

# MAINRITSAN 2

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

Pierre CHARLES – Loïc GUILLEVIN

# Conflits d'intérêt

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

# Introduction

- Le traitement des vascularites associées aux ANCA repose sur un traitement d'induction de la rémission puis un traitement d'entretien
- A 5 ans,
  - environ 50% de rechute des GPA
  - environ 33% de rechute des MPA

# Introduction: traitement d'induction

- Cyclophosphamide IV
- Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> J1, J7, J14, J28

*The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*

ORIGINAL ARTICLE

## Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis

John H. Stone, M.D., M.P.H., Peter A. Merkel, M.D., M.P.H., Robert Spiera, M.D.,  
Philip Seo, M.D., M.H.S., Carol A. Langford, M.D., M.H.S.,  
Gary S. Hoffman, M.D., Cees G.M. Kallenberg, M.D., Ph.D.,  
E. William St. Clair, M.D., Anthony Turkiewicz, M.D., Nadia K. Tchao, M.D.,

# Introduction: traitement d'entretien

- Rituximab 500 mg J0, J15, M6, M12, M18  
Supérieur à azathioprine 2 mg/kg/j



## Rituximab versus Azathioprine for Maintenance in ANCA-Associated Vasculitis

L. Guillevin, C. Pagnoux, A. Karras, C. Khouatra, O. Aumaître, 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\*

# Questions

- Modalités optimales du traitement par RTX
- Traitement en fonction des paramètres biologiques (CD19/ANCA)
- Durée optimale du traitement
- Tolérance du RTX

# Objectif principal

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

# 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

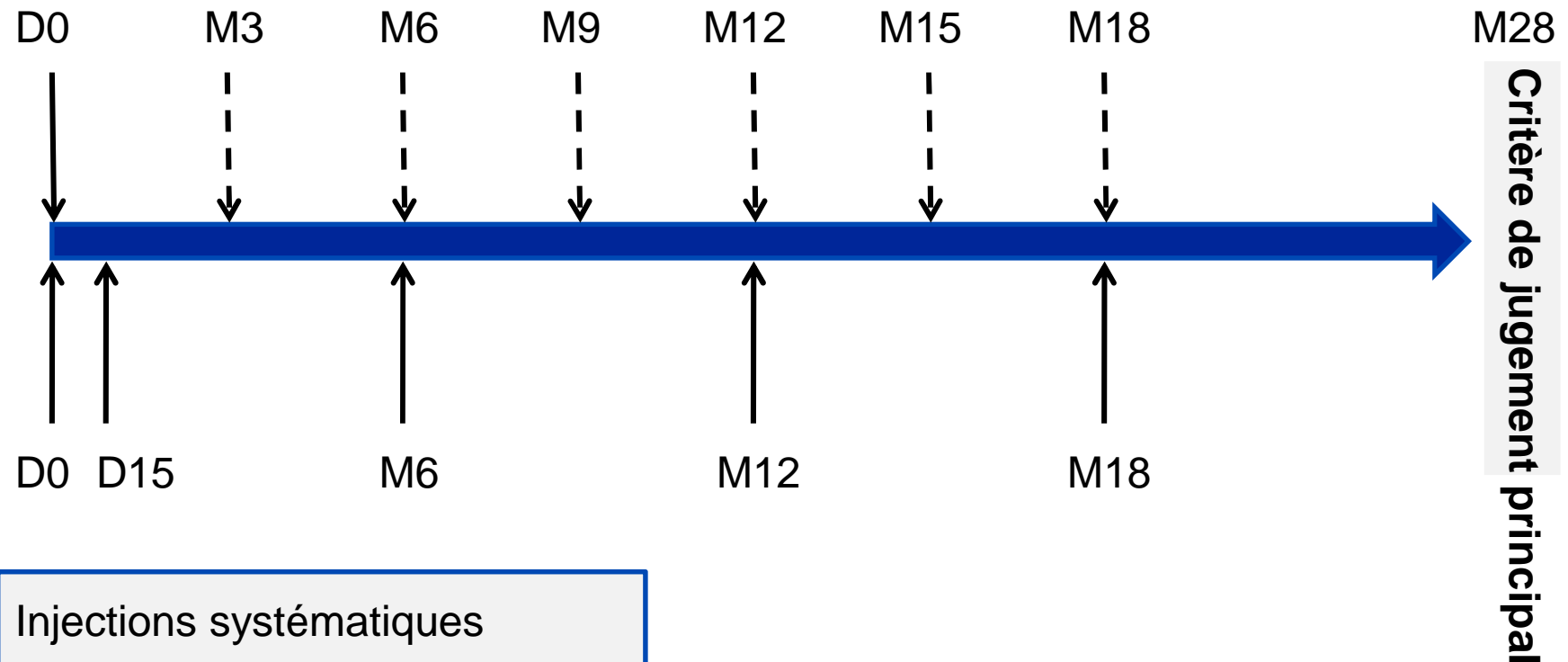


# Critères d'inclusion

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

# Traitements à l'étude

Bras à la demande



# 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)

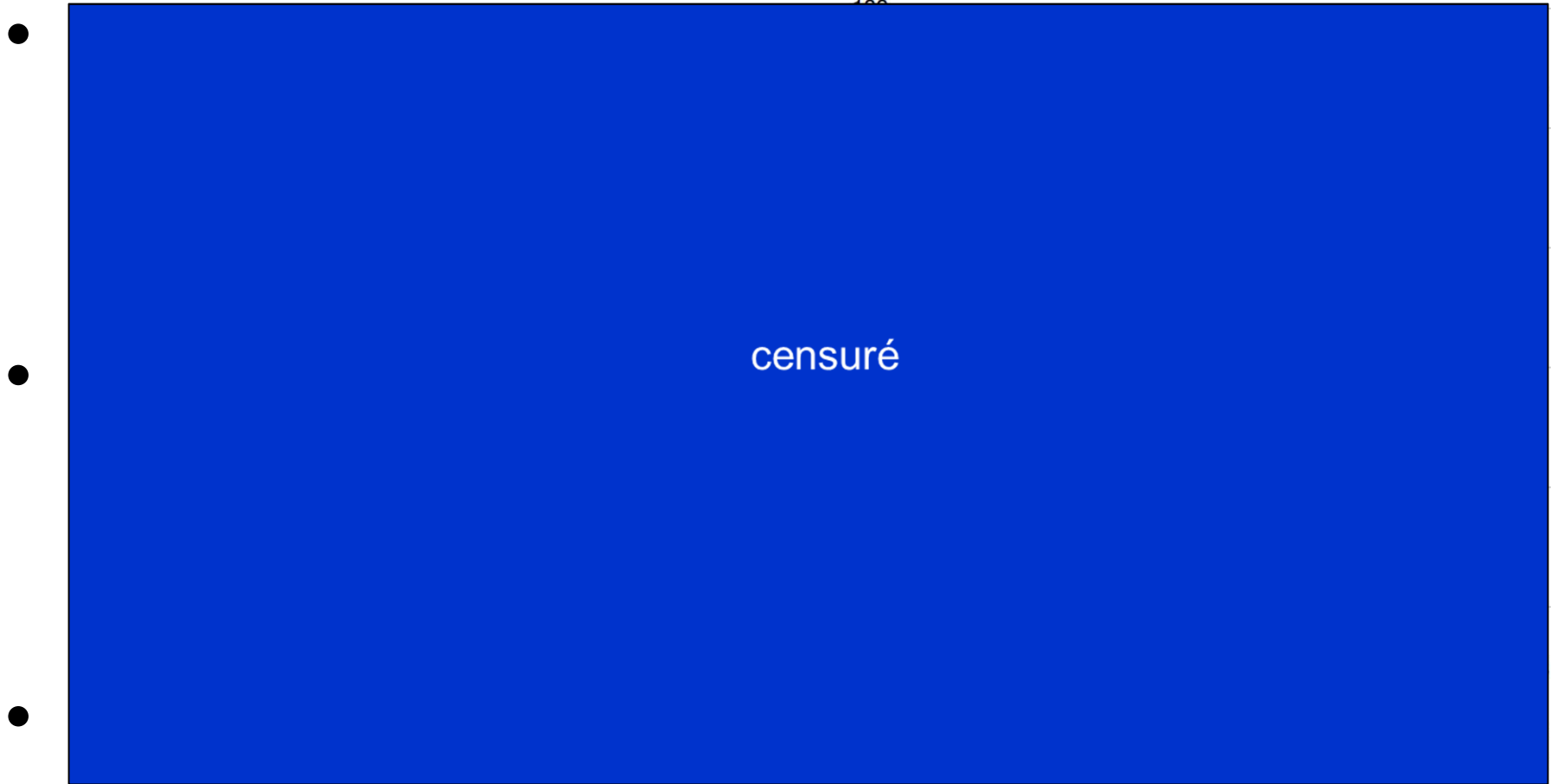
# Caractéristiques des patients

	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



# Injections de RTX

- Bras systématique (381 injections):
  - Médiane d'injections: 5
- Bras à la demande (248 injections):

censuré



# 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	censuré	
Négatif sur tout le suivi		
Positif à l'inclusion puis au moins une fois négatif		
Positif à l'inclusion puis augmentation significative au moins une fois		
Positif à l'inclusion puis stables		

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

Evolution	Non rechuteur 139	Rechutes 22
C	censuré	
C		
C		
A		

# 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

<b>EIG</b>	<b>RTX à la demande(N=81)</b>	<b>RTX systématique (N=81)</b>
n	37	53
Nombre de patients avec au moins un EIG, n	24	31
Infections	18	18
Cancer	1	2
Evénements thrombo- emboliques	1	3
Evénements cardiovascu- laires	4	7
Grossesse	0	1
Neutropénie	1	0
Autres	11	22

# Conclusion

- Première étude utilisant une stratégie « personnalisée » de traitement dans les vascularites

censuré

# 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

Audrey CLABAUX  
[audrey.clabaux@aphp.fr](mailto:audrey.clabaux@aphp.fr)  
01 58 41 28 99

Séverine POIGNANT  
[severine.poignant@aphp.fr](mailto:severine.poignant@aphp.fr)  
01 58 41 12 11

Charly LARRIEU  
[charly.larrieu@aphp.fr](mailto:charly.larrieu@aphp.fr)  
01 58 41 11 89