



Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Quarterly Medical Review
 Vasculitis

ANCA-associated vasculitides: Recommendations of the French Vasculitis Study Group on the use of immunosuppressants and biotherapies for remission induction and maintenance



Vascularites associées aux ANCA : recommandations thérapeutiques du Groupe français d'étude des vascularites sur l'utilisation des immunosuppresseurs et des biothérapies en traitement d'induction et de maintien de la rémission

Benjamin Terrier^{a,b,c,*}, Pierre Charles^d, Olivier Aumaître^e, Alexandre Belot^f, Bernard Bonnotte^g, Yoann Crabol^h, Cécile-Audrey Durelⁱ, Mikael Ebbo^j, Noémie Jourde-Chiche^k, Jean-Christophe Lega^l, Xavier Puéchal^{a,c}, Grégory Pugnet^m, Thomas Quemeneurⁿ, Camillo Ribbi^o, Maxime Samson^f, Frédéric Vandergheynst^p, Loïc Guillevin^{a,c}, for the French Vasculitis Study Group¹

- ^a Service de médecine interne, hôpital Cochin, université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France
- ^b INSERM unité 1016, institut Cochin, Paris, France
- ^c Centre de référence pour les maladies auto-immunes rares, hôpital Cochin, Paris, France
- ^d Service de médecine interne, institut Mutualiste Montsouris, Paris, France
- ^e Service de médecine interne, centre hospitalier universitaire, hôpital Gabriel-Montpied, Clermont-Ferrand, France
- ^f Service de néphrologie, dermatologie, rhumatologie pédiatriques, HFME, Lyon, France
- ^g Service de médecine interne et d'immunologie clinique, centre hospitalier universitaire de Dijon, université de Bourgogne Franche Comté, Dijon, France
- ^h Département de médecine interne, centre hospitalier Bretagne Atlantique, Vannes, France
- ⁱ Service de médecine interne, hôpital Édouard-Herriot, Lyon, France
- ^j Département de médecine interne, centre hospitalier universitaire, hôpital de la Timone, Marseille, France
- ^k Département de néphrologie, centre hospitalier universitaire, hôpital de la Timone, Marseille, France
- ^l Service de médecine interne, hôpital Lyon-Sud, Pierre-Bénite, France
- ^m Service de médecine interne, centre hospitalier universitaire, Toulouse, France
- ⁿ Service de néphrologie, médecine interne et vasculaire, centre hospitalier, Valenciennes, France
- ^o Département de médecine interne, centre hospitalier universitaire Vaudois, Lausanne, Switzerland
- ^p Département de médecine interne, hôpital Erasme, université libre de Bruxelles, Bruxelles, Belgium

ARTICLE INFO

Article history:
 Available online 6 July 2020

Keywords:
 Vasculitis
 Biotherapies
 Immunosuppressants
 Rituximab
 Mepolizumab
 Immunoglobulins
 Plasma exchanges

ABSTRACT

Treatment of vasculitides associated with anti-neutrophil cytoplasm antibodies (ANCA) (AAVs) has evolved dramatically in recent years, particularly since the demonstration of rituximab efficacy as remission induction and maintenance therapy for granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. In 2013, the French Vasculitis Study Group (FVSG) published recommendations for its use by clinicians. Since then, new data have made it possible to better specify and codify prescription of rituximab to treat AAVs. Herein, the FVSG Recommendations Committee, an expert panel comprised of physicians with extensive experience in the treatment and management of vasculitides, presents its consensus guidelines based on literature analysis, the results of prospective therapeutic trials and personal experience.

© 2020 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

* Corresponding author at: Département de médecine interne, hôpital Cochin, université Paris Descartes, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75679 Paris cedex 14, France.
 E-mail address: benjamin.terrier@aphp.fr (B. Terrier).
¹ pour le Groupe français d'étude des vascularites (GFEV).

R É S U M É

Mots clés :
 Vascularites
 Biothérapies
 Immunosuppresseurs
 Rituximab
 Mépolizumab
 Immunoglobulines
 Plasma exchanges

Le traitement des vascularites associées aux ANCA (VAA) a évolué au cours des dernières années, en particulier depuis la mise en évidence de l'efficacité du rituximab pour l'induction de la rémission et la prévention des rechutes au cours de la granulomatose avec polyangéite et de la polyangéite microscopique. En 2013, le Groupe français d'étude des vascularites (GFEV) a publié des recommandations destinées aux cliniciens. Depuis, de nouvelles études ont été publiées permettant de préciser l'utilisation du rituximab et des immunosuppresseurs pour le traitement des VAA. Un groupe d'expert réuni par le GFEV présente ici une liste de recommandations fondées sur l'analyse de la littérature, les résultats d'études thérapeutiques prospectives et le consensus établi par des médecins du groupe.

© 2020 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. English version

1.1. Introduction

Treatment of vasculitides associated with anti-neutrophil cytoplasm antibodies (ANCA) (AAVs) has advanced remarkably in recent years, particularly since the demonstration of rituximab efficacy as remission-induction (RAVE) and maintenance therapy (MAINRITSAN) for granulomatosis with polyangiitis (GPA) (formerly known as Wegener's granulomatosis) or microscopic polyangiitis (MPA) [1,2]. In 2013, the French Vasculitis Study Group (FVSG) devised recommendations for prescribing rituximab to treat AAVs [3]. Since then, new data have made it possible to better specify and codify rituximab treatment of AAVs. In addition, other biotherapies have been developed, with more-or-less robust efficacy or safety data, depending on the molecule and the type of AAV, justifying that FVSG update the recommendations for rituximab use and prepare new recommendations for the administration of other potentially available biotherapies.

1.2. Patients and methods

1.2.1. Patients

These recommendations concern AAV patients with GPA, MPA, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly known as Churg–Strauss syndrome) (EGPA) or renal-limited AAV satisfying the 2012 revised definitions of the Chapel Hill Consensus Nomenclature [4].

1.2.2. Methods

The FVSG Recommendations Committee is an expert panel comprised of physicians with extensive experience in the treatment and management of vasculitides, who have participated in organizing FVSG meeting and, at all levels, in FVSG-organized therapeutic protocols. Two panel members (BT and LG) established a list of questions deemed essential that was then sent to all participants. A Committee member (BT) also conducted a literature review. Then, the members met on the sidelines of the French National Society of Internal Medicine Congress, held in Lyon in June 2018, to generate a first draft of the recommendations. That version was then sent to each member for further modification with exchanges exposed and debated via the internet. Once a consensus was reached on each of the points concerned, the document was considered final and submitted for publication.

The level of scientific evidence provided by the literature is ranked 1 to 4 as follows: level 1: high-powered randomized–

controlled trials, meta-analyses of randomized–controlled trials or decision analysis based on well-conducted studies; level 2: low-powered comparative–randomized trials, well-conducted non-randomized–controlled studies or cohort studies; level 3: case–control studies; level 4: comparative studies with significant biases, retrospective studies or case series.

The proposed recommendations are classified as Grade A, B or C, according to the following modalities (https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201306/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf): grade A: based on studies with high-level scientific evidence (level 1); grade B: based on a scientific conclusions supported by an intermediate level of evidence (level 2); grade C: based on studies with lower levels of evidence (levels 3 and 4). In the absence of precise observations, the proposed recommendations merely reflect the expert panel's consensus based on their years of experience devoted to treating and managing vasculitis patients.

These recommendations are expected to evolve with the acquisition of new knowledge and the results of ongoing therapeutic trials. They are intended to help clinicians prescribe these drugs as best as possible and are not intended to replace any marketing authorizations that might be obtained.

Based on the organization of care for patients with rare diseases in France, specialized referral centers are defined as university hospital centers with a high-level of expertise in treating a given disease and renowned reputation based on peer-reviewed papers; regional competency centers have expertise in patient management according to the referral center recommendations, participate in therapeutic trials and are members of the national vasculitis network. The FVSG is an umbrella scientific network, which devises, organizes and conducts national or international therapeutic trials in France.

It should be noted that cyclophosphamide was given either orally or intravenously according to each trial's protocol.

1.3. Questions and answers

1.3.1. Induction treatment of GPA or MPA

1.3.1.1. Can rituximab replace cyclophosphamide as induction therapy for GPA or MPA, in conjunction with glucocorticoids? The results of the prospective, randomized–controlled RAVE study on 197 patients that compared oral cyclophosphamide, prescribed at 2 mg/kg/d for 3 to 6 months, to rituximab, 375 mg/m² infused weekly for 3 consecutive weeks (4 infusions), showed that rituximab was not inferior to cyclophosphamide to achieve

remission at 6 months of GPA or MPA with severe organ damage (except for severe renal impairment, defined as serum creatinine > 350 $\mu\text{mol/L}$, and/or severe alveolar hemorrhage, which were trial-exclusionary criteria) [1]. Prolonged follow-up until month 18 showed that rituximab remained non-inferior to cyclophosphamide relayed by azathioprine remission maintenance therapy [5].

Recommendation 1:

Because of rituximab's demonstrated non-inferiority to cyclophosphamide to induce AAV remission, the expert panel recommends placing both drugs at the same level of choice, except when severe renal insufficiency with serum creatinine > 350 $\mu\text{mol/L}$ and/or severe alveolar hemorrhage are present (Grade A).

1.3.1.2. Because rituximab is now available, do "conventional" immunosuppressants—other than cyclophosphamide—still have a role in induction therapy for GPA or MPA? Methotrexate has been evaluated as remission-induction therapy for non-severe AAV forms (mainly GPA). Its non-inferiority to cyclophosphamide was shown in a prospective, randomized-controlled trial comparing oral methotrexate to cyclophosphamide for 12 months [6], with no maintenance treatment prescribed thereafter. However, patients with a systemic form and/or pulmonary involvement obtained methotrexate-induced remissions later and, at 18 months, the relapse rate was significantly higher for patients who had received methotrexate [7].

Azathioprine was evaluated in treatment-naïve MPA or EGPA patients without poor-prognosis factor(s), and no superiority over placebo was found [8].

Mycophenolate mofetil, compared to intravenous cyclophosphamide in a prospective, randomized, therapeutic trial [9], was found to be non-inferior to cyclophosphamide for remission induction but the relapse rate was higher for the mycophenolate mofetil-treated group, particularly patients anti-proteinase-3 (PR3) ANCA-positive at diagnosis [10].

Recommendation 2:

Without a study directly comparing rituximab to methotrexate, the expert panel cannot hierarchize treatments for localized GPA forms. However, the experts emphasized that methotrexate has a place as an induction agent but that it should be restricted to patients with localized GPA [mainly ear, nose and throat (ENT) involvement] of low severity (Grade B).

Azathioprine is not recommended as remission induction therapy for GPA, MPA and EGPA without poor-prognosis factors (Grade B).

Mycophenolate mofetil is not indicated as an induction agent, but it remains a possible alternative if none of the other molecules can be used, in very particular situations, especially when the patient is anti-myeloperoxidase (MPO) ANCA-positive, after seeking the advice of a referral or competency center.

1.3.1.3. What are the criteria for choosing cyclophosphamide or rituximab to induce GPA or MPA remission? According to the prospective, randomized-controlled trial that showed rituximab was not inferior to cyclophosphamide to obtain remission at 6 months [1], the remission rate at 6 months for the subgroup of relapsed patients at inclusion was higher for rituximab recipients than the cyclophosphamide arm. At month 18 of follow-up, rituximab remained non-inferior to cyclophosphamide followed by azathioprine maintenance; it had been significantly superior to the tandem regimen at 12 months for patients being

treated for a relapse, but not at 18 months (by which time most patients' CD19+ B-lymphocyte populations had been reconstituted) [5]. Post-hoc analysis of that study's data showed that, for anti-PR3 ANCA-positive patients, rituximab obtained remissions more frequently than cyclophosphamide at 6 months, and at 6, 12 and 18 months for those initially in relapse [11].

Potential immunosuppressant-induced female and male hypofertility is also a criterion for treatment choice. However, freezing sperm is easier than ovarian cryopreservation. Notably, sterility of systemic lupus patients was shown to be a function of the total cyclophosphamide dose administered and the patient's age when it was given [12]. Thus, although ovarian failure is rare in patients under 30 years old given a cumulative dose of < 10 g of cyclophosphamide and becomes frequent above that dose or after the age of 30, rituximab should preferentially be prescribed to women of childbearing age and those over 30 years old. For patients with preexisting vasculitis, solid cancer or hemopathy, no study results are available to guide the therapeutic choice between cyclophosphamide and rituximab. Pertinently, concerning rituximab, no evidence supports a malignancy risk for patient with a history of cancer or hematological disease [13,14], probably justifying its preferential use in this situation.

Recommendation 3:

The expert group recommends the preferential use of rituximab in the following situations:

- patients who have relapsed and/or have already received at least 1 cycle of cyclophosphamide (6 to 9 infusions) (Grade B);
- failure or incomplete response to intravenous cyclophosphamide, prescribed according to the recommendations of the National Care Protocol (reference standards of good practice for rare diseases in France) and for patients who developed a cyclophosphamide adverse event or a complication related to prior cyclophosphamide exposure (Grade C);
- women of childbearing age (expert consensus);
- children and adolescents (expert consensus);
- patients with a history of malignancy or hemopathy (expert consensus).

The expert panel recommends preferential cyclophosphamide use in the following situations:

- detection of anti-glomerular basement membrane (GBM) antibodies (expert consensus);
- severe alveolar hemorrhage requiring mechanical ventilation (patients excluded from the RAVE trial) (expert consensus);
- rapidly progressive renal failure with serum creatinine > 350 $\mu\text{mol/L}$ (patients excluded from the RAVE trial) (expert consensus);
- failure or incomplete response to rituximab (expert consensus);
- predominantly granulomatous AAV forms (mainly tracheal and/or bronchial stenosis, involvements threatening functional or vital prognosis) (expert consensus).

1.3.1.4. To achieve remission, should the rituximab dose be a weekly infusion of 375 mg/m² administered for 3 consecutive weeks (4 infusions)? Should each infusion dose be adapted to renal function? The 375-mg/m² dose given as a weekly infusion for 3 consecutive weeks (4 infusions at 1-week intervals) was evaluated in the pivotal randomized RAVE trial [1], which has become the reference, and was chosen for marketing authorization. Several retrospective studies used an administration schedule of 1 g on days 1 and 14, with no particular adverse event or obvious inferiority. A small retrospective study [15] compared the efficacies of the reference dose and 1 g on days 1 and 15, and found no difference. However, patients included in that study were predominantly anti-PR3 ANCA-positive.

Finally, rituximab pharmacokinetic, safety and efficacy data seem to confirm that renal insufficiency has no impact on monoclonal antibody clearance in humans [16].

Recommendation 4:

The expert panel recommends the preferential infusion of 375 mg/m²/week for 3 consecutive weeks (4 infusions at 1-week intervals) (Grade A).

The equivalence of 1 g on days 1 and 14 compared to the reference regimen can be used but has not yet been demonstrated and the few reported results mainly concerned anti-PR3 ANCA-positive patients (Grade C).

The rituximab dose should not be adapted to renal function (expert consensus).

1.3.1.5. Should the rituximab dose be changed for a patient who relapses? Twenty-six patients included in the prospective RAVE trial, comparing rituximab to oral cyclophosphamide for remission induction, received rituximab to treat a relapse that occurred during the trial's follow-up [17]. Those relapses were treated with the same reference dose (375-mg/m²/week for 3 consecutive weeks, i.e., 4 infusions at 1-week intervals); 88% of the patients again obtained complete remissions, regardless of whether their initial remission-induction treatment had been rituximab or cyclophosphamide.

Recommendation 5:

The expert group recommends treating relapses with rituximab infusions: 375 mg/m²/week for 3 consecutive weeks (4 infusions at 1-week intervals) (Grade A).

1.3.1.6. Can biosimilars replace rituximab? The French National Agency for the Safety of Medicines and Health Products (ANSM) specifies that when the already marketed reference agent has been approved for several therapeutic indications, the safety and efficacy of a biosimilar product must be demonstrated for one of its initial indications, without the biosimilar having to undergo the complete development protocol of the original molecule. AAVs meet this definition.

Recommendation 6:

The expert panel considers that rituximab biosimilars can be prescribed according to the same dosing regimen as the original molecule (Mabthera[®]/Rituxan[®]) for AAVs (expert consensus).

1.3.1.7. Can rituximab be prescribed to treat predominantly "granulomatous" GPA forms (orbital mass, tracheal stenosis and/or pachymeningitis)? Some so-called "granulomatous" GPA forms that are symptomatic (orbital tumors, tracheobronchial stenosis,

and/or pachymeningitis) respond inconsistently, incompletely and/or later to rituximab than to cyclophosphamide [18–21]. It should also be noted that pulmonary nodular granulomatosis appears to respond more slowly to rituximab than to cyclophosphamide (approximately 4 months with rituximab vs ~2 to 4 weeks for cyclophosphamide according to expert consensus). The decision to treat the so-called "granulomatous" symptomatic GPA forms with rituximab should be made on a case-by-case basis, depending on the patient's characteristics and comorbidities.

Recommendation 7:

The expert panel recommends cyclophosphamide as first-line treatment of orbital mass, tracheal stenosis and/or pachymeningitis (Grade C).

Rituximab may be prescribed for relapse(s) or previously refractory disease of this type (Grade C).

The experts also point out that methotrexate is a therapeutic alternative to mild granulomatous forms (Grade C).

1.3.1.8. Can rituximab be used to treat severe renal involvement (serum creatinine > 350 µmol/L) and/or alveolar hemorrhages requiring mechanical ventilation? The RAVE trial comparing rituximab to cyclophosphamide [1] excluded patients with alveolar hemorrhage requiring mechanical ventilation or rapidly progressive renal insufficiency with serum creatinine > 350 µmol/L. Another prospective, randomized study, comparing the combination of glucocorticoids, cyclophosphamide and rituximab versus glucocorticoids and cyclophosphamide as induction therapy for severe renal vasculitis [22], did not show the superiority of one regimen over the other. Those findings suggest that in these severe settings, the combination of glucocorticoids, cyclophosphamide and rituximab could be used in certain settings.

Recommendation 8:

The expert panel recommends preferentially using cyclophosphamide rather than rituximab to treat severe renal insufficiency (serum creatinine > 350 µmol/L) and/or severe alveolar hemorrhage (requiring mechanical ventilation) (Grade A).

In certain severe contexts, the combination of glucocorticoids, cyclophosphamide and rituximab could be used, after seeking the advice of a referral or competency center (Grade B).

1.3.1.9. Do one or more indications support combining rituximab and a cytotoxic immunosuppressant? If so, which combination(s) can be recommended? The results of the only controlled study that included a small number of patients with severe renal impairment [22], who received a combination of glucocorticoids, cyclophosphamide (2 initial infusions) and rituximab versus glucocorticoids and cyclophosphamide (6 infusions) as remission-induction therapy, showed no superiority of one arm over the other. However, patients in both arms developed numerous infections.

The benefit/risk ratio of an immunosuppressant–rituximab combination, at lower doses than those usually prescribed, has not been evaluated, particularly with the other immunosuppressants that have been prescribed to treat vasculitides (azathioprine, methotrexate, mycophenolate mofetil). However, the combination of rituximab with one or more cytotoxic immunosuppressants is commonly prescribed, with greater efficacy, to treat lymphoid hemopathies and to avoid rejection of transplanted organs. Similarly, the therapeutic response was superior and longer when rituximab was combined with methotrexate to treat rheumatoid arthritis [23].

Recommendation 9:

The expert panel does not recommend the rituximab–immunosuppressant combination for patients with severe renal involvement as in [22], which compared glucocorticoids and rituximab + cyclophosphamide or cyclophosphamide for both arms (Grade B).

However, it does not exclude this option in selected situations:

- patients who do not respond (or respond incompletely) to either cytotoxic immunosuppressants or rituximab, used alone (expert consensus);
- when a benefit of the combination, compared with the use of a single agent is expected or cyclophosphamide-sparing is desirable, for patients in relapse with severe renal impairment defined as serum creatinine > 350 µmol/L, the threshold beyond the non-inferiority of rituximab to cyclophosphamide has not been demonstrated (Grade B). However, for such patients, the return to the classical use of a new cyclophosphamide cycle is also an option.

The experts highlight that particular vigilance concerning heightened susceptibility to infections is necessary when therapeutic combinations are administered and that the prophylaxis against infections should be prescribed systematically (expert consensus).

1.3.1.10. Does an immunomodulatory dose of intravenous immunoglobulins have a place in combination with rituximab? The combination of intravenous immunoglobulins (IVIg) at an immunomodulatory dose (1 to 2 g/kg/cycle) and rituximab can sometimes be considered for AAVs refractory to usually prescribed treatments. However, no study had evaluated the effectiveness and tolerance of this combination.

In addition, there is currently a severe shortage of IVIg in France and many other countries, leading to this treatment being reserved for patients with valid indications and priority needs. The ANSM has published recommendations for prescribing IVIg in situations of low supply, with prioritization of indications ([http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-derives-du-sang/Recommandations-d-utilisation-of-MDS-in-situation-of-power-of-supply/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-derives-du-sang/Recommandations-d-utilisation-of-MDS-in-situation-of-power-of-supply/(offset)/1)). In this context, patients with relapsed or resistant AAVs or intolerant of glucocorticoids and immunosuppressants are not considered priorities.

Recommendation 10:

The expert panel does not recommend the combination of an immunomodulatory IVIg dose and rituximab (expert consensus).

1.3.1.11. Does a replacement dose of intravenous or subcutaneous immunoglobulins have a place in treating AAVs? Rituximab decreases the level of serum gamma globulins, especially IgM. The immunoglobulin diminution could facilitate susceptibility to infections. Nevertheless, that lowered immunoglobulin level has not been shown to be an infection-risk factor for rituximab-treated AAV patients.

Recommendation 11:

The expert panel does not recommend routine prescription of replacement immunoglobulin therapy as prophylaxis against infections, even for hypogammaglobulinemic patients (expert consensus).

As indicated previously, in accordance with ANSM recommendations, IVIg replacement dose use is only recommended for patients with symptomatic secondary immunodeficiency that meets the following criteria:

- defective antibody production with weighted IgG assay < 4 g/L;
- associated with repeated infections requiring hospitalization;
- after validation in multidisciplinary consensus meeting.

When replacement dose immunoglobulins are indicated, they may be administered intravenously or subcutaneously (expert consensus).

1.3.1.12. What is the place of plasma exchanges in AAV induction therapy? Therapeutic plasma exchanges (TPEs), combined with glucocorticoids and immunosuppressants, have been prescribed for several decades to treat systemic necrotizing vasculitides. Improved survival of these patients was not demonstrated in any retrospective [24] or prospective [25,26] studies. Only the study comparing TPEs to methylprednisolone boluses in conjunction with glucocorticoids and oral cyclophosphamide for AAV patients with extracapillary glomerulonephritis and initial serum creatinine > 500 µmol/L [26] showed a significant short-term (< 12 months) TPE benefit on renal function.

Preliminary results from a not yet published international trial (PEXIVAS NCT00987389) conducted on 704 patients, assessing the interest of TPEs and a lower glucocorticoid dose as induction therapy for patients with severe GPA or MPA (estimated glomerular filtration rate < 50 mL/min and/or alveolar hemorrhage) [27], showed that TPEs did not provide a benefit compared to the control group based on a composite criterion combining mortality and the onset of end-stage renal failure, and on all the secondary criteria in all subpopulations evaluated (serum creatinine, ANCA type, immunosuppressive agent used, etc.). Even though different levels of renal impairment were represented in this trial, including patients with baseline serum creatinine > 500 µmol/L, no information was provided on the mode of renal involvement onset (acute versus progressive) and the type of histological involvement (crescents, granulomatous forms, fibrotic sequelae at admission, degree of tubular necrosis, ...). Those elements could modify the expected response to TPEs. However, a trend towards lower mortality was observed for the limited number of patients with “severe” alveolar hemorrhage (about 8% to 9%).

According to the expert panel, the situations in which TPEs should be considered a therapeutic option are:

- severe alveolar hemorrhage (massive hemoptysis, acute respiratory distress);
- persistent worsening of renal insufficiency despite conventional glucocorticoids with cyclophosphamide or rituximab;
- rapidly progressive glomerulonephritis and/or alveolar hemorrhage without a definite diagnosis, at least until anti-GBM antibody test results become available and/or a definitive diagnosis (with subsequent TPE discontinuation, once AAV is diagnosed).

Recommendation 12:

The expert panel considers that TPEs should not be done systematically for AAV patients (Grade A), but that their indication must be discussed on a case-by-case basis with the advice of a referral or competency center, particularly in the case of:

- severe alveolar hemorrhage (expert consensus);
- persistent worsening of renal failure, despite conventional treatment with glucocorticoids combined with cyclophosphamide or rituximab (expert consensus);
- rapidly progressive glomerulonephritis and/or alveolar hemorrhage without definite diagnosis, until exclusion of a vasculitis diagnosis with anti-GBM antibodies (with a possible stop after AAV diagnosis) (expert consensus).

The expert panel recommends that rituximab and/or cyclophosphamide infusions be administered after TPE to reduce the risk of its clearing the therapeutic agents (expert consensus).

1.3.1.13. For a flare not controlled by rituximab, which therapeutic strategy can be recommended? What is the place of oral cyclophosphamide? In a comparison study that enrolled a small number of patients whose AAVs failed to respond to rituximab or cyclophosphamide remission-induction therapy, switching to the other induction agent achieved remission in the majority of patients [28].

For a flare not controlled by rituximab, the expert panel recommends using intravenous cyclophosphamide (expert consensus). However, it is important to note that, based on clinical experience, rituximab's time to action appears to be longer than that of cyclophosphamide and takes several weeks (at least 6 weeks and even 4 months for pulmonary nodules to disappear) before its inefficacy can be concluded; therefore, the therapeutic regimen should not be modified too early.

In addition, the experts recommend that oral cyclophosphamide be prescribed only as third-line therapy, i.e., after total or partial failure of intravenous rituximab and cyclophosphamide.

Recommendation 13:

For non-rituximab-controlled flares, the expert panel recommends prescribing intravenous cyclophosphamide (Grade B) according to the standard regimen (cyclophosphamide 600 mg/m² on days 1, 14 and 28, then 700 mg/m² every 3 weeks for a total of 6 infusions or 9 infusions when remission is only partial after 6 pulses), and to consider oral cyclophosphamide only for AAV not controlled by rituximab and cyclophosphamide infusions, after seeking the advice of a reference or competence center (expert consensus).

1.3.1.14. What treatment should be recommended for a patient who relapses after receiving rituximab induction therapy? The experts distinguished between relapses occurring within 4 to 6 months after a previous rituximab infusion, while B-lymphocyte depletion persisted, which might raise the question of the rituximab ineffectiveness, and later relapses possibly related to B cell reconstitution. In this context, CD19+ B-lymphocyte counts in the peripheral blood might be useful to identify these 2 situations.

For a relapse occurring after the first series of infusions, the results of a post-hoc analysis of data from the RAVE trial comparing

cyclophosphamide to rituximab for remission induction [17] suggest that a new rituximab infusion is as effective as the first, achieving complete remission in 88% of the patients.

Recommendation 14:

For early relapse (< 4 to 6 months after achieving remission) in a patient who received prior rituximab induction therapy, the expert panel recommends discussing the most appropriate strategy for each case with a referral or competency center (expert consensus).

If the relapse occurs > 6 months after the last rituximab infusion, especially when B cell repopulation has occurred, a new induction sequence with rituximab can be prescribed (Grade B).

1.3.1.15. Does rituximab help lower the glucocorticoid dose “usually” prescribed? Immunosuppressants aim to lower the dose of glucocorticoid combined with them. No study has evaluated glucocorticoid-sparing with rituximab.

Recommendation 15:

The expert panel recommends that the glucocorticoid-tapering schedule be the same, regardless of whether or not the patient is treated with rituximab (expert consensus) or with a conventional immunosuppressant (Grade A).

1.3.1.16. Does anti-tumor necrosis factor-alpha (TNF α) have a place as induction therapy for GPA or MPA? Data on anti-TNF α efficacy and safety as AAV remission-induction therapy is limited. One trial evaluated infliximab compared to rituximab, combined with maximum glucocorticoid and immunosuppressant doses, for refractory GPA [29]. According to that study's results, rituximab obtained a better remission rate than infliximab, but infliximab nevertheless achieved partial or complete efficacy of short duration for less than half the patients.

No information is available for other TNF α inhibitors. A prospective study compared etanercept, a TNF α -receptor blocker, to immunosuppressive agents (mainly methotrexate) as maintenance therapy (not GPA remission-induction), and showed its lack of efficacy [30]. Therefore, its use for induction cannot be recommended.

Recommendation 16:

The expert panel does not recommend anti-TNF α monoclonal antibodies as induction therapy for GPA or MPA (Grade B). However, infliximab may be attempted, exceptionally, for some forms of GPA. The therapeutic decision must be made on a case-by-case basis, after a multidisciplinary discussion and seeking the advice of a referral or competency center (expert consensus).

On the other hand, the experts recommend not using etanercept (fusion protein) to treat AAVs (Grade A).

1.3.1.17. Does abatacept have a place as induction therapy for GPA or MPA? Data on intravenous abatacept efficacy and safety are limited to a small, open-label, pilot study on 20 GPA patients [31]. Its results suggested efficacy against relapsing, non-severe GPA. Treatment was stopped for 30% of the patients, with no details given for why it was withdrawn. However, 35% of the patients developed serious adverse events, giving abatacept a negative benefit/risk ratio. A randomized-controlled, prospective study comparing abatacept to placebo in combination with standard treatment is currently underway, and will help define abatacept's

place in treating GPA [ABROGATE Trial (NCT02108860)]. No information is available on MPA.

Recommendation 17:

The expert panel does not recommend abatacept as remission-induction therapy for GPA (Grade C) or MPA (expert consensus). Nevertheless, it could be used on a case-by-case basis, after multidisciplinary discussions and obtaining advice from a referral or competency center (expert consensus).

1.3.1.18. *Does tocilizumab have a place as induction therapy for GPA or MPA?* Information on tocilizumab efficacy and safety are limited to rare reports [32,33], with an unfavorable benefit/risk ratio.

Recommendation 18:

The expert group does not recommend tocilizumab for induction therapy of GPA or MPA (Grade C).

1.3.1.19. *Does belimumab have a place as induction therapy for GPA or MPA?* No information is available on belimumab as induction therapy for AAVs.

Recommendation 19:

The expert group does not recommend belimumab for induction therapy of GPA or MPA (expert consensus).

1.3.1.20. *Do anti-complement monoclonal antibodies have a place in the remission-induction regimen for GPA or MPA?* A pilot study to evaluate eculizumab, an anti-C5 monoclonal antibody, was initiated in 2011 in the United States (NCT01275287). It was discontinued because of the absence of inclusions.

Other anti-complement agents are being developed as remission-induction therapy for GPA or MPA. CCX168 (Avacopan[®]), a small molecule that specifically blocks the C5a receptor, was tested in a phase II study (CLEAR trial). CCX168 was found to be non-inferior to glucocorticoids combined cyclophosphamide or rituximab [34], and it had a good safety profile. However, only 67 patients were enrolled. An ongoing phase III international study [ADVOCATE trial (NCT02994927)] is now comparing 12 months of CCX168 for 4.5 months to glucocorticoids, in combination with rituximab or cyclophosphamide relayed by azathioprine.

Recommendation 20:

The expert group does not recommend eculizumab as remission-induction therapy for GPA or MPA (expert consensus).

Regarding CCX168, it is premature to speak to its use as induction therapy for AAVs in the absence of results of the ongoing therapeutic trial.

1.3.1.21. *Should induction-remission treatments for childhood and adult AAVs be the same?* No evidence in the literature supports treating childhood and adult AAVs differently. However, the results of some studies have highlighted cyclophosphamide toxicity [35,36], especially infections in the short-term, and hematological and urological toxicities in the long-term, justifying preferential rituximab use for children and adolescents.

Recommendation 21:

Given the respective adverse events associated with rituximab or cyclophosphamide, the expert panel recommends the preferential use of rituximab for children and adolescents (expert consensus).

1.3.2. *Remission maintenance therapy for GPA or MPA*

1.3.2.1. *Should rituximab replace cytotoxic immunosuppressants (azathioprine, methotrexate, mycophenolate mofetil) as maintenance therapy for AAVs?* A prospective trial comparing rituximab to azathioprine as remission maintenance therapy (MAINRITSAN) [2] for GPA or severe MPA demonstrated the superiority of rituximab in preventing relapses. All patients achieved remission with cyclophosphamide. A therapeutic trial evaluating the relevance of ANCA titer and the presence or absence of CD19+ B cells to modulate the rituximab infusion schedule in GPA or MPA maintenance therapy (MAINRITSAN2) [37] confirmed rituximab efficacy at maintaining remission after induction therapy including cyclophosphamide, methotrexate or rituximab and glucocorticoids. In 2018, the United States Food and Drug Administration (FDA) and European Medications Agency (EMA) approved the rituximab-administration schedule validated by the MAINRITSAN trial for AAV maintenance therapy.

That rituximab-maintenance regimen is a fixed 500-mg dose of rituximab on days 0 and 14, and at months 6, 12 and 18. The first rituximab maintenance infusion should be given during the month following the last cyclophosphamide induction infusion or within 4 to 6 months after the last rituximab induction infusion.

The trial comparing the fixed-schedule rituximab described above to individually tailored rituximab readministration based on the ANCA titer and/or the CD19+ B cell reconstitution (MAINRITSAN2) showed that the relapse rate did not differ between the two strategies [37]. In that study, the individually tailored arm did not receive the second rituximab infusion on day 14 that omission did not lead to an increased number of early relapses.

Azathioprine and methotrexate have no place in maintenance treatment, except for patients intolerant of rituximab or with a contraindication to its use, or when rituximab-maintenance therapy failed [38].

Having been shown to be inferior to azathioprine, mycophenolate mofetil is not recommended for maintaining remission [39].

Recommendation 22:

The expert panel recommends preferentially using the MAINRITSAN trial rituximab-administration schedule to maintain remissions of GPA or severe MPA (Grade A). Azathioprine and methotrexate retain a place for patients with intolerance and/or a contraindication to rituximab, or in the event of rituximab inefficacy as remission maintenance therapy (Grade A).

The panel does not recommend mycophenolate mofetil unless rituximab, azathioprine and methotrexate are ineffective or the patient has a contraindication to their use (Grade A).

1.3.2.2. *Should rituximab replace the cytotoxic immunosuppressants prescribed as maintenance therapy for patients currently in remission?* No information is available to answer this question. That said, no reason supports modifying maintenance treatment for patients already in remission, except in the case of adverse events or intolerance to the prescribed agent.

Recommendation 23:

The expert panel does not recommend replacing well-tolerated cytotoxic immunosuppressants with rituximab for patients in remission (expert consensus).

1.3.2.3. Do all patients in remission require maintenance therapy with an immunosuppressant and/or rituximab? What criteria would justify not prescribing immunosuppressive therapy and/or maintenance biotherapy? Prescribing maintenance therapy for AAVs in remission is based on the type of AAV, the ANCA specificity, flare severity during remission and certain predictors of relapse. The 1996 Five-Factor Score for MPA and EGPA [40] identified the following poor-prognosis manifestations as being severe: serum creatinine > 140 µmol/L, proteinuria > 1 g/24 hours, gastrointestinal involvement, cardiac involvement and central nervous system involvement. The 2011 revised Five-Factor Score took all AAVs into consideration [41] and poor-prognosis factors were: age > 65 years, serum creatinine > 150 µmol/L, gastrointestinal involvement, cardiac involvement and the absence of ENT manifestations.

The risk of relapse has been evaluated in many international cohorts and anti-PR3 ANCA-positivity was always found to be a predictor of relapse [42,43].

For patients with AAV-related end-stage renal disease, dialyzed or not, defined as estimated glomerular filtration rate ≤ 15 mL/min/1.73 m², the benefit of maintenance therapy is currently being evaluated (MASTER-ANCA trial NCT03323476).

Pending those results, data are currently insufficient to not treat these patients.

Finally, it should be noted that a meta-analysis found prolonged glucocorticoids to be associated in with a lower risk of relapse [44]. Prospective studies are currently underway to determine the optimal duration of glucocorticoids for remission maintenance (TAPIR [NCT01940094] and MAINEPSAN [NCT03290456]).

Recommendation 24:

The expert panel recommends immunosuppressive maintenance therapy in the following situations:

- all forms of GPA (Grade B);
- systemic MPA forms with “severe” manifestations (Grade B);
- patients who relapsed previously (expert consensus).

1.3.2.4. Should rituximab doses be increased or the interval between rituximab infusions shortened and under what circumstances? No currently available data enable us to answer this question. A trial is underway to compare rituximab (1 g every 4 months between months 0 and 20) to azathioprine as maintenance therapies for patients who relapsed previously and whose current remission was induced by rituximab (RITAZAREM trial [NCT01697267]). However, it should be kept in mind that health authorities (FDA and EMA) adopted the rituximab-administration schedule validated by the MAINRITSAN protocol (fixed 500-mg dose of rituximab on days 1 and 14, and months 6, 12 and 18).

Recommendation 25:

In the expert panel’s opinion, increasing the rituximab dose at each infusion or shortening the interval between infusions prescribed for maintenance are indicated only when the AAV is insufficiently controlled; it should be discussed on a case-by-case basis, particularly with the input of a referral or competency center, because of the adverse events potentially induced by rituximab intensification (expert consensus).

1.3.2.5. How long should optimal rituximab-maintenance therapy last? The proposed duration of maintenance therapy in the trial comparing azathioprine versus rituximab [2] was 18 months. It was arbitrarily chosen, based on the usual duration of immunosuppressant remission maintenance therapy. The REMAIN study, conducted with azathioprine—not rituximab—showed the superiority of 4-year over 2-year maintenance administration [45].

Long-term trial data comparing rituximab to azathioprine as maintenance therapy (MAINRITSAN) revealed that primarily anti-PR3 ANCA-positive patients and those with persistent ANCA under maintenance therapy experienced late relapses after 18 months on maintenance [46]. The therapeutic MAINRITSAN3 trial (NCT02433522), after rituximab-remission maintenance for 18 months, compared 4 additional infusions at 6-month intervals to placebo infusions. That trial’s results demonstrated lower AAV relapse rates when rituximab was continued, without increasing the frequency of serious adverse events versus placebo.

Recommendation 26:

Pending the publication of the MAINRITSAN3 trial results, the experts currently recommend an optimal maintenance treatment duration of 18 months, for a patient in first remission, insisting that it begins at the first maintenance infusion (induction therapy not included) (Grade A). Moreover, without those results, the expert panel cannot rule out at this time that the recommended duration of maintenance treatment could be prolonged to 36 months.

For patients with previous relapse(s), the expert panel recommends discussing the interest of prolonging rituximab maintenance treatment beyond 18 months with a referral or competency center, without being able to advance a precise treatment duration (expert consensus). Progressively longer intervals between rituximab infusions is an option that might lower the risk of infection due to repeated and prolonged rituximab use, while maintaining the agent’s efficacy (expert consensus). Maintenance therapy duration should be defined on a case-by-case basis, taking into account the patient’s comorbidities, disease severity and relapses, ANCA titer and/or CD19+ B cell count, or the infectious risk as assessed by the gamma globulin level (expert consensus). Updates will be published on the FVSG website (<https://www.vascularites.org>).

1.3.2.6. Should co-trimoxazole be prescribed as prophylaxis against Pneumocystis jirovecii pneumonia during the maintenance period? Several pneumocystoses have been reported during rituximab treatment of AAVs (one or more cases were reported in almost all retrospective series of > 50 patients) [1,2,46]. According to the MAIRITSAN trial comparing rituximab to azathioprine maintenance therapy, 3 (2.6%) pneumocystoses were observed after 60 months of follow-up. In a recent retrospective study, rituximab-treated patients developed significantly fewer severe infections, of all types, when they had taken prophylactic co-trimoxazole [47]. Pertinently, CD4+ T-cell counts do not identify patients at risk for opportunistic infections [48].

Combining methotrexate and sulfamethoxazole-trimethoprim enhanced the risk of hematological toxicity. That combination is not recommended. If it is prescribed, it must be done with extreme caution and requires close monitoring. In this context, to prevent pneumocystosis, pentamidine aerosol (300 mg every 21 to 28 days) or even atovaquone (750 mg × 2/day) is preferable to sulfamethoxazole-trimethoprim.

Recommendation 27:

The expert panel recommends co-trimoxazole at a daily prophylactic dose (400/80 mg) for all rituximab-treated patients (expert consensus). The dose should be adapted to kidney function. In the case of allergy to co-trimoxazole, pentamidine aerosol or atovaquone may be prescribed.

Empirically, the expert panel recommends continuing prophylaxis against pneumocystosis until immune reconstitution (expert consensus).

CD4+ T-cell counts do not guide the prescription of prophylaxis against pneumocystosis (expert consensus).

1.3.2.7. Does co-trimoxazole 1600/320 mg/day have a place for AAV maintenance therapy? Co-trimoxazole at high doses has been proposed as remission-induction treatment for GPA [49] and its efficacy was demonstrated as maintenance therapy for AAVs after achieving remission in a prospective, randomized, placebo-controlled trial, published in 1996 [50]. Its place with respect to rituximab for remission maintenance has not been studied. No data are available to say that this therapeutic alternative still has a role to play when rituximab is used. For the patients who had been taking co-trimoxazole 1600/320 mg daily for several years as AAV maintenance therapy, no data suggest that its use should be modified.

Recommendation 28:

The expert panel does not recommend co-trimoxazole 1600/320 mg as maintenance therapy for newly diagnosed, systemic AAVs (expert consensus).

For patients already on co-trimoxazole 1600/320 mg daily alone as maintenance therapy for AAV, no data suggest that it should be modified (expert consensus).

1.3.2.8. Should maintenance therapy for children with AAVs be identical to that of adults? No published data suggest that maintenance treatment for children should differ from that of adults. Available retrospective data show that the same regimens were prescribed for children and adults [51].

Recommendation 29:

The expert panel recommends the same maintenance therapy for children and adults (Grade C).

1.3.3. EGPA remission-induction treatment

1.3.3.1. Do conventional immunosuppressants have a place in the induction regimen for EGPA? For patients without poor-prognosis factors as defined by the Five-Factor Score [40,41], the trial comparing prednisone alone versus azathioprine and prednisone for systemic necrotizing vasculitides without severity criteria (CHUSPAN2) [8] showed no benefit of azathioprine adjunction to glucocorticoids to induce remissions. For refractory or relapsed systemic necrotizing vasculitides, the value of adding azathioprine or cyclophosphamide to achieve remission has been suggested [52].

For patients with at least one poor-prognosis factor, the benefit of adding intravenous cyclophosphamide to glucocorticoids to achieve remission has been demonstrated [53]. In that study, relapse-free survival was significantly better after 12 cyclophosphamide boluses than 6, suggesting that prolonged treatment helped maintain remission; pertinently, that study did not include maintenance therapy.

The Anglo-American recommendation is to systematically prescribe glucocorticoids and an immunosuppressant, regardless of the degree of severity, but no study results have demonstrated the validity of this strategy.

Recommendation 30:

The expert panel does not recommend prescribing a conventional first-line immunosuppressant for EGPA patients without a poor-prognosis factor (Grade A).

For refractory or relapsed disease, azathioprine, methotrexate or cyclophosphamide may be combined with glucocorticoids to achieve remission (Grade C).

For patients with at least one poor-prognosis factor defined in the 1996 Five-Factor Score, the panel recommends using intravenous cyclophosphamide in combination with glucocorticoids to achieve remission (Grade B).

1.3.3.2. Can rituximab be prescribed as induction therapy for EGPA? No prospective, controlled study results have demonstrated that rituximab is effective remission-induction therapy for EGPA. The only data available are from case series or comparative analyzes with significant methodological biases [54–56]. The results of those studies suggest rituximab efficacy as induction therapy for refractory or relapsed EGPA after the failure of conventional immunosuppressants, particularly for ANCA-positive patients. A prospective randomized-controlled trial is currently underway to try to determine the place of rituximab as remission-induction therapy (REOVAS trial [NCT02807103]). Notably, the rare occurrence of bronchospasms when rituximab was prescribed should not be overlooked [57].

Recommendation 31:

The expert panel does not recommend using rituximab as first-line induction therapy for EGPA (expert consensus).

On the other hand, it can be considered for second-line-or-later treatment of refractory or relapsed EGPA, especially after cyclophosphamide failure (Grade C).

The expert panel emphasizes the importance of premedication with paracetamol, methylprednisolone and dexchlorpheniramine if rituximab is prescribed, because of the rare occurrence of bronchospasms when it was administered.

1.3.3.3. Can mepolizumab or other anti-IL-5 antibodies be prescribed as remission-induction therapy for patients with EGPA? No available data to evaluate the value of mepolizumab as a remission-induction agent for EGPA patients. Neither the 2 available open-label studies using a low-dose nor one prospective, randomized-controlled trial addressed remission induction; they examined antibody adjunction for patients on long-term prednisone/prednisolone > 7.5 mg/day [58–60].

Recommendation 32:

The expert panel does not recommend mepolizumab or other anti-IL-5 antibodies as remission-induction therapy for patients with EGPA (expert consensus).

1.3.3.4. Can omalizumab be prescribed for remission induction in patients with EGPA? Data on omalizumab for EGPA patients do not support its use. An EGPA-“inducer” role for omalizumab has been suggested, but without sufficiently strong data to support this hypothesis. The hypothesis of undiagnosed-EGPA unmasked by omalizumab was favored [61,62].

More recently, among a series of 17 EGPA patients treated with omalizumab for asthma and/or glucocorticoid-dependent ENT manifestations, only one-third achieved glucocorticoid-sparing [63]. However, it was not possible to establish a relationship between the response rate and IgE level. On the other hand, 2 patients developed severe vasculitis flares under omalizumab.

Recommendation 33:

The expert panel does not recommend omalizumab as remission-induction therapy for EGPA patients (Grade C).

1.3.4. EGPA remission–maintenance therapy

1.3.4.1. Does rituximab have a place in maintenance therapy for EGPA? No prospective, controlled study results have demonstrated the value of rituximab to maintain EGPA remission. The only available data come from case series or comparative analyzes with important methodological biases. They suggest rituximab efficacy as maintenance treatment, regardless of ANCA status [55,64]. A prospective, randomized–controlled trial is currently underway to try to define the place of rituximab versus azathioprine for remission maintenance (MAINRITSEG trial [NCT03164473]).

Recommendation 34:

The expert panel does not recommend using rituximab as first-line therapy for remission maintenance (expert consensus). However, its use could be considered as the second-or-later–line therapy for patients relapsing after azathioprine or methotrexate failure (Grade C).

1.3.4.2. Do mepolizumab or other anti-IL-5 antibodies have a place in the remission maintenance regimen of patients with EGPA? Two small open-label studies and 1 prospective, randomized–controlled trial included long-term glucocorticoid-dependent patients receiving > 7.5 mg/day of prednisone equivalent [58–60]. Maintenance therapy for EGPA was designed to prevent vasculitis relapses, often difficult to distinguish from asthma control and ENT manifestations.

A prospective, controlled trial comparing mepolizumab versus placebo in combination with glucocorticoids and immunosuppressant (MIRRA) [41] showed that the mepolizumab arm had a lower relapse rate, and allowed glucocorticoid-sparing, when injected subcutaneously at a dose of 300 mg every 4 weeks, i.e., 3 times the 100-mg dose every 4 weeks indicated for refractory asthma. Although 43% of mepolizumab-recipients suffered a vasculitis relapse versus 65% of placebo-treated patients, the study results did not enable the authors to conclude that mepolizumab had any preventive effect on extrapulmonary vasculitis.

At present, the only mepolizumab indication with a marketing authorization is refractory severe eosinophilic asthma, defined as blood eosinophil count $\geq 300/\mu\text{L}$ in the last 12 months, and at least 1 of the following 2 criteria:

- 2 asthma exacerbations requiring oral glucocorticoids (> 3 days each) in the last 12 months, despite a regimen combining high-dose inhaled glucocorticoids and a long-acting bronchodilator;
- treatment with oral glucocorticoids for at least 6 months in the last 12 months. The poorly controlled asthma of EGPA patients most often responds to this dose.

Recommendation 35:

The expert panel recommends mepolizumab (and perhaps the other anti-IL-5 antibodies) to treat EGPA patients whose asthma is glucocorticoid-dependent at > 7.5 mg/day and/or ENT manifestations (Grade A), despite no marketing authorization. The initial mepolizumab dose recommended to treat refractory asthma is 100 mg every 4 weeks. However, the experts cannot confirm that mepolizumab has a beneficial preventive effect against the occurrence of extrapulmonary EGPA manifestations.

1.3.4.3. Does omalizumab have a place in the maintenance treatment of EGPA? Based on the series of 17 EGPA patients treated with omalizumab for asthma and/or glucocorticoid-dependent ENT, only one-third of the patients achieved glucocorticoid-sparing [63]. It was not possible to establish a relationship between the response rate and the IgE level.

Recommendation 36:

The expert panel recommends that omalizumab be prescribed only to patients who fail on and/or are intolerant of conventional treatment and mepolizumab, after multidisciplinary discussion and seeking the advice of a referral or competency center (expert consensus).

1.3.4.4. Do combinations of monoclonal antibodies have a place in the treatment of EGPA? Mepolizumab is the only monoclonal antibody to date that has demonstrated efficacy against EGPA. It is indicated for patients with refractory severe eosinophilic asthma defined as blood eosinophil count $\geq 300/\mu\text{L}$, especially glucocorticoid-dependent patients taking > 7.5 mg/day for both asthma and/or ENT manifestations (Grade A). No other biotherapy has been validated at this time; hence, no data support the indication of monoclonal antibody combinations to treat EGPA. However, the potential interest of combinations of biotherapies cannot be excluded, especially rituximab and mepolizumab, which deserve to be evaluated in future therapeutic trials.

Recommendation 37:

The expert panel does not recommend combining several monoclonal to treat EGPA (expert consensus).

1.3.4.5. Should vaccinations be recommended for EGPA patients taking immunosuppressants or biotherapies? Whether or not to vaccinate EGPA patients is a recurrent question. Initially, the precautionary principle recommended not to vaccinate patients experiencing a flare or who just entered remission (< 6 months' duration), based on observations of relapses occurring after vaccination [63], which should plead for some caution as to the optimal time to vaccinate. Conversely, vaccinations, notably against influenza and pneumococcal disease, are now strongly recommended for patients with chronic bronchopulmonary disease or asthma. In addition, patients receiving immunosuppressant and prolonged glucocorticoids for EGPA, therapy are at risk of infection.

According to a prospective, observational study on 145 patients with systemic necrotizing vasculitides, including 22% EGPA, vaccination had no significant impact on vasculitis activity [65]. Another prospective study that evaluated the efficacy and safety of seasonal influenza and H1N1 vaccinations in 199 patients with autoimmune diseases, including systemic necrotizing vasculitis, demonstrated the effectiveness of influenza vaccination in those patients, but reported 6 autoimmune disease flares within 30 days of vaccination, including 1 of EGPA [66]

Recommendation 38:

The expert panel recommends that EGPA patients be vaccinated against influenza and pneumococcal disease (Grade C). However, the experts, highlighted that EGPA flares have been reported anecdotally after vaccination, which should encourage prudence as to the optimal time when to vaccinate.

1.4. Comments

The recommendations made herein include an update of earlier guidelines for rituximab use and new recommendations for other biotherapies for AAVs. They were devised as the fruit of reflections and discussions among a panel of experts, comprised of FVSG members, physicians experienced in the management of vasculitides, seeking to improve therapeutic strategies. This work was organized in several parts: review of the literature and answers to the questions raised above, synthesis meeting, drafting of a first version of the recommendations, which was sent to all panel members, and, finally, modification of the recommendations after internet exchanges to reach consensus among the experts. The recommendations are also based on the literature review, therapeutic trial results, and the opinions of experts and the voice of their experience when no relevant data were available. As our knowledge of vasculitis management advances and our experiences accumulate, the recommendations will be updated regularly. The numerous uncertainties mentioned in the text should encourage clinicians to include their patients in studies dedicated to elucidating the currently unresolved issues.

1.5. Definitions of the trial-protocol acronyms cited herein (in alphabetical order)

ABROGATE: treatment of relapses and non-severe GPA forms comparing abatacept to placebo in combination with standard treatment (NCT02108860).

ADVOCATE: induction therapy for GPA or MPA comparing CCX168 for 12 months to glucocorticoids for 4.5 months, in combination with rituximab or cyclophosphamide relayed by azathioprine (NCT02408860).

CHUSPAN2: induction treatment for MPA, EGPA or polyarteritis nodosa without a poor-prognosis factor, comparing azathioprine to placebo [8].

IMPROVE: maintenance treatment of GPA or MPA comparing azathioprine to mycophenolate mofetil [39].

MAINEPSAN: maintenance treatment for ANCA-associated vasculitides comparing 2 durations of glucocorticoid administration (ongoing FVSG study) (NCT03290456).

MAINRITSAN: maintenance treatment of GPA or MPA comparing azathioprine to bi-annual 500-mg rituximab infusions [2].

MAINRITSAN2: maintenance treatment for GPA or MPA comparing a fixed rituximab infusion strategy to individually tailored infusions [37].

MAINRITSAN3: maintenance treatment for GPA or MPA, after 18 months of rituximab, comparing rituximab prolongation for another 18 months to placebo infusions (ongoing FVSG study) (NCT02433522).

MAINRITSEG: maintenance therapy for EGPA comparing azathioprine to rituximab at fixed-dose, with infusions every 6 months (FVSG ongoing study) (NCT03164473).

MASTER-ANCA: maintenance treatment for ANCA-associated vasculitides associated with end-stage renal insufficiency comparing immunosuppressant discontinuation versus its continuation (FVSG ongoing study) (NCT03323476).

MEPEX: a study comparing therapeutic plasma exchanges to methylprednisolone boluses combined with glucocorticoids and low cyclophosphamide for all patients with ANCA-associated renal vasculitis and serum creatinine > 500 $\mu\text{mol/L}$ [26].

MIRRA: treatment of refractory or relapsed EGPA comparing mepolizumab to placebo in combination with standard therapy [60].

MYCYC: induction therapy for GPA or MPA comparing intravenous cyclophosphamide to oral mycophenolate mofetil [9].

NORAM: induction therapy for non-severe ANCA vasculitides comparing oral cyclophosphamide with oral methotrexate [6].

PEXIVAS: evaluation of glucocorticoids and cyclophosphamide or rituximab with 2 randomizations: first for plasma exchanges and then for rapid or standard tapering of glucocorticoid schedules as induction treatment for ANCA-associated vasculitides (NCT00987389).

RAVE: induction therapy for GPA or MPA comparing oral cyclophosphamide relayed by azathioprine to rituximab with 4 initial infusions [1].

RELANCA: treatment of refractory GPA comparing infliximab to rituximab in combination with standard therapy [29].

REMAIN: maintenance treatment for GPA or MPA comparing 2 years to 4 years of azathioprine [45].

REOVAS: induction therapy for EGPA comparing rituximab to a conventional therapeutic strategy based on the Five-Factor Score (ongoing FVSG study) (NCT02807103).

RITAZAREM: maintenance treatment for GPA or MPA comparing azathioprine to 1-gram rituximab infusions every 4 months (NCT01697267).

RITUXVAS: induction therapy for renal vasculitis comparing intravenous cyclophosphamide to a combination of intravenous cyclophosphamide and rituximab [22].

TAPIR: maintenance treatment for ANCA-associated vasculitides comparing 2 durations of corticotherapy (North American study) (NCT01933724).

WEGENT: maintenance treatment for GPA or MPA comparing azathioprine to methotrexate [38].

WGET: maintenance therapy for GPA comparing etanercept to immunosuppressants (mainly methotrexate) [30].

2. Version française

2.1. Introduction

Le traitement des vascularites associées aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) (VAA) a évolué de manière importante au cours des dernières années, notamment depuis la démonstration de l'efficacité du rituximab dans le traitement d'induction (RAVE) et d'entretien de la rémission (MAINRITSAN) de la granulomatose avec polyangéite (GPA) et de la polyangéite microscopique (PAM) [1,2]. En 2013, le Groupe français d'étude des vascularites (GFEV) avait élaboré des recommandations d'usage du rituximab au cours des VAA [3]. Depuis, de nouvelles données ont permis de mieux préciser et codifier l'utilisation du rituximab au cours des VAA. Par ailleurs, d'autres biothérapies ont émergé, avec des données d'efficacité ou de tolérance plus ou moins robustes selon les molécules et le type de VAA, justifiant que le GFEV se réunisse à nouveau pour actualiser les recommandations d'usage du rituximab et élaborer des recommandations pour l'utilisation des autres biothérapies potentiellement disponibles.

2.2. Patients et méthodes

2.2.1. Patients

Les patients atteints de VAA concernés par ces recommandations sont ceux atteints de GPA (anciennement appelée granulomatose de Wegener), de PAM, de granulomatose éosinophilique avec polyangéite (anciennement appelée syndrome de Churg-Strauss) (GPEA) et de VAA limitées au rein. Les maladies prises en considération répondent aux définitions de la nomenclature de Chapel Hill dans sa forme révisée de 2012 [4].

2.2.2. Méthodes

Le panel d'experts qui a établi les recommandations du GFEV est composé de médecins ayant une large expérience de la prise en

charge et du traitement des patients présentant une vascularite. Ils participent régulièrement aux réunions du GFEV et aux protocoles thérapeutiques du groupe, qu'ils ont souvent contribué à élaborer. Afin de répondre aux questions jugées essentielles, une liste a été élaborée par deux membres du groupe (BT et LG), puis adressée à l'ensemble des participants. Une revue de la littérature a été faite par un membre du groupe (BT). Une réunion des membres du groupe a ensuite été organisée en marge du congrès de la Société nationale française de médecine interne à Lyon en juin 2018, permettant de rédiger une première version des recommandations. Celle-ci a été ensuite adressée à chacun des membres du groupe pour discussions et modifications. Une fois le consensus obtenu sur chacun des points concernés, le document a été considéré comme définitif et soumis pour publication.

Le niveau de preuve scientifique fourni par la littérature est classé de 1 à 4 (niveau 1 : essais comparatifs randomisés de forte puissance ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ou analyse de décision basée sur des études bien conduites ; niveau 2 : essais comparatifs randomisés de faible puissance ou études comparatives non randomisées bien menées ou études de cohortes ; niveau 3 : études cas témoins ; niveau 4 : études comparatives comportant des biais importants ou études rétrospectives ou séries de cas). Les recommandations proposées sont ainsi classées en grade A, B ou C selon les modalités suivantes (https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf) : une recommandation de grade A est fondée sur une preuve scientifique établie par des études de fort niveau de preuve (niveau 1) ; une recommandation de grade B est fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau de preuve intermédiaire (niveau 2) ; une recommandation de grade C est fondée sur des études de moindre niveau de preuve (niveaux 3 et 4). En l'absence de précision, les recommandations proposées ne correspondent qu'à un consensus d'experts. Les recommandations présentées sont appelées à évoluer en fonction de l'acquisition de connaissances nouvelles et des résultats d'essais thérapeutiques en cours. Elles ont pour but d'aider le clinicien à prescrire au mieux ces médicaments et n'ont pas vocation à se substituer aux autorisations de mise sur le marché (AMM) qui pourraient être obtenues. Les membres du groupe d'experts sont des membres du GFEV qui ont montré un intérêt et un investissement important dans le domaine des vascularites, qui ont participé aux réunions d'organisation du GFEV et qui ont participé, à tous les niveaux, aux protocoles thérapeutiques réalisés par le GFEV.

2.3. Questions posées et réponses aux questions

2.3.1. Traitement d'induction de la GPA et la PAM

2.3.1.1. Le rituximab peut-il se substituer au cyclophosphamide dans le traitement d'induction de la GPA et la PAM ? Dans l'étude prospective, randomisée, contrôlée RAVE, portant sur 197 patients qui a comparé le cyclophosphamide par voie orale prescrit à la dose de 2 mg/kg par jour pendant 3 à 6 mois au rituximab à la dose de 375 mg/m²/semaine pour un total de 4 perfusions, le rituximab a montré qu'il n'était pas inférieur au cyclophosphamide pour obtenir la rémission à 6 mois au cours des GPA et PAM avec ANCA responsables d'une atteinte sévère d'organe (en dehors d'une insuffisance rénale sévère définie par une créatininémie > 350 µmol/L et/ou d'une hémorragie alvéolaire grave) [1]. Le suivi prolongé jusqu'à 18 mois a montré que le rituximab restait non-inférieur au cyclophosphamide relayé par l'azathioprine [5].

Recommandation 1 :

Le rituximab ayant montré sa non-infériorité par rapport au cyclophosphamide pour induire la rémission des VAA, le groupe d'expert recommande de placer les deux médicaments au même niveau de choix, en dehors des formes avec insuffisance rénale sévère avec créatininémie > 350 µmol/L et/ou hémorragie alvéolaire grave (Grade A).

2.3.1.2. Depuis la mise à disposition du rituximab, les immunosuppresseurs « conventionnels », autres que le cyclophosphamide, ont-ils encore une place en traitement d'induction de la GPA et de la PAM ? Le méthotrexate a été évalué en traitement d'induction de la rémission des formes non sévères de VAA (essentiellement GPA). Il a montré sa non-infériorité par rapport au cyclophosphamide, dans une étude prospective, randomisée, contrôlée comparant le méthotrexate au cyclophosphamide par voie orale pour une durée de 12 mois [6]. Aucun traitement d'entretien n'était ensuite prescrit. Cependant, les rémissions obtenues sous méthotrexate étaient plus tardives chez les patients présentant une forme généralisée et/ou une atteinte pulmonaire, et le taux de rechute à 18 mois était significativement plus élevé chez les patients ayant reçu du méthotrexate [7].

L'azathioprine a été évaluée chez les patients naïfs de traitement au cours de la PAM et la GEPA sans facteur de mauvais pronostic, et n'a pas montré de supériorité comparativement au placebo [8].

Le mycophénolate mofétil a été comparé au cyclophosphamide intraveineux dans un essai thérapeutique prospectif randomisé [9]. Les résultats montrent que le mycophénolate mofétil est non-inférieur au cyclophosphamide pour l'induction de la rémission mais le taux de rechute est plus important dans le groupe mycophénolate mofétil, en particulier chez les patients ayant des ANCA anti-PR3 lors de l'induction du traitement [10].

Recommandation 2 :

En l'absence d'étude comparant directement le rituximab au méthotrexate, le groupe d'experts ne peut pas établir une hiérarchisation des traitements dans les formes localisées de GPA. Il souligne que le méthotrexate garde une place en traitement d'induction mais qu'elle doit être restreinte aux patients ayant une GPA localisée (essentiellement à la sphère ORL) et de faible sévérité (Grade B). L'azathioprine n'est pas indiqué dans les GPA, MPA et GEPA sans facteur de mauvais pronostic. Le mycophénolate mofétil n'est pas indiqué en traitement d'induction, mais reste une alternative possible si aucun des autres traitements ne peut être utilisé, dans des situations très particulières, notamment en cas d'ANCA anti-MPO, après avis d'un centre de référence ou de compétence.

2.3.1.3. Quels sont les critères permettant de choisir entre le cyclophosphamide et le rituximab pour induire la rémission de la GPA et de la PAM ? Dans l'étude prospective, randomisée, contrôlée, ayant montré que le rituximab n'était pas inférieur au cyclophosphamide pour obtenir la rémission à 6 mois [1], dans le sous-groupe de patients en rechute à l'inclusion, le taux de mise en rémission à 6 mois était supérieur dans le bras rituximab que dans le bras cyclophosphamide. Le suivi prolongé jusqu'à 18 mois a montré que le rituximab restait non-inférieur au cyclophosphamide relayé par l'azathioprine, mais qu'il était en revanche significativement supérieur au cyclophosphamide suivi d'azathioprine pendant 12 mois chez les patients en rechute au moment de l'inclusion, mais pas à 18 mois (date à laquelle les patients avaient pour la plupart reconstitué leur population lymphocytaire B) [5]. Une analyse *post-hoc* de cette étude a montré que la rémission était plus fréquente sous rituximab que cyclophosphamide à

6 mois chez les patients avec ANCA anti-PR3, et à 6 mois, 12 mois et 18 mois chez les patients rechuteurs avec ANCA anti-PR3 [11].

L'hypofertilité potentiellement induite par les immunosuppresseurs, concernant à la fois les femmes et les hommes, est aussi un critère de choix de traitement. Cependant, la congélation de sperme chez l'homme est plus aisée que la cryopréservation ovarienne chez la femme. Aussi, au cours du lupus systémique, il a été montré que la stérilité était fonction de la dose totale de cyclophosphamide administrée mais aussi de l'âge de la patiente au moment du traitement [12]. Ainsi, bien que l'insuffisance ovarienne soit rare chez les patientes de moins de 30 ans recevant une dose cumulée de moins de 10 g de cyclophosphamide, mais forte au-delà de cette dose ou après l'âge de 30 ans, le rituximab doit être prescrit de manière préférentielle chez les femmes en âge de procréer, particulièrement lorsqu'elles sont âgées de plus de 30 ans. Chez les patients ayant eu, préalablement à la vascularite, un cancer solide ou une hémopathie, aucune étude ne permet d'orienter le choix thérapeutique entre cyclophosphamide et rituximab. Cependant, il n'y a pas de signe suggérant un risque néoplasique sous rituximab en cas d'antécédent de cancer ou d'hémopathie [13,14], justifiant probablement son utilisation préférentielle dans cette situation.

Recommandation 3 :

Le groupe d'experts recommande l'utilisation préférentielle du rituximab dans les situations suivantes :

- chez les patients en rechute et/ou ayant déjà reçu au moins 1 cycle de cyclophosphamide (de 6 à 9 perfusions de cyclophosphamide) (Grade B) ;
- dans les situations d'échec ou de réponse incomplète au cyclophosphamide par voie intraveineuse, prescrit selon les recommandations du Protocole national de soins (référentiels de bonne pratique portant sur les maladies rares) ainsi que chez les patients ayant présenté un effet secondaire du cyclophosphamide ou qui ont développé une complication liée à l'exposition préalable au cyclophosphamide (Grade C) ;
- chez les femmes en âge de procréer (consensus d'experts) ;
- chez les enfants et les adolescents (consensus d'experts) ;
- chez les patients ayant un antécédent de tumeur maligne ou d'hémopathie (consensus d'experts).

Le groupe d'experts recommande l'utilisation préférentielle du cyclophosphamide dans les situations suivantes :

- présence d'anticorps anti-membrane basale glomérulaire associée (consensus d'experts) ;
- hémorragie alvéolaire grave nécessitant une ventilation mécanique (patients exclus de l'essai RAVE) (consensus d'experts) ;
- insuffisance rénale rapidement progressive avec une créatininémie > 350 $\mu\text{mol/L}$ (patients exclus de l'essai RAVE) (consensus d'experts) ;
- situations d'échec ou de réponse incomplète au rituximab (consensus d'experts) ;
- formes à prédominance granulomateuse (essentiellement sténoses trachéales et/ou bronchiques, atteintes menaçant le pronostic fonctionnel ou vital) (consensus d'experts).

2.3.1.4. *La dose de rituximab permettant d'obtenir la rémission doit-elle être 4 perfusions de 375 mg/m²/semaine administrées à une semaine d'intervalle ? La dose de chaque perfusion doit-elle être adaptée à la fonction rénale ?* La dose de 375 mg/m²/semaine pendant 3 semaines consécutives (4 perfusions à une semaine d'intervalle) est la dose évaluée dans l'essai randomisé RAVE faisant référence [1] et qui fait l'objet d'une AMM. Dans plusieurs études rétrospectives, un schéma d'administration de 1 g à j1 et j15 a été utilisé, sans événement indésirable particulier, ni évidence infériorité. Une seule étude rétrospective [15], de faible effectif, a comparé l'efficacité du schéma 375 mg/m²/semaine pendant 3 semaines consécutives au schéma 1 g à j1 et j15, sans mettre en évidence de différence d'efficacité. Cependant, les patients inclus dans cette étude étaient essentiellement porteurs d'ANCA anti-PR3.

Enfin, les données de pharmacocinétique, de tolérance et d'efficacité du rituximab, semblent confirmer que l'insuffisance rénale n'a pas d'impact sur l'élimination des anticorps monoclonaux chez l'homme [16].

Recommandation 4 :

Le groupe d'experts recommande l'utilisation préférentielle du schéma 375 mg/m²/semaine pendant 3 semaines consécutives (4 perfusions à une semaine d'intervalle) (Grade A).

Le schéma 1 g à j1 et j15 peut être utilisé mais son équivalence, comparativement au schéma recommandé, n'est pas démontrée et les rares résultats rapportés portent essentiellement sur des patients avec ANCA anti-PR3 (Grade C).

La dose de rituximab ne doit pas être adaptée à la fonction rénale (consensus d'experts).

2.3.1.5. *La posologie de rituximab doit-elle être modifiée en cas de rechute ?* Vingt-six patients inclus dans l'essai prospectif RAVE comparant rituximab et cyclophosphamide par voie orale en induction de la rémission ont été traités par rituximab en raison d'une rechute survenue au cours du suivi de l'étude [17]. La posologie de traitement de la rechute était de 375 mg/m²/semaine pendant 3 semaines consécutives (4 perfusions à une semaine d'intervalle). Une rémission complète était obtenue dans 88 % des cas, que le traitement d'induction de la rémission initiale ait été le rituximab ou le cyclophosphamide.

Recommandation 5 :

Le groupe d'experts recommande de traiter les rechutes par 375 mg/m²/semaine par 4 perfusions hebdomadaires (Grade A).

2.3.1.6. *Les biosimilaires peuvent-ils se substituer au rituximab ?* L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) indique que lorsque le produit de référence déjà commercialisé a obtenu son AMM pour plusieurs indications thérapeutiques, il faut que le produit biosimilaire démontre sa sécurité et son efficacité dans une des indications du princeps, sans que le biosimilaire n'ait à suivre le développement complet du médicament princeps. Les VAA répondent à cette définition.

Recommandation 6 :

Le groupe d'experts considère que les biosimilaires du rituximab peuvent être prescrits selon le même schéma que la molécule princeps (Mabthera®) au cours des VAA (consensus d'experts).

2.3.1.7. *Le rituximab peut-il être prescrit dans les formes à prédominance dite « granulomateuse » (masse orbitaire et/ou sténose trachéale et/ou pachyméningite) ?* Certaines formes dites « granulomateuses » symptomatiques de GPA (tumeurs orbitaires et/ou sténoses trachéobronchiques, pachyméningites) répondent de manière contradictoire, incomplète et/ou plus tardive au rituximab qu'au cyclophosphamide [18–21]. Il convient également de noter que la granulomatose nodulaire pulmonaire semble répondre au rituximab plus lentement qu'avec le cyclophosphamide (4 mois environ avec le rituximab selon le consensus d'experts). La décision de traiter par rituximab les formes dites « granulomateuses » symptomatiques de GPA doit être prise au cas par cas en fonction des caractéristiques du patient et des comorbidités.

Recommandation 7 :

Le groupe d'experts recommande de traiter par le cyclophosphamide, en première ligne, en cas de masse orbitaire et/ou de sténose trachéale et/ou de pachyméningite (Grade C).

Le rituximab peut être proposé en cas de rechute(s) ou de maladie réfractaire au traitement préalablement prescrit (Grade C).

Le groupe d'experts souligne également que le méthotrexate est une alternative thérapeutique aux formes granulomateuses peu sévères (Grade C).

2.3.1.8. *Le rituximab peut-il être utilisé dans les formes rénales sévères (créatininémie supérieure à 350 µmol/L) et/ou les hémorragies alvéolaires nécessitant une ventilation mécanique ?* Dans l'étude RAVE qui a comparé le rituximab au cyclophosphamide [1] les patients présentant une hémorragie alvéolaire requérant une ventilation mécanique étaient exclus ainsi que les patients ayant une insuffisance rénale rapidement progressive avec une créatininémie > 350 µmol/L. Une autre étude prospective, randomisée, a comparé l'association de corticoïdes, cyclophosphamide et rituximab versus corticoïdes et cyclophosphamide en traitement d'induction des vascularites rénales sévères [22]. Elle ne montrait pas la supériorité d'un traitement par rapport à l'autre. Cette étude suggère que dans ces situations sévères, l'association de corticoïdes, cyclophosphamide et rituximab pourrait être utilisée dans certaines situations.

Recommandation 8 :

Le groupe d'experts recommande d'utiliser préférentiellement le cyclophosphamide par rapport au rituximab dans les formes rénales sévères (créatininémie supérieure à 350 µmol/L) et/ou hémorragies alvéolaires sévères (requérant une ventilation mécanique) (Grade A).

Dans certaines situations sévères, l'association de corticoïdes, cyclophosphamide et rituximab pourrait être utilisée, après discussion avec un centre de référence et/ou compétence (Grade B).

2.3.1.9. *Y a-t-il une ou des indications à associer le rituximab et un immunosuppresseur cytotoxique ? Si oui, quelle(s) association(s) pourrai(en)t être conseillée(s) ?* Dans la seule étude contrôlée ayant inclus un petit nombre de patients présentant une atteinte rénale sévère [22], dans laquelle les patients avaient reçu une association de corticoïdes, de cyclophosphamide (2 perfusions initiales) et de rituximab versus corticoïdes et cyclophosphamide (6 perfusions) en traitement d'induction, aucune supériorité d'un bras par rapport à l'autre n'a été montrée. En revanche, le nombre d'infections était élevé dans les deux bras.

Le rapport bénéfice/risque d'une association d'immunosuppresseur et de rituximab, à des doses moindres que celles habituellement prescrites, n'a pas été étudié, notamment avec d'autres immunosuppresseurs prescrits dans les vascularites (azathioprine, méthotrexate, mycophénolate mofétil). On soulignera cependant que, dans le traitement des hémopathies lymphoïdes et en transplantation d'organe, l'association du rituximab à un ou plusieurs immunosuppresseurs cytotoxiques est communément proposée et a permis d'obtenir une plus grande efficacité des traitements. De même, la réponse thérapeutique est supérieure et plus prolongée lorsque l'administration de rituximab est combinée au méthotrexate dans la polyarthrite rhumatoïde [23].

Recommandation 9 :

Le groupe d'experts ne recommande pas l'association de rituximab et d'un immunosuppresseur dans la population visée par l'étude ayant comparé le rituximab et le cyclophosphamide associé au rituximab (Grade B).

Cependant, il n'exclut pas cette option dans certaines situations :

- chez les malades ne répondant (ou répondant de façon incomplète) ni aux immunosuppresseurs cytotoxiques, ni au rituximab, utilisés seuls (consensus d'experts) ;
- quand un bénéfice de la combinaison, comparativement à l'utilisation des molécules seules est attendu, ou qu'une épargne en cyclophosphamide est souhaitable, chez les patients ayant rechuté et présentant une atteinte rénale sévère définie par une créatininémie > 350 µmol/L, seuil au-delà duquel la non-infériorité du rituximab sur le cyclophosphamide n'est pas démontrée (Grade B). Chez ces patients, l'utilisation d'un nouveau cycle de cyclophosphamide est également une option.

Le groupe d'experts rappelle qu'une vigilance particulière vis-à-vis de la survenue d'infections est nécessaire en cas d'associations thérapeutiques et que la prophylaxie des infections doit être systématiquement envisagée (consensus d'experts).

2.3.1.10. *Y a-t-il une place pour une association d'immunoglobulines par voie intraveineuse à dose immunomodulatrice et de rituximab ?* L'association d'immunoglobulines par voie intraveineuse (IgIV) à dose immunomodulatrice (1 à 2 g/kg/cure) et de rituximab peut parfois être envisagée dans des VAA réfractaires aux traitements usuellement prescrits, mais il n'y a pas d'études évaluant l'efficacité et la tolérance de cette association.

De plus, il y a actuellement en France et dans de nombreux pays une pénurie préoccupante d'IgIV conduisant à réserver ce traitement aux malades qui ont une indication validée et des besoins prioritaires. L'ANSM a publié des recommandations de prescription des IgIV en situation de tension d'approvisionnement, avec une hiérarchisation des indications ([http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-derives-du-sang/Recommandations-d-utilisation-des-MDS-en-situation-de-tension-d-approvisionnement/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-derives-du-sang/Recommandations-d-utilisation-des-MDS-en-situation-de-tension-d-approvisionnement/(offset)/1)). Dans ce contexte, les VAA en rechute ou résistantes ou intolérantes aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs ne sont pas considérées comme prioritaires.

Recommandation 10 :

Le groupe d'experts ne recommande pas l'association d'IgIV à dose immunomodulatrice et de rituximab (consensus d'experts).

2.3.1.11. *Les immunoglobulines par voie intraveineuse ou sous-cutanée à dose substitutive ont-elles une place au cours des VAA ?* Le rituximab induit une diminution du taux de gamma-globulines sériques et, en particulier, des IgM. La baisse profonde et durable des immunoglobulines pourrait favoriser la survenue d'infections. Néanmoins, il n'est pas démontré que la baisse des immunoglobulines est un facteur de risque infectieux chez les patients atteints de VAA traitées par rituximab.

Recommandation 11 :

Le groupe d'expert ne recommande pas de prescrire systématiquement des immunoglobulines à dose substitutive en prophylaxie des infections, même en cas d'hypogammaglobulinémie (consensus d'experts).

Comme indiqué précédemment, en accord avec les recommandations de l'ANSM, l'utilisation des IgIV à dose substitutive n'est envisageable qu'en cas de déficit immunitaire secondaire symptomatique répondant aux critères suivants :

- défaut de production d'anticorps avec dosage pondéral des IgG < 4 g/L ;
- associé à des infections répétées nécessitant une hospitalisation ;
- après validation en réunion de concertation pluridisciplinaire.

En cas d'indication aux Ig à dose substitutive, leur administration peut être faite par voie intraveineuse ou sous-cutanée (consensus d'experts).

2.3.1.12. *Quelle est la place des échanges plasmatiques en traitement d'induction des VAA ?* Les échanges plasmatiques thérapeutiques (EPT), associés aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs, ont été prescrits depuis plusieurs décennies pour traiter des vascularites nécrosantes systémiques. Aucune étude rétrospective [24] ou prospective [25,26] n'a montré d'amélioration de la survie chez ces patients. Seule l'étude comparant les bolus de méthylprednisolone aux échanges plasmatiques en plus de corticoïdes et du cyclophosphamide par voie orale, chez les patients ayant une VAA avec une glomérulonéphrite extra-capillaire avec créatininémie initiale supérieure à 500 µmol/L [26], a montré un bénéfice significatif des EPT sur la fonction rénale à court terme (< 12 mois).

Les résultats préliminaires d'un essai international non publié à ce jour (NCT00987389) conduit chez 704 patients, évaluant l'intérêt des EPT et d'une dose réduite de corticoïdes en traitement d'induction des patients avec GPA ou PAM sévères (débit de filtration glomérulaire < 50 mL/min et/ou hémorragie alvéolaire) [27], ont montré que les EPT n'apportaient pas de bénéfice par rapport au groupe contrôle sur un critère combinant la mortalité et la survenue d'une insuffisance rénale terminale, et sur l'ensemble des critères secondaires et ce dans toutes les sous-populations étudiées (valeur de créatininémie, type d'ANCA, traitement immunosuppresseur utilisé, ...). Bien que différents niveaux d'insuffisance rénale étaient représentés dans cet essai, dont les patients avec créatininémie initiale supérieure à 500 µmol/L, il n'y pas d'information sur le mode de présentation de l'atteinte rénale (aiguë versus progressive) et le type d'atteinte histologique (présence de croissants, formes granulomateuses, séquelles fibreuses à l'admission, degré de nécrose tubulaire, ...), ces éléments pouvant modifier la réponse attendue aux EPT. Chez les

patients ayant présenté une hémorragie alvéolaire dite « sévère », dont le nombre était d'ailleurs limité (de l'ordre de 8-9 % des patients), il y aurait une tendance à une diminution de la mortalité.

Selon le groupe d'experts, les situations où les EPT doivent être discutés sont :

- patients ayant une hémorragie alvéolaire sévère (hémoptysie massive, détresse respiratoire aiguë) ;
- patients ayant une aggravation persistante de leur insuffisance rénale malgré le traitement conventionnel par corticoïdes associés au cyclophosphamide ou au rituximab ;
- patients se présentant avec une glomérulonéphrite rapidement progressive et/ou une hémorragie alvéolaire sans diagnostic de certitude, au moins jusqu'au résultat de la recherche d'anticorps anti-membrane basale glomérulaire et/ou du diagnostic de certitude (avec un éventuel arrêt une fois le diagnostic de VAA posé).

Recommandation 12 :

Le groupe d'experts considère que les EPT ne doivent pas être réalisés de manière systématique dans les VAA (Grade A), mais que leur indication doit se discuter au cas par cas avec un centre de référence ou de compétence, notamment en cas de :

- hémorragie alvéolaire sévère (consensus d'experts) ;
- aggravation persistante de leur insuffisance rénale malgré le traitement conventionnel par corticoïdes associés au cyclophosphamide ou au rituximab (consensus d'experts) ;
- glomérulonéphrite rapidement progressive et/ou une hémorragie alvéolaire sans diagnostic de certitude, jusqu'à l'exclusion du diagnostic de vascularite avec anticorps anti-MBG (avec un éventuel arrêt une fois le diagnostic de VAA posé) (consensus d'experts).

Le groupe d'experts recommande que les perfusions de rituximab ou de cyclophosphamide soient réalisées après l'EPT afin de diminuer le risque d'épuration du médicament lors des EPT (consensus d'experts).

2.3.1.13. *En cas de poussée non contrôlée par le rituximab, quelle stratégie thérapeutique peut-on recommander ? Quelle est la place du cyclophosphamide par voie orale ?* Chez un nombre restreint de patients en échec du traitement d'induction de l'étude comparant rituximab et cyclophosphamide en induction de la rémission, le passage à l'autre traitement d'induction en rattrapage a permis l'obtention d'une rémission dans la majorité des cas [28].

En cas de poussée non contrôlée par le rituximab, la stratégie thérapeutique recommandée par le groupe d'experts repose sur l'utilisation du cyclophosphamide par voie intraveineuse (consensus d'experts). Il est cependant important de noter que le délai d'action du rituximab semble être plus long que celui du cyclophosphamide (sur des données d'expérience clinique) et qu'avant de conclure à l'échec du rituximab, il faut attendre plusieurs semaines (au moins 6 semaines et même 4 mois pour la disparition des nodules pulmonaires) et donc ne pas changer de traitement trop précocement.

De plus, le groupe recommande de ne prescrire la forme orale du cyclophosphamide qu'en 3^e ligne de traitement, c'est-à-dire

après échec total ou partiel du rituximab et du cyclophosphamide par voie intraveineuse.

Recommandation 13 :

En cas de poussée non contrôlée par le rituximab, le groupe d'experts recommande de prescrire le cyclophosphamide par voie intraveineuse (Grade B) selon le schéma recommandé (cyclophosphamide 600 mg/m² à j1, j15 et j29, puis 700 mg/m² toutes les 3 semaines pour totaliser un nombre de 6 perfusions, voire 9 perfusions en cas de rémission partielle après 6 bolus), et de n'envisager le cyclophosphamide par voie orale qu'en cas de maladie non contrôlée par le rituximab et le cyclophosphamide par voie IV, après discussion avec un centre de référence ou de compétence (consensus d'experts).

2.3.1.14. Quel traitement recommander en cas de rechute chez un patient ayant reçu un traitement d'induction par rituximab ? Le groupe d'experts distingue les rechutes survenant dans les 4 à 6 mois suivant la précédente perfusion de rituximab alors que la déplétion lymphocytaire B persiste, ce qui peut faire discuter l'inefficacité du rituximab, des rechutes plus tardives possiblement liées à la repopulation lymphocytaire B. Dans ce contexte, la mesure des lymphocytes B CD19⁺ dans le sang périphérique pourrait être utile pour identifier ces 2 situations.

En cas de rechute à distance de la première série de perfusions, une analyse *post-hoc* de l'essai RAVE comparant cyclophosphamide et rituximab en induction de la rémission [17] suggère qu'un nouveau traitement par le rituximab est aussi efficace que lors du premier traitement, permettant d'obtenir un rémission complète dans 88 % des cas.

Recommandation 14 :

En cas de rechute précoce (délai < 4-6 mois) chez un patient ayant reçu un traitement préalable d'induction par rituximab, le groupe d'expert recommande de discuter avec un centre de référence ou de compétence de la stratégie la plus adaptée (consensus d'experts).

Si la rechute survient à distance de la dernière perfusion de rituximab (délai > 6 mois), et a fortiori si la repopulation lymphocytaire B est survenue, une nouvelle séquence d'induction par le rituximab est possible (Grade B).

2.3.1.15. Le rituximab permet-il de diminuer la dose de corticoïdes « habituellement » utilisée ? Les immunosuppresseurs ont aussi pour objectif de diminuer la dose des corticoïdes qui leur sont associés. Il n'y a pas d'étude permettant d'évaluer l'épargne cortisonique sous rituximab.

Recommandation 15 :

Le groupe d'experts recommande que le schéma de décroissance des corticoïdes ne soit pas différent que le patient soit ou non traité par rituximab (consensus d'experts) ou par un immunosuppresseur conventionnel (Grade A).

2.3.1.16. Y a-t-il une place pour les anti-TNF-alpha en traitement d'induction de la GPA et de la PAM ? Les données concernant l'efficacité et la tolérance des anti-TNF-alpha en traitement d'induction des VAA sont limitées. Un essai a évalué l'infliximab comparativement au rituximab, associé à un traitement corticoïde et immunosuppresseur considéré comme maximal, dans des formes de GPA réfractaires. Cette étude a montré un meilleur taux de rémission avec le rituximab comparativement à l'infliximab, mais l'infliximab a cependant montré une efficacité partielle ou totale, de courte durée dans moins de la moitié des cas [29].

Il n'existe pas de données avec les autres anti-TNF-alpha. Pour l'étanercept, une étude prospective évaluant l'étanercept comparativement aux immunosuppresseurs (principalement le méthotrexate) en traitement d'entretien et non pas d'induction de la GPA, a montré l'absence d'efficacité de cet anticorps monoclonal [30]. Son utilisation en traitement d'induction n'est donc pas souhaitable.

Recommandation 16 :

Le groupe d'experts ne recommande pas les anticorps monoclonaux anti-TNF-alpha en traitement d'induction des GPA et PAM (Grade B). L'infliximab pourrait néanmoins avoir une place, exceptionnellement, dans certaines formes de GPA. La décision d'un tel traitement doit être prise, au cas par cas, après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire et avis d'un Centre de référence ou de compétence (consensus d'experts).

Le groupe d'experts recommande en revanche de ne pas utiliser l'étanercept (protéine de fusion) en traitement des VAA (Grade A).

2.3.1.17. Y a-t-il une place pour l'abatacept en traitement d'induction de la GPA et PAM ? Les données concernant l'efficacité et la tolérance de l'abatacept par voie intraveineuse sont limitées à une étude pilote ouverte de faible effectif (n = 20) au cours de la GPA, qui suggère une efficacité dans les formes GPA non sévères, en rechute. Le traitement a été interrompu dans 30 % des cas, sans détails sur le motif d'arrêt. Des effets indésirables graves ont été observés dans 35 % des cas, conférant à ce traitement une balance bénéfice/risque négative [31]. Une étude prospective randomisée, contrôlée, comparant l'abatacept au placebo en combinaison avec le traitement standard est actuellement en cours, et permettra de définir la place de l'abatacept au cours de la GPA (essai ABROGATE [NCT02108860]). Il n'y a pas de donnée dans la PAM.

Recommandation 17 :

Le groupe d'experts ne recommande pas l'abatacept en traitement d'induction de la GPA (Grade C) et de la PAM (consensus d'experts). Son utilisation pourrait néanmoins être discutée au cas par cas, après une réunion de concertation pluridisciplinaire et avis auprès d'un centre de référence ou de compétence (consensus d'experts).

2.3.1.18. Y a-t-il une place pour le tocilizumab en traitement d'induction de la GPA et de la PAM ? Les données concernant l'efficacité et la tolérance du tocilizumab sont limitées à de rares observations rapportées dans la littérature [32,33], avec une balance bénéfice/risque défavorable.

Recommandation 18 :

Le groupe d'experts ne recommande pas le tocilizumab en traitement d'induction de la GPA et de la PAM (Grade C).

2.3.1.19. Y a-t-il une place pour le bélimumab en traitement d'induction de la GPA et PAM ? Il n'y a pas de donnée évaluant le bélimumab en traitement d'induction des VAA.

Recommandation 19 :

Le groupe d'experts ne recommande pas le bélimumab en traitement d'induction de la GPA et de la PAM (consensus d'experts).

2.3.1.20. *Y a-t-il une place pour les anti-compléments en traitement d'induction de la GPA et PAM ?* Une étude pilote évaluant l'éculizumab, anticorps monoclonal anti-C5, a été initiée en 2011 aux États-Unis (NCT01275287). Cette étude a été interrompue car aucun patient n'a été inclus.

D'autres anti-compléments sont en cours de développement en traitement d'induction de la GPA et la PAM. Le CCX168 (Avacopan[®]), petite molécule inhibant spécifiquement le récepteur du C5a, a fait l'objet d'une étude de phase II démontrant, d'une part, une non-infériorité du CCX168 comparativement à la corticothérapie en association au cyclophosphamide ou au rituximab [34], et d'autre part, un bon profil de tolérance. Cependant l'effectif de patients était faible. Le CCX168 fait aujourd'hui l'objet d'une étude internationale de phase III (essai ADVOCATE [NCT02994927] comparant le CCX168 pendant 12 mois à la corticothérapie pendant 4,5 mois, en combinaison avec du rituximab ou avec du cyclophosphamide/azathioprine).

Recommandation 20 :

Le groupe d'experts ne recommande pas l'éculizumab en traitement d'induction de la GPA et de la PAM (consensus d'experts).

Concernant le CCX168, il est prématuré de recommander son utilisation en traitement d'induction des VAA en l'absence de résultat de l'essai thérapeutique en cours.

2.3.1.21. *Les traitements d'induction de la rémission des VAA de l'enfant et de l'adulte doivent-ils être identiques ?* Aucune donnée de la littérature ne suggère de traiter différemment les VAA de l'enfant et de l'adulte. En revanche, de nombreuses études ont montré la toxicité du cyclophosphamide [35,36], notamment infectieuse à court terme, et hématologique et urologique à long terme, justifiant l'utilisation préférentielle du rituximab chez l'enfant et l'adolescent.

Recommandation 21 :

Compte tenu des effets indésirables respectifs du rituximab et du cyclophosphamide, le groupe d'experts recommande l'utilisation préférentielle du rituximab chez l'enfant et l'adolescent (consensus d'experts).

2.3.2. *Traitement d'entretien de la GPA et la PAM*

2.3.2.1. *Doit-on substituer le rituximab aux immunosuppresseurs cytotoxiques (azathioprine, méthotrexate, mycophénolate mofétil) en traitement d'entretien des VAA ?* Au cours de la GPA et la PAM sévère, un essai prospectif comparant le rituximab à l'azathioprine en traitement d'entretien de la rémission (MAINRITSAN) [2] a démontré la supériorité du rituximab pour prévenir la survenue de rechutes. Chez tous les patients, la rémission avait été obtenue par le cyclophosphamide. Un essai thérapeutique évaluant la pertinence du titre des ANCA et de la présence ou non des lymphocytes B CD19+ pour moduler la séquence des perfusions de rituximab en traitement d'entretien des GPA et MPA (MAINRITSAN2) [37] a confirmé l'efficacité du rituximab en entretien de la rémission après un traitement d'induction comprenant le cyclophosphamide, ou le méthotrexate, ou le rituximab. Une extension d'AMM pour l'utilisation du rituximab en traitement d'entretien a été obtenue auprès de la FDA et de l'EMA en 2018.

Le schéma de rituximab d'entretien validé par l'essai MAINRITSAN est une dose fixe de 500 mg de rituximab à j0, j15, M6, M12 et M18. La 1^{re} perfusion d'entretien par rituximab doit être réalisée dans le mois suivant la dernière perfusion de cyclophosphamide d'induction ou dans les 4 à 6 mois après la dernière perfusion de rituximab d'induction.

L'essai comparant le rituximab à date fixe décrit ci-dessus et le rituximab « à la demande » en fonction du titre des ANCA et/ou de la présence de CD19 (MAINRITSAN2) a montré que le taux de rechute n'était pas différent entre les deux stratégies [37]. Dans cette étude, le bras « à la demande » ne recevait pas la perfusion de rituximab à j15 ce qui n'a pas entraîné d'augmentation du nombre de rechutes précoces.

L'azathioprine et le méthotrexate n'ont de place en traitement d'entretien que chez les patients présentant une intolérance et/ou une contre-indication au rituximab, ou en cas d'échec du rituximab en traitement d'entretien [38].

Ayant montré qu'il était inférieur à l'azathioprine, le mycophénolate mofétil n'est pas recommandé pour maintenir la rémission [39].

Recommandation 22 :

Le groupe d'experts recommande d'utiliser préférentiellement le rituximab selon le schéma MAINRITSAN pour maintenir la rémission de la GPA et de la PAM sévère (Grade A). L'azathioprine et le méthotrexate gardent une place chez les patients ayant une intolérance et/ou une contre-indication au rituximab, ou en cas d'échec du rituximab en traitement d'entretien de la rémission (Grade A).

Le groupe d'experts ne recommande pas le mycophénolate mofétil, sauf en cas d'échec et/ou de contre-indication au rituximab, à l'azathioprine et au méthotrexate (Grade A).

2.3.2.2. *Faut-il remplacer les immunosuppresseurs cytotoxiques prescrits en entretien par le rituximab chez les malades qui sont actuellement en rémission ?* Il n'y a pas de donnée permettant de répondre à cette question. Il n'y a cependant pas de raison suffisante pour envisager une modification du traitement d'entretien chez des patients en rémission, sauf en cas d'effets indésirables ou d'intolérance à l'immunosuppresseur prescrit.

Recommandation 23 :

Le groupe d'experts ne recommande pas de remplacer les immunosuppresseurs cytotoxiques par le rituximab lorsque les patients sont en rémission sous ces traitements et qu'ils sont bien tolérés (consensus d'experts).

2.3.2.3. *Un traitement d'entretien par immunosuppresseur et/ou rituximab est-il nécessaire chez tous les patients en rémission ? Quels seraient les critères qui conduiraient à ne pas prescrire de traitement immunosuppresseur et/ou biothérapie en entretien ?* La prescription d'un traitement d'entretien au cours des VAA repose sur le type de VAA, la spécificité des ANCA, la sévérité de la poussée de la maladie et sur certains facteurs prédictifs de rechute. Les manifestations considérées comme sévères sont définies dans le Five-Factor Score de 1996 pour la GEPA [40] par une créatininémie supérieure à 140 µmol/L, une protéinurie supérieure à 1 g/24 heures, une atteinte digestive, une atteinte cardiaque et une atteinte du système nerveux central ; et dans le Five-Factor Score révisé en 2011 pour l'ensemble des VAA [41] par un âge supérieur à 65 ans, une créatininémie supérieure à 150 µmol/L, une atteinte digestive, une atteinte cardiaque et l'absence d'atteinte ORL.

Le risque de rechute a été étudié dans de nombreuses cohortes internationales et la présence des ANCA anti-PR3 est un facteur prédictif de rechute retrouvé dans l'ensemble de ces études [42,43].

Chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique terminale, en rapport avec la VAA, définie par un débit de filtration glomérulaire inférieur ou égal à 15 mL/min/1,73 m², dialysés ou non, l'intérêt d'un traitement d'entretien est actuellement en cours

d'évaluation (essai MASTER-ANCA). Dans l'attente de ces résultats, il n'y a actuellement pas de données suffisantes pour ne pas traiter ces patients.

Enfin, il faut souligner que la corticothérapie prolongée est associée, dans une méta-analyse, à un risque plus faible de rechute [44]. Des études prospectives sont actuellement en cours pour déterminer la durée optimale de la corticothérapie en entretien (essais TAPIR [NCT01940094] et MAINEPSAN [NCT03290456]).

Recommandation 24 :

Le groupe d'expert recommande un traitement d'entretien par immunosuppresseur dans les situations suivantes :

- dans tous les cas de GPA (Grade B) ;
- dans les formes systémiques avec manifestations « sévères » de PAM (Grade B) ;
- chez les patients ayant déjà rechuté (consensus d'experts).

2.3.2.4. Faut-il majorer les doses de rituximab ou rapprocher les perfusions de rituximab en traitement d'entretien et dans quelles circonstances ? Il n'y a actuellement pas de donnée disponible permettant de répondre à cette question. Un essai est en cours pour comparer le rituximab (1 gramme tous les 4 mois entre M0 et M20) à l'azathioprine en traitement d'entretien chez des malades ayant déjà rechuté et dont la rémission a été obtenue par le rituximab (essai RITAZAREM [NCT01697267]). Il est cependant important de souligner que le schéma validé par le protocole MAINRITSAN (rituximab à 500 mg à dose fixe à j1, j15, M6, M12 et M18) est le schéma adopté par les autorités de santé (FDA et EMA).

Recommandation 25 :

Le groupe d'experts considère que la majoration des doses de rituximab ou du rapprochement des perfusions de rituximab lors du traitement d'entretien ne se pose qu'en cas de contrôle insuffisant de la vascularite mais doit être discuté au cas par cas, notamment avec un centre de référence ou de compétence, en raison des effets secondaires que pourrait induire un tel schéma.

En cas de contrôle insuffisant de la vascularite, une majoration des doses de rituximab ou un rapprochement des perfusions de rituximab pourrait être envisagé (consensus d'experts).

2.3.2.5. Quelle devrait être la durée optimale de traitement d'entretien par rituximab ? La durée du traitement d'entretien proposée par l'essai comparant azathioprine et rituximab en traitement d'entretien [2] est de 18 mois. Elle a été définie de manière arbitraire, se fondant sur les durées habituelles de traitement d'entretien par immunosuppresseurs. L'étude REMAIN, conduite avec l'azathioprine et non pas le rituximab, a montré la supériorité d'un traitement d'entretien de 4 ans comparativement à un traitement de 2 ans [45].

Les données à long terme de l'essai comparant le rituximab à l'azathioprine en traitement d'entretien (MAINRITSAN) ont permis de montrer la survenue de rechutes tardives, après les 18 mois de traitement d'entretien, avant tout chez les patients ayant des ANCA anti-PR3 et des ANCA persistants sous traitement d'entretien [46]. L'essai thérapeutique MAINRITSAN3 (NCT02433522) a comparé, après l'administration de rituximab d'entretien pendant 18 mois, 4 perfusions supplémentaires de rituximab à 6 mois d'intervalle et des perfusions de placebo. Cet essai montre que la poursuite du rituximab permettait d'obtenir une diminution des

taux de rechute de la vascularite, sans augmenter la fréquence des effets indésirables graves que chez les patients recevant le placebo.

Recommandation 26 :

Dans l'attente de la publication de l'étude MAINRITSAN3, la durée optimale de traitement d'entretien actuellement recommandée par le groupe d'experts, chez un patient en première rémission, est de 18 mois, en insistant sur le fait que cette durée de traitement débute à la 1^{re} perfusion d'entretien (traitement d'induction non inclus) (Grade A). Une fois l'essai MAINRITSAN3 publié, le groupe d'experts ne peut exclure que la durée de traitement d'entretien recommandée évolue vers une durée de 36 mois.

En cas de rechute(s) préalable(s), le groupe d'expert recommande de discuter avec un centre de référence ou de compétence sur l'intérêt de prolonger le traitement d'entretien par rituximab au-delà de 18 mois, sans pouvoir recommander de durée précise de traitement (consensus d'experts). Un espacement progressif des perfusions de rituximab est une option qui pourrait permettre de diminuer le risque infectieux lié à l'utilisation répétée et prolongée de rituximab (consensus d'experts). La durée du traitement d'entretien pourrait être définie au cas par cas, en prenant en compte les comorbidités du patient, la sévérité de la maladie et de ses rechutes, le dosage et CD19 et/ou des ANCA, ou le risque infectieux en mesurant notamment le taux de gammaglobulines (consensus d'experts).

Les actualisations nécessaires feront l'objet d'une publication sur le site du GFEV (<https://www.vascularites.org>).

2.3.2.6. Faut-il prescrire le cotrimoxazole en prophylaxie de la pneumocystose durant la période d'entretien ? Plusieurs cas de pneumocystose ont été rapportés au cours du traitement des VAA traitées par rituximab (presque toutes les séries rétrospectives comportant plus de 50 malades rapportent un ou plusieurs cas de pneumocystose) [1,2,46]. Dans l'essai comparant le rituximab à l'azathioprine en traitement d'entretien, après un suivi de 60 mois, 3 (2,6 %) pneumocystoses ont été détectées. Une étude rétrospective récente a par ailleurs montré une diminution significative des infections sévères, toutes origines confondues, chez les patients traités par rituximab lorsqu'ils recevaient parallèlement du cotrimoxazole en traitement préventif [47]. À noter que le taux de lymphocytes T CD4⁺ ne permet pas d'identifier les patients à risque d'infection opportuniste [48].

L'association du méthotrexate et du sulfaméthoxazole/triméthoprime augmente les risques de toxicité hématologique. Cette association est déconseillée. Si elle est prescrite, elle doit l'être avec une extrême prudence et impose une surveillance étroite. Dans cette situation, il est préférable de proposer des aérosols de 300 mg de pentamidine tous les 21–28 jours voire de l'atovaquone (750 mg × 2/jour) en prévention de la pneumocystose plutôt que le sulfaméthoxazole/triméthoprime.

Recommandation 27 :

Le groupe d'experts recommande le cotrimoxazole à dose quotidienne préventive (400/80 mg) chez tous les patients traités par rituximab (consensus d'experts). La dose doit être adaptée à la fonction rénale. En cas d'allergie au cotrimoxazole, les aérosols de pentamidine ou l'atovaquone peuvent être prescrits.

De façon empirique, le groupe d'experts recommande de poursuivre le traitement prophylactique de la pneumocystose jusqu'à la restauration immunitaire (consensus d'experts).

Le compte des lymphocytes T CD4⁺ ne permet pas de guider la prescription d'un traitement préventif de la pneumocystose (consensus d'experts).

2.3.2.7. *Quelle est la place du cotrimoxazole 1600/320 mg par jour en traitement d'entretien des vascularites à ANCA ?*. Le cotrimoxazole à fortes doses a été proposé en traitement d'induction de la rémission de la GPA [49] et son efficacité a été démontré en traitement d'entretien des VAA après obtention de la rémission dans un essai prospectif randomisé contrôlé contre placebo, publié en 1996 [50]. Son positionnement vis-à-vis du rituximab en traitement d'entretien n'a pas été étudié. Il n'y a pas de donnée permettant d'affirmer que cette alternative thérapeutique a toujours sa place lorsque le rituximab est utilisé. Concernant les patients qui seraient sous cotrimoxazole 1600/320 mg par jour depuis plusieurs années en traitement d'entretien de leur VAA, il n'y a pas de données suggérant de modifier ce traitement.

Recommandation 28 :

Le groupe d'experts ne recommande pas le cotrimoxazole à la dose de 1600/320 mg en traitement d'entretien des VAA dans leur forme systémique chez les patients nouvellement diagnostiqués (consensus d'experts).

Chez les patients qui sont déjà sous cotrimoxazole 1600/320 mg par jour en traitement d'entretien de leur VAA, il n'y a pas de donnée suggérant de modifier ce traitement (consensus d'experts).

2.3.2.8. *Le traitement d'entretien des VAA de l'enfant doit-il être identique au traitement d'entretien chez l'adulte ?*. Aucune donnée de la littérature ne suggère que le traitement d'entretien de l'enfant doive être différent de celui de l'adulte. Les données rétrospectives disponibles montrent que des schémas identiques sont prescrits chez l'enfant et chez l'adulte [51].

Recommandation 29 :

Le groupe d'experts recommande un traitement d'entretien identique chez l'enfant et chez l'adulte (Grade C).

2.3.3. Traitement d'induction de la GEPA

2.3.3.1. *Y a-t-il une place pour les immunosuppresseurs conventionnels en traitement d'induction de la GEPA ?*. Chez les patients sans facteur de mauvais pronostic définis par le Five-Factor Score [40,41], l'essai comparant la prednisone seule versus la prednisone combinée à l'azathioprine dans les vascularites nécrosantes systémiques sans critères de sévérité (CHUSPAN2) [8] a montré l'absence de bénéfice de l'adjonction d'azathioprine à la corticothérapie en traitement d'induction de la rémission, aussi bien sur le critère de jugement principal que sur l'ensemble des critères secondaires de jugement. En cas de maladie réfractaire ou en rechute, l'intérêt de l'adjonction d'azathioprine ou de cyclophosphamide pour obtenir la rémission a été suggéré [52].

Chez les patients ayant au moins un facteur de mauvais pronostic, l'adjonction de cyclophosphamide par voie intraveineuse à la corticothérapie pour obtenir la rémission a été démontrée. Dans cette étude, la survie sans rechute était significativement meilleure avec 12 bolus de cyclophosphamide comparativement à 6 bolus de cyclophosphamide, suggérant l'intérêt d'un traitement prolongé pour maintenir la rémission, en sachant que le schéma thérapeutique de cette étude ne comportait pas de traitement d'entretien [53].

L'habitude anglo-saxonne est de traiter systématiquement par corticoïde et immunosuppresseurs, indépendamment du degré de sévérité, mais aucune étude ne démontre le bien-fondé de cette attitude.

Recommandation 30 :

Le groupe d'experts ne recommande pas la prescription d'un immunosuppresseur conventionnel en première intention chez les patients ayant une GEPA sans facteur de mauvais pronostic (Grade A).

En cas de maladie réfractaire ou en rechute, l'azathioprine, le méthotrexate ou le cyclophosphamide peuvent être prescrits pour obtenir la rémission (Grade C).

Chez les patients ayant au moins un facteur de mauvais pronostic défini selon le Five-Factor Score 1996, le groupe d'experts recommande d'utiliser le cyclophosphamide par voie intraveineuse en association à la corticothérapie pour obtenir la rémission (Grade B).

2.3.3.2. *Le rituximab peut-il être prescrit en traitement d'induction de la GEPA (Churg–Strauss) ?*. Il n'y a pas d'étude prospective, contrôlée, permettant de démontrer que le rituximab est efficace en traitement d'induction de la GEPA. Les seules données disponibles sont des séries de cas ou des analyses comparatives, comportant des biais méthodologiques importants [54–56]. Ces études suggèrent l'efficacité d'un traitement d'induction par le rituximab chez des malades réfractaires ou en rechute après l'utilisation des immunosuppresseurs conventionnels, en particulier chez les patients ayant des ANCA. Un essai prospectif randomisé contrôlé est actuellement en cours pour définir la place du rituximab pour le traitement d'induction de la rémission (essai REOVAS [NCT02807103]). De plus, il ne faut pas méconnaître la survenue de rares cas de bronchospasme lors de la prescription de rituximab [57].

Recommandation 31 :

Le groupe d'experts ne recommande pas d'utiliser le rituximab en 1^{re} intention en traitement d'induction de la GEPA (consensus d'experts).

En revanche, il peut être envisagé en 2^e ligne ou plus chez des malades réfractaires ou en rechute, notamment après échec du cyclophosphamide (Grade C).

Si un traitement par rituximab est proposé, le groupe d'experts souligne l'importance de la prémédication par paracétamol, méthylprednisolone et dexchlorphéniramine en raison de la survenue de rares cas de bronchospasme lors de la prescription de rituximab.

2.3.3.3. *Le mépolizumab ou les autres anticorps anti-IL-5 peuvent-ils être prescrits en induction de la rémission chez les patients atteints de GEPA (Churg–Strauss) ?*. Il n'y a pas de donnée disponible permettant d'évaluer l'intérêt du mépolizumab en induction de la rémission chez les patients présentant une GEPA. Les études disponibles (2 études ouvertes de faible effectif et un essai prospectif randomisé contrôlé) ne concernaient pas l'induction de la rémission mais étaient proposées chez des patients corticodépendants au long cours traités par des doses de prednisone/prednisolone supérieures à 7,5 mg/j [58–60].

Recommandation 32 :

Le groupe d'experts ne recommande pas l'utilisation du mépolizumab et des autres anticorps anti-IL-5 en traitement d'induction de la rémission chez les patients présentant une GEPA (consensus d'experts).

2.3.3.4. *L'omalizumab peut-il être prescrit en induction de la rémission chez les patients présentant une GEPA (Churg–Strauss) ?*. Les données concernant l'utilisation de l'omalizumab chez les patients présentant une GEPA ne soutiennent pas son

utilisation. Un rôle « inducteur » de GEPA par l'omalizumab a été suggéré, sans données suffisamment solides pour soutenir cette hypothèse. L'hypothèse de GEPA non diagnostiquée et s'exprimant sous omalizumab a été privilégiée [61,62].

Plus récemment, dans une série rapportant 17 patients avec GEPA traités par omalizumab pour une maladie asthmatique et/ou ORL corticodépendante, une épargne cortisonique n'était obtenue que chez un tiers d'entre eux [63]. Il n'était cependant pas possible d'établir une corrélation entre le taux de réponse et le taux d'IgE. D'autre part, une poussée sévère de vascularite est survenue chez deux patients.

Recommandation 33 :

Le groupe d'experts ne recommande pas l'omalizumab en traitement d'induction de la rémission chez les patients présentant une GEPA (Grade C).

2.3.4. Traitement d'entretien de la GEPA

2.3.4.1. *Le rituximab a-t-il une place en traitement d'entretien de la GEPA (Churg–Strauss) ?* Il n'y a pas d'étude prospective contrôlée démontrant l'intérêt du rituximab en traitement d'entretien de la GEPA. Les seules données disponibles émanent de séries de cas ou d'analyses comparatives présentant des biais méthodologiques importants. Elles suggèrent l'efficacité du rituximab en traitement d'entretien, indépendamment de la présence ou de l'absence d'ANCA [55,64]. Un essai prospectif randomisé contrôlé est actuellement en cours dont l'objectif est de définir la place du rituximab versus l'AZA en entretien de la rémission (essai MAINRITSEG [NCT03164473]).

Recommandation 34 :

Le groupe d'experts ne recommande pas l'utilisation du rituximab en 1^{re} intention en traitement d'entretien de la rémission (consensus d'experts).

En revanche, son utilisation pourrait être envisagée en 2^e ligne ou plus chez des malades ayant déjà rechuté (après échec de l'azathioprine ou du méthotrexate) (Grade C).

2.3.4.2. *Le mépolizumab ou les autres anticorps anti-IL-5 ont-ils une place en traitement d'entretien de la rémission des patients ayant une GEPA (Churg–Strauss) ?* Les études disponibles (2 études ouvertes de petite taille et un essai prospectif randomisé contrôlé) concernaient des patients corticodépendants au long cours, recevant des doses supérieures à 7,5 mg/j d'équivalent prednisone [58–60]. Le traitement d'entretien au cours de la GEPA avait pour but de prévenir les rechutes de vascularite, souvent difficiles à distinguer du contrôle de l'asthme et des manifestations ORL.

Un essai prospectif contrôlé comparant le mépolizumab versus le placebo en adjonction du traitement corticoïde et immunosuppresseur (MIRRA) [41] a montré que le mépolizumab diminuait la fréquence des rechutes et permettait de diminuer la corticothérapie, à la dose de 300 mg toutes les 4 semaines par voie sous-cutanée, soit 3 fois la dose indiquée dans l'asthme réfractaire qui est de 100 mg toutes les 4 semaines. Bien que rapportant une rechute de la vascularite chez 43 % des patients sous mépolizumab versus 65 % sous placebo, l'étude ne permet pas de conclure quant à l'effet préventif du mépolizumab sur les manifestations extrapulmonaires de vascularite.

Actuellement, la seule indication du mépolizumab ayant une AMM est l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles, défini par un taux d'éosinophiles sanguins $\geq 300/\mu\text{L}$ dans les douze derniers mois, et au moins un des 2 critères suivants :

- 2 épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticoïde oral (> 3 jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticoïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue ;
- un traitement par corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 derniers mois. Les patients ayant une GEPA et un asthme mal contrôlé répondent le plus souvent à cette indication.

Recommandation 35 :

Le groupe d'experts recommande le mépolizumab (et possiblement les autres anticorps anti-IL-5) en traitement des patients atteints de GEPA, corticodépendants à plus de 7,5 mg/j pour le traitement de l'asthme et/ou des manifestations ORL (Grade A), et ce malgré l'absence d'AMM. La dose initiale de mépolizumab recommandée est celle utilisée dans l'asthme réfractaire, à savoir 100 mg toutes les 4 semaines. En revanche, le groupe d'experts ne peut confirmer un effet bénéfique du mépolizumab sur la prévention des manifestations extrapulmonaires de la GEPA.

2.3.4.3. *L'omalizumab a-t-il une place en traitement d'entretien de la GEPA (Churg–Strauss) ?* Dans la série rapportant 17 patients atteints de GEPA traités par omalizumab pour une maladie asthmatique et/ou ORL corticodépendante, il a été montré qu'une épargne cortisonique n'était obtenue que chez un tiers des patients [63]. Il n'était pas possible de montrer une éventuelle corrélation entre le taux de réponse et le taux d'IgE.

Recommandation 36 :

Le groupe d'experts recommande de ne traiter par omalizumab que les patients en situation d'échec et/ou d'intolérance aux traitements conventionnels et au mépolizumab, après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire et avis auprès d'un centre de référence ou de compétence (consensus d'experts).

2.3.4.4. *Des combinaisons d'anticorps monoclonaux ont-elles une place dans le traitement de la GEPA ?* Le seul anticorps monoclonal ayant à ce jour une efficacité démontrée dans la GEPA est le mépolizumab. Il est indiqué chez les patients ayant un asthme sévère réfractaire à éosinophiles défini par un taux d'éosinophiles sanguins $\geq 300/\mu\text{L}$, en particulier les patients corticodépendants à plus de 7,5 mg/j que ce soit pour des manifestations asthmatiques et/ou ORL (Grade A). Aucune autre biothérapie n'a d'indication validée à l'heure actuelle. Il n'existe donc aucune donnée soutenant l'indication de combinaisons d'anticorps monoclonaux au cours de la GEPA. Toutefois, on ne peut exclure l'intérêt de combinaisons de biothérapies, notamment l'association de rituximab et de mépolizumab, qui mérite la réalisation d'essais thérapeutiques.

Recommandation 37 :

Le groupe d'experts ne recommande pas d'associer plusieurs anticorps monoclonaux en traitement de la GEPA (consensus d'experts).

2.3.4.5. *Les vaccinations sont-elles recommandées chez les patients sous immunosuppresseurs ou biothérapies au cours de la GEPA (Churg–Strauss) ?* La question de la vaccination au cours de la GEPA est récurrente. Initialement, le principe de précaution préconisait de ne pas vacciner les malades en poussée ou qui venaient d'être mis en rémission (depuis moins de 6 mois) suite à

des observations montrant la survenue de poussées après vaccinations [63], ce qui doit conduire à une certaine prudence quant à la période optimale de vaccination. À l'inverse, les vaccinations (notamment anti-grippale et anti-pneumococcique) sont désormais fortement recommandées chez les sujets atteints de bronchopneumopathies chroniques ou de maladie asthmatique. De plus, les malades traités pour GEPA, recevant une immunosuppression et une corticothérapie prolongée, sont exposés à un risque infectieux certain.

Dans une étude observationnelle prospective conduite chez 145 patients atteints de vascularites systémiques nécrosantes, dont 22 % de GEPA, il n'était pas retrouvé d'impact significatif de la vaccination sur l'activité des vascularites [65]. Une autre étude prospective ayant évalué l'efficacité et la tolérance de la vaccination anti-grippale saisonnière et H1N1 chez 199 patients atteints de maladies auto-immunes, dont des vascularites systémiques nécrosantes, a montré l'efficacité de la vaccination anti-grippale chez ces patients, mais rapportait six poussées de la maladie auto-immune dans les 30 jours suivant la vaccination, dont une au cours d'une GEPA [66].

Recommandation 38 :

Le groupe d'experts recommande les vaccinations anti-grippale et anti-pneumococcique (Grade C). Le groupe d'experts souligne cependant que des poussées de GEPA ont été rapportées de façon anecdotique après vaccination, ce qui doit conduire à une certaine prudence quant à la période optimale de vaccination.

2.4. Commentaires

Les recommandations présentées ici représentent une actualisation des précédentes recommandations sur l'utilisation du rituximab et l'élaboration de nouvelles recommandations sur l'usage d'autres biothérapies qui pourraient s'avérer utiles, ou au contraire inutiles, au cours des VAA. Elles sont le fruit des réflexions de praticiens, membres du GFEV, ayant l'expérience de la prise en charge des vascularites et concernés par l'amélioration des stratégies thérapeutiques. Ce travail s'est déroulé en plusieurs parties : revue de la littérature et réponses aux questions exposées ci-dessus, réunion de synthèse, rédaction d'une première version des recommandations qui a été communiquée à tous les membres du groupe et enfin modification des recommandations après plusieurs concertations auprès des experts du groupe. Les recommandations que nous émettons sont le reflet de l'analyse de la littérature, des résultats d'essais thérapeutiques et de l'opinion d'experts lorsque aucune donnée pertinente n'était trouvée dans la littérature. Elles seront soumises à modifications en fonction de l'évolution des connaissances dans le domaine et de l'accumulation des expériences. Les nombreuses incertitudes mentionnées au cours du texte doivent inciter les cliniciens à inclure leurs patients dans des études dédiées à ces questions actuellement non résolues.

2.5. Détails des acronymes des protocoles cités dans ce document

ABROGATE : traitement des formes de GPA en rechute et non sévères comparant l'abatacept au placebo en combinaison avec le traitement standard (NCT02108860).

ADVOCATE : traitement d'induction de la GPA et la PAM comparant le CCX168 pendant 12 mois à la corticothérapie pendant 4,5 mois, en combinaison avec le rituximab ou le cyclophosphamide/azathioprine (NCT02408860).

CHUSPAN2 : traitement d'induction de la PAM, GEPA et périartérite noueuse sans facteur de mauvais pronostic, comparant l'azathioprine à un placebo [8].

IMPROVE : traitement d'entretien de la GPA et la PAM comparant l'azathioprine au mycophénolate mofétil [39].

MAINEPSAN : traitement d'entretien des vascularites associées aux ANCA comparant deux durées de corticothérapie (étude française) (NCT03290456).

MAINRITSAN : traitement d'entretien de la GPA et la PAM comparant l'azathioprine au rituximab en perfusions semestrielles à la dose de 500 mg [2].

MAINRITSAN2 : traitement d'entretien de la GPA et la PAM comparant une stratégie de perfusions fixes de rituximab à des perfusions à la demande [37].

MAINRITSAN3 : traitement d'entretien de la GPA et la PAM comparant, après avoir reçu une durée de 18 mois de rituximab, une prolongation du rituximab pour 18 mois à des perfusions de placebo (NCT02433522).

MAINRITSEG : traitement d'entretien de la GEPA comparant l'azathioprine au rituximab en perfusions semestrielles à dose fixe (NCT03164473).

MASTER-ANCA : traitement d'entretien des vascularites associées aux ANCA en insuffisance rénale terminale comparant l'arrêt du traitement immunosuppresseur à la poursuite du traitement (NCT03323476).

MEPEX : étude comparant les bolus de méthylprednisolone aux échanges plasmatiques chez les patients ayant une vascularite rénale associée aux ANCA et une créatininémie supérieure à 500 $\mu\text{mol/L}$ [26].

MIRRA : traitement des formes de GEPA réfractaires ou en rechute comparant le mépolizumab au placebo en combinaison avec le traitement standard [60].

MYCYC : traitement d'induction de la GPA et la PAM comparant le cyclophosphamide par voie intraveineuse au mycophénolate mofétil par voie orale [9].

NORAM : traitement d'induction des vascularites à ANCA non sévères comparant le cyclophosphamide par voie orale au méthotrexate par voie orale [6].

PEXIVAS : évaluation des échanges plasmatiques et de deux doses de corticoïdes dans le traitement d'induction des vascularites associées aux ANCA (NCT00987389).

RATTRAP : traitement des formes de GPA réfractaires comparant l'infliximab au rituximab en combinaison avec le traitement standard [29].

RAVE : traitement d'induction des GPA et PAM comparant le cyclophosphamide par voie orale relayé par l'azathioprine au rituximab avec 4 perfusions initiales [1].

REMAIN : traitement d'entretien de la GPA et la PAM comparant une durée de 2 ans à une durée de 4 ans d'azathioprine [45].

REOVAS : traitement d'induction de la GEPA comparant le rituximab à une stratégie thérapeutique conventionnelle basée sur le Five-Factor Score (NCT02807103).

RITAZAREM : traitement d'entretien de la GPA et la PAM comparant l'azathioprine au rituximab en perfusions tous les 4 mois à la dose de 1 gramme (NCT01697267).

RITUXVAS : traitement d'induction des vascularites rénales comparant le cyclophosphamide par voie intraveineuse à une combinaison de cyclophosphamide par voie intraveineuse et de rituximab [22].

TAPIR : traitement d'entretien des vascularites associées aux ANCA comparant deux durées de corticothérapie (étude Nord-Américaine) (NCT01933724).

WEGENT : traitement d'entretien de la GPA et la PAM comparant l'azathioprine au méthotrexate [38].

WGGET : traitement d'entretien de la GPA comparant l'étanercept aux immunosuppresseurs (principalement le méthotrexate) [30].

Disclosure of interest

Benjamin Terrier has received consulting fees or grants from Roche/Chugai, AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Bristol-Myers Squibb, Vifor Pharma, Lilly and Terumo BCT. The other authors declare that they have no competing interest.

References

- [1] Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:221–32.
- [2] Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014;371:1771–80.
- [3] Charles P, Bienvenu B, Bonnotte B, Gobert P, Godmer P, Hachulla É, et al. Rituximab: recommendations of the French Vasculitis Study Group (FVSG) for induction and maintenance treatments of adult, antineutrophil cytoplasmic antibody-associated necrotizing vasculitides. *Presse Med* 2013;42:1317–30.
- [4] Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65:1–11.
- [5] Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2013;369:417–27.
- [6] De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JWC, Feighery C, Gregorini G, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005;52:2461–9.
- [7] Fauschou M, Westman K, Rasmussen N, de Groot K, Flossmann O, Höglund P, et al. Brief report: long-term outcome of a randomized clinical trial comparing methotrexate to cyclophosphamide for remission induction in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012;64:3472–7.
- [8] Puéchal X, Pagnoux C, Baron G, Quémenet T, Néel A, Agard C, et al. Adding azathioprine to remission-induction glucocorticoids for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss), microscopic polyangiitis, or polyarteritis nodosa without poor-prognosis factors: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ 2017;69:2175–86.
- [9] Jones RB, Hiemstra TF, Ballarin J, Blockmans DE, Brogan P, Bruchfeld A, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis* 2019;78:399–405.
- [10] Jones RB, Harper L, Jayne DRW. A randomized trial of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction of ANCA-associated vasculitis: "MYCYC". On behalf of the European Vasculitis Study Group. *Presse Med* 2013;42:678–9.
- [11] Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky EM, Lu N, Merkel PA, Spiera R, et al. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1166–9.
- [12] Boumpas DT, Austin HA, Vaughan EM, Yarburo CH, Klippel JH, Balow JE. Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Ann Intern Med* 1993;119:366–9.
- [13] Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, Smolen JS, Buch M, Gossec L, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:529–35.
- [14] Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A, Dougados M, Fautrel B, Mariette X, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine Rev Rhum* 2014;81:287–97.
- [15] Jones RB, Ferraro AJ, Chaudhry AN, Brogan P, Salama AD, Smith KGC, et al. A multicenter survey of rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2009;60:2156–68.
- [16] Vieira CA, Agarwal A, Book BK, Sidner RA, Bearden CM, Gebel HM, et al. Rituximab for reduction of anti-HLA antibodies in patients awaiting renal transplantation: 1. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics. *Transplantation* 2004;77:542–8.
- [17] Miloslavsky EM, Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, et al. Rituximab for the treatment of relapses in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ 2014;66:3151–9.
- [18] Taylor SRJ, Salama AD, Joshi L, Pusey CD, Lightman SL. Rituximab is effective in the treatment of refractory ophthalmic Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2009;60:1540–7.
- [19] Holle JU, Dubrau C, Herlyn K, Heller M, Ambrosch P, Noelle B, et al. Rituximab for refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis): comparison of efficacy in granulomatous versus vasculitic manifestations. *Ann Rheum Dis* 2012;71:327–33.
- [20] Holle JU, Voigt C, Both M, Holl-Ulrich K, Nölle B, Laudien M, et al. Orbital masses in granulomatosis with polyangiitis are associated with a refractory course and a high burden of local damage. *Rheumatol (Oxford) Engl* 2013;52:875–82.
- [21] Calich AL, Puéchal X, Pugnet G, London J, Terrier B, Charles P, et al. Rituximab for induction and maintenance therapy in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). Results of a single-center cohort study on 66 patients. *J Autoimmun* 2014;50:135–41.
- [22] Jones RB, Tervaert JWC, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:211–20.
- [23] Edwards JWC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2572–81.
- [24] Rifle G, Chalopin JM, Zech P, Deteix P, Ducret F, Vialtel P, et al. Treatment of idiopathic acute crescentic glomerulonephritis by immunodepression and plasma exchanges. A prospective randomised study. *Proc Eur Dial Transplant Assoc Eur Dial Transpl Assoc* 1981;18:493–502.
- [25] Guillevin L, Fain O, Lhote F, Jarrousse B, Lê Thi Huong D, Bussel A, et al. Lack of superiority of steroids plus plasma exchange to steroids alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg–Strauss syndrome. A prospective, randomized trial in 78 patients. *Arthritis Rheum* 1992;35:208–15.
- [26] Jayne DRW, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2180–8.
- [27] Walsh M, et al. The effect of plasma exchange on end-stage renal disease and death in patients with severe ANCA-associated vasculitis. In: ERA-EDTA Congress; 2018.
- [28] Miloslavsky EM, Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, et al. Outcomes of non-severe relapses in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with glucocorticoids. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ 2015;67:1629–36.
- [29] de Menthon M, Cohen P, Pagnoux C, Buchler M, Sibilia J, Détrée F, et al. Infliximab or rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: long-term follow-up. A prospective randomised multicentre study on 17 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29:S63–71.
- [30] Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 2005;352:351–61.
- [31] Langford CA, Monach PA, Specks U, Seo P, Cuthbertson D, McAlear CA, et al. An open-label trial of abatacept (CTLA4-IG) in non-severe relapsing granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Ann Rheum Dis* 2014;73:1376–9.
- [32] Sakai R, Kondo T, Kurasawa T, Nishi E, Okuyama A, Chino K, et al. Current clinical evidence of tocilizumab for the treatment of ANCA-associated vasculitis: a prospective case series for microscopic polyangiitis in a combination with corticosteroids and literature review. *Clin Rheumatol* 2017;36:2383–92.
- [33] Sumida K, Ubara Y, Suwabe T, Hayami N, Hiramatsu R, Hasegawa E, et al. Complete remission of myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated crescentic glomerulonephritis complicated with rheumatoid arthritis using a humanized anti-interleukin 6 receptor antibody. *Rheumatol (Oxford)* 2011;50:1928–30.
- [34] Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, Schaefer M, Venning MC, Hamilton P, et al. Randomized trial of C5a receptor inhibitor avacopan in ANCA-associated vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:2756–67.
- [35] Turnbull J, Harper L. Adverse effects of therapy for ANCA-associated vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:391–401.
- [36] Le Guenno G, Mahr A, Pagnoux C, Dhote R, Guillevin L, French Vasculitis Study Group. Incidence and predictors of urotoxic adverse events in cyclophosphamide-treated patients with systemic necrotizing vasculitides. *Arthritis Rheum* 2011;63:1435–45.
- [37] Charles P, Terrier B, Perrodeau É, Cohen P, Faguer S, Huart A, et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Ann Rheum Dis* 2019;78:e101.
- [38] Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa J-J, Rivaud M, Ducroix J-P, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2008;359:2790–803.
- [39] Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, de Groot K, Harper L, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:2381–8.
- [40] Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O, et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg–Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore)* 1996;75:17–28.
- [41] Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Le Toumelin P, et al. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore)* 2011;90:19–27.
- [42] Hogan SL, Falk RJ, Chin H, Cai J, Jennette CE, Jennette JC, et al. Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. *Ann Intern Med* 2005;143:621–31.
- [43] Pagnoux C, Hogan SL, Chin H, Jennette JC, Falk RJ, Guillevin L, et al. Predictors of treatment resistance and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis: comparison of two independent cohorts. *Arthritis Rheum* 2008;58:2908–18.
- [44] Walsh M, Merkel PA, Mahr A, Jayne D. Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a meta-analysis. *Arthritis Care Res* 2010;62:1166–73.
- [45] Karras A, Pagnoux C, Haubitz M, de Groot K, Puéchal X, Tervaert JWC, et al. Randomised controlled trial of prolonged treatment in the remission phase of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2017;77:1662–8.

- [46] Terrier B, Pagnoux C, Perrodeau É, Karras A, Khouatra C, Aumaître O, et al. Long-term efficacy of remission maintenance regimens for ANCA-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1151–7.
- [47] Kronbichler A, Kerschbaum J, Gopaluni S, Tieu J, Alberici F, Jones RB, et al. Trimethoprim–sulfamethoxazole prophylaxis prevents severe/life-threatening infections following rituximab in antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1440–7.
- [48] Baulier G, Issa N, Gabriel F, Accoceberry I, Camou F, Duffau P. Guidelines for prophylaxis of *Pneumocystis pneumonia* cannot rely solely on CD4-cell count in autoimmune and inflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2018;36:490–3.
- [49] DeRemee RA. The treatment of Wegener's granulomatosis with trimethoprim/sulfamethoxazole: illusion or vision? *Arthritis Rheum* 1988;31:1068–74.
- [50] Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CG. Trimethoprim–sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group. *N Engl J Med* 1996;335:16–20.
- [51] Akamine K, Punaro M. Biologics for childhood systemic vasculitis. *Pediatr Nephrol Berl Ger* 2019;34:2295–309. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-018-4076-2>.
- [52] Ribí C, Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arène J-P, Lauque D, et al. Treatment of Churg–Strauss syndrome without poor-prognosis factors: a multicenter, prospective, randomized, open-label study of seventy-two patients. *Arthritis Rheum* 2008;58:586–94.
- [53] Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arène J-P, Mouthon L, Le Guern V, et al. Churg–Strauss syndrome with poor-prognosis factors: a prospective multicenter trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in forty-eight patients. *Arthritis Rheum* 2007;57:686–93.
- [54] Mohammad AJ, Hot A, Arndt F, Moosig F, Guerry M-J, Amudala N, et al. Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss). *Ann Rheum Dis* 2016;75:396–401.
- [55] Thiel J, Hässler F, Salzer U, Voll RE, Venhoff N. Rituximab in the treatment of refractory or relapsing eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss syndrome). *Arthritis Res Ther* 2013;15:R133.
- [56] Thiel J, Troilo A, Salzer U, Schleyer T, Halmschlag K, Rizzi M, et al. Rituximab as induction therapy in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis refractory to conventional immunosuppressive treatment: a 36-month follow-up analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:1556–63.
- [57] Bouldouyre M-A, Cohen P, Guillevin L. Severe bronchospasm associated with rituximab for refractory Churg–Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis* 2009;68:606.
- [58] Kim S, Marigowda G, Oren E, Israel E, Wechsler ME. Mepolizumab as a steroid-sparing treatment option in patients with Churg–Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1336–43.
- [59] Moosig F, Gross WL, Herrmann K, Bremer JP, Hellmich B. Targeting interleukin-5 in refractory and relapsing Churg–Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 2011;155:341–3.
- [60] Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, Klion A, Langford CA, et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med* 2017;376:1921–32.
- [61] Bekçibaşı M, Barutçu S, Çelen MK, Dayan S, Hoşoğlu S. Churg–Strauss syndrome occurring during omalizumab treatment. *Eur J Rheumatol* 2015;2:129–30.
- [62] Szwarc D, Veillon F, Moser T, Averous G, De Blay F, Riehm S. [Churg–Strauss syndrome under omalizumab treatment: a rare visceral manifestation]. *J Radiol* 2009;90:1737–9.
- [63] Jachiet M, Samson M, Cottin V, Kahn J-E, Le Guenno G, Bonniaud P, et al. Anti-IgE monoclonal antibody (omalizumab) in refractory and relapsing eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss): data on seventeen patients. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* 2016;68:2274–82.
- [64] Emmi G, Rossi GM, Urban ML, Silvestri E, Prisco D, Goldoni M, et al. Scheduled rituximab maintenance reduces relapse rate in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis* 2018;77:952–4.
- [65] Kernéis S, Turbelin C, Pagnoux C, Launay O, Mahr AD, Guillevin L, et al. Do vaccinations affect the clinical course of systemic necrotising vasculitis? A prospective observational web-based study. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34:S89–92.
- [66] Kostianovsky A, Charles P, Alves J-F, Goulet M, Pagnoux C, Le Guern V, et al. Immunogenicity and safety of seasonal and 2009 pandemic A/H1N1 influenza vaccines for patients with autoimmune diseases: a prospective, monocentre trial on 199 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:S83–9.