

Essai MAINRITSAN 1

Traitement d'entretien des vascularites associées aux ANCA par azathioprine versus rituximab

Résultats à long-terme à 60 mois

Le rituximab (RTX) est non inférieur au cyclophosphamide (CYC) pour l'induction de la rémission au cours des VAA



Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis

Stone JH et al, N Engl J Med, 2010;363:221-32



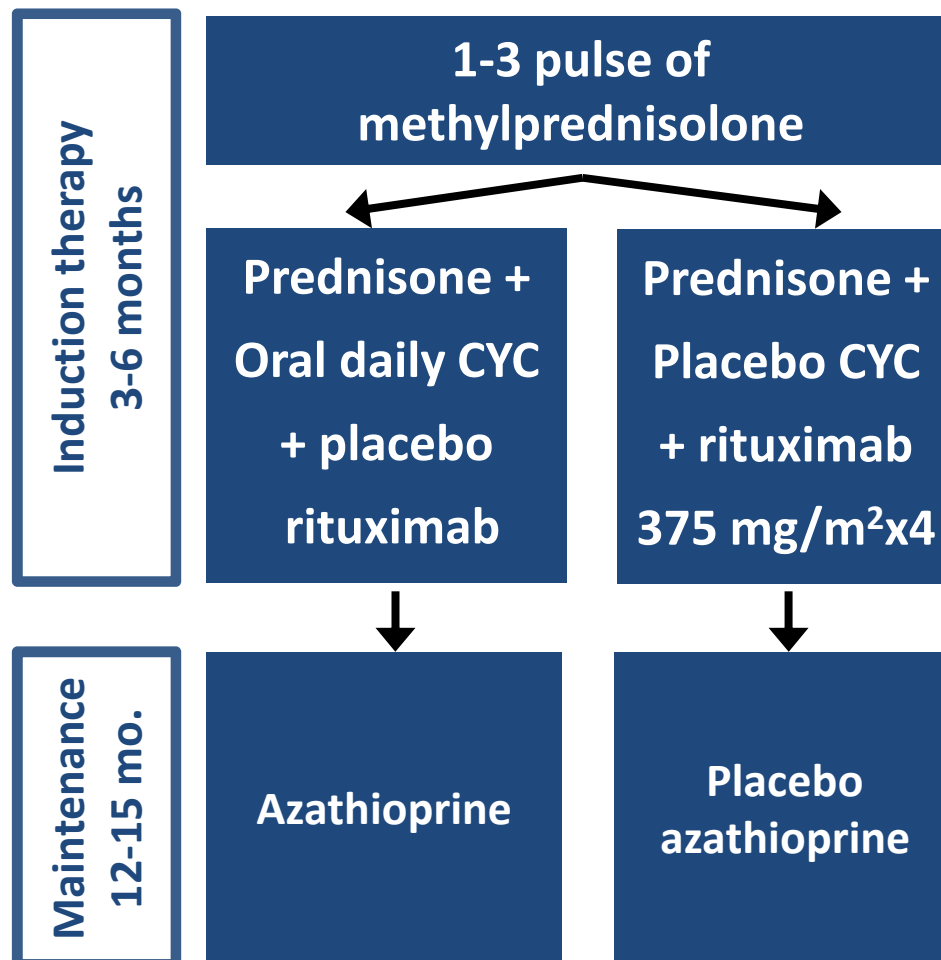
Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-Associated Renal Vasculitis

Jones RB et al, N Engl J Med, 2010;363:211-20



Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis

Stone JH et al, N Engl J Med, 2010;363:221-32





Efficacy of Remission-Induction Regimens for ANCA-Associated Vasculitis

Specks U et al, N Engl J Med, 2013;369:417-27

Efficacité	Rituximab (n=99)	CYC-AZA (n=98)	P Value
	<i>nombre (%)</i>		
Rémission complète à 18 mois	39 (39)	32 (33)	0.32
Rémission et CTC<10 mg/j à 18 mois	54 (55)	52 (53)	0.84

Taux de rechute élevé et identique entre les bras

Essai MAINRITSAN



MAINTenance of remission using RITuximab for Systemic ANCA-associated vasculitides

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

NOVEMBER 6, 2014

VOL. 371 NO. 19

Rituximab versus Azathioprine for Maintenance in ANCA-Associated Vasculitis

L. Guillevin, C. Pagnoux, A. Karras, C. Khouatra, O. Aumaitre, P. Cohen, F. Maurier, O. Decaux, J. Ninet, P. Gobert, T. Quémeneur, C. Blanchard-Delaunay, P. Godmer, X. Puéchal, P.-L. Carron, P.-Y. Hatron, N. Limal, M. Hamidou, M. Ducret, E. Daugas, T. Papo, B. Bonnotte, A. Mahr, P. Ravaud, and L. Mouthon, for the French Vasculitis Study Group*

Essai MAINRITSAN - Protocole

Induction therapy

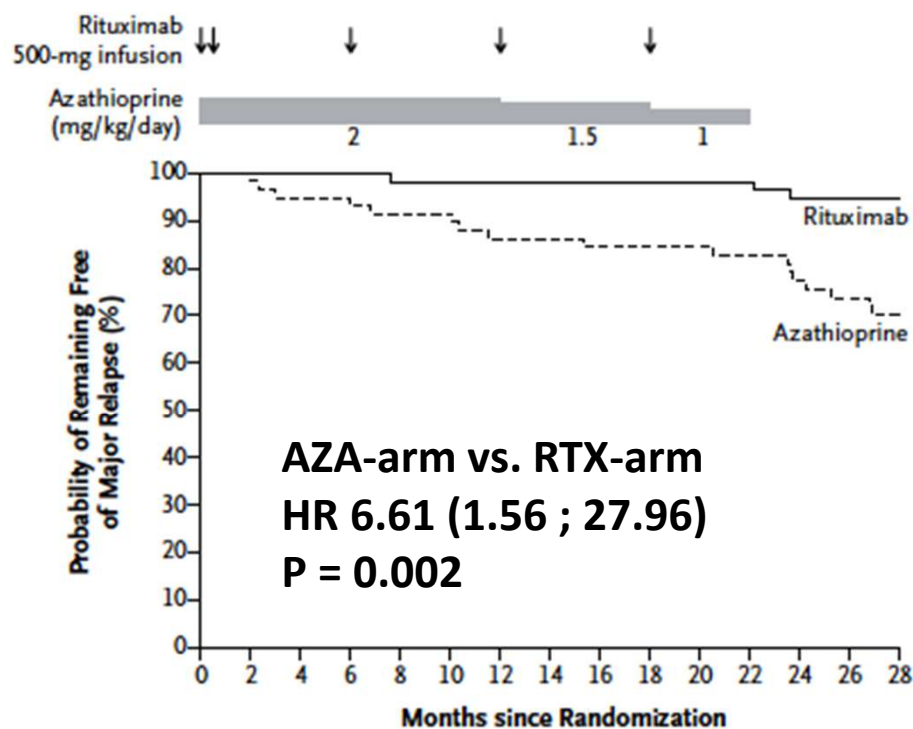
1 g x 3 i.v. methylprednisolone

Prednisone (1 mg/kg/day)
then 20 mg/d at 3 months
then 10 mg/d at 6 months

CYC i.v.
0.6 g/m² x 3 then 0.7 g/m² x 3

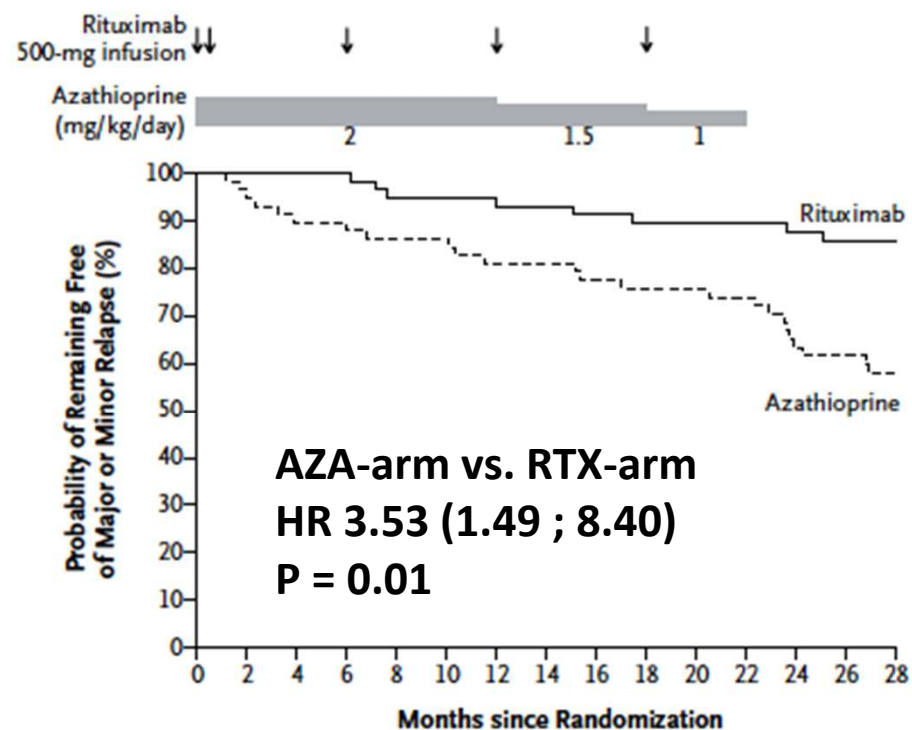
Essai MAINRITSAN - Résultats

Rechutes majeures



No. at Risk																	
Rituximab	57	57	57	57	56	56	56	56	56	56	56	56	54	52	39		
Azathioprine	58	58	55	54	53	53	50	50	48	48	48	47	44	41	33		

Rechutes majeures ou mineures



No. at Risk															
Rituximab	57	57	57	57	54	54	53	53	52	51	51	51	50	47	36
Azathioprine	58	56	52	51	50	50	47	47	44	43	43	42	36	35	30

Questions persistantes

- Incertitudes persistantes sur :
 - Durée de la rémission après rituximab
 - Efficacité à long-terme entre RTX et AZA
 - Toxicité à long-terme entre RTX et AZA
 - Besoin sur des traitements d'entretien plus longs

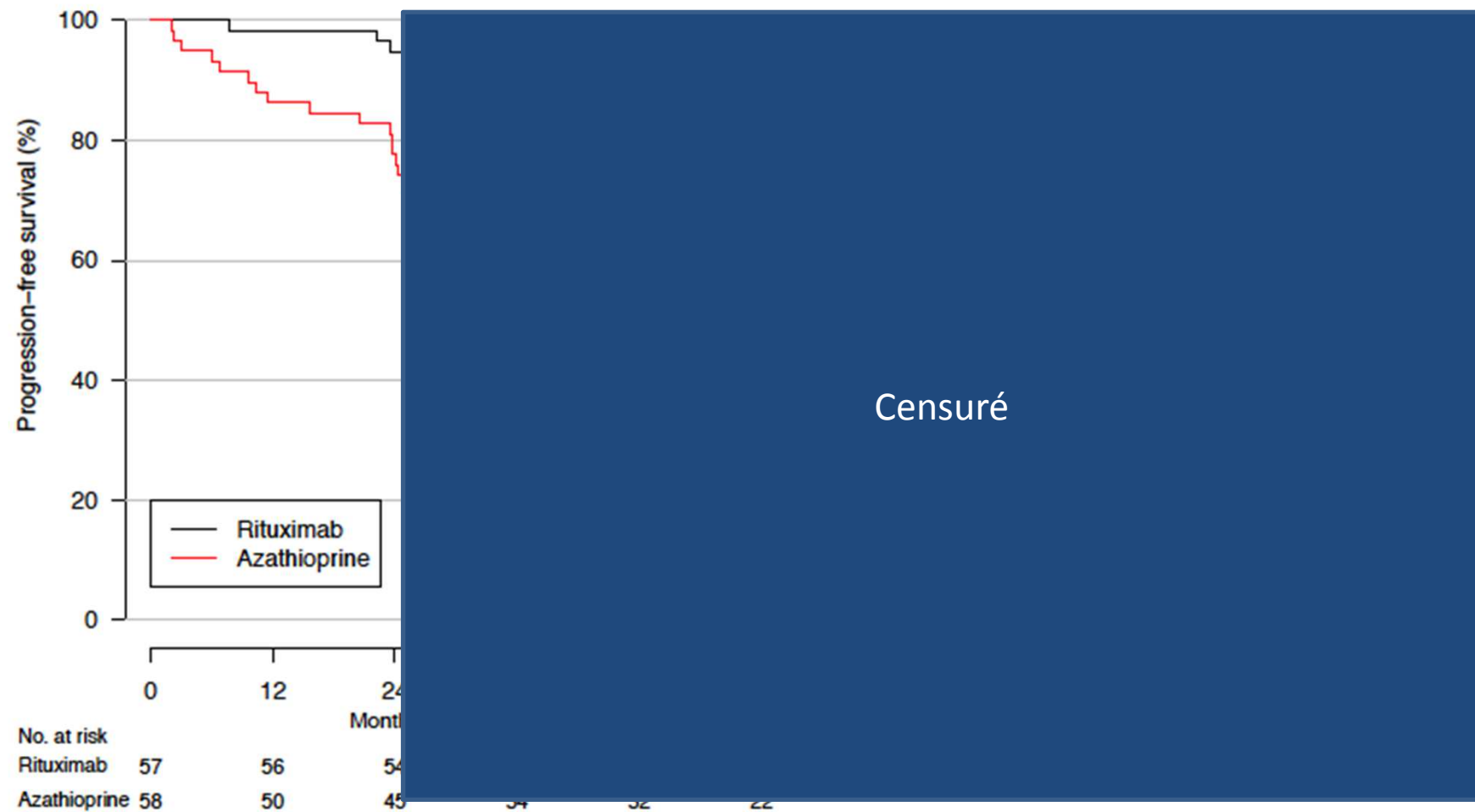
Méthodes

- **Suivi prospectif des patients tous les 3 à 6 mois selon leur état clinique jusqu'à 60 mois de suivi**
- **110/115 (96%) ont complété le suivi à 60 mois**
- **Données sur les rechutes, les effets indésirables et la mortalité**
- **Analyses de survie**
 - **Survie globale, survie sans rechute, survie sans événement**

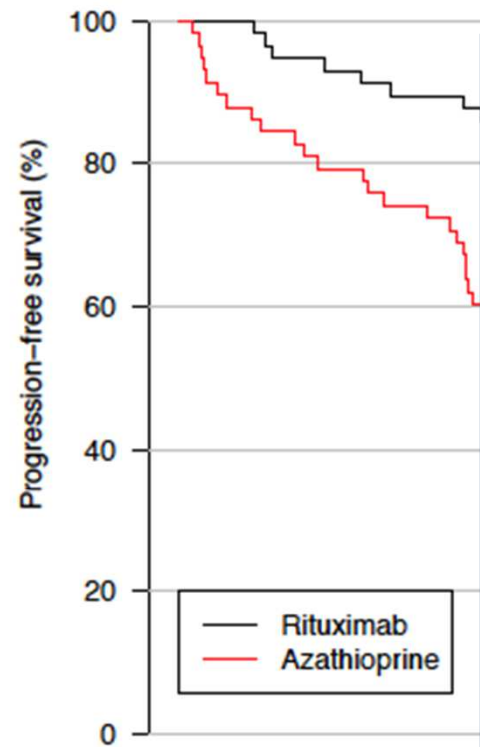
Méthodes

- **Analyse de la Quality-adjusted time-without-symptoms-and-toxicity (Q-TWiST)**
 - **Survie globale partitionnée en différents états distincts**
 - **Temps passé dans chaque état pondéré par un facteur défini**
- **Dose cumulée de corticoïdes**
- **Facteurs prédictifs de rechute dans le bras rituximab**

Survie sans rechute majeure



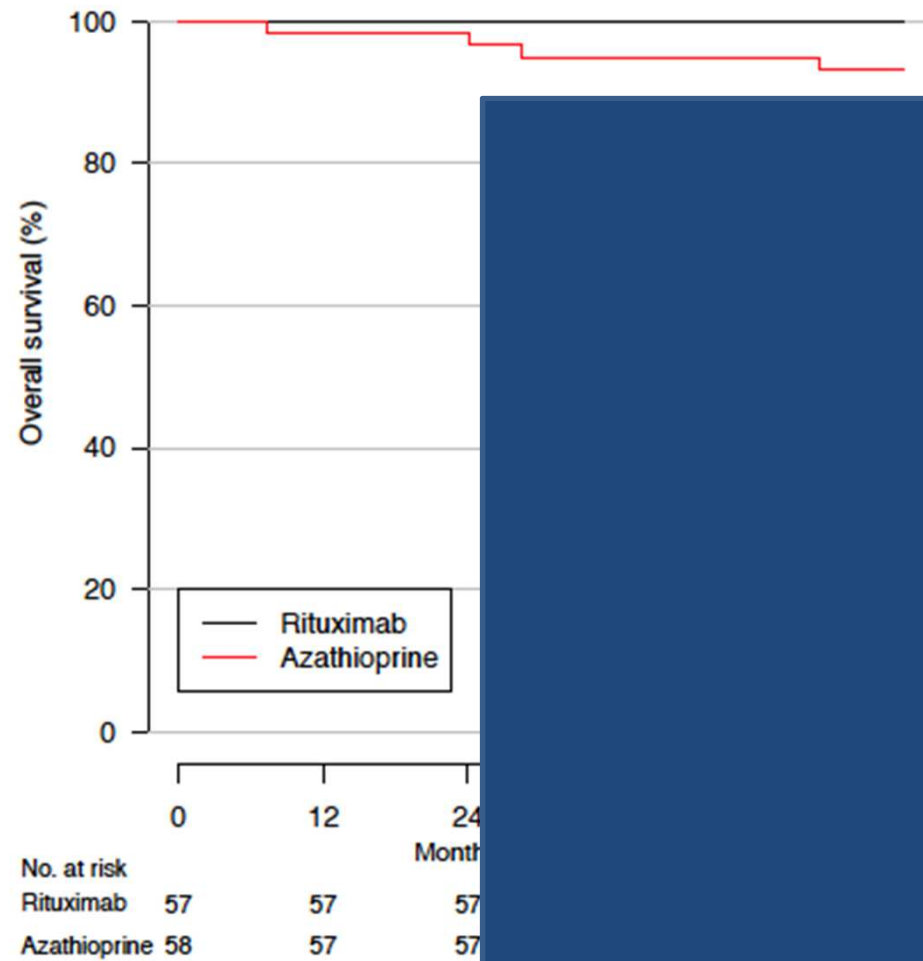
Survie sans rechute



No. at risk	0	12	24
Rituximab	57	53	50
Azathioprine	58	46	36

Censuré

Survie globale



RTX-arm: 0 décès

Censuré

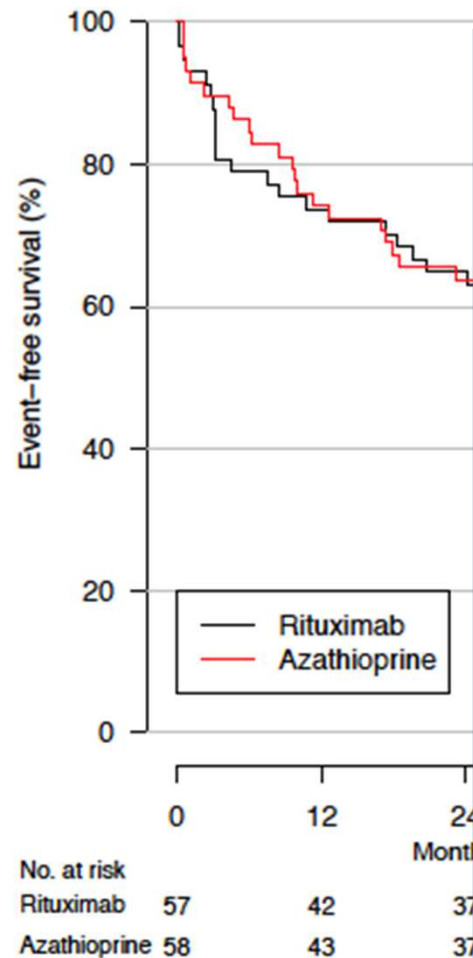
Effets indésirables

Effets indésirables	AZA-arm (n=58)	RTX-arm (n=57)
	<i>no. d'événements</i>	
Infections	20	30
Bronchites	1	10
Pneumonie hypoxémiante	3	6
Diarrhée infectieuse	4	2
Cholecystite	2	1
Septicémie	1	1
Pneumocytose	1	2
Aspergillose	2	0
Infection bactérienne	1	1

Effets indésirables

Effets indésirables	AZA-arm (n=58)	RTX-arm (n=57)
	<i>no. d'événements</i>	
Événements cardio-vasculaires	5	6
Cancers	6	2
Cutané	4	0
Prostate	0	2
Pancréas	1	0
GIST	1	0

Survie sans effet indésirable



Censuré

Analyse Q-TWiST

Comparaison de la quantité de temps passée dans chaque état en mois

	RTX	AZA	Difference moyenne	P-Value
PFS1	48.77	35.84	12.92	<0.001
PFS2	54.43	42.50	11.92	<0.001

PFS1 : mean time of progression-free survival without major or minor relapse

PFS2 : mean time of progression-free survival without major relapse

Analyse Q-TWiST

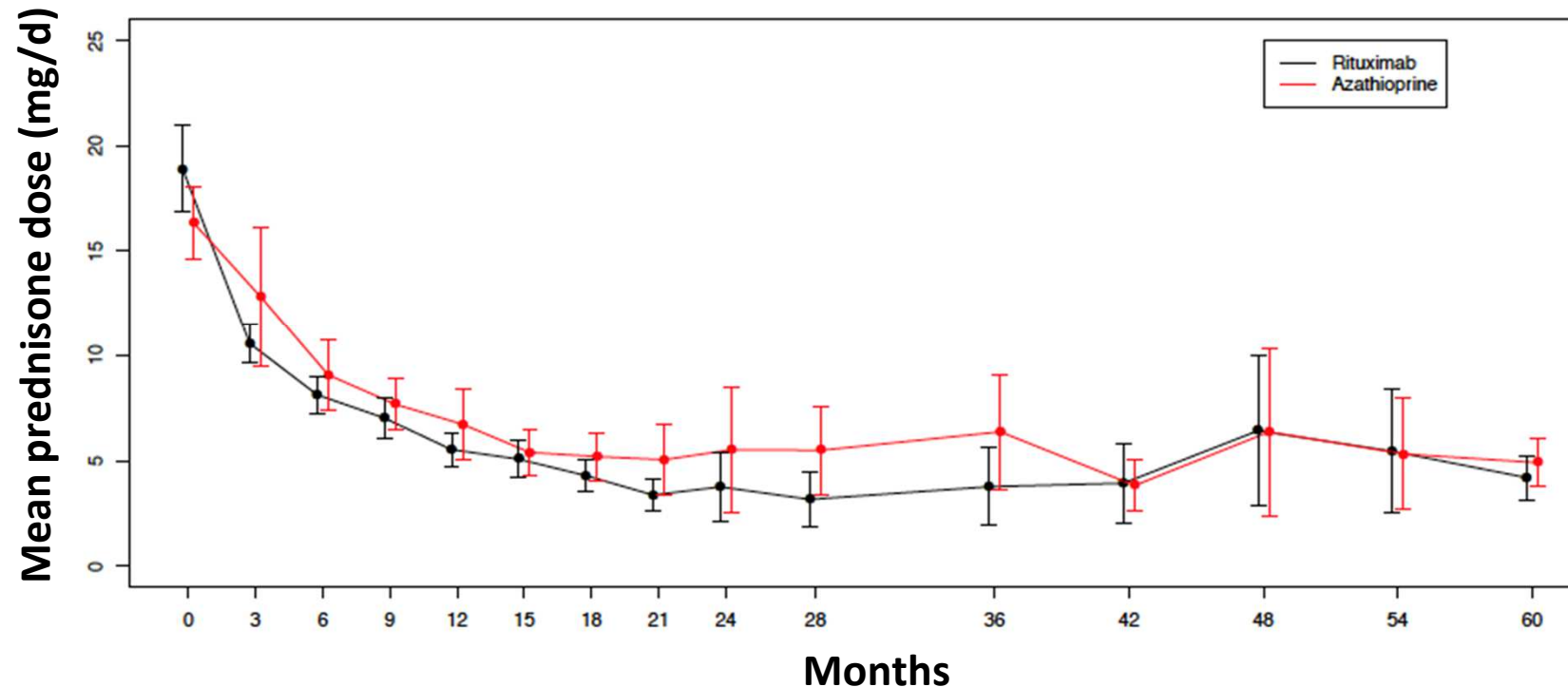
Comparaison de la quantité de temps passée dans chaque état en mois

	RTX	AZA	Difference moyenne	P-Value
TWiST	47.76	35.19	12.57	<0.001
Q-TWiST	55.20	47.95	7.25	<0.001

TWiST : mean time spent without any progression and toxicity

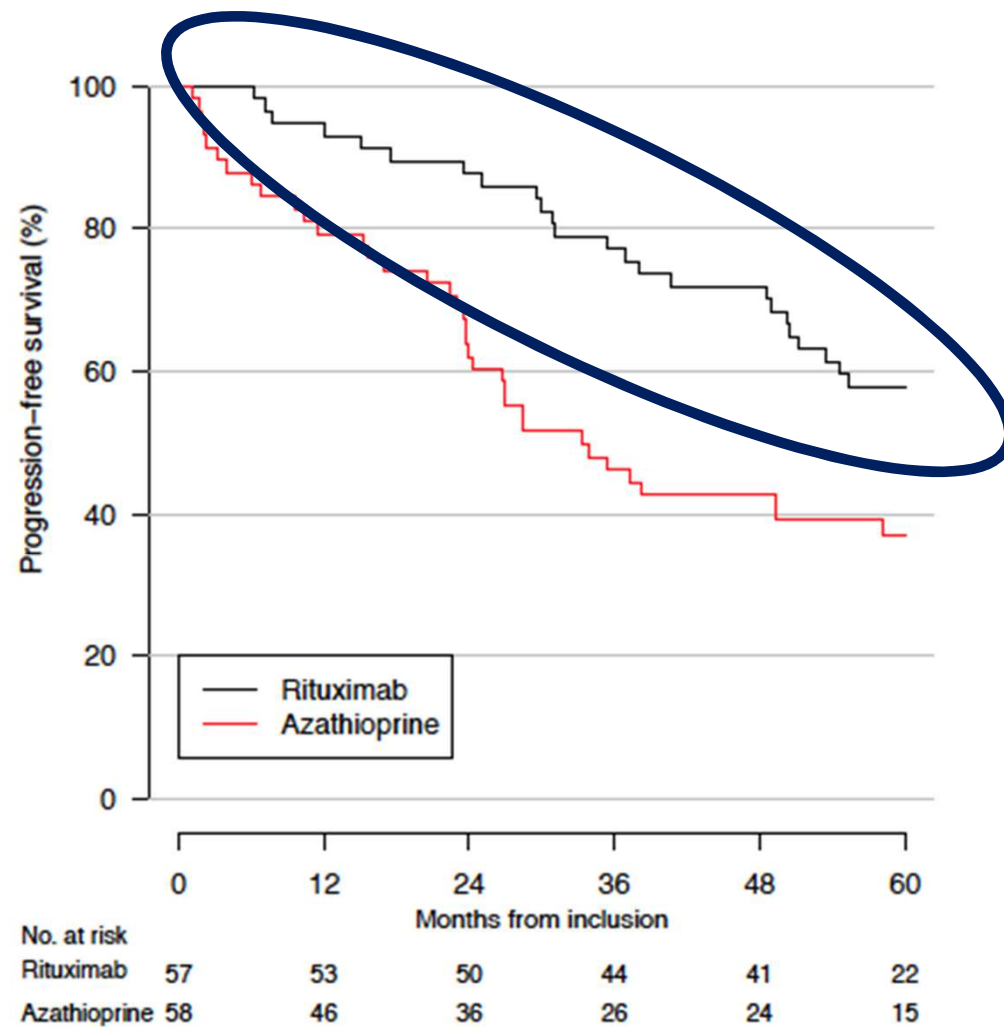
Q-TWiST: Quality-adjusted Time Without Symptoms and Toxicity

Dose cumulée de corticoïdes



	RTX	AZA	Mean diff.	95% CI	P value
Cumulative dose of prednisone (mg)	9841 (6557)	11767 (6529)	-1964	-4388 ; 461	0.110

Facteurs prédictifs de rechute sous RTX



**RTX-arm: 24 événements
(11 rechutes mineures, 13
rechutes majeures)**

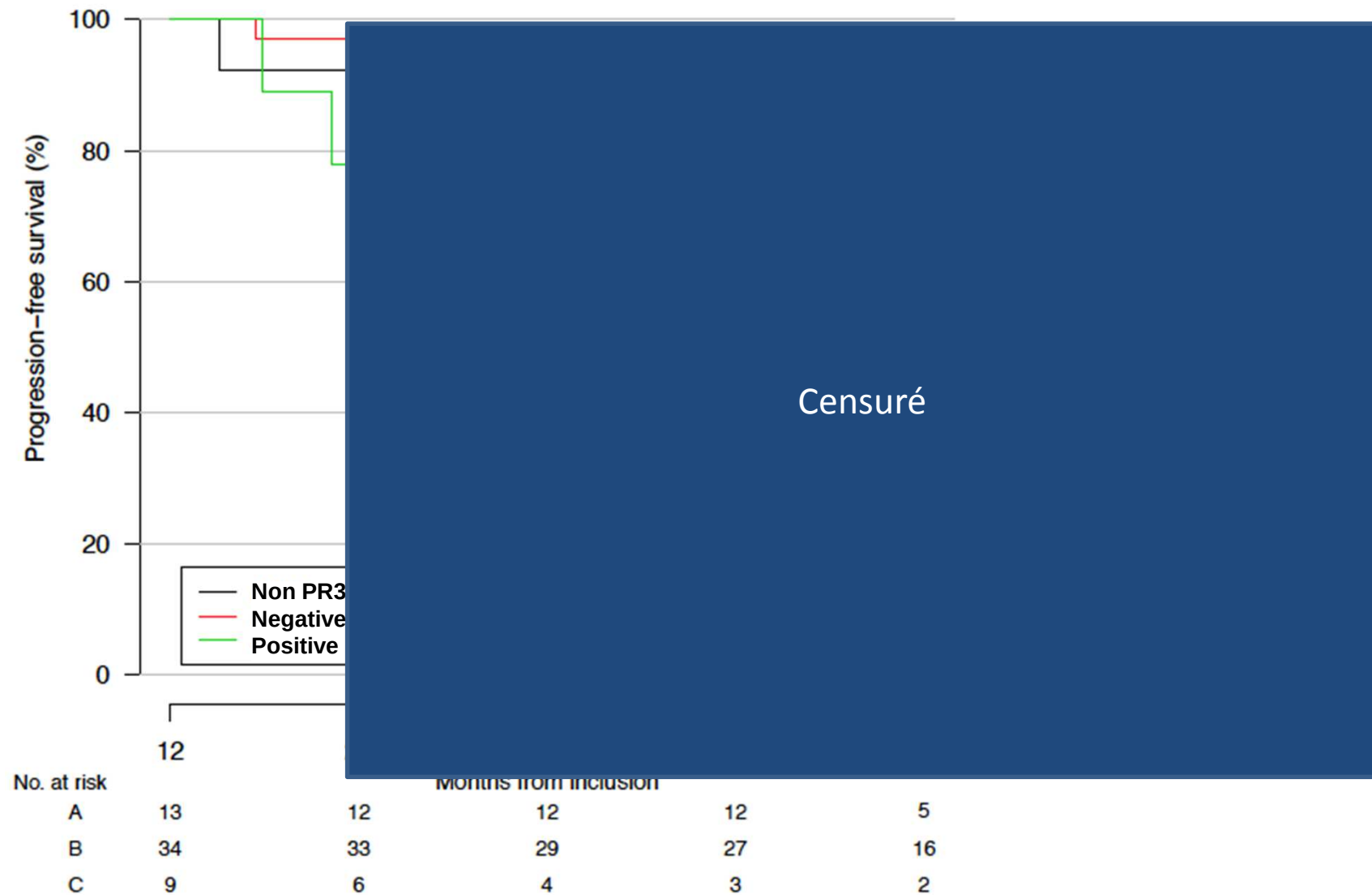


Analyse univariée

Facteurs prédictifs de rechute sous RTX

Variables	Hazard ratio	95% CI	P-value
GPA (vs. MPA)	Censuré		
PR3-ANCA (vs. cANCA)			
Creatinin >200 µmol/L			
Persistent ANCA at 12 months (vs. no ANCA)			
ANCA status at 12 months			
Positive CD19 at 12 months			
ANCA status at 12 months			
Positive CD19 at 12 months			

Facteurs prédictifs de rechute sous RTX



Conclusions

MAINRITSAN Investigators

Alexandre Karras, Chahera Khouatra, Olivier Aumaitre, Pascal Cohen, François Maurier, Olivier Decaux, Hélène Desmurs-Clavel, Pierre Gobert, Thomas Quemeneur, Claire Blanchard-Delaunay, Pascal Godmer, Xavier Puéchal, Bernard Bonnotte, Edouard Begon, Martine Gayraud, Laure Lahaxe, Jacques Pourrat, Jean-François Viallard, Abdeldjallil Koreichi, Nolwenn Rabot, Matthias Buchler, Pierre-Louis Carron, Isabelle Guichard, Mohamed Hamidou, Anne-Bérangère Beucher, David Launay, Pierre-Yves Hatron, Virginie Rieu, Xavier Delbrel, Vincent Poindron, Serge Perrot, Alain Ramassamy, Guillaume Gondran, Ursula Warzocha, Nicolas Limal, Raphaële Seror, Florence Vendé, Isabelle Delacroix, Denis Bagnères, Marc Fabre, Serge Seiberras, Maize Ducret, Myriam Niel-Duriez, Aurélien Delluc, Catherine Hanrotel-Saliou, Bruno Graffin, Roderich Meckenstock, Ali Boumallassa, Frédérique Bocquentin Isabelle Marie