

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

NOVEMBER 6, 2014

VOL. 371 NO. 19

Rituximab versus Azathioprine for Maintenance
in ANCA-Associated Vasculitis

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

Introduction

- Granulomatose avec polyangeite (Wegener) et polyangeite microscopique ANCA+
- Etude RAVE : RTX=ENDOXAN en induction
- Maintenance ? Taux de rechute
 - CPM vs AZT: 13.7 vs 15.5% à 18 mois
 - AZT vs MTX: 36 vs 33% à 29 mois
 - RTX vs CPM+AZT (étude RAVE): 32 vs 29% à 18 mois

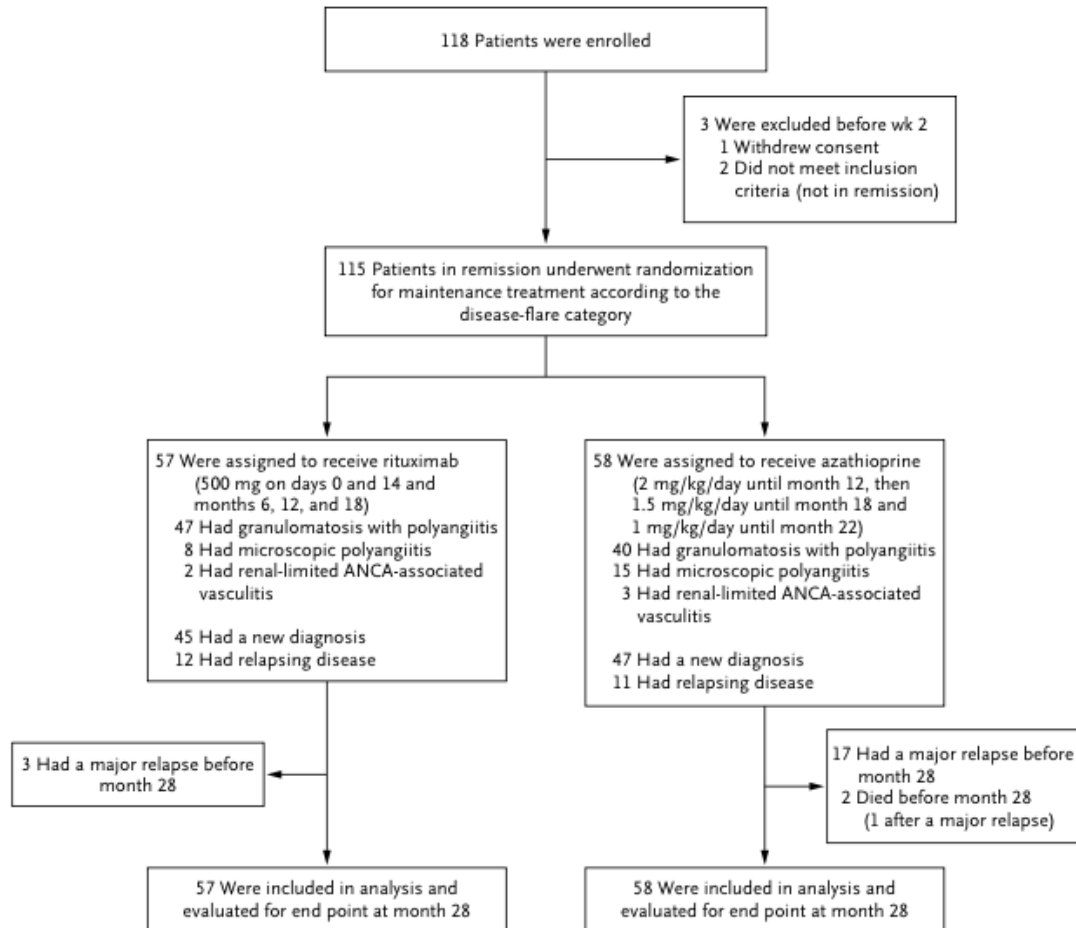
Design MAINRITSAN

- Induction:
 - CTC (bolus) +/- 1mg/kg/jour puis décroissance
 - CPM 0.6gr/m² J0, J14, J28 puis 0.7gr/m² /3 semaines jusqu'à rémission
 - Environ 4-6 mois
- Maintenance: 2 bras
 - par RTX 500mg J0, J14 puis/6 mois
 - ou AZT 2mg/kg 12 mois, puis 1;5mg/kg 6 mois, puis 1mg/kg 4 mois
- Inclusion:
 - 18-75 ans
 - ANCA+ actif ou rechute et en rémission après CPM
 - Rémission définie par BVAS=0 (0-63)

Méthodologie

- Suivi de 28 mois
 - 10 mois après dernier RTX
 - 6 moi après dernier AZT
- BACTRIM si $T4 < 250/mm^3$
- Objectif principal: % de fort rechuteur (=BVAS>0 et atteinte organe) à 28 mois
- Objectifs secondaires
 - % de faible rechuteurs
 - % effets indésirables
 - % mortalité

Résultats



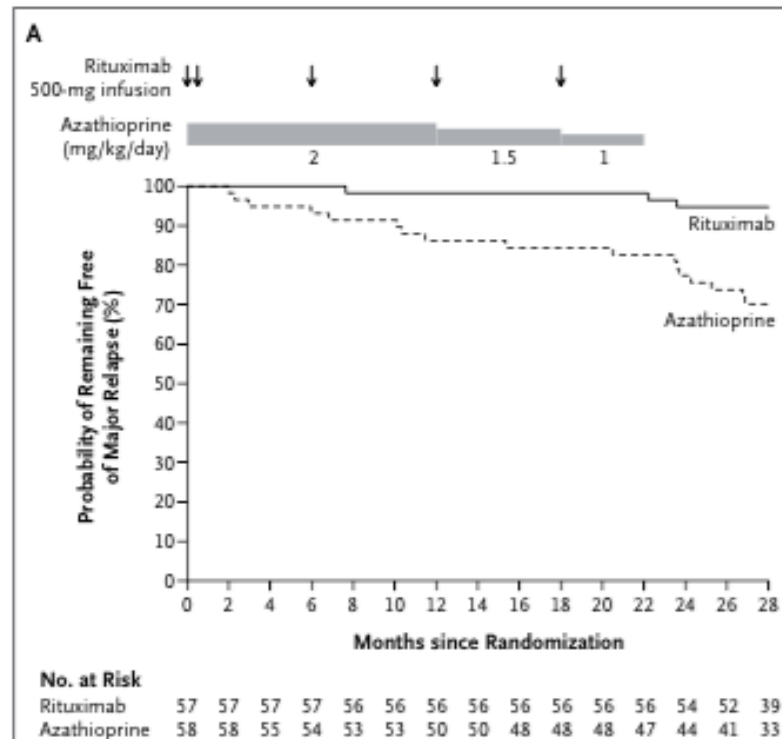
Résultats

Table 1. Demographic, Clinical, and Biologic Characteristics of the Patients According to Treatment Group.^a

Variable	Azathioprine Group (N=58)	Rituximab Group (N=57)	Total (N=115)	P Value
Age — yr	56±14	54±13	55±13	0.33
Female sex — no. (%)	30 (52)	20 (35)	50 (43)	0.07
ANCA-associated vasculitis type — no. (%)				0.22
Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's)	40 (69)	47 (82)	87 (76)	
Microscopic polyangiitis	15 (26)	8 (14)	23 (20)	
Renal-limited ANCA-associated vasculitis	3 (5)	2 (4)	5 (4)	
Disease status — no. (%)				0.78
Newly diagnosed	47 (81)	45 (79)	92 (80)	
Relapsing	11 (19)	12 (21)	23 (20)	
Organ involvement at diagnosis or last flare — no. (%)				
Ear, nose, and throat	41 (71)	48 (84)	89 (77)	0.08
Pulmonary involvement	38 (66)	33 (58)	71 (62)	0.40
Alveolar hemorrhage	11 (19)†	9 (16)	20 (18)†	0.62
Renal involvement	41 (71)	40 (70)	81 (70)	0.95
GFR — ml/min/1.73 m ²				
At disease flare	53.8±35.4	72.0±46.7	62.9±42.3	0.06
At inclusion	59.4±29.7	68.3±29.3	63.9±29.7	0.08
Neurologic involvement — no. (%)	19 (33)	23 (40)	42 (37)	0.40
Cardiac involvement — no. (%)	15 (26)	10 (18)	25 (22)	0.28
Cutaneous involvement, mucosal involvement, or both — no. (%)	22 (38)	20 (35)	42 (37)	0.75
ANCA-positive at diagnosis or last flare — no. (%)				
Indirect immunofluorescence-labeling pattern	54 (93)	54 (95)	108 (94)	0.99
ELISA	53 (91)	53 (93)	106 (92)	0.99
ANCA-positive at inclusion (remission) — no./total no. (%)‡				
Indirect immunofluorescence labeling pattern	39/56 (70)	29/54 (54)	68/110 (62)	0.08
ELISA	23/53 (43)	26/54 (48)	49/107 (46)	0.62
Induction treatment (until remission or randomization) — mg				
Cumulative cyclophosphamide dose	6901±2395	7291±2290†	7095±2341	0.38
Initial daily prednisone dose at diagnosis or flare	64.8±12.9	67.9±13.1	66.3±13.1	0.20
Daily prednisone dose at remission‡	16.3±6.6	18.9±7.7	17.6±7.3	0.06

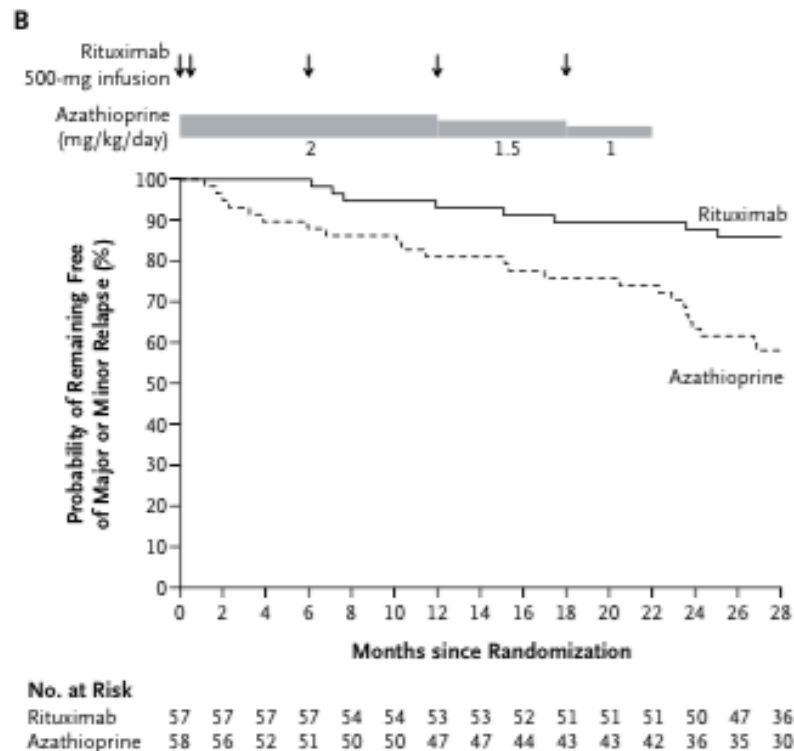
Résultats

- % de forts rechuteurs à 28 mois ($p < 0.002$)
 - RTX: 5% (3 pts): 1+0+0+2
 - AZT: 29% (17 pts): 8+2+0+7



Résultats

- % de faible rechuteurs à 28 mois (p=0.43)
 - RTX: 11% (6 pts): 3+1+1+0
 - AZT: 16% (9 pts): 4+3+0+2



Résultats

- Infections sévères:
 - RTX (19%): 11 pts
 - AZT (14%): 8 pts
 - Ig taux normal,
 - pas de discordance
- Pas de corrélation avec:
 - IgG ou IgM
 - CD19+
 - ANCA

Table 2. Severe Adverse Events According to Treatment Group.*

Severe Adverse Event	Azathioprine Group (N=58)	Rituximab Group (N=57)
	<i>no. of events</i>	
Infection	8	11
Bronchitis	0	3
Tuberculosis	0	1
Pneumonia with respiratory distress	1	2
<i>Pneumocystis jiroveci</i> pneumonia	0	1
Bacterial endocarditis	1	0
Atypical mycobacterial infection	1	0
Prostatitis	1	0
Herpes zoster infection	1	1
Cholecystitis	1†	0
Septicemia	1‡	0
Esophageal candidiasis	0	1
Infectious diarrhea	1§	2¶
Cancer	2	1
Pancreas	1‡	0
Prostate	0	1
Basocellular carcinoma	1	0
Hematologic event	9	1
Anemia	1	0
Leukopenia	6	0
Lymphopenia	1	1
Thrombocytopenia	1	0
Other	25	26

Conclusion

- RTX > CPM surtout pour Wegener (76%)
- CTC à faible dose ?
- Pas d'aveugle
- ANCA PR3+ vs MPO