

# Comparaison de 2 stratégies d'administration du Rituximab pour le maintien de la rémission des vascularites associées aux ANCA

MAINRITSAN2

NCT01731561

*Hôpitaux Universitaires Paris Centre*

# Conflits d'intérêt

- Roche a fourni le Rituximab pour MAINRITSAN 2 et 3 et a financé MAINRITSAN 3

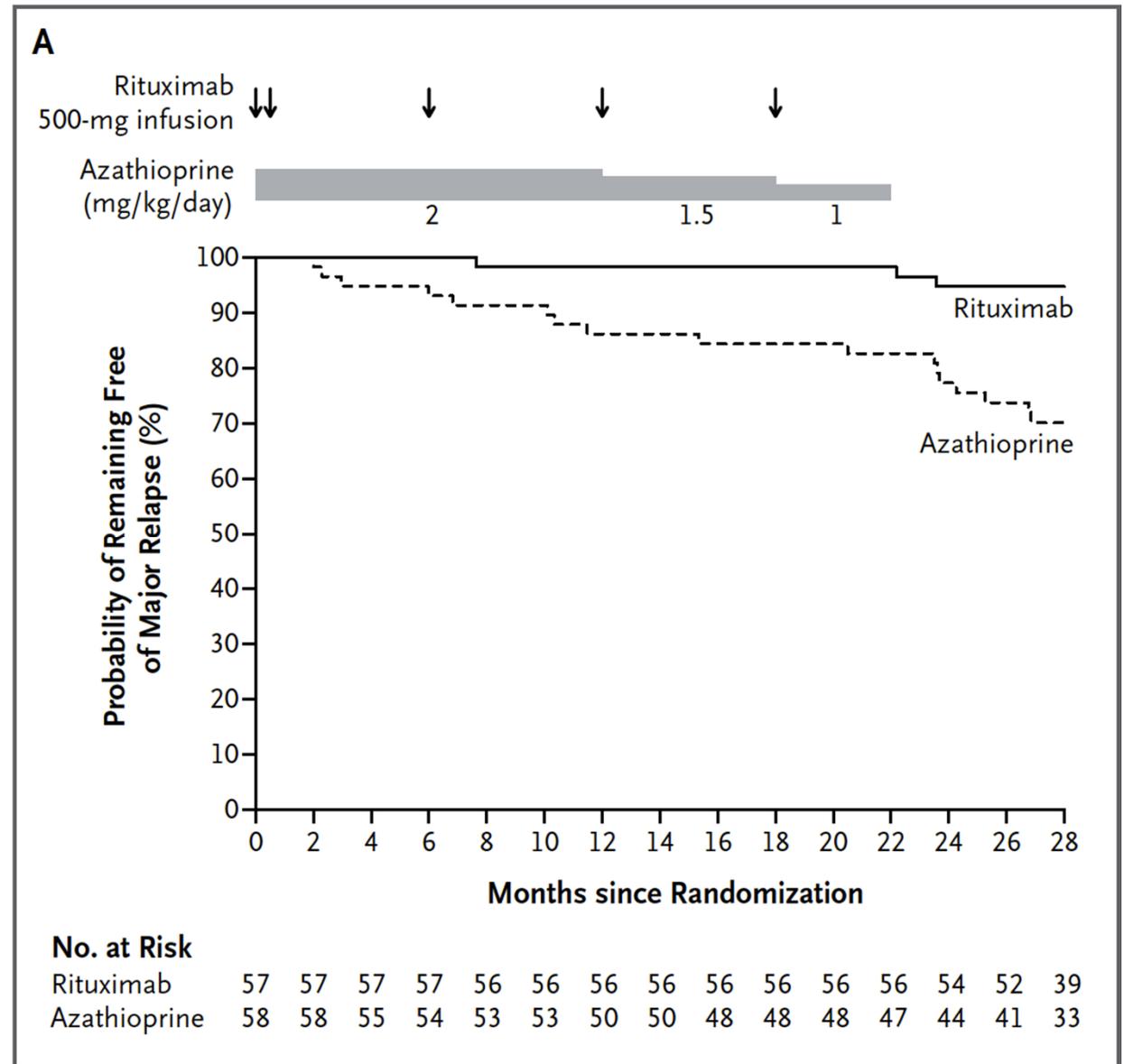
# Introduction

- ✓ **Rituximab (RTX) dans le traitement des VAA:**
  - ✓ Première utilisation en 2001  
(Specks *et al*, *Arthritis Rheum* 2001)
  - ✓ Actuellement un des piliers du traitement
- ✓ **En induction (RAVE)**
  - ✓ RTX non inférieur au cyclophosphamide
  - ✓ Peut-être supérieur pour les rechuteurs  
(Stone *et al*, *NEJM* 2010)

# RTX pour le maintien de la rémission

- ✓ MAINRITSAN
- ✓ RTX > AZA
- ✓ RTX 500 mg à J0, J15 et à M6, M12, M18

(Guillevin *et al.* NEJM 2014)



# Questions sans réponse

- ✓ Dose optimale de RTX
- ✓ Modalités optimales du traitement par RTX (fixe, à la demande)
- ✓ Durée optimale du traitement
- ✓ Nécessité du traitement d'entretien

# Prédicteurs de rechute

- ✓ ANCA ?
- ✓ CD19?
- ✓ Patients en rémission ayant des ANCA négatifs et l'absence de CD19 ont un taux de rechute très faible

(Specks *et al.* *NEJM* 2013)

# Objectif principal

- ✓ Comparer une stratégie d'administration du RTX adaptée au patient, en fonction de ses lymphocytes B et de ses ANCA à la stratégie d'injections systématiques

# Méthodes

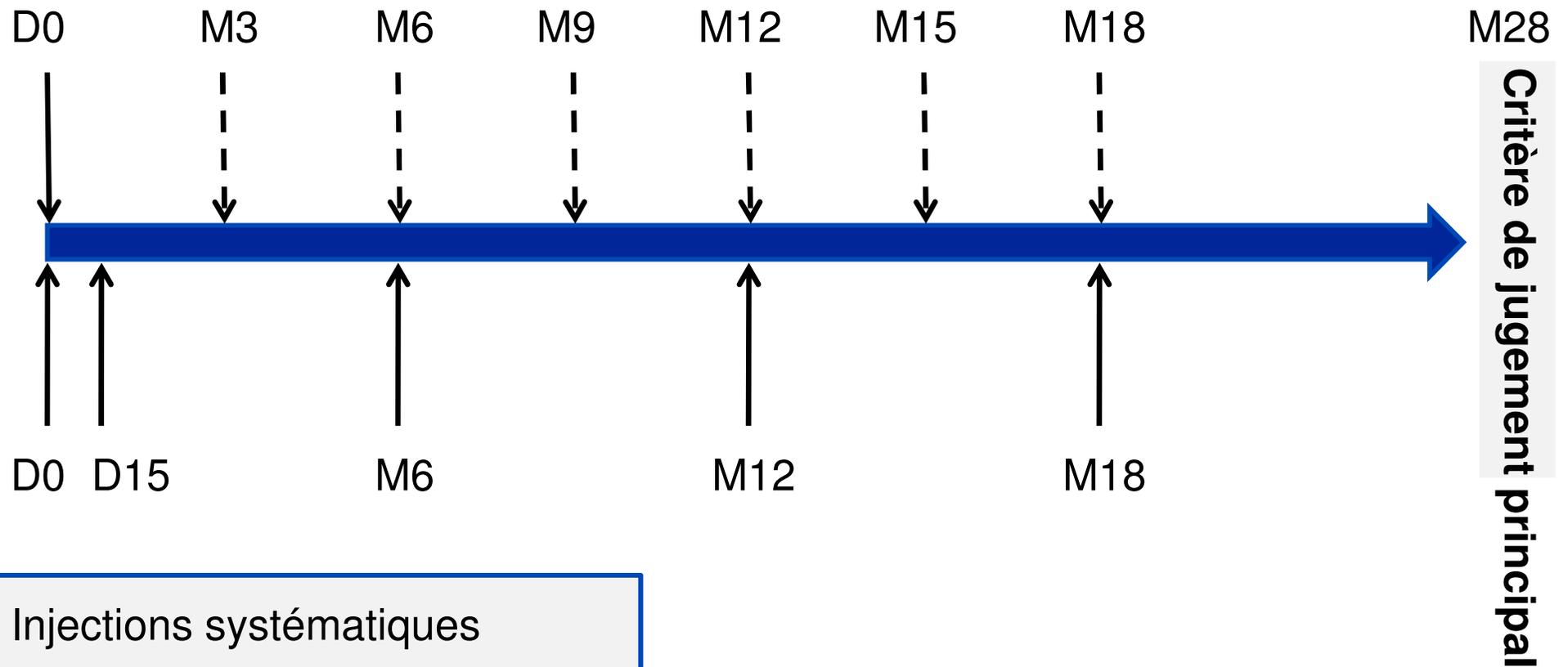
- ✓ Essai contrôlé, randomisé, multicentrique, ouvert
- ✓ 2 groupes parallèles
- ✓ comparant la stratégie classique d'administration du Rituximab (RTX) à une administration « à la demande » selon les paramètres biologiques (CD19 et ANCA)
- ✓ Avec adjudication aveugle du critère de jugement principal

# Critères d'inclusion

- ✓ GPA ou MPA, en rémission après le traitement d'induction par:
  - Cyclophosphamide
  - Rituximab
  - méthotrexate

# Traitements à l'étude

Bras à la demande



Injections systématiques

# Critère de jugement principal

- ✓ Nombre de rechutes à M28
- ✓ Définies par un BVAS  $> 0$
- ✓ Adjudiquées en aveugle du bras de traitement (Martine Gayraud, Olivier Lidove, Xavier Puéchal)

# Résultats

- ✓ 163 malades randomisés entre novembre 2012 et novembre 2013
- ✓ 1 malade exclu après randomisation (absence de signature du consentement)

# Caractéristiques des patients

	RTX à la demande (N=81)	RTX systématique (N=81)
Age, moyenne (SD)	62 (14)	59 (13)
Sexe féminin(%)	31 (38.3)	37 (45.7)
Diagnostic n(%)		
-GPA	56 (69.1)	61 (75.3)
-PAM	25 (30.9)	20 (24.7)
Type de maladie n(%)		
-Première poussée	53 (65.4)	51 (63.0)
-Rechute	28 (34.6)	30 (37.0)
Traitement d'induction n(%)		
-Cyclophosphamide	51 (63.0)	49 (60.5)
-RTX	29 (35.8)	32 (39.5)
-Methotrexate	1 (1.2)	0 (0.0)

# Caractéristiques des patients

	RTX à la demande (N=81)	RTX systématique (N=81)
Organes concernés par la dernière poussée n(%)		
-ORL	46 (56.8)	39 (48.1)
-Pulmonaire	50 (61.7)	44 (54.3)
-Rénale	60 (74.1)	56 (69.1)
DFG ml/min/1.73 m <sup>2</sup> à l' inclusion moyenne (SD)	52.9 (33.0)	62.6 (30.1)
Positivité des ANCA à l'inclusion(%)		
-Immunofluorescence indirecte	54 (66.7%)	40 (49.4%)
-ELISA	43 (53.1%)	28 (34.6%)

# Résultat

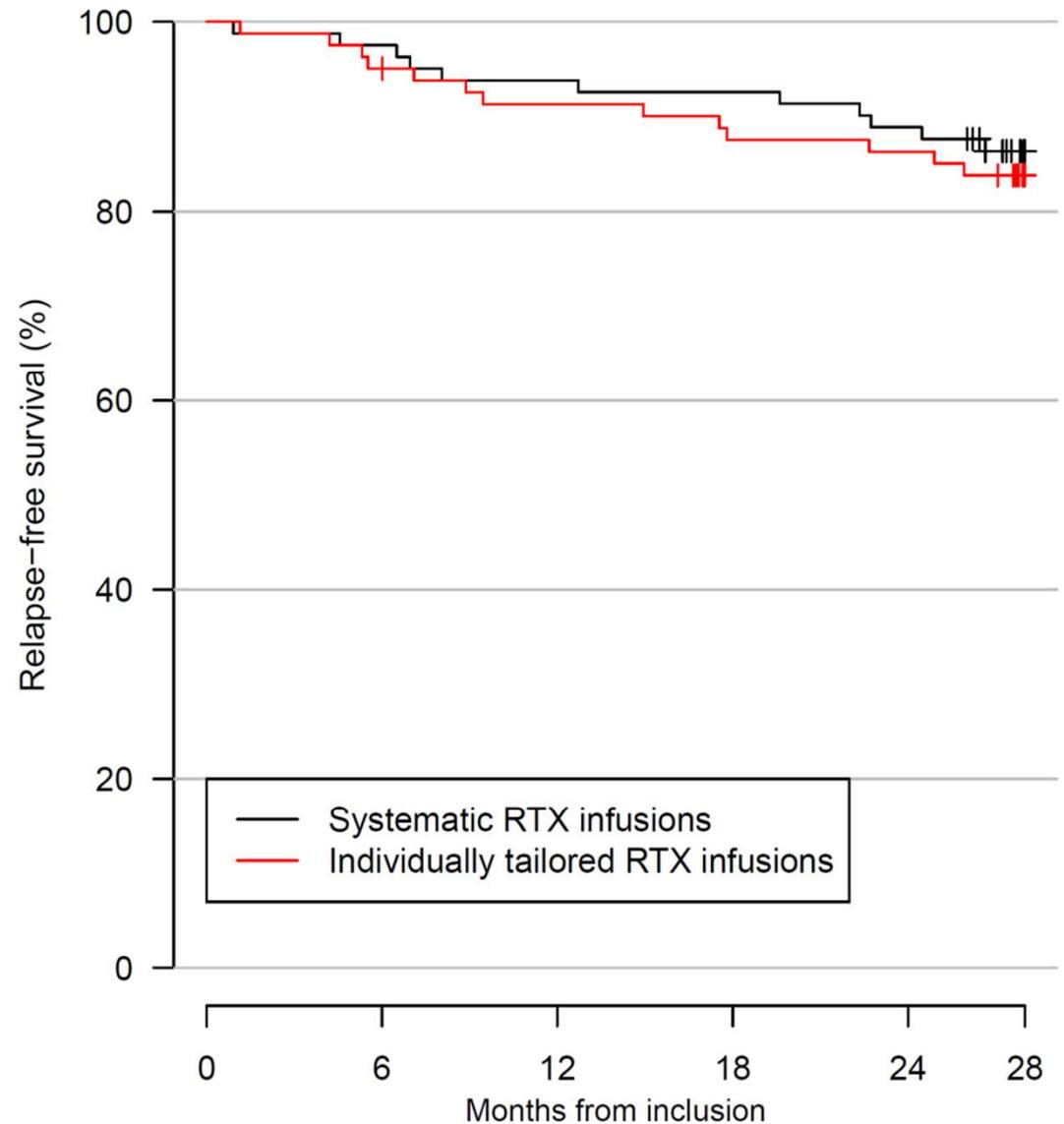
- ✓ 14 (17,3%) rechutes chez 13 patients (bras biologique)
- ✓ 8 (9,9%) rechutes chez 8 patients (bras systématique)
- ✓  $p = 0,22$

# Courbes de survie

✓ **83.8%** dans le bras à la demande

✓ **86.4%** dans le bras systématique

( $p=0.58$ )



No. at risk

Systematic RTX infusions	81	79	76	75	72	59
Individually tailored RTX infusions	81	77	73	70	69	59

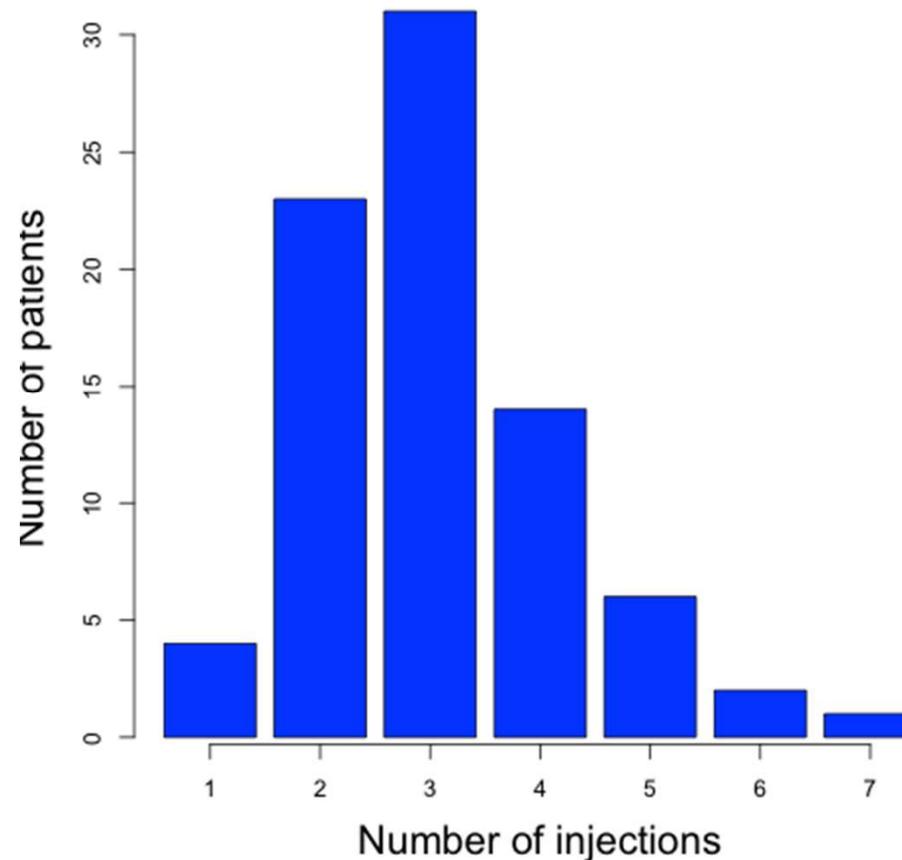
# RTX Infusions

RTX Infusions	Tailored (N=81)	Systematic (N=81)
Total number	248	381

Median number

**3** (2–4)

**5** (5–5)



# Evolution des ANCA en fonction du statut rechuteur/non rechuteur du patient

Profil évolutif des ANCA	Non rechuteur 139	Rechutes 22
Négatif à l'inclusion puis au moins une fois positif	14 (10,2%)	3 (13,6%)
Négatif sur tout le suivi	33 (24,1%)	7 (31,8%)
Positif à l'inclusion puis au moins une fois négatif	51 (37,2%)	2 (9,1%)
Positif à l'inclusion puis augmentation significative au moins une fois	10 (7,3%)	1 (4,5%)
Positif à l'inclusion puis stables	29 (21,2%)	9 (40,9%)

# Evolution des CD19 et ANCA en fonction du statut rechuteur/non rechuteur du patient

Evolution	Non rechuteur 139	Rechutes 22
CD19 au moins une fois positif	131 (94,2%)	11 (50%)
CD19 toujours négatif	8 (5,9%)	11 (50%)
CD19 et ANCA toujours négatifs	5 (3,6%)	4 (18,2%)
Autre évolution du couple ANCA/CD19	133 (96,4%)	18 (81,8%)

# Tolérance

- ✓ 3 décès bras systématique:
  - 1 pneumonie nosocomiale avec colite à clostridium,
  - 1 méningite carcinomateuse d'une récurrence de cancer du sein
  - 1 choc cardiogénique
  
- ✓ 1 décès bras à la demande:
  - bronchospasme

EIG	RTX à la demande(N=81)	RTX systématique (N=81)
n	37	53
Nombre de patients avec au moins un EIG	24	31
Infections	18	18
Cancer	1	2
Evénementsthrombo-emboliques	1	3
Evénementscardiovasculaires	4	7
Grossesse	0	1
Neutropénie	1	0
Autres	11	22

# Conclusion

- ✓ Première étude utilisant une stratégie « personnalisée » d'utilisation de rituximab pour le traitement dans les vascularites
- ✓ Permet une réduction du nombre d'injection
- ✓ Schéma semble utilisable chez un grand nombre de patients

# Réflexions

- ✓ A M 28, 46/76 (60.5%) dans le groupe à la demande avec ANCA + contre 26/71 (36.6%) dans le bras systématique (à l'inclusion 45/80 (56.3%) contre 58/80 (72.5%))
- ✓ ANCA/CD19 ou leur association ne semblent pas des marqueurs de rechute
- ✓ 3/9 rechutes majeures MPO + (rein, rein+ poumon, pachyméningite)

# Comparaison d'un traitement d'entretien prolongé par RTX à un traitement de durée conventionnelle dans les vascularites associées aux ANCA

MAINRITSAN3

NCT02433522

*Hôpitaux Universitaires Paris Centre*

# MAINRITSAN 3

- ✓ Extension de MAINRITSAN 2
- ✓ Essai contrôlé, randomisé, multicentrique, du rituximab contre placebo
- ✓ Comparant une durée de traitement d'administration du Rituximab (RTX) prolongée à une durée de traitement d'administration habituelle
- ✓ Dans les vascularites associées aux ANCA

# Critères d'inclusion

- Les patients doivent avoir été inclus dans MAINRITSAN 2 et toujours répondre aux critères d'inclusion et de non-inclusion de ce protocole:
  - Toujours en rémission (BVAS = 0)
  - Vérifier l'absence d'infection virale, cancer ...

# Schéma expérimental

Patient en rémission à M28 dans MAINRITSAN 2



Rituximab

Placebo

18 mois  
de ttt



Arrêt du ttt d'entretien à M18

10 mois  
de suivi



Evaluation du critère de jugement principal: survie sans rechute à M28

# Traitements à l'étude

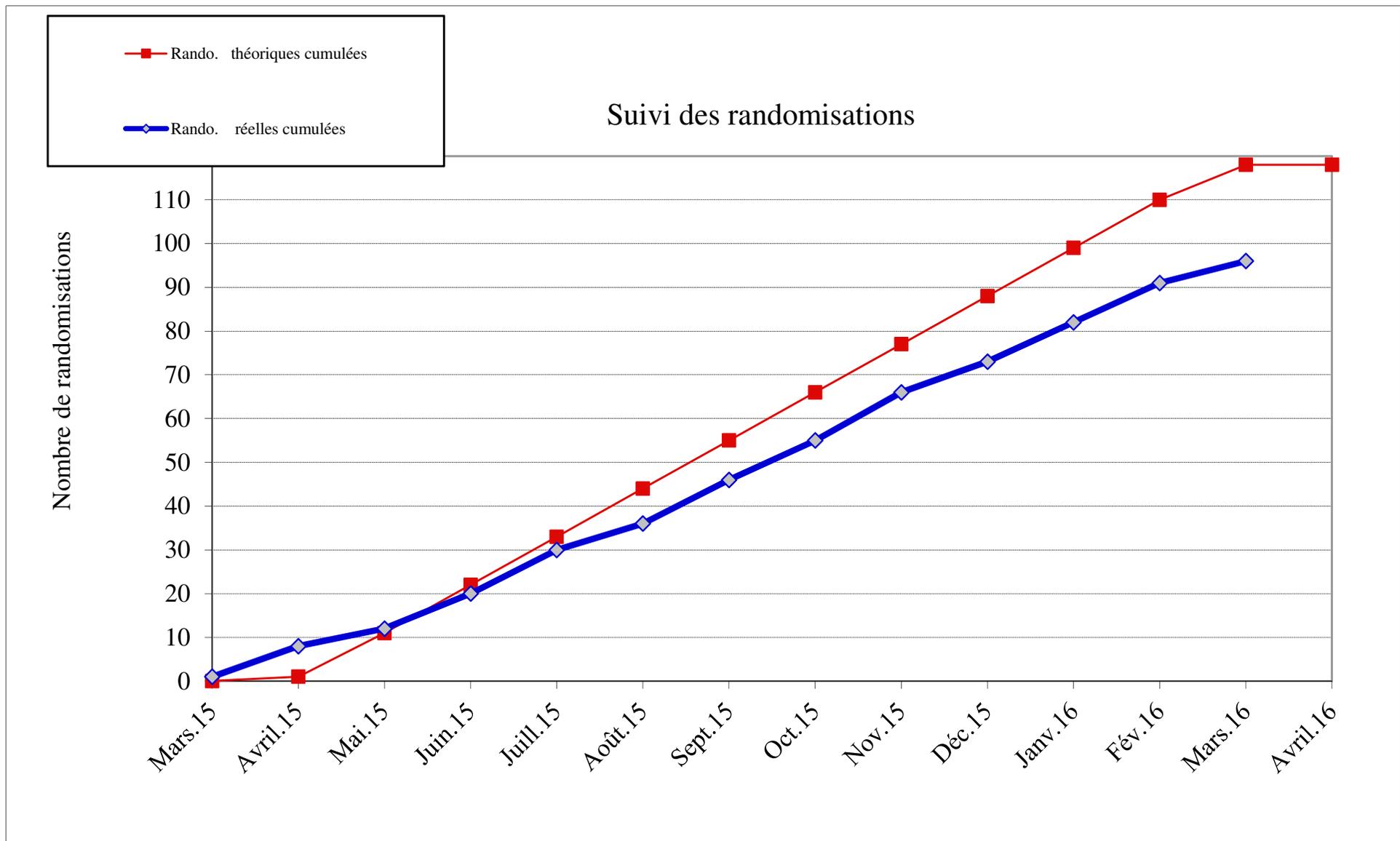
## **Bras rituximab**

- Perfusion de rituximab  
500 mg dose totale  
à J0, M6, M12, M18

## **Bras placebo**

- Perfusion de placebo à  
à J0, M6, M12, M18

Tous les patients reçoivent la même prémédication par  
Polaramine, Paracétamol et 100 mg de  
méthylprednisolone



97 patients randomisés/ 118 randomisations attendues

# Suivi et perspectives

- ✓ Fin février 2018:
  - 14 levées d'insu
  - 8 rechutes majeures
  - 9 rechutes mineures
  - 44 EIG
- Fin de suivi du dernier patient en septembre 2018

# EIG

- ✓ 44 déclarés
- ✓ 11 infectieux
- ✓ 1 EP
- ✓ 1 TIPMP
- ✓ 11 divers (vertiges, céphalées, tassements vertébraux)
- ✓ 7 me paraissant sans rapport
- ✓ 13 rechutes

# EIG infectieux

- ✓ 3 pneumonies
- ✓ 1 pneumocystose
- ✓ 1 agranulocytose fébrile
- ✓ 1 pyélonéphrite BLSE
- ✓ 1 prostatite
- ✓ 1 sepsis sévère (+EP)
- ✓ 2 fièvres, 1 syndrome grippal

# Remerciements

Benjamin Terrier, Pascal Cohen, Stanislas Faguer, Antoine Huart, Mohamed Hamidou, Christian Agard, Bernard Bonnotte, Maxime Samson, Alexandre Karras, Noémie Jourde-Chiche, François Lifermann, Pierre Gobert, Catherine Hanrotel, Pascal Godmer, Nicolas Martin-Silva, Grégory Pugnet, Marie Matignon, Olivier Aumaitre, Estibaliz Lazaro, Luc Mouthon, Bertrand Dunogué, Alexis Régent, Guillaume Bussone, Xavier Puéchal, Boris Bienvenu, Helder Gil, Nadine Magy-Bertrand, Nadine Meaux-Ruault, Emilie Cornec-Legall, Laurent Sailer, Dominique Chauveau, Jean-François Viallard, Claire Rigother, Alain Le Quellec, Aurélie Schiffmann, Sophie Rivière, Olivier Decaux, Sophie Besnard, Thomas Le Gallou, Pierre Louis Carron, Stéphane Vinzio, Marc Fabre, Thierry Ponge, Anne Bérengère Beucher, Christian Lavigne, Pascal Bindi, Brigitte Gilson, Eric Michez, François Maurier, Thomas Quemeneur, Marc André, Jean Sibilia, Arnaud Theulin, Emmanuel Chatelus, Charlène Lévi, Isabelle Marie, Ygal Benhamou, Pascal Roblot, Odile Debouverie, Jean-Emmanuel Kahn, Claire Larroche, Anne Bourgarit, Nicolas Limal, Constance Guillaud, Isabelle Delacroix, Anthony Bonnin, Frédéric Grassin, Irène Jarrin, Eric Daugas, Christian Delafosse, Nathalie Tieulié, Jean-Marc Galempoix, Stéphanie Mestrallet, Nicolas Schleinitz, Richard Damade, Cyril Garrouste, Aurélien Tiple, Dominique Farge-Bancel, Mathilde de Menthon, Jean-Benoit Arlet, Olivier Lambotte, Julien Allard, Frédérique Bocquentin, Benoît Brihaye, Alain Fur, Natacha Brun, Sébastien Delbes, Ioana Metes, Eric Hachulla, Marc Lambert, Vincent Poindron, Jacques Ninet, Laurent Pérard, Guillaume Direz, Vincent André, Emmanuelle Labous-Dernis, Hassan Kassem, Olivier Fain

# Merci pour votre implication

Pierre CHARLES

[pierre.charles@imm.fr](mailto:pierre.charles@imm.fr)

01 56 61 68 76

Séverine POIGNANT

[severine.poignant@aphp.fr](mailto:severine.poignant@aphp.fr)

01 58 41 12 11

Audrey CLABAUX

[audrey.clabaux@aphp.fr](mailto:audrey.clabaux@aphp.fr)

01 58 41 28 99

Charly LARRIEU

[charly.larrieu@aphp.fr](mailto:charly.larrieu@aphp.fr)

01 58 41 11 89