


CLINICAL SCIENCE

Rituximab as maintenance therapy for ANCA-associated vasculitides: pooled analysis and long-term outcome of 277 patients included in the MAINRITSAN trials

Florence Delestre ,^{1,2} Pierre Charles,^{2,3} Alexandre Karras,^{2,4} Christian Pagnoux,^{5,6} Antoine Néel,⁷ Pascal Cohen,¹ Olivier Aumaître,⁸ Stanislas Faguer ,⁹ Pierre Gobert,¹⁰ François Maurier,¹¹ Maxime Samson ,¹² Pascal Godmer,¹³ Bernard Bonnotte ,¹² Vincent Cottin ,¹⁴ Catherine Hanrotel-Saliou,¹⁵ Thomas Le Gallou,¹⁶ Pierre-Louis Carron,¹⁷ Hélène Desmurs-Clavel,¹⁸ Guillaume Direz,¹⁹ Noémie Jourde-Chiche ,²⁰ François Lifermann,²¹ Nicolas Martin-Silva,²² Grégory Pugnet,²³ Thomas Quéméneur,²⁴ Marie Matignon,²⁵ Ygal Benhamou,²⁶ Eric Daugas ,²⁷ Estibaliz Lazaro,²⁸ Nicolas Limal,²⁹ Maïzé Ducret,³⁰ Antoine Huart,³¹ Jean-François Viillard,²⁸ Eric Hachulla ,³² Elodie Perrodeau,³³ Xavier Puechal ,^{1,2} Loïc Guillevin,^{1,2} Raphaël Porcher,^{2,33} Benjamin Terrier ,^{1,2} for the French Vasculitis Study Group (FVSG)

膠原病 Journal Club

2024年7月2日 岡本 樹

Maintenance of Remission using Rituximab in Systemic ANCA-associated Vasculitis (MAINRITSAN)

MAINRITSAN試験：AAVの寛解維持でRTXの有効性を評価した試験

MAINRITSAN 1: 寛解維持でRTX vs AZAの有効性

MAINRITSAN 2: 寛解維持でtailored vs fixedのRTXの有効性

MAINRITSAN 3: MAINRITSAN2後18mのRTX vs PBO

維持療法で, RTXはAZAより major relapseが少ない

N Engl J Med. 2014;371(19):1771-1780.

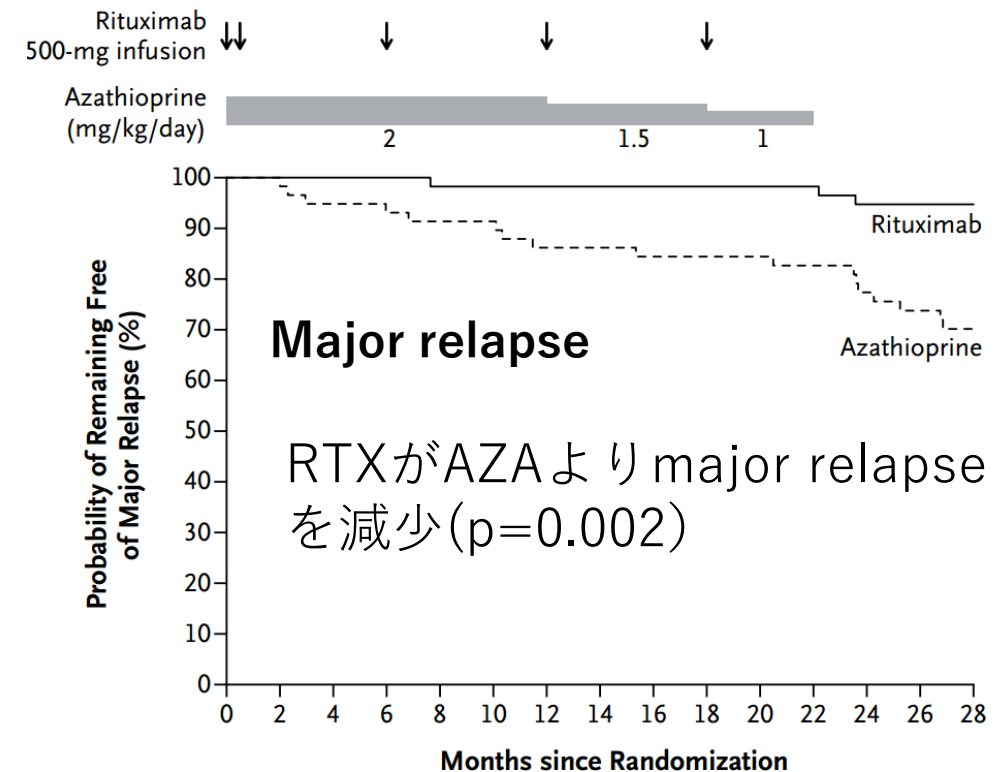
P: GC+IVCYで寛解した新規 or 再発のGPA, MPA, 腎限局のAAV

I: RTX 500mg; 0, 14d, 6m, 12m, 18m

C: AZA; 2mg/kg(12m)→1.5mg/kg(6m)→1mg/kg(4m)

O: 28mまでのmajor relapse

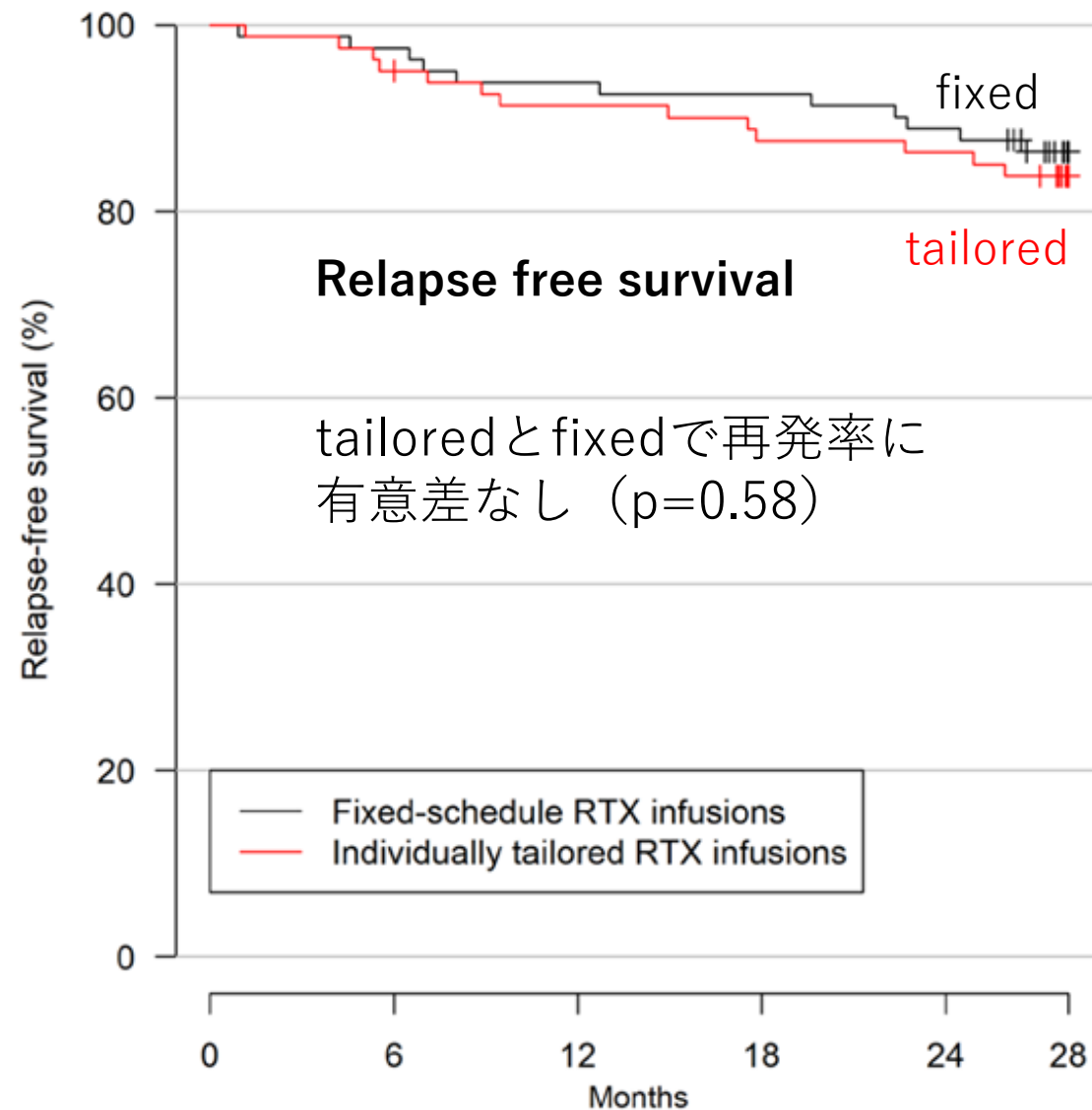
- 28m major relapse: RTX 5% vs AZA 29%
- severe AE: RTX 43% vs AZA 46%
- severe infection: RTX 19% vs AZA 14%



tailored RTXはfixedと比較して寛解を維持

Ann Rheum Dis. 2018;77(8):1143-1149.

- P:** GC+IVCY or RTX or MTXで寛解した
新規診断or再発のGPA, MPA
- I:** tailored; RTX 500mg q3m, ANCA上昇 or
CD19+B cell再出現時 (~18m)
- C:** fixed; RTX 500mg; 0, 14d, 6m, 12m, 18m
- O:** 28mまでのmajor relapse
- 再発: tailored 17.3% vs fixed 9.9%
 - 投与回数(中央値): tailored 3回 vs fixed 5回
 - AE: tailored 85.2% vs fixed 91%
 - SAE: tailored 32.1% vs fixed 38.3%
 - Severe infection: tailored 22% vs fixed 22%



RTXの18m延長はAAVの再発率を減少させた

Ann Intern Med. 2020;173(3):179-187.

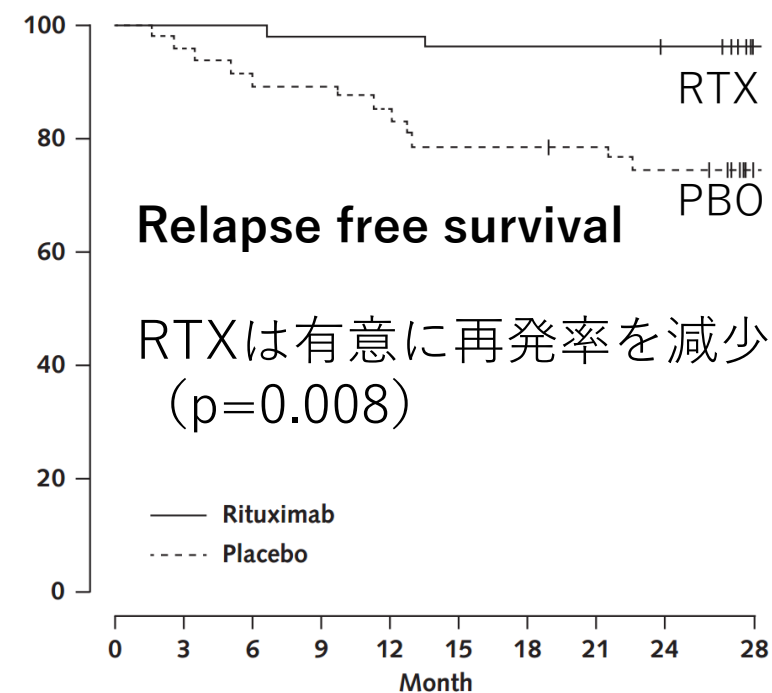
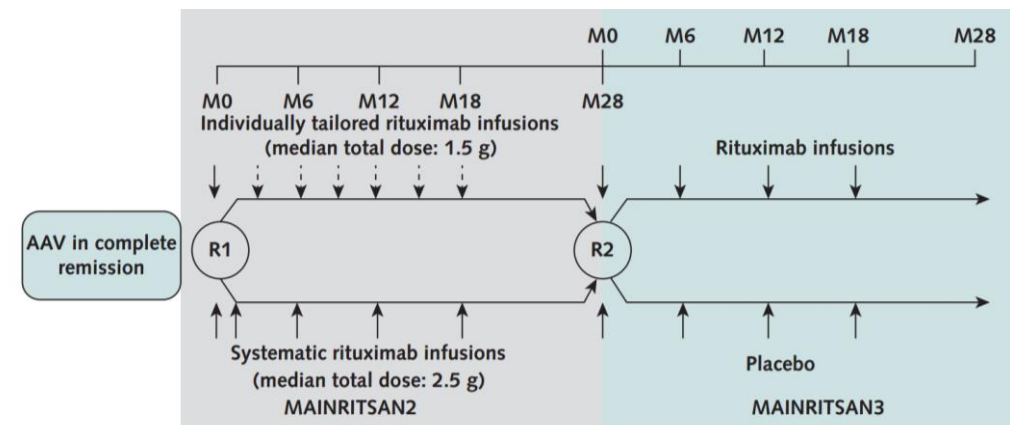
P: MAINRITSAN2試験後major relapseなく寛解

I: RTX 500mg; 0m, 6m, 12m, 18m

C: PBO

O: 28mまでのmajor relapse

- Relapse free survival: RTX 96% vs PBO 74%
- SAE: RTX 24% vs PBO 30%
- Severe infection: RTX 12% vs PBO 9%
- 死亡例なし



本日の論文

Vasculitis

CLINICAL SCIENCE

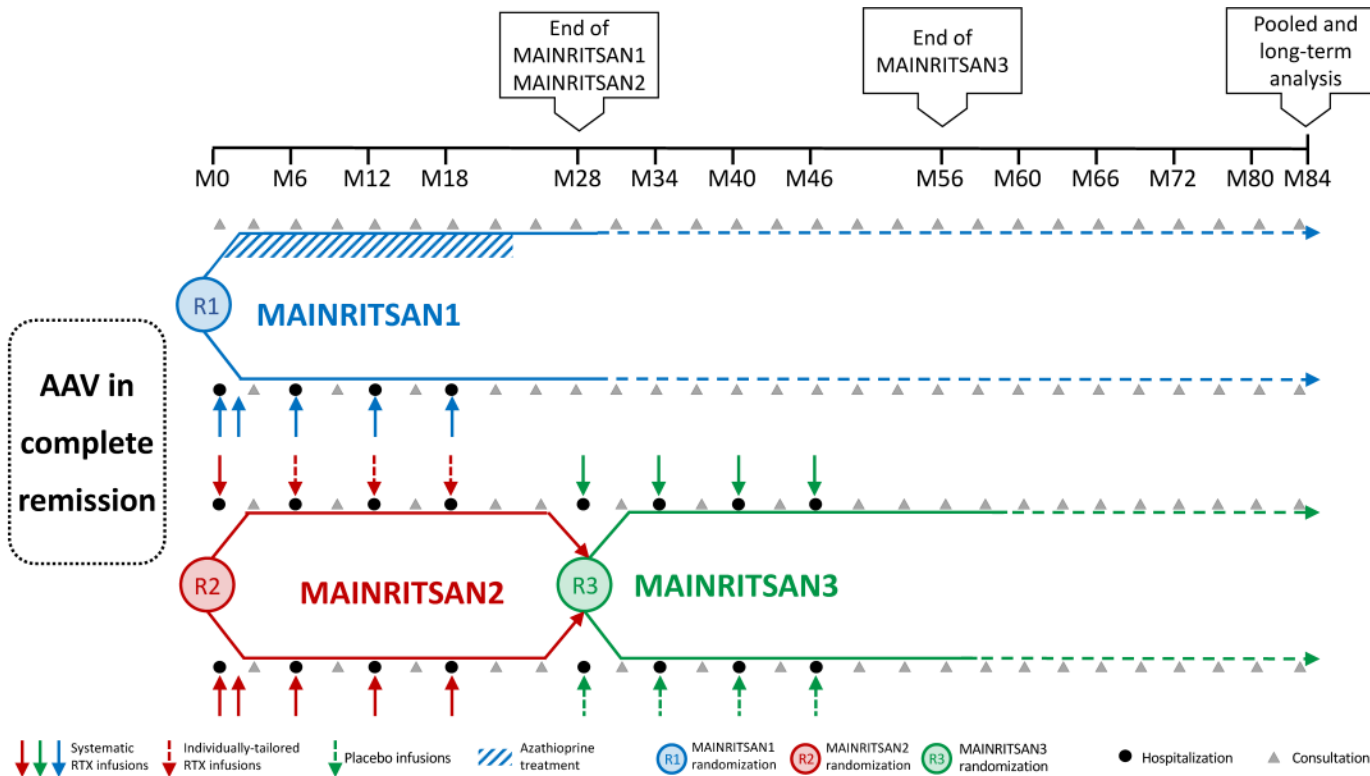
Rituximab as maintenance therapy for ANCA-associated vasculitides: pooled analysis and long-term outcome of 277 patients included in the MAINRITSAN trials

P: MAINRITSAN1, 2, 3試験に参加した患者

I: 18mのfixed RTX

C: AZA, 18m or 36mのtailored RTX,

O: 84mまでのrelapse free survival



- 3つのMAINRITSAN試験の pooled analysis

Design/Patient

前向きコホート研究, フランスの39施設で2008年10月から2020年12月まで実施

●Inclusion criteria :

新たに診断された, または再発したAAV患者で誘導療法後に完全寛解 (BVAS 0)を達成した患者

●Exclusion criteria (MAINRITSAN2, 3) :

他の全身性血管炎, 妊娠, 授乳中, HIV・B型肝炎・C型肝炎などの感染症, 過去3ヶ月以内の重篤な感染症, 過去5年以内の癌または悪性血液疾患, 重篤な免疫抑制, 過去4週間以内の生ワクチンの投与, 重度のCOPD, 重度の慢性心不全, 血管炎に関係ない最近の急性冠症候群

Method

■ Study assessments

- 各MAINRITSAN試験で28m, 3m毎にフォローアップ
- その後臨床状態に応じて3~6m毎にフォローアップ, 84mの追跡
- 疾患活動性, 投薬, 有害事象 (AE) に関するデータが収集
- 疾患活動性はBVASで評価
- 臨床状態に応じて, 血液検査 (ANCA, CD19+ B細胞数, γ グロブリン, Cr)

Method

■ Primary endpoint

- 最初の主要再発までの時間

再発の定義

主要再発: BVAS>0で少なくとも1つの主要臓器の関与または生命を脅かす症状

軽度再発: BVAS>0だが主要再発には至らない症状であり, 軽度の治療強化が必要

■ Secondary endpoint

- 最初の主要再発または軽度再発までの時間
- 有害事象とその重症度
- 死亡率

Method

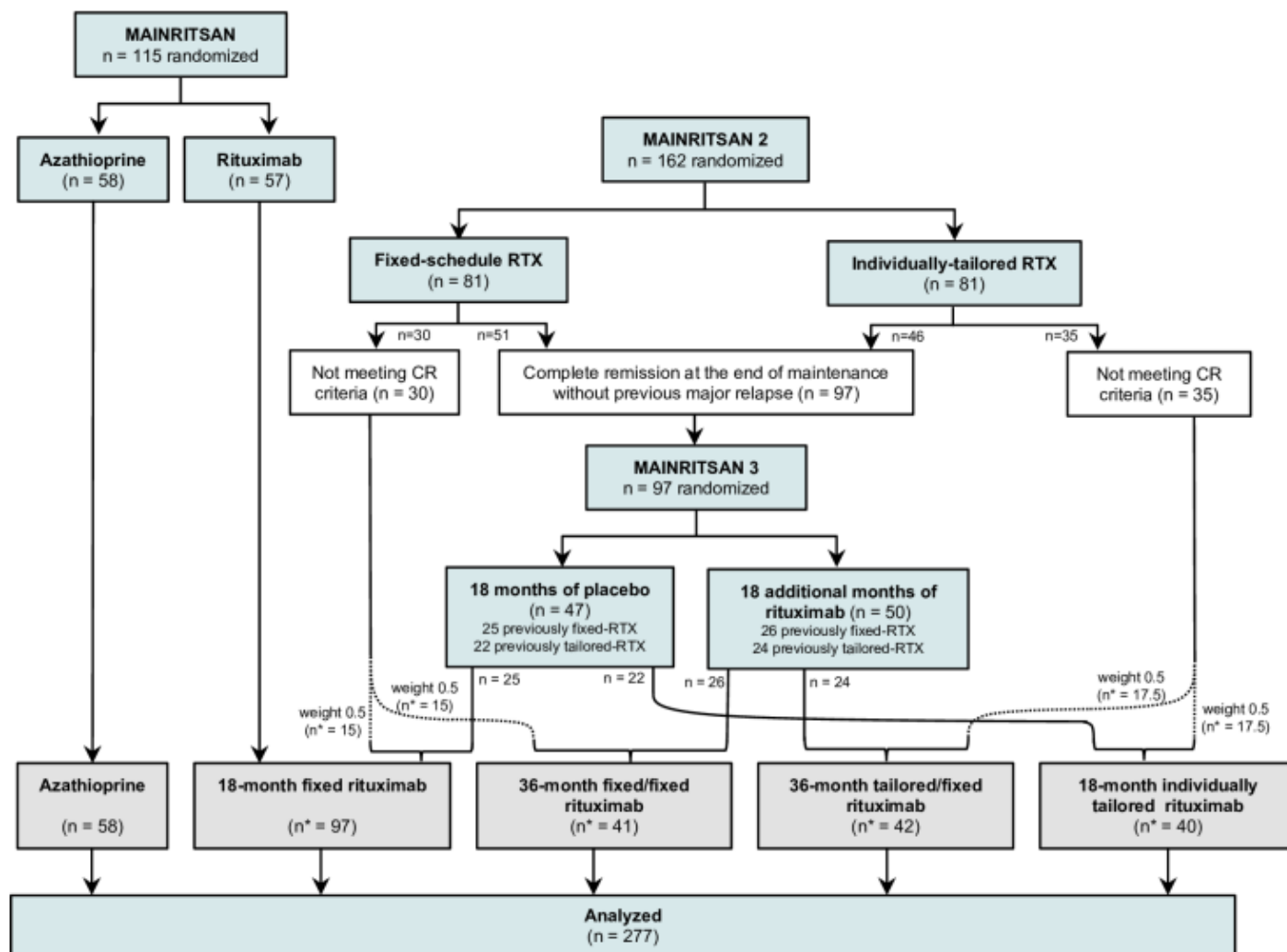
■ Statistical analysis

- MAINRITSAN 2の非再発患者が, 3で再ランダム化されて生じるimmortality biasを制御するためにcloning-weighting strategyを使用(emulating).
- MAINRITSAN2に参加し, 3に参加しなかった人は, 18m or 36mに割り当てられた可能性が50%あるとみなされた.
- MAINRITSAN3 でPBO群は18m tailored or 18m fixedに, RTX群は36m tailored/fixed or 36m fixed/fixed に割り当て.
- 治療群の比較は, one-stage individual participant data meta-analysisモデルで実施.
- 18mと36mのRTX治療戦略はnon-proportional hazardsが予想され, 84mの制限平均生存率の差という観点からも治療効果を定量化.

Result

■ Study flow

- N=115がMAINRITSANでランダム化 (n=58; AZA, n=57; RTX)
- N=162がMAINRITSAN2でランダム化 (n=81; 18か月のfixed, n=81; 18か月のtailored)
- そのうち97人がMAINRITSAN3で2度目のランダム化 (n=50; RTX, n=47; PBO)



Result

■ Patients' characteristics

- 平均年齢：58歳
- 159人(57%)が男性, 118人(43%)が女性
- 204人(73.6%)がGPA
68人(24.5%)がMPA
5人(1.8%)が腎限局のAAV
- 196人(70.8%)が新たに診断
- 227人(81.9%)がANCA陽性

Variable	All participants (n=277)
Age, mean (SD) years	58 (14)
Male, no. (%)	159 (57)
AAV, no. (%)	
Granulomatosis with polyangiitis	204 (74)
Microscopic polyangiitis	68 (25)
Renal-limited vasculitis	5 (2)
Relapsing disease, no. (%)	81 (29)
Induction treatment, no. (%)	
Cyclophosphamide	215 (78)
Rituximab	61 (22)
Methotrexate	1 (0)
Prednisone dose, median (IQR) mg	14.0 (10.0–20.0)
VDI, mean (SD)	1.8 (1.6)
Ear, nose, and throat involvement, no. (%)	174 (63)
Pulmonary involvement, no. (%)	165 (60)
Cardiac involvement, no. (%)	36 (13)
Renal involvement, no. (%)	197 (71)
ANCA positive at last flare, no. (%)	227 (82)
PR3-ANCA, no. (%)	152 (55)
MPO-ANCA, no. (%)	75 (27)
ANCA positive at inclusion, no. (%)	122 (44)
PR3-ANCA, no. (%)	79 (29)
MPO-ANCA, no. (%)	44 (16)

Result

■ Relapses

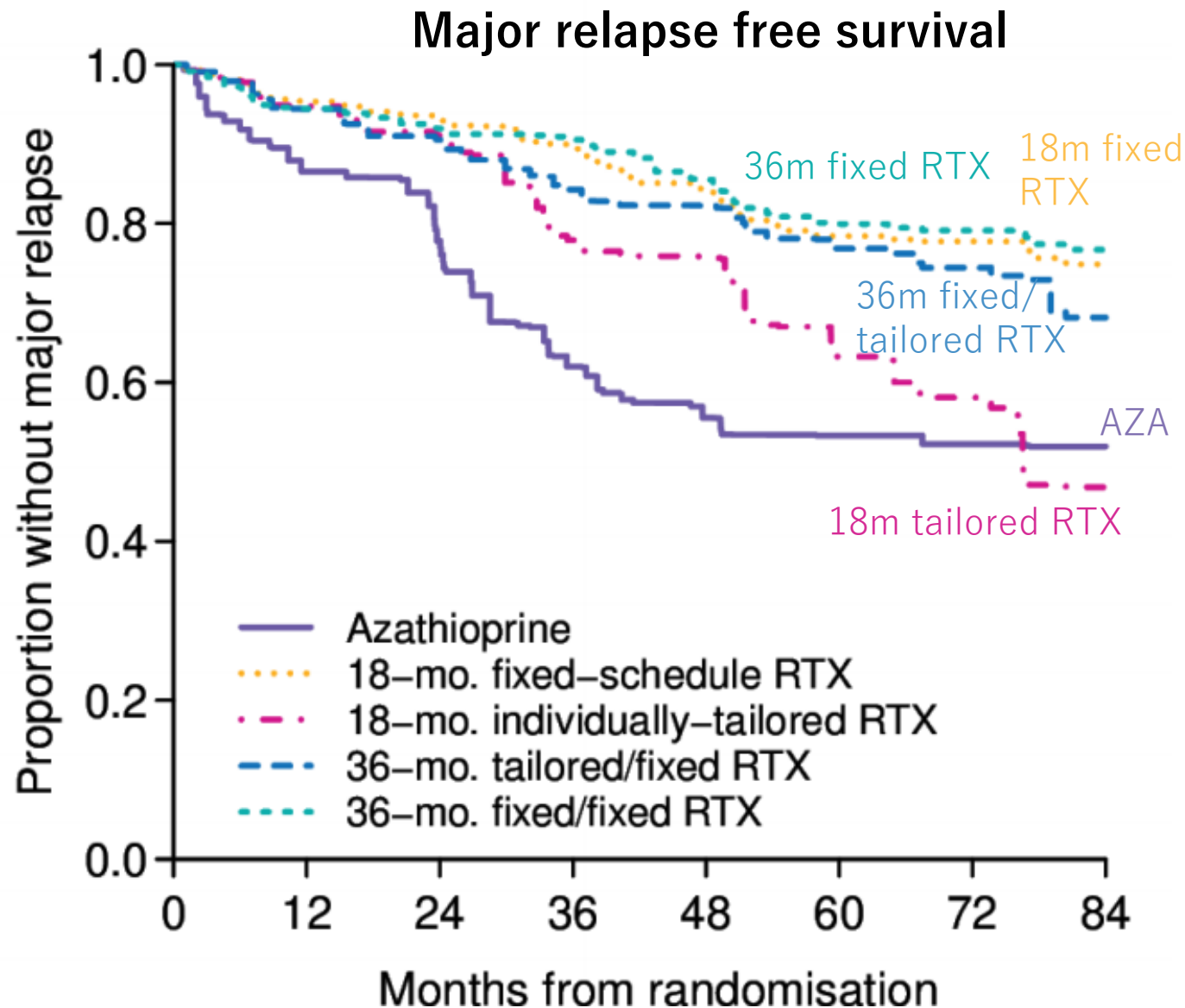
- 総再発数: 134人の患者が少なくとも1回の再発を経験, 総計195回の再発
- 主要再発数: 102回
- AZA群: 中央値25ヶ月 (IQR 10-38m)
- RTX治療群(全体): 中央値36ヶ月 (IQR 22-48m)
- 再発高リスク因子: 再発の既往, ENT病変, 腎機能の改善
- 再発低リスク因子: 寛解導入中の MPO-ANCA 陰性化

Variable	Major or minor relapse
	Full model
Age (per year)	1.009 (0.994 to 1.024)
Male	0.67 (0.45 to 0.99)
Granulomatosis with polyangiitis	1.16 (0.59 to 2.27)
Relapsing disease	1.56 (1.05 to 2.33)
Prednisone dose (per 5 mg)	1.09 (0.99 to 1.20)
Ear, nose, and throat involvement	1.58 (1.02 to 2.45)
Pulmonary involvement	1.01 (0.69 to 1.47)
Cardiac involvement	1.46 (0.92 to 2.32)
Renal involvement	1.15 (0.74 to 1.79)
Anti-MPO	0.95 (0.45 to 2.02)
Anti-MPO negativation during induction	0.28 (0.10 to 0.78)
PR3-ANCA	1.25 (0.70 to 2.23)
PR3-ANCA negativation during induction	1.06 (0.70 to 1.61)
Lymphocyte count (per 10^9 /L)	1.19 (0.98 to 1.44)
Neutrophil count (per 10^9 /L)	1.05 (0.99 to 1.12)
CRP (per mg/L)	1.010 (0.997 to 1.023)
eGFR (per 10 mL/min/1.73 m ²)	1.12 (1.05 to 1.21)
IgG (per g/L)	0.93 (0.85 to 1.02)
IgM (per g/L)	1.01 (0.66 to 1.54)
IgA (per g/L)	1.48 (1.12 to 1.95)

Result

■ Relapses

- 18mのfixedは, AZA or 18mのtailoredよりもmajor relapse低い.
- 84m時点での制限付き平均主要再発なし生存期間の差はそれぞれ -17.5m および-8.0m
- 36mのfixed/fixed は, 18mのfixedと再発のリスクは同様.
- 36mのtailored/fixed と18mのfixedで84mの主要再発無発生生存率は同様

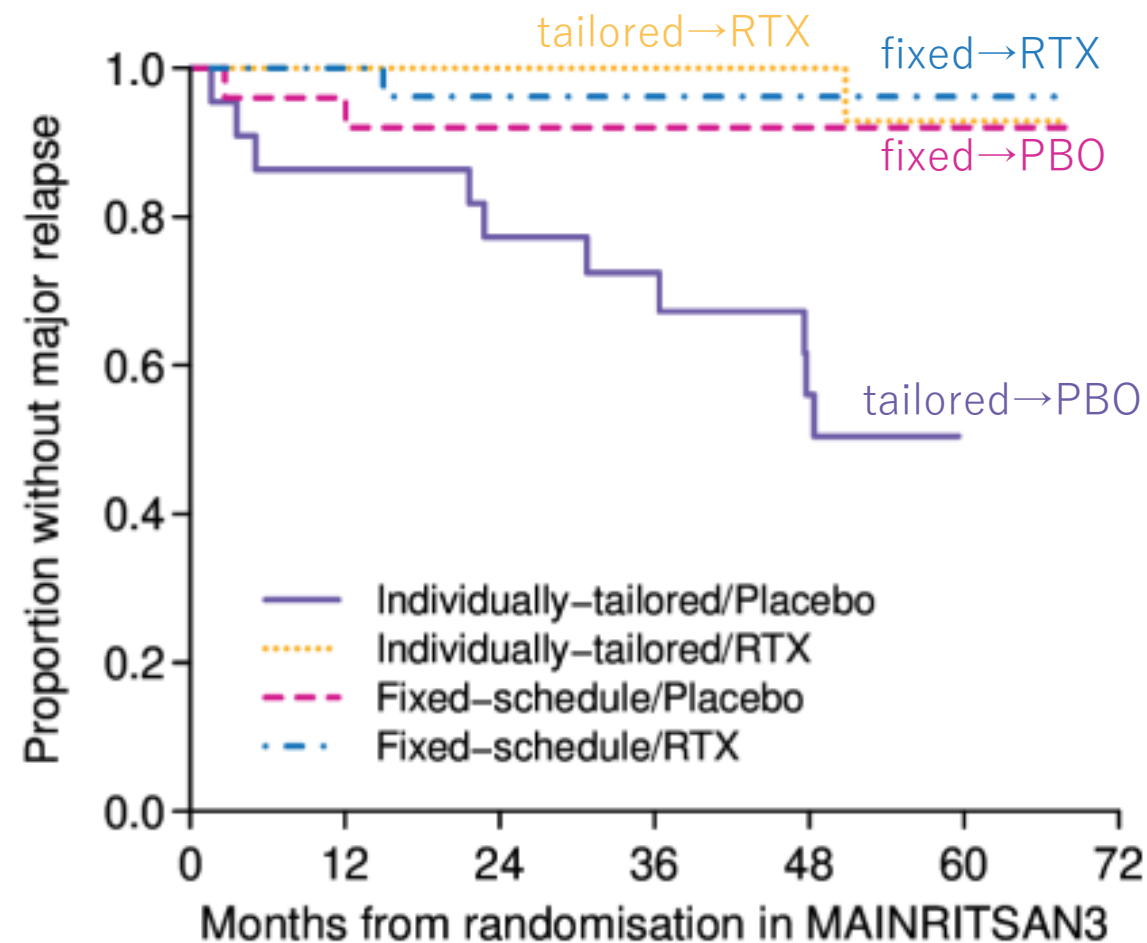


Result

■ Relapses

- MAINRITSAN3の長期追跡調査
- tailored→PBO群はfixedより relapse free survivalは低い

Major relapse free survival



Result

■ Adverse events

- 感染症が最も頻度の高いSAE, 75人(27%)の患者が少なくとも1つの重篤な感染症イベント.
- 日和見感染症は9件.
- 試験中に5人(2%)の患者が死亡, 追跡調査中に23人(8%)の追加死亡が発生.
- SIEのfree survival
AZA: 67%
18m fixed: 71%
18m tailored: 67%
36m tailored/fixed: 72%
36m fixed/fixed: 74%

Outcome	HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI)
Death		
18-month fixed-schedule rituximab	1 (reference)	1 (reference)
Azathioprine	2.14 (0.41 to 1.11)	1.90 (0.36 to 10.1)
18-month individually tailored rituximab	1.78 (0.61 to 5.26)	0.95 (0.27 to 3.40)
36-month tailored/fixed rituximab	1.39 (0.46 to 4.21)	0.81 (0.22 to 2.93)
36-month fixed/fixed rituximab	1.01 (0.67 to 1.51)	0.75 (0.43 to 1.30)
Severe adverse event		
18-month fixed-schedule rituximab	1 (reference)	(...)
Azathioprine	1.07 (0.66 to 1.74)	(...)
18-month individually tailored rituximab	1.41 (0.78 to 2.55)	(...)
36-month tailored/fixed rituximab	0.81 (0.43 to 1.53)	(...)
36-month fixed/fixed rituximab	1.09 (0.62 to 1.92)	(...)
Severe infectious event		
18-month fixed-schedule rituximab	1 (reference)	(...)
Azathioprine	1.12 (0.59 to 2.11)	(...)
18-month individually tailored rituximab	1.38 (0.64 to 2.98)	(...)
36-month tailored/fixed rituximab	1.08 (0.49 to 2.41)	(...)
36-month fixed/fixed rituximab	1.11 (0.55 to 2.24)	(...)

Discussion

- 27%が重篤な感染症を発症. AZA群のSIE発生率はRTX治療群よりも高く, RTXの治療期間を36mに延長しても増加なし.
- MAINRITSAN2ではfixedとtailoredで有意差がなかったが, 3の長期追跡ではfixed→PBO群がtailored→PBO群より再発率が低い.
- MAINRITSAN2のグループ間のベースの違いにより, fixed群が短期的に不利になり, fixedの利点が長期的にのみ検出される可能性.
- 長期的な結果を考慮すると18m tailoredは基本的に行うべきではない.
- 18mのfixedがAZAおよびtailoredに比べて再発率を有意に低下させる.
- 36mのRTX治療は, 18mと比較して再発低減効果を示さなかった
: MAINRITSAN3のPBO群が, 18m fixedを受けたことがない患者を含む唯一の群であり, 以前のtailoredによって不利になった可能性あり.

Discussion

■ Strength

- AAVでのRTX維持療法に関するランダム化比較試験の統合解析で、患者の完全な初期および追跡データがある。
- 長期フォローアップ。

■ Limitation

- 前向きに収集されたデータのレトロ分析. いくつかの試験はパワー不足である可能性あり.
- 異なる研究集団の比較により分析に偏りが生じた可能性.
- MAINRITSAN3に含まれないMAINRITSAN2患者をcloning, MAINRITSAN3のいずれかの治療群への仮想割り当てを行った.