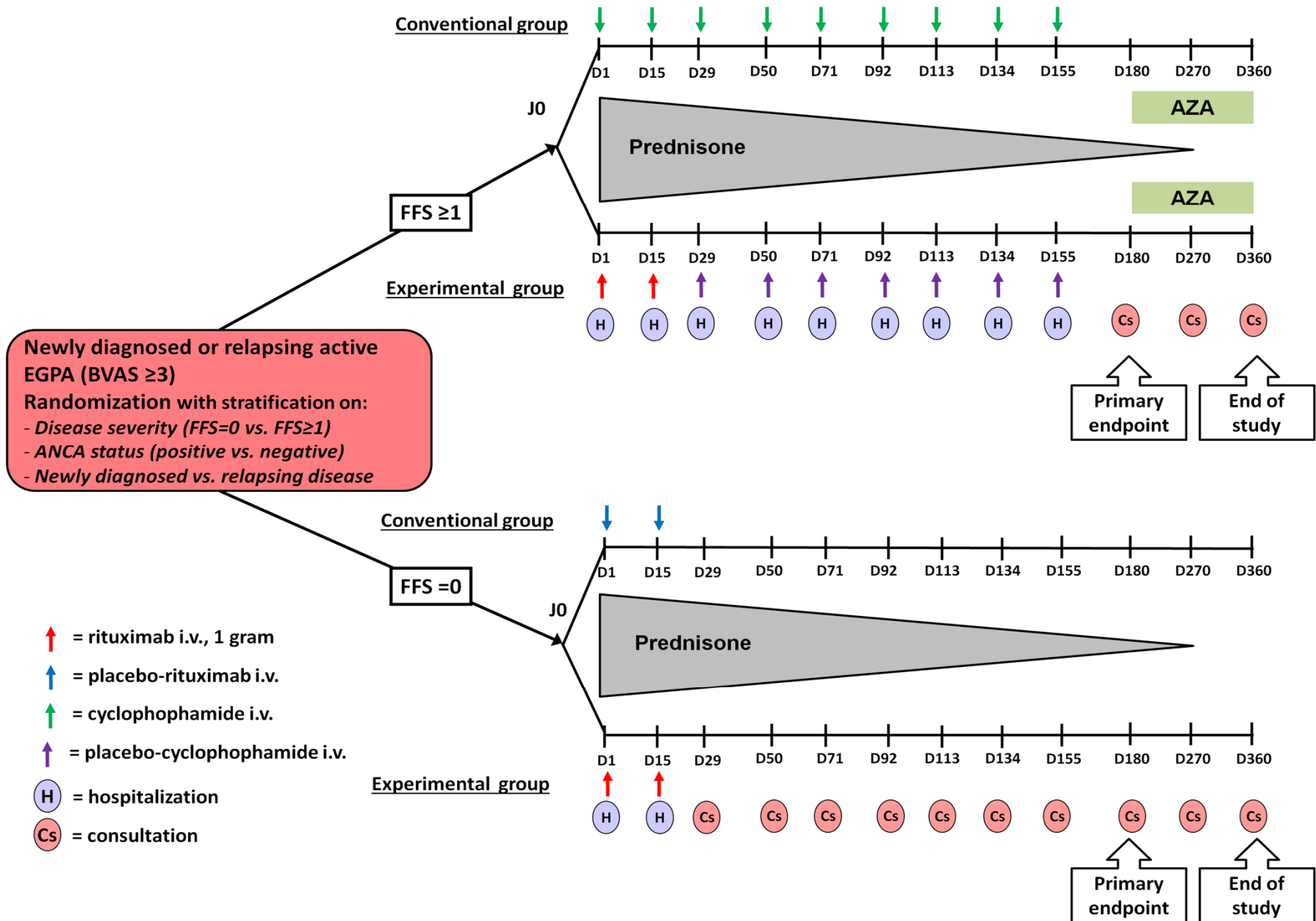
- Déterminer l'efficacité du RTX en association aux corticoïdes pour induire la rémission complète définie par un score BVAS à 0 et une dose de prednisone  $\leq 7.5$  mg/jour à J180.

## **Critère de jugement principal**

- Pourcentage de patients avec BVAS à 0 et une dose de prednisone  $\leq 7.5$  mg/jour à J180 après randomisation



# Schéma expérimental



# ***Critères d'inclusion***

- **Diagnostic de GEPA quel que soit le statut des ANCA,**
- **Patients âgés de 18 ans ou plus,**
- **Patients avec maladie nouvellement diagnostiquée ou en rechute, avec une maladie active définie par un Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)  $\geq 3$ ,**
- **Patients dans les 21 jours suivant l'introduction/augmentation de la corticothérapie à une dose  $\leq 1$  mg/kg/jour,**
- **Patient capable de donner son consentement écrit**

# ***Critères de l'essai MIRRA/Mépolizumab***

**Diagnostic de GEPA reposant sur la présence actuel ou passée d'un asthme ET d'une hyperéosinophilie ( $>1,0 \times 10^9/L$  et/ou  $>10\%$ ), PLUS AU MOINS 2 des critères suivants:**

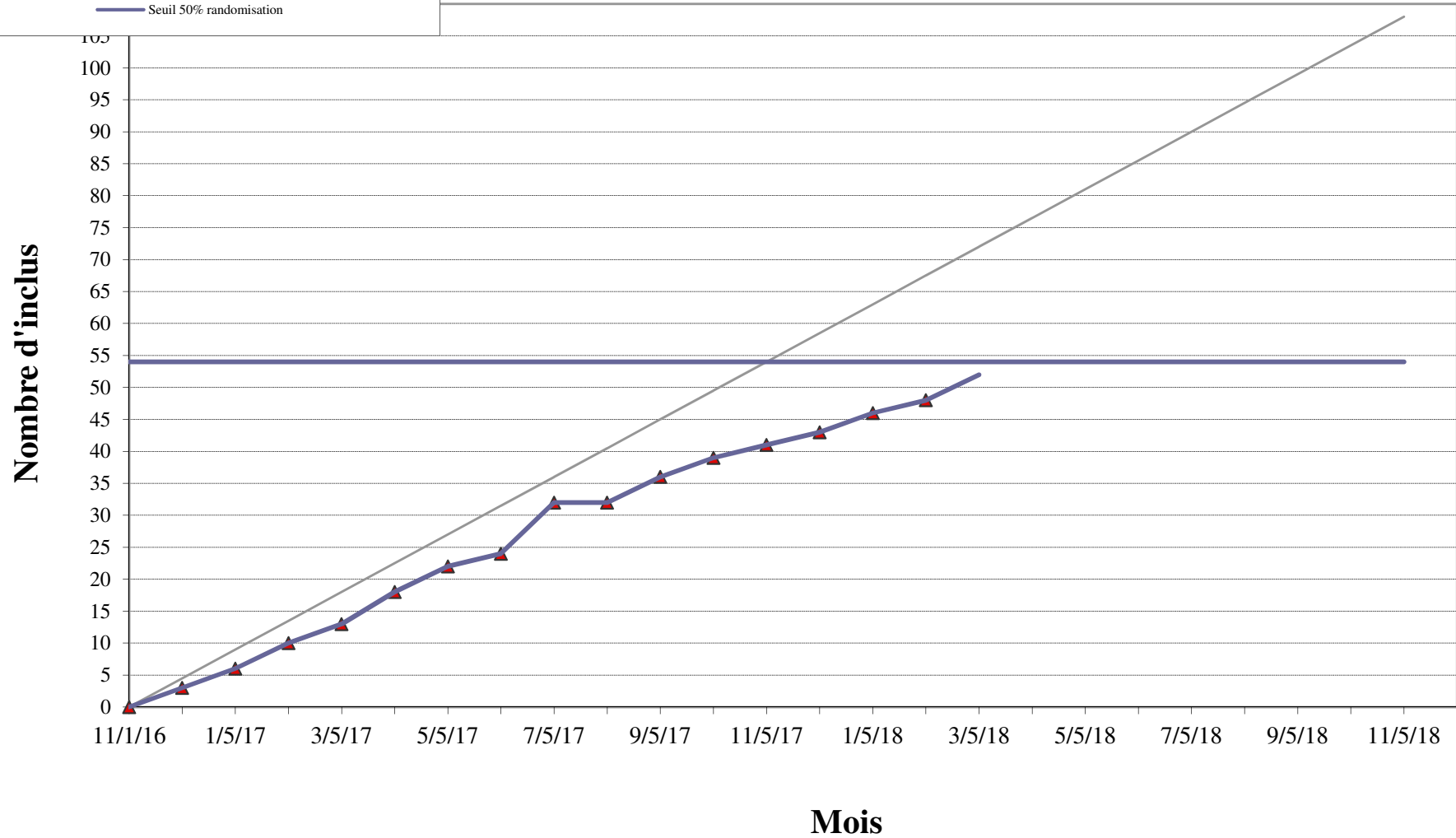
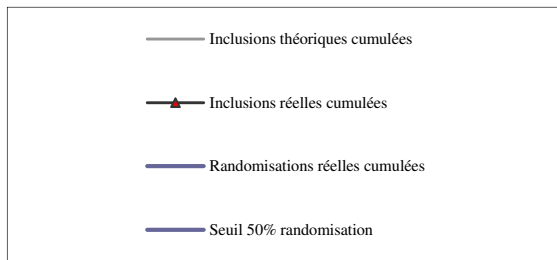
- Présence sur une biopsie d'une vascularite à éosinophiles, d'un infiltrat péri-vasculaire éosinophilique, ou d'une inflammation granulomateuse riche en éosinophiles
- Neuropathie périphérique (mononeuropathie, polyneuropathie)
- Infiltrats pulmonaires non fixés
- Anomalies rhino-sinusiennes
- Cardiomyopathie (ETT ou IRM)
- Glomerulonéphrite
- Hémorragie alvéolaire (LBA ou TDM)
- Purpura vasculaire
- ANCA positif (MPO ou PR3)

# ***Nombre de patients***

- **Proportion de patients avec BVAS=0 et dose de prednisone  $\leq 7.5$  mg/jour à J180 estimée à 60% au cours de la GEPA**
- **Hypothèse principale de l'essai REOVAS : augmentation de 25% de la proportion de patients avec BVAS=0 et dose de prednisone  $\leq 7.5$  mg/jour à J180, c'est à dire 85%, dans le bras rituximab**
- **Nombre de sujets nécessaires : test bilatéral, risque alpha 5%, puissance 80%  $\rightarrow$  inclusion nécessaire de 98 patients soit 49 patients par bras**
- **Prise en compte de 10% de sujets perdus de vue : 108 patients, soit 54 patients par bras**

# Courbe de suivi

## REOVAS : Suivi des inclusions / randomisations



# **REOVAS - PHRC 2014**

**Contact si vous souhaitez être centre investigateur:**

**[benjamin.terrier@cch.aphp.fr](mailto:benjamin.terrier@cch.aphp.fr)**

