

**Rituximab en traitement d'entretien des vascularites à ANCA :  
analyse poolée et suivi à long terme des 277 patients inclus dans les  
essais prospectifs randomisés contrôlés MAINRITSAN**

*Journée annuelle du GFEV – 21 octobre 2021*

*Florence Delestre*

# MAINRITSAN 1

The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 NOVEMBER 6, 2014 VOL. 371 NO. 19

Rituximab versus Azathioprine for Maintenance  
in ANCA-Associated Vasculitis

J. Guillevin, C. Pagnoux, A. Karras, C. Khouatra, O. Aumaitre, P. Cohen, F. Maurier, O. Decaux, J. Ninet, P. Gobert, F. Quémener, C. Blanchard-Delaunay, P. Godmer, X. Puéchal, P.-L. Carron, P.-Y. Hatron, N. Limal, M. Hamidou, M. Ducret, E. Dugas, T. Papo, B. Bonnotte, A. Mahr, P. Ravaud, and L. Mouthon, for the French Vasculitis Study Group<sup>1</sup>

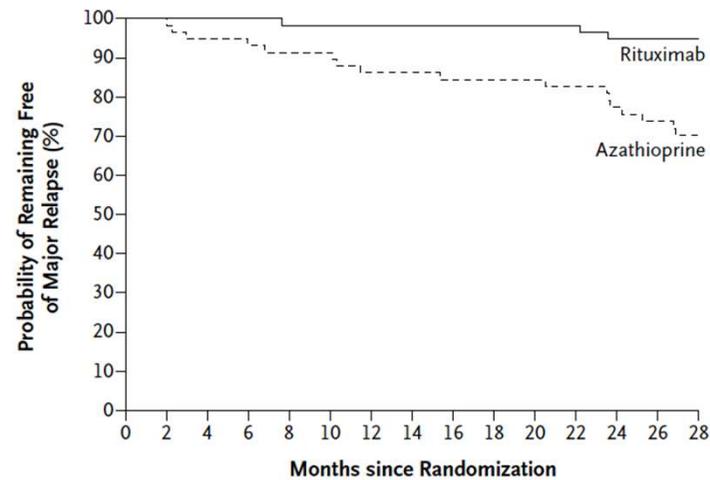
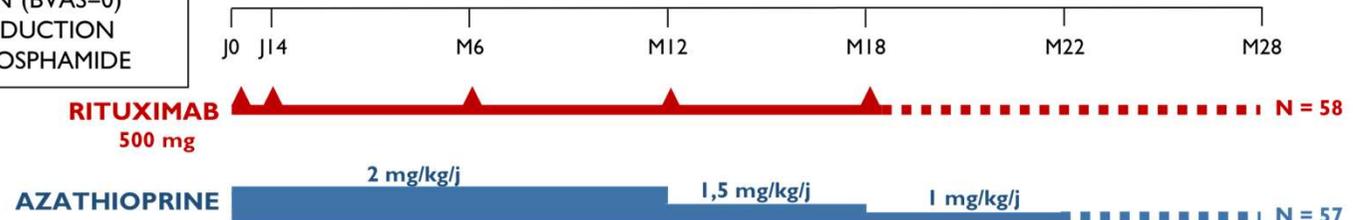
115 patients

◆ Rechutes majeures :

RTX 5 % } HR 6,6 (IC95% 1,6-27,9)  
AZA 29 % }

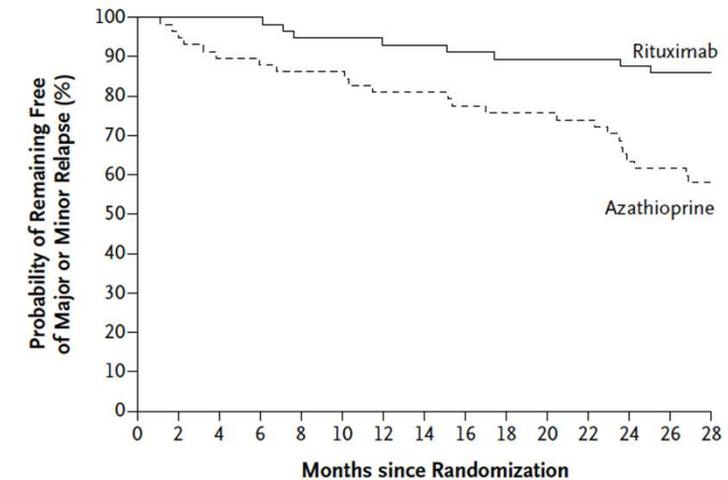
◆ Pas de différence d'EIG

REMISSION (BVAS=0)  
APRES INDUCTION  
CYCLOPHOSPHAMIDE



No. at Risk

Rituximab	57	57	57	57	56	56	56	56	56	56	56	56	56	54	52	39
Azathioprine	58	58	55	54	53	53	50	50	48	48	48	47	44	41	33	



No. at Risk

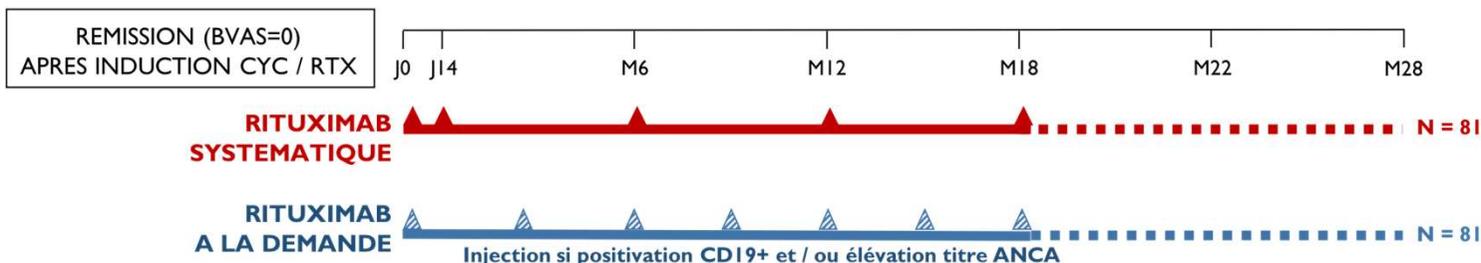
Rituximab	57	57	57	57	54	54	53	53	52	51	51	51	50	47	36
Azathioprine	58	56	52	51	50	50	47	47	44	43	43	42	36	35	30

# MAINRITSAN 2

**Annals of the Rheumatic Diseases**  
The EULAR Journal

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)

Pierre Charles,<sup>1,2</sup> Benjamin Terrier,<sup>1</sup> Elodie Perrodeau,<sup>3</sup> Pascal Cohen,<sup>1</sup> Stanislas Faguer,<sup>4</sup> Antoine Huart,<sup>4</sup> Mohamed Hamidou,<sup>5</sup> Christian Agard,<sup>5</sup> Bernard Bonnotte,<sup>6</sup> Maxime Samson,<sup>5</sup> Alexandre Karras,<sup>7</sup> Noémie Jourde-Chiche,<sup>8</sup> François Lifermann,<sup>9</sup> Pierre Gobert,<sup>10</sup> Catherine Hanrotel-Saliou,<sup>11</sup> Pascal Godmer,<sup>12</sup> Nicolas Martin-Silva,<sup>13</sup> Grégoire Puzet,<sup>14</sup> Marie Maitignon,<sup>15</sup> Olivier Aumaitre,<sup>16</sup> Jean-François Viallard,<sup>17</sup> François Maurier,<sup>18</sup> Nadine Meaux-Ruault,<sup>19</sup> Sophie Rivière,<sup>20</sup> Jean Sibilla,<sup>21</sup> Xavier Putechal,<sup>1</sup> Philippe Ravaud,<sup>2</sup> Luc Mouthon,<sup>1</sup> Loïc Guillevin,<sup>1</sup> for the French Vasculitis Study Group



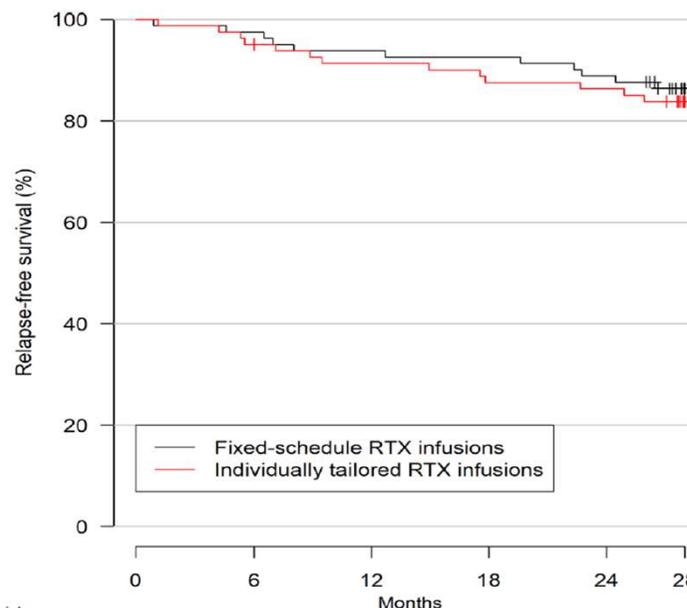
**162 patients**

◆ **Rechutes :**

**Systematique 10 %**  
**A la demande 17 %** }  $p = 0,58$

◆ **Moins de perfusions de RTX :**

**Systematique 5 (5-6)**  
**A la demande 3 (2-4)**



No. at risk	0	6	12	18	24	28
Fixed-schedule	81	79	76	75	72	59
Individually tailored	81	77	73	70	69	59

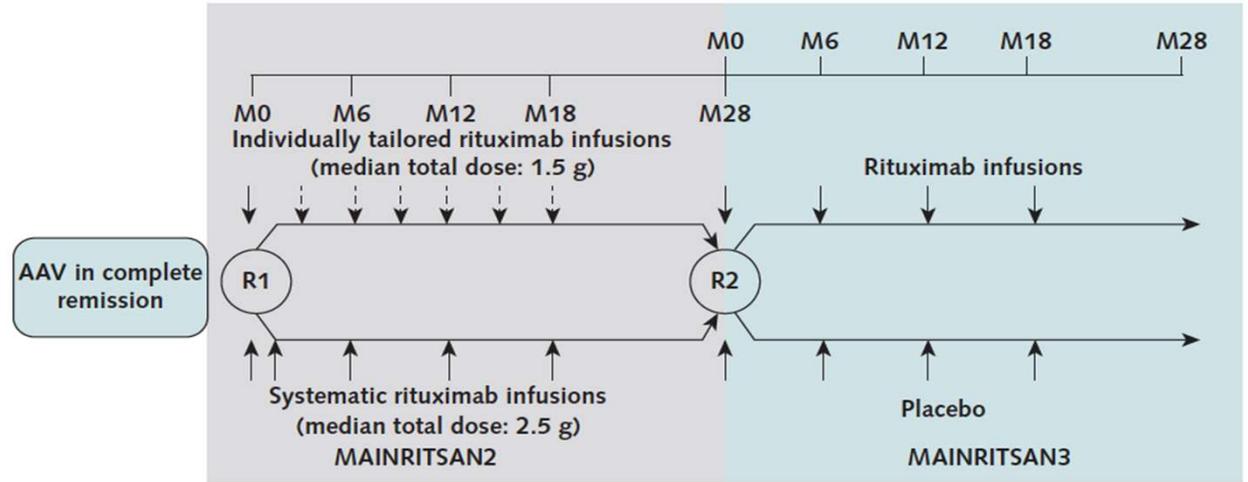
# MAINRITSAN 3

Annals of Internal Medicine

ORIGINAL RESEARCH

## Long-Term Rituximab Use to Maintain Remission of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis A Randomized Trial

Pierre Charles, MD; Élodie Perrodeau, MSc; Maxime Samson, MD, PhD; Bernard Bonnotte, MD, PhD; Antoine Néel, MD, PhD; Christian Agard, MD, PhD; Antoine Huart, MD; Alexandre Karras, MD, PhD; François Lifermann, MD; Pascal Godmer, MD; Pascal Cohen, MD; Catherine Hanrotel-Saliou, MD; Nicolas Martin-Silva, MD; Grégory Pugnet, MD, PhD; François Maurier, MD; Jean Sibia, MD, PhD; Pierre-Louis Carron, MD; Pierre Gobert, MD; Nadine Meaux-Ruault, MD; Thomas Le Gallou, MD; Stéphane Vinzio, MD; Jean-François Viillard, MD, PhD; Eric Hachulla, MD, PhD; Christine Vinter, MD; Xavier Puéchal, MD, PhD; Benjamin Terrier, MD, PhD; Philippe Ravaud, MD, PhD; Luc Mouthon, MD, PhD; and Loïc Guillevin, MD; for the French Vasculitis Study Group\*

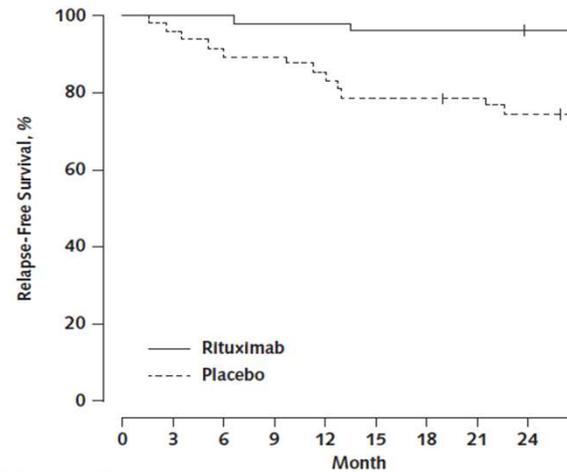


**97 patients**  
**50 RTX - 47 placebo**

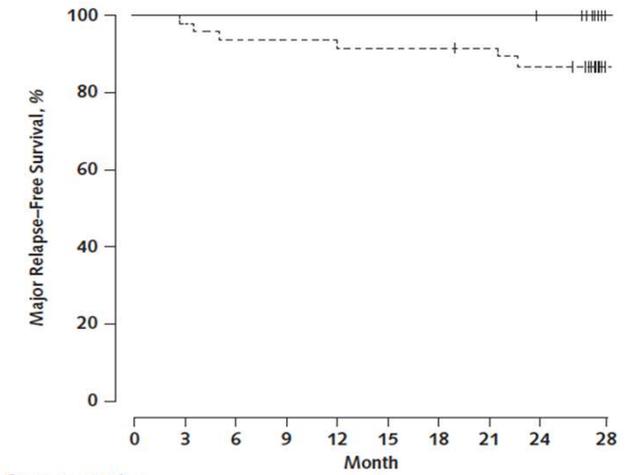
### ◆ Rechutes :

Rituximab 4 %  
Placebo 26 % } HR 7,5 (IC95% 1,7-33,7)

### ◆ Pas de différence d'EIG



Patients at risk, n	
Rituximab	50 50 50 49 49 48 48 48 47
Placebo	47 45 43 42 40 37 37 36 34



Patients at risk, n	
Rituximab	50 50 50 50 50 50 50 50 49 33
Placebo	47 46 44 44 44 43 43 42 40 24

# Enjeux actuels du traitement d'entretien des VAA



## RITUXIMAB : traitement d'entretien de référence

### Schéma à la demande ou systématique ?

MAINRITSAN2 n'est pas un essai de non-infériorité

Tendance à un taux de rechute plus élevé dans le bras à la demande (17% vs 10%)

Nécessité de confirmation sur un suivi de long terme

Pour quel bénéfice ?

### Prolongation systématique du traitement d'entretien pendant 36 mois ?

### Quelle tolérance notamment infectieuse sur le long terme ?

Principale cause de morbi-mortalité dans les VAA (25-30% infections graves)

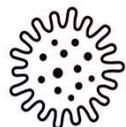
Hypogammaglobulinémie fréquente et prolongée

*Terrier B, Ann Rheum Dis, 2018  
Garen T et al, Rheumatology, 2019  
Mohammad AJ et al, J Rheumatol, 2017  
Roberts DM et al, J Autoimmun, 2015* 6

# Analyse poolée et long-terme des essais MAINRITSAN



Patients inclus dans les trois essais MAINRITSAN  
Suivi / 3-6 mois de la fin de l'essai à décembre 2020



## EVENEMENTS INDESIRABLES

### Graves

Grade 3/4, cancers, évènements cardiovasculaires,  
décès, hospitalisation ou traitement IV

### Non graves



## RECHUTES

Réapparition ou aggravation de la maladie BVAS >  
0

### Majeures

Atteinte d'au moins un organe majeur  
Et/ou mise en jeu du pronostic vital

### Mineures



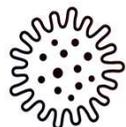
## BIOLOGIE

ANCA  
Créatinine, DFGe  
Gammaglobulines  
LyBCD19+

# Analyse poolée et long-terme des essais MAINRITSAN



Patients inclus dans les trois essais MAINRITSAN  
Suivi / 3-6 mois de la fin de l'essai à décembre 2020



## EVENEMENTS INDESIRABLES

### Graves

Grade 3/4, cancers, évènements cardiovasculaires,  
décès, hospitalisation ou traitement IV

### Non graves



## RECHUTES

Réapparition ou aggravation de la maladie BVAS >  
0

### Majeures

Atteinte d'au moins un organe majeur  
Et/ou mise en jeu du pronostic vital

### Mineures



## BIOLOGIE

ANCA  
Créatinine, DFGe  
Gammaglobulines  
LyBCD19+

# Analyse poolée et long-terme des essais MAINRITSAN



Patients inclus dans les trois essais MAINRITSAN  
Suivi / 3-6 mois de la fin de l'essai à décembre 2020



## EVENEMENTS INDESIRABLES

### Graves

Grade 3/4, cancers, évènements cardiovasculaires,  
décès, hospitalisation ou traitement IV

### Non graves



## RECHUTES

Réapparition ou aggravation de la maladie BVAS >  
0

### Majeures

Atteinte d'au moins un organe majeur  
Et/ou mise en jeu du pronostic vital

### Mineures



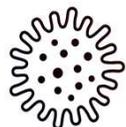
## BIOLOGIE

ANCA  
Créatinine, DFGe  
Gammaglobulines  
LyBCD19+

# Analyse poolée et long-terme des essais MAINRITSAN



Patients inclus dans les trois essais MAINRITSAN  
Suivi / 3-6 mois de la fin de l'essai à décembre 2020



## EVENEMENTS INDESIRABLES

### Graves

Grade 3/4, cancers, évènements cardiovasculaires,  
décès, hospitalisation ou traitement IV

### Non graves



## RECHUTES

Réapparition ou aggravation de la maladie BVAS >  
0

### Majeures

Atteinte d'au moins un organe majeur  
Et/ou mise en jeu du pronostic vital

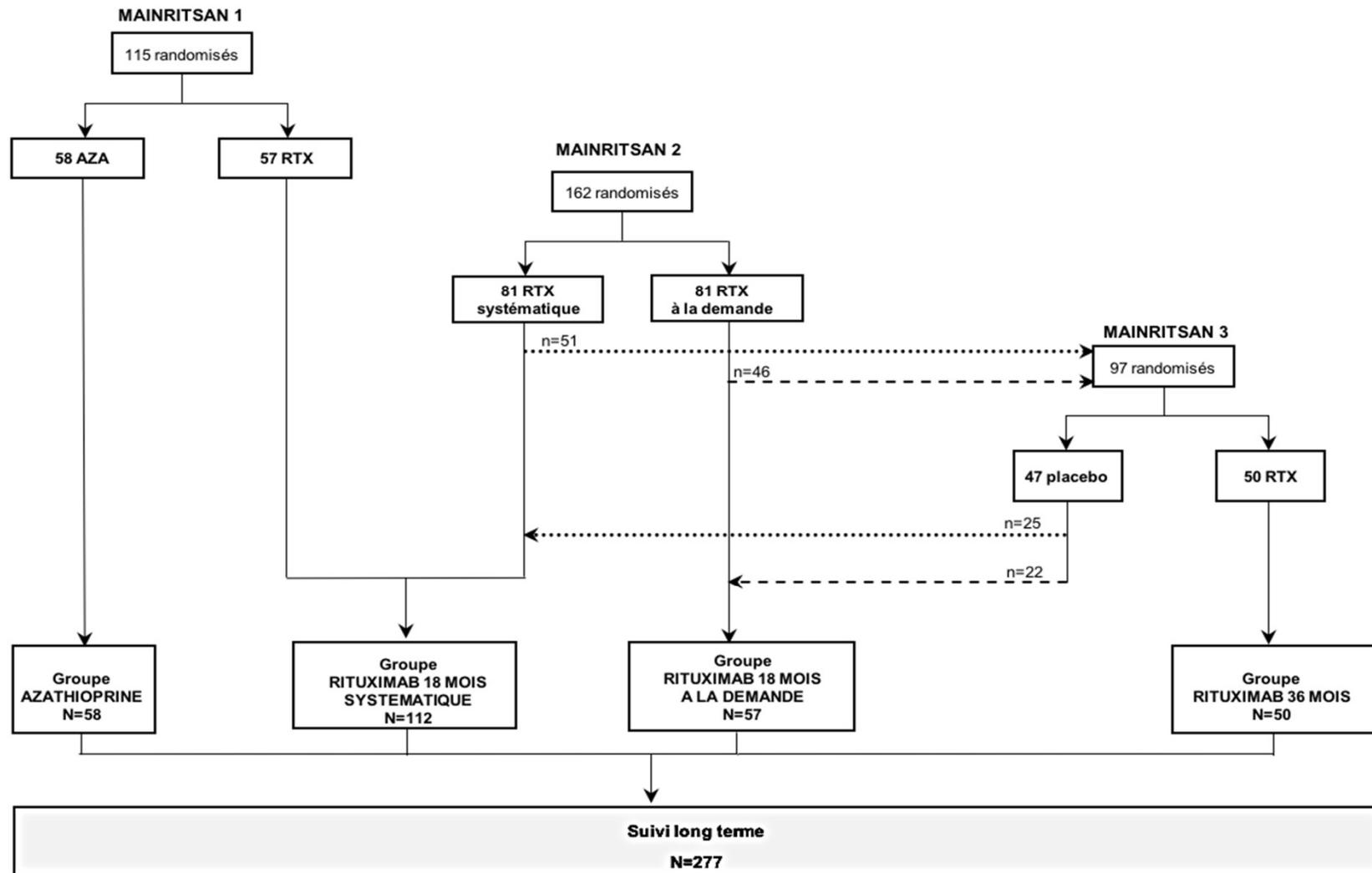
### Mineures



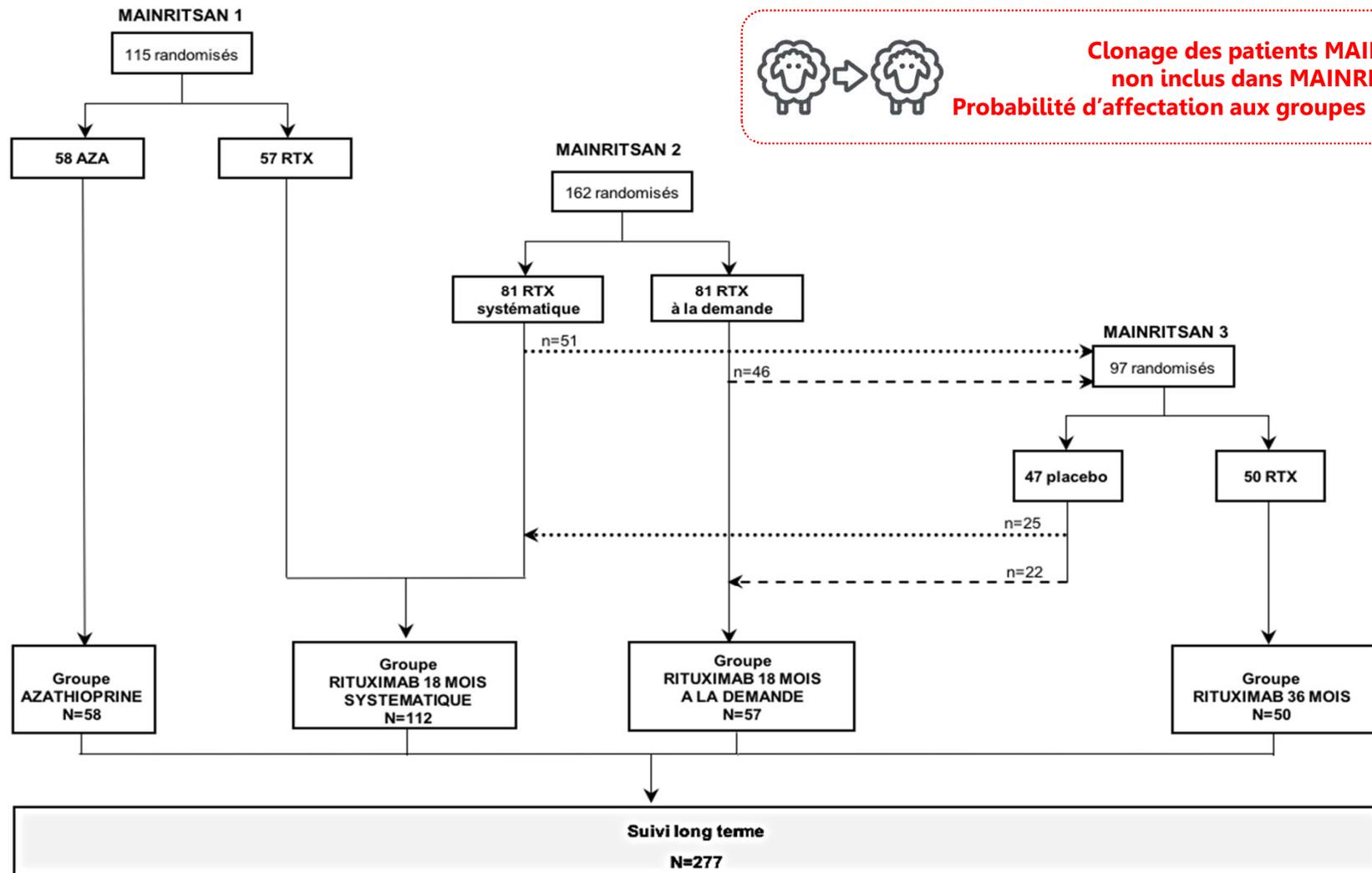
## BIOLOGIE

ANCA  
Créatinine, DFGe  
Gammaglobulines  
LyBCD19+

# Analyse poolée et long-terme des essais MAINRITSAN



# Analyse poolée et long-terme des essais MAINRITSAN



**Clonage des patients MAINRITSAN2 non inclus dans MAINRITSAN3 :  
Probabilité d'affectation aux groupes RTX 18 / 36 mois = 0,5**

# Facteurs prédictifs de rechute

Variable	Rechute majeure ou mineure		Rechute majeure		Facteurs prédictifs de rechutes :
	Modèle complet	Modèle final	Modèle complet	Modèle final	
* Age (par année)					
* Sexe masculin					
Granulomatose avec polyangéite					
* Inclusion sur rechute					
* Dose de prednisone (par 5 mg/jour)					
* Atteinte ORL					
Atteinte pulmonaire					
Atteinte cardiaque					
Atteinte rénale					
Anti-MPO					
* Négativité des anti-MPO après induction					
* Anti-PR3					
Négativité des anti- PR3 après induction					
Lymphocytes (par 10 <sup>9</sup> /L)					
Neutrophiles (par 10 <sup>9</sup> /L)					
* CRP (par mg/L)					
DFGe (par 10 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )					
IgG (par g/L)					
* IgM (par g/L)					
* IgA (par g/L)					

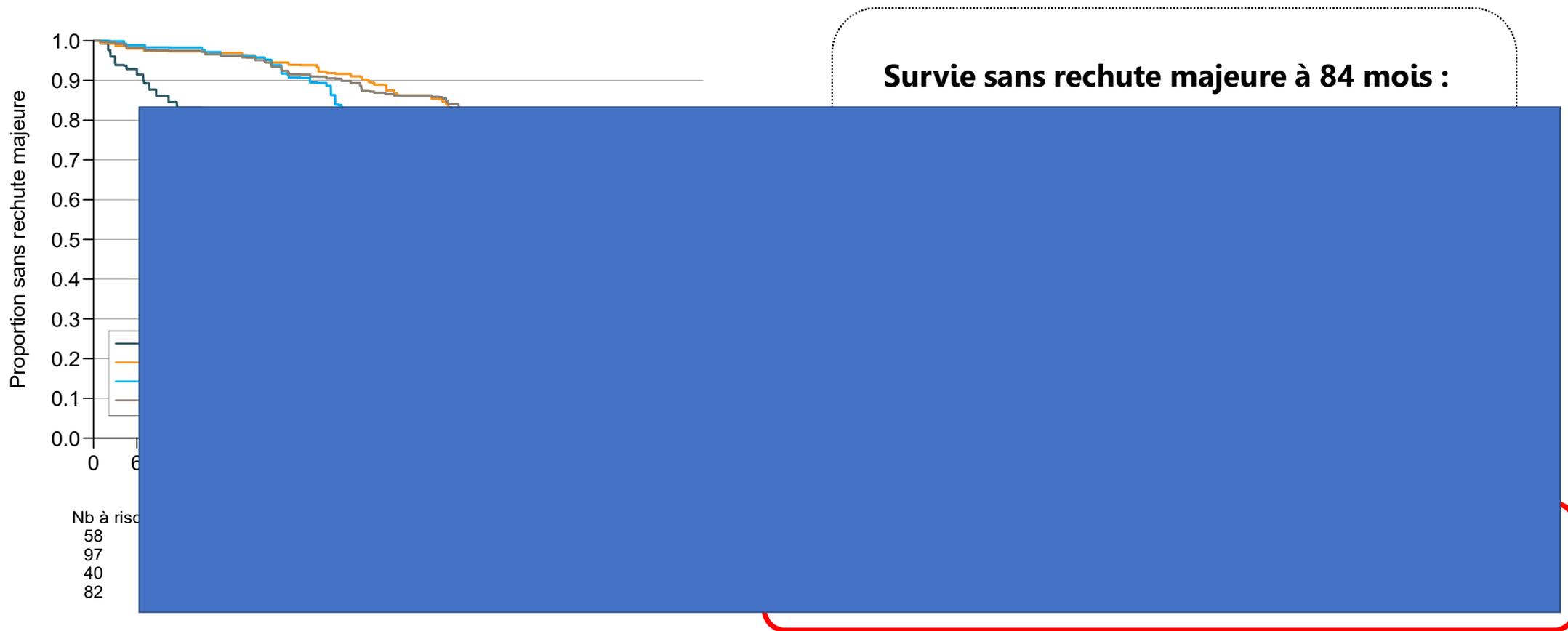
ANCA : anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles ; CRP : protéine C réactive ; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé ; Ig : immunoglobuline ; MPO : myéloperoxydase ; ORL : oto-rhino-laryngologique ; PR3 : protéinase 3 ; VAA : vascularite à ANCA.

\* Ajustement ultérieur

# Survie sans rechute majeure



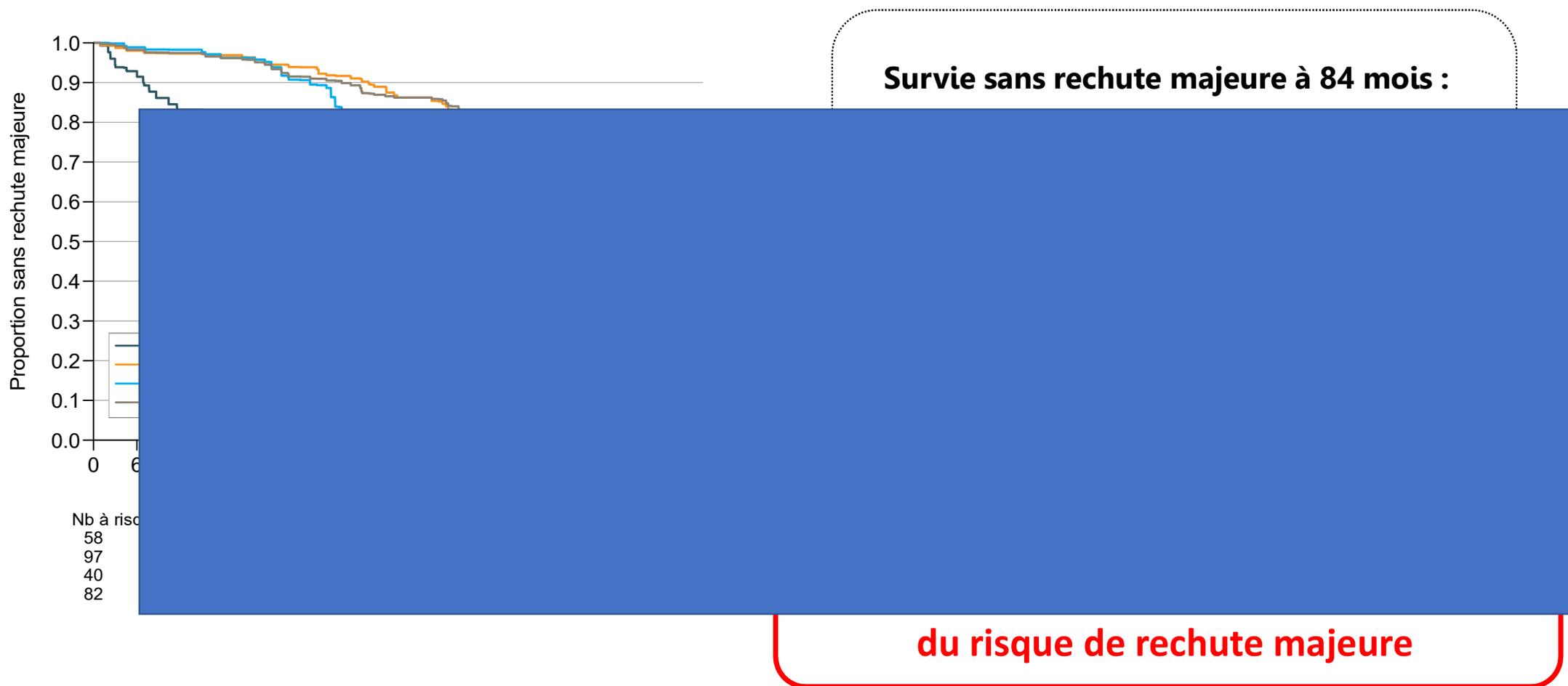
# Survie sans rechute majeure



# Survie sans rechute majeure

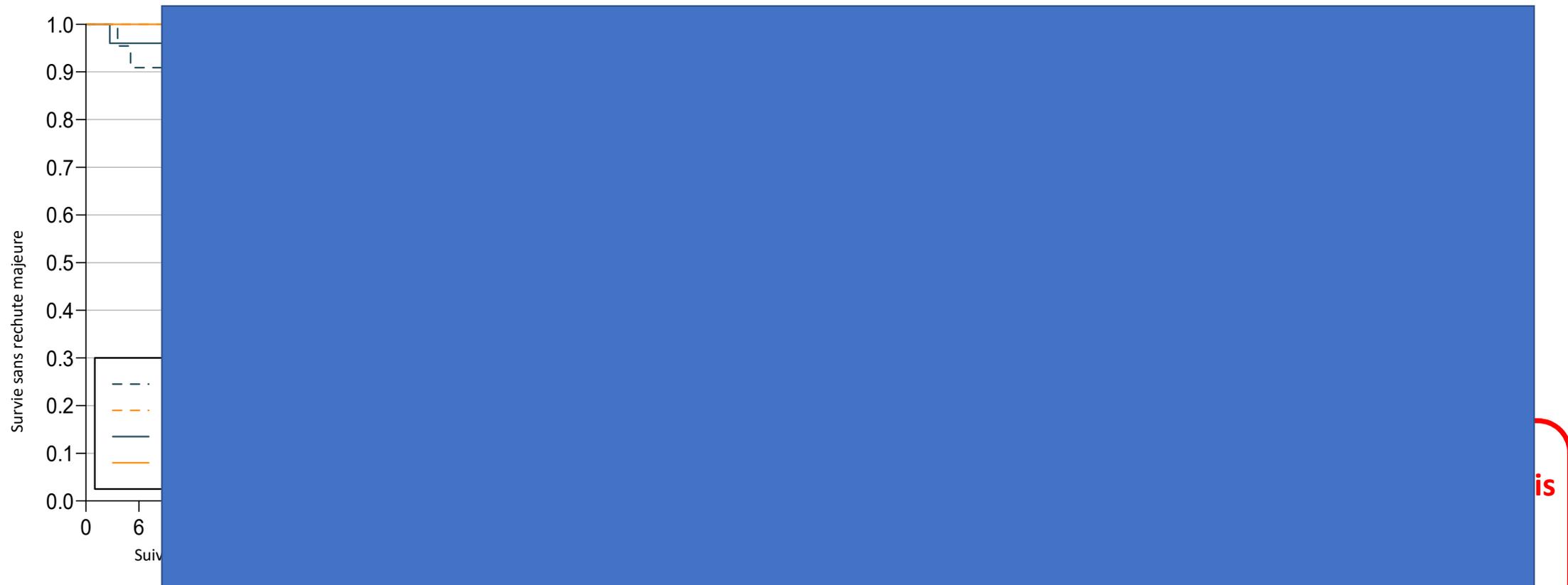


# Survie sans rechute majeure



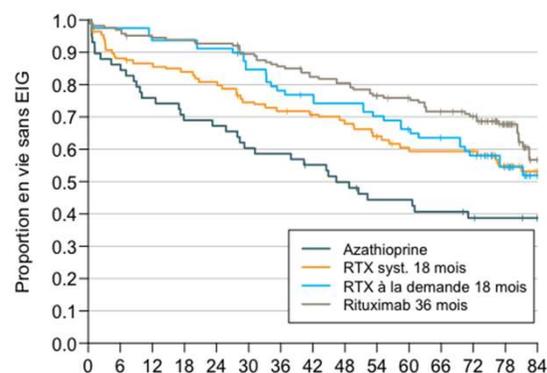
# Survie sans rechute majeure

Survie sans rechute majeure (% , IC 95%)



# Tolérance

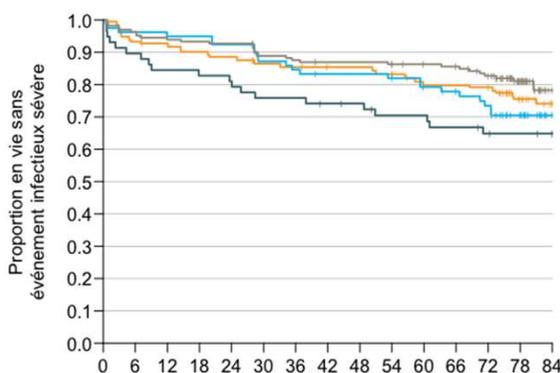
## Evènement indésirable grave



	Suivi depuis la randomisation (mois)														
Nb à risque	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84
AZA	58	44	39	34	28	24	20	18							
RTX syst. 18 m	97	83	78	66	61	52	50	30							
RTX dem. 18 m	40	37	36	30	28	24	21	6							
RTX 36 m	82	77	76	66	62	54	47	13							

**47% évènement indésirable grave**  
**16% évènement cardiovasculaire**  
**9% cancer**

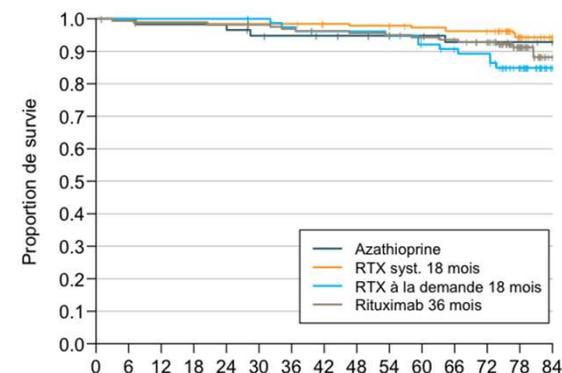
## Evènement infectieux grave



	Suivi depuis la randomisation (mois)														
Nb à risque	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84
AZA	58	49	47	44	41	38	34	32							
RTX syst. 18 m	97	89	85	80	78	70	68	48							
RTX dem. 18 m	40	38	36	32	32	28	25	8							
RTX 36 m	82	76	76	68	67	62	56	18							

**25% infection grave**  
**3% infections opportunistes**

## Décès



	Suivi depuis la randomisation (mois)														
Nb à risque	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84
AZA	58	57	57	53	51	50	46	43							
RTX syst. 18 m	97	95	94	92	88	85	84	63							
RTX dem. 18 m	40	40	40	38	36	34	31	9							
RTX 36 m	82	80	80	76	74	68	64	18							

**6 (2,2%) cardio-vasculaire**  
**5 (1,8%) infection**  
**1 (0,3%) VAA**

**Plus d'évènements indésirables graves dont infectieux avec l'AZA**

**Pas d'augmentation du risque avec la prolongation du traitement, ni avec le schéma systématique**

# Conclusions

## **RITUXIMAB : traitement d'entretien de référence**

Vaccinations, prophylaxie triméthoprime-sulfaméthoxazole

# Remerciements

## Investigateurs des essais MAINRITSAN

Christian Agard ; Jean Benoit Arlet ; Olivier Aumaitre ; Ygal Benhamou ; Claire Blanchard-Delaunay ; Anne-Bérangère Beucher ; Bernard Bonnotte ; Ali Boumalassa ; Matthias Buchler ; Pierre-Louis Carron ; Pierre Charles ; Pascal Cohen ; Vincent Cottin ; Eric Daugas ; Isabelle Delacroix ; Sebastien Delbes ; Xavier Delbrel ; Hélène Desmurs-Clavel ; Olivier Decaux ; Robin Dhote ; Maize Ducret ; Marc Fabre ; Stanislas Faguer ; Olivier Fain ; Pierre Gobert ; Pascal Godmer ; Guillaume Gondran ; Constance Guillaud ; Loic Guillevin ; Eric Hachulla ; Mohamed Hamidou ; Catherine Hanrotel-Saliou ; Antoine Huart ; Noémie Jourde Chiche ; Alexandre Karras ; Christian Lavigne ; Laure Lahaxe ; Estibaliz Lazaro ; Thomas Le Gallou ; Olivier Lidove ; François Lifermann ; Marie Lino ; Isabelle Marie ; Nicolas Martin-Silva ; François Maurier ; Marie Bénédicte Matignon ; Nadine Meaux-Ruault ; Roderich Meckenstock ; Stéphanie Mestrallet ; Antoine Neel ; Vincent Poindron ; Xavier Puechal ; Grégory Pugnet ; Mathieu Puyade ; Thomas Quemeneur ; Alain Ramassamy ; Virginie Rieu ; Maxime Samson ; Serge Seiberras ; Raphaëlle Seror ; Jean Sibilia ; Jean-Francois Viillard ; Christine Vinter ; Stéphane Vinzio ; Ursula Warzocha.

## Pr Raphaël Porcher