

Année 2024/2025

N°

Thèse

Pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
Diplôme d'État
par

Laurène MANSY

Né(e) le 14/11/1999 à Amilly (45)

Rituximab et Mycophénolate Mofétil dans les pneumopathies interstitielles diffuses (EVER-ILD) : résultats à 1 an d'un essai randomisé contrôlé

Présentée et soutenue publiquement le **28 avril 2025** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Sylvain MARCHAND-ADAM, Pneumologie, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Docteure Floriane LE VILAIN--ABRAHAM, Biostatistiques, AHU, Faculté de Médecine – Tours

Docteure Elsa TAVERNIER, Méthodologiste et biostatisticienne, CIC 1415, CHU de Tours

**Directrice de thèse : Professeure Agnès CAILLE, Biostatistiques, informatique médical et technologies
de communication, Faculté de Médecine – Tours**

UNIVERSITE DE TOURS FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Denis ANGOULVANT

VICE-DOYEN

Pr David BAKHOS

ASSESSEURS

Pr Philippe GATAULT, *Pédagogie*

Pr Caroline DIGUISTO, *Relations internationales*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr Pierre-Henri DUCLUZEAU, *Formation Médicale Continue*

Pr Hélène BLASCO, *Recherche*

Pr Pauline SAINT-MARTIN, *Vie étudiante*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972

Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

Pr Patrice DIOT – 2014-2024

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Patrice DIOT

Pr Luc FAVARD

Pr Bernard FOUQUET

Pr Yves GRUEL

Pr Frédéric PATAT

Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – D. BABUTY – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – G. LORETTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

AMELOT Aymeric	Neurochirurgie
ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel.....	Immunologie
AUDEMARD-VERGER Alexandra.....	Médecine interne
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BACLE Guillaume.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe.....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Theodora.....	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne.....	Cardiologie
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
BOULOUIS Grégoire	Radiologie et imagerie médicale
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESMIDT Thomas.....	Psychiatrie
DESOUBEUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DI GUISTO Caroline.....	Gynécologie obstétrique
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure	Hépatologie – gastroentérologie
ESPITALIER Fabien.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice.....	Physiologie
LABARTHE François.....	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LE NAIL Louis-Romée	Cancérologie, radiothérapie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie

LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine.....	Pédiatrie
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PARE Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PASI Marco.....	Neurologie
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab.....	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte.....	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

LIMA MALDONADO Igor.....Anatomie
MALLET Donatien.....Soins palliatifs

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

CANCEL Mathilde	Cancérologie, radiothérapie
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo.....	Rhumatologie
CHESNAY Adélaïde.....	Parasitologie et mycologie
CLEMENTY Nicolas.....	Cardiologie
DE FREMINVILLE Jean-Baptiste	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas	Pédopsychiatrie
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
HOARAU Cyrille.....	Immunologie
KERVAREC Thibault.....	Anatomie et cytologie pathologiques
KHANNA Raoul Kanav.....	Ophtalmologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEDUCQ Sophie	Dermatologie
LEJEUNE Julien	Hématologie, transfusion
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOUMNEH Thomas.....	Médecine d'urgence
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
RAVALET Noémie	Hématologie, transfusion
ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline.....	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
BLANC Romuald	Orthophonie
EL AKIKI Carole.....	Orthophonie
NICOLOU Antonine.....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain	Médecine Générale
BARBEAU Ludivine	Médecine Générale
CHAMANT Christelle.....	Médecine Générale
ETTORI Isabelle.....	Médecine Générale
MOLINA Valérie.....	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime	Médecine Générale
PHILIPPE Laurence.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUTIN Hervé.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoît.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILLOT Philippe	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOMOT Marie	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR Inserm 1100
GUEGUINOU Maxime	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HAASE Georg.....	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
HENRI Sandrine	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LABOUTE Thibaut.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LATINUS Marianne	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric.....	Directeur de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
LE MERRER Julie	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
SECHER Thomas.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
WARDAK Claire	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'éthique médicale

BIRMELE Béatrice.....Praticien Hospitalier

Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale

LAMANDE Marc.....Praticien Hospitalier

Pour l'orthophonie

BATAILLE Magalie.....Orthophoniste
 CLOUTOUR Nathalie Orthophoniste || CORBINEAU Mathilde | Orthophoniste |
HARIVEL OUALLI Ingrid.....	Orthophoniste
IMBERT Mélanie	Orthophoniste
SIZARET Eva	Orthophoniste

Pour l'orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....Orthoptiste

Remerciements

À Monsieur le Professeur Sylvain MARCHAND-ADAM, pour m'avoir fait confiance sur ce projet important pour toi, m'avoir accompagnée et soutenue tout au long de ce travail. Merci d'avoir été là en ce dimanche matin à Lille et de m'avoir permis de faire ce que je n'aurais jamais pensé être capable de réaliser un jour.

À Madame la Professeure Agnès CAILLE, merci d'avoir accepté de diriger ce travail. Merci pour ton accompagnement sur ce projet ainsi que pour tes conseils au début de mon internat.

À Madame la Docteure Floriane LE VILAIN--ABRAHAM, merci pour ta présence, ton sourire, ta bonne humeur à toute épreuve et ton écoute au quotidien.

À Madame la Docteure Elsa TAVERNIER : merci pour toutes ces discussions. Tu m'auras beaucoup appris, sur le plan professionnel (pensons à ces treees), mais bien plus encore sur le plan personnel. Merci d'être là.

Je remercie également les personnes que j'ai pu rencontrées au cours de mes différents stages, qui m'ont beaucoup appris et soutenue au fil des semaines : Elody, Elie, Anne, Fred, Lucile, Amélie, Fanny et bien d'autres. Merci pour votre honnête bienveillance.

À Aurore, Lisa et Lucie : on a fait un bon bout de chemin ensemble, et j'espère que l'on continuera encore longtemps ! Merci d'avoir été là, d'avoir rendu ses années moins insupportables pour moi. Je garde de très beaux souvenirs de tous ces moments ensemble et je sais que nous en créerons de nouveaux, sur Dofus ou IRL.

À mes amies et amis qui m'ont accompagnée ces dernières années : Ambre, Garance, Raphaël et Marie. Merci pour votre soutien !

Merci à Alex, Philippe, Manu, ainsi qu'aux autres rencontres que j'ai pu faire grâce au TCT. Je n'aurais pas pensé qu'un loisir aurait pu m'apporter autant.

Merci à ma famille, en particulier à ma mère. Ton soutien inconditionnel et ton amour me portent chaque jour.

À Marc

Serment d'Hippocrate

En présence des enseignants et enseignantes
de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits aux indigents,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis(e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux(euse) et reconnaissant(e) envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.

Que les hommes et les femmes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert(e) d'opprobre
et méprisé(e) de mes confrères et consœurs
si j'y manque.

Résumé

Titre - Rituximab et Mycophénolate Mofétil dans les pneumopathies interstitielles diffuses (EVER-ILD) : résultats à 1 an d'un essai randomisé contrôlé

Introduction

L'essai EVER-ILD a montré qu'une bithérapie par Rituximab et Mycophénolate Mofétil (MMF), chez des patients atteints de pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS), était associée à une meilleure évolution de la capacité vitale forcée (CVF) sur 6 mois, en comparaison à un traitement par placebo et MMF. L'objectif de ce travail de thèse était de réanalyser cet essai en intégrant les données de suivi à 12 mois.

Méthodes

EVER-ILD est un essai randomisé (1:1) comparant l'efficacité du Rituximab (1000 mg, jour 1 et jour 15) vs son placebo, en sus du MMF (2 g par jour pendant 6 mois) chez des patients atteints de PINS. Après ces 6 mois de traitement et sans levée de l'aveugle, le médecin référent de chaque patient était libre de choisir le traitement le plus adapté pour son patient. À 12 mois (± 3 mois), les données de suivi étaient recueillies à partir des dossiers médicaux des patients.

Résultats

Sur les 122 patients initialement randomisés, la CVF en % de la valeur prédite à 12 mois était disponible pour 103 patients (52 du groupe Rituximab, 51 du groupe Placebo). Il n'a pas été mis en évidence de différence significative d'évolution de la CVF en % de la valeur prédite entre les groupes Rituximab + MMF et Placebo + MMF à 12 mois (interaction groupe*temps à 12 mois = 3,70 ; $p = 0,072$). Les risques n'étaient pas proportionnels entre les groupes, ce qui nous a conduit à adapter la stratégie d'analyse des données de survie. Nous avons ainsi estimé une différence de temps de survie moyen restreint de 46,4 jours (IC 95 % 6,59–86,2 ; $p = 0,022$) en faveur du groupe Rituximab + MMF à 365 jours.

Conclusion

À 365 jours, les patients du groupe Rituximab + MMF avaient une meilleure survie sans progression que ceux du groupe placebo + MMF. Il pourrait être utile d'évaluer l'intérêt d'un traitement d'entretien par Rituximab.

Mots-clés : pneumopathie interstitielle non spécifique, rituximab, analyses de survie, temps de survie moyen restreint

Abstract

Title - Rituximab and mycophenolate mofetil in interstitial lung disease (EVER-ILD): one-year follow up results of a randomized controlled trial

Background

The primary analysis of the EVER-ILD trial showed that, in patients with a pattern of nonspecific interstitial pneumonia (NSIP), the Rituximab and Mycophenolate Mofetil (MMF) combination was safe and superior to Placebo and MMF in terms of variation of forced vital capacity (FVC) over 6 months. The aim of this work was to perform ancillary analysis of this trial at 12 months, integrating follow-up data.

Methods

EVER-ILD was a randomized placebo-controlled trial. Patients with NSIP-like interstitial lung disease (ILD) were randomly assigned (1:1) to receive Rituximab (1000 mg, on day 1 and day 15) or matching placebo, in addition to MMF (2 g daily) for 6 months. After this initial 6 month-treatment period, treatment was decided for each patient by their treating physician, still blinded to the initial randomization group. At 12 months ($\pm$ 3 months), data were collected from the patient's medical record.

Results

Among the 122 randomized patients, 12-month FVC in %predicted was available for 103 patients (52 in the Rituximab group, 51 in the Placebo group). No significant difference was found between the Rituximab+MMF and Placebo+MMF groups in terms of changes in FVC in %predicted over the 12-month follow-up period (group*month interaction at 12 months = 3.70, $p=0.072$). Proportional hazards assumption was not verified. Hence, we decided to adapt our methodology to analyse survival data. We estimated a difference in restricted mean survival time of 46.4 days (95% CI 6.59–86.2, $p=0.022$) at 365 days, in favour of the Rituximab+MMF group.

Conclusion

At 365 days, patients with the Rituximab+MMF combination had better PFS compared with patients assigned to the Placebo+MMF group. It might be useful to investigate the benefit of a maintenance dose of rituximab in future trials.

Key words: nonspecific interstitial pneumonia, rituximab, survival analysis, restricted mean survival time

Table des matières

I.	Introduction	13
II.	Les données de survie et le modèle de Cox	13
A.	Les données de survie [5]	13
B.	Le modèle de Cox [5]	13
III.	Le temps de survie moyen restreint (TSMR).....	14
A.	Définitions.....	14
B.	Méthodes d'estimation [7]	15
1.	Méthode Kaplan-Meier.....	15
2.	Régression à l'aide de pseudo-valeurs.....	15
C.	Comparaison du TSMR au modèle de Cox [8,9]	15
1.	Avantages du modèle de Cox [8]	15
2.	Avantages du TSMR [9]	16
IV.	Analyse de survie de l'étude ancillaire d'EVER-ILD	16
V.	Conclusion	17
VI.	Références.....	19
VII.	Annexe.....	20
A.	Article original soumis à l'European Respiratory Journal.....	20
B.	Lettre de recherche publiée dans l'European Respiratory Journal.....	34

I. Introduction

EVER-ILD est un essai contrôlé randomisé de phase III [1,2]. Il avait pour objectif d'évaluer l'efficacité du rituximab en association au mycophénolate mofétil (MMF) versus placebo + MMF chez des patients atteints de pneumopathies interstitielles non spécifiques (PINS). Le critère de jugement principal était l'évolution de la capacité vitale forcée en pourcentage de la valeur prédite (CVF%) à 6 mois. L'analyse principale de cet essai avait montré l'efficacité de cette bithérapie par rapport au MMF seul à 6 mois sur la CVF%.

L'objectif de ce travail de thèse était de réaliser les analyses statistiques de l'étude ancillaire d'EVER-ILD afin de réévaluer les objectifs d'EVER-ILD à 12 mois, 6 mois après l'arrêt du traitement de l'étude. Ce travail a mené à la rédaction d'une lettre à l'éditeur publiée dans l'European Respiratory Journal (ERJ) [3] ainsi qu'à une communication orale au Congrès de Pneumologie en Langue Française à Lille en 2024 [4]. La méthodologie de l'étude ainsi que l'ensemble des résultats sont disponibles en annexe de ce travail, dans le manuscrit de l'article original soumis à l'ERJ.

Nous détaillerons ici les réflexions méthodologiques que nous avons eues autour des analyses de survie de l'étude ancillaire d'EVER-ILD. Nous ferons un bref rappel sur les spécificités des données de survie ainsi que sur le modèle de Cox. Nous présenterons une alternative au hazard ratio obtenu par un modèle de Cox qui est l'estimation d'une différence de temps de survie moyen restreint ainsi que son application dans le cadre de l'étude ancillaire d'EVER-ILD. Enfin, seront ajoutés en annexe : la lettre de recherche de l'étude ancillaire d'EVER-ILD publiée dans l'ERJ ainsi que la version du manuscrit format article original telle qu'initialement soumis à l'ERJ [3].

II. Les données de survie et le modèle de Cox

A. Les données de survie [5]

Les données de survie sont dites aléatoires censurées : ce sont des durées jusqu'à un événement, qui peut se produire ou non durant le suivi. Certains individus n'auront pas de durée jusqu'à l'événement observée dans le cadre de l'étude, soit parce qu'ils seront perdus de vue, soit parce qu'ils n'auront pas présenté l'événement au cours du suivi (exclu-vivant). Le temps de survie de ces individus sera censuré. Cette censure contient de l'information : le sujet était indemne de l'événement jusqu'à sa censure. Afin de ne pas ignorer cette information, des modèles particuliers existent permettant d'estimer un effet traitement en présence de données censurées. Le plus fréquemment utilisé est le modèle de Cox.

B. Le modèle de Cox [5]

Le modèle de Cox est souvent utilisé pour estimer un effet traitement lorsque l'on s'intéresse aux données de survie. On présente alors un hazard ratio, correspondant au

rapport, entre 2 groupes, des risques instantanés de présenter un événement. Ce modèle est utilisable si l'on respecte les hypothèses suivantes :

- 1) Les observations doivent être indépendantes ;
- 2) Les risques doivent être proportionnels, c'est-à-dire que le rapport des risques entre les 2 groupes doit être le même au cours du temps.

III. Le temps de survie moyen restreint (TSMR)

Bien que le modèle de Cox soit le plus fréquemment utilisé pour analyser des données de survie, il existe d'autres méthodes envisageables, tel que l'estimation d'un temps de survie moyen restreint.

A. Définitions

Le temps de survie moyen restreint (TSMR) correspond au temps moyen passé sans avoir présenté l'événement à un temps d'horizon défini. Il correspond également à l'aire sous une courbe de survie jusqu'à un temps d'horizon, ici 365 jours (Figure 1). Ce temps d'horizon doit être fixé *a priori* de préférence et avoir une pertinence clinique [6]. Les événements survenus après ce temps d'horizon ne seront pas pris en compte dans l'estimation du TSMR.

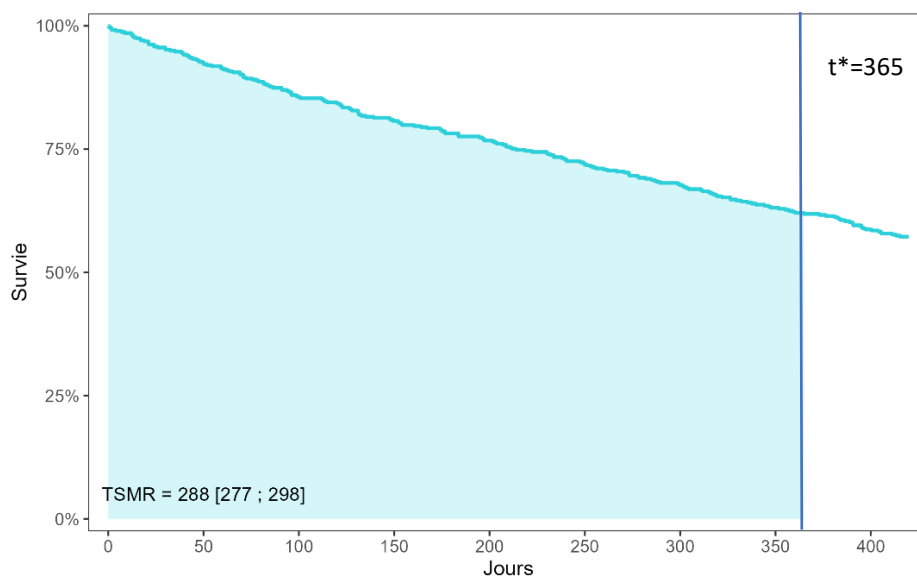


Figure 1 : estimation du temps de survie moyen restreint à 365 jours, correspondant à l'aire sous la courbe de survie

Afin d'estimer un effet traitement dans le cadre d'un essai clinique à 2 bras, on peut estimer une différence de TSMR entre les groupes à un temps d'horizon défini. On pourra alors dire, par exemple (Figure 2), qu'à 365 jours, les sujets du groupe expérimental ont passé en moyenne 57 jours de plus sans avoir présenté l'événement que les sujets du groupe contrôle. Cette différence de TSMR correspond à la différence entre les aires sous les courbes de survie de 2 groupes (Figure 2).

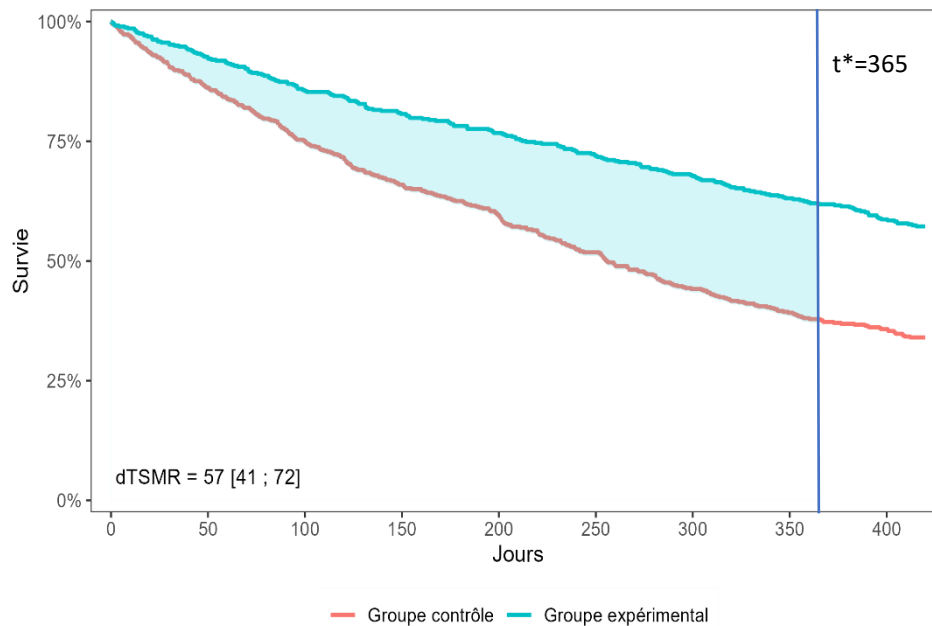


Figure 2 : estimation d'une différence de TSMR à 365 jours, correspondant à la différence entre les aires sous les courbes de survie

B. Méthodes d'estimation [7]

Il existe 2 principales méthodes permettant d'estimer un TSMR : la méthode Kaplan-Meier et l'utilisation d'un modèle de régression avec des pseudo-valeurs.

1. Méthode Kaplan-Meier

Les courbes de survie de Kaplan-Meier des 2 groupes sont estimées puis une différence d'aire sous les courbes est estimée jusqu'au temps d'horizon : c'est la différence de TSMR (Figure 2). La variance est estimée à l'aide de la formule de Greenwood [7].

2. Régression à l'aide de pseudo-valeurs

Une autre possibilité est de calculer des pseudo-valeurs correspondant au temps d'événement pour chaque individu : il n'y a alors plus de données censurées. Un modèle linéaire à équations d'estimation généralisées est ensuite estimé avec les pseudo-valeurs comme variable à expliquer, et le groupe traitement comme variable explicative. Cette méthode permet l'ajustement sur des covariables, notamment les variables de stratification de la randomisation.

C. Comparaison du TSMR au modèle de Cox [8,9]

1. Avantages du modèle de Cox [8]

Le modèle de Cox est connu de la communauté scientifique et est le plus couramment utilisé afin d'estimer un effet traitement sous forme de HR à partir de données de survie. Nous disposons donc d'essais antérieurs ayant utilisé un modèle de Cox, ce qui permet des

estimations de nombre de sujets nécessaire au moment du design d'une nouvelle étude, ainsi que des comparaisons de résultats entre études. Les scientifiques peuvent donc être plus enclins à utiliser le modèle de Cox compte tenu de son utilisation majoritaire par la communauté scientifique.

Enfin, lorsque l'hypothèse des risques proportionnels est respectée, le modèle de Cox est plus puissant que les modèles permettant l'estimation d'une différence de TSMR [8].

2. *Avantages du TSMR [9]*

Une différence de TSMR s'interprète plus directement qu'un hazard ratio : le résultat correspond à une durée qu'on peut observer en vie réelle. Un hazard ratio renvoie à des risques d'événements qui ne sont pas palpables. Il peut être plus parlant de dire qu'un traitement permet de gagner X jours sans présenter un événement à un temps donné, que de dire qu'on réduit le risque d'événement de X% sur cette période.

Par ailleurs, l'hypothèse des risques proportionnels est incertaine au moment du design d'une étude et l'estimation d'une différence de TSMR ne repose pas sur cette hypothèse. Lorsque que cette dernière n'est pas respectée, le hazard ratio estimé par un modèle de Cox est difficile à interpréter. Il reflètera le hazard ratio « moyen » observé sur la période, tout en sachant que les événements survenus le plus tôt au cours du suivi auront plus de poids que les événements les plus tardifs.

Enfin, l'estimation d'une différence de TSMR est de plus en plus fréquente et encouragée [10]. La communauté scientifique s'acculture à cet estimateur et plusieurs essais cliniques publiés l'ont déjà utilisé [11–13].

IV. Analyse de survie de l'étude ancillaire d'EVER-ILD

L'étude ancillaire d'EVER-ILD comportait une analyse de survie. En effet, était étudié le temps jusqu'au premier événement parmi : déclin de la CVF% de plus de 10% en valeur absolue, arrêt du MMF pour inefficacité, exacerbation de la PINS, inscription sur liste de greffe ou décès. Les données de survie étaient recueillies à 12 mois (+/- 3 mois). Un modèle de Cox était initialement prévu, correspondant à l'analyse principale d'EVER-ILD faite à 6 mois.

Lors de la réalisation des courbes de Kaplan-Meier à 12 mois, nous avons observé que les risques n'étaient pas proportionnels entre les groupes (Figure 3). La présence de croisements entre les courbes ne nous permettait pas d'estimer des hazard ratios interprétables. Nous avons donc choisi d'estimer une différence de TSMR entre les groupes pour obtenir un effet traitement à 12 mois à l'aide d'une régression avec pseudo-valeurs. Nous avons ainsi pu ajuster sur les variables de stratification de randomisation de l'étude, à savoir le type de PINS et la CVF en % de la valeur prédite (seuil à 50%). Un temps d'horizon à 365 jours a été choisi afin d'obtenir une donnée cliniquement pertinente et potentiellement comparable à d'autres essais [3,6]. La différence de TSMR estimée à 365 jours entre les 2

groupes était de 46 jours (IC 95% : 7 - 86), en faveur du groupe Rituximab+MMF. On peut ainsi dire qu'en moyenne, les sujets du groupe Rituximab+MMF ont passé 46 jours de plus que ceux du groupe Placebo+MMF sans avoir présenté d'événement.

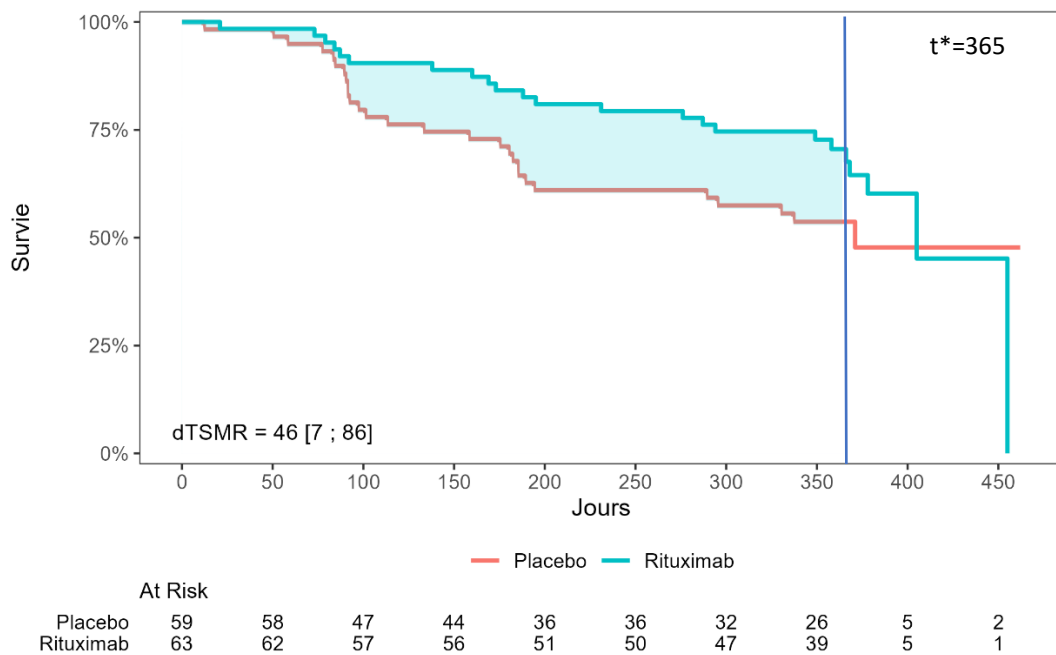


Figure 3 : Courbes de survie d'EVER-ILD avec estimation de la différence de TSMR entre les groupes de randomisation

V. Conclusion

Les données de survie nécessitent des méthodes d'analyse spécifiques afin de tenir compte des censures. Le modèle de Cox, traditionnellement le plus utilisé, présente une limite d'interprétabilité lorsque l'hypothèse des risques proportionnels n'est pas respectée. Or, il est difficile de faire cette hypothèse a priori lors de la rédaction du protocole d'un essai clinique. L'estimation d'une différence de TSMR permet de s'affranchir de cette hypothèse tout en proposant une estimation clinique facilement interprétable et concrète de l'effet traitement. Cette solution a été retenue pour l'étude ancillaire d'EVER-ILD afin de fournir un résultat cliniquement pertinent à partir des données à 12 mois. Ceci a permis d'étayer les résultats à 6 mois de cette étude et d'apporter une nouvelle information sur la durée sans événement pouvant être attendue dans chaque groupe.

D'autres méthodes d'analyse des données de survie existent, tels que les win ratio, permettant de hiérarchiser les événements entre eux. L'estimation d'un win ratio ne nécessite pas non plus d'hypothèse sur la distribution des risques mais son interprétation peut être difficile.

Le choix d'un estimateur peut être complexe car il nécessite la prise en compte de nombreux paramètres : l'existence d'une formule permettant d'estimer le nombre de sujets nécessaires, les hypothèses à respecter pour utiliser cet estimateur, la pertinence clinique du

résultat obtenu ainsi que sa compréhension par la communauté scientifique, ... Une recherche bibliographique ainsi que des discussions avec l'investigateur sont généralement entreprises afin de faire un choix éclairé et argumenté. En tant que médecin de santé publique, notre formation médicale, associée à la formation en méthodologie et biostatistiques du DES de santé publique, peut aider à faire le lien entre la question que se pose l'investigateur et les outils méthodologiques et statistiques les plus adaptés pour y répondre.

VI. Références

1. Bejan-Angoulvant T, Naccache JM, Caille A, Borie R, Nunes H, Ferreira M, et al. Evaluation of efficacy and safety of rituximab in combination with mycophenolate mofetil in patients with nonspecific interstitial pneumonia non-responding to a first-line immunosuppressive treatment (EVER-ILD): A double-blind placebo-controlled randomized trial. *Respir Med Res.* nov 2020;78:100770.
2. Mankikian J, Caille A, Reynaud-Gaubert M, Agier MS, Bermudez J, Bonniaud P, et al. Rituximab and mycophenolate mofetil combination in patients with interstitial lung disease (EVER-ILD): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur Respir J.* juin 2023;61(6):2202071.
3. Mansy L, Caille A, Reynaud-Gaubert M, Bermudez J, Bonniaud P, Borie R, et al. Rituximab and mycophenolate mofetil in interstitial lung disease (EVER-ILD): one-year follow up results of a randomized controlled trial. *Eur Respir J.* 2024;64(3):2401368; DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.01368-2024>.
4. Mansy L, Caille A, Reynaud-Gaubert M, Bonniaud P, Borie R, Cadranel J, et al. Rituximab et Mycophénolate Mofétil dans les pneumopathies interstitielles diffuses (EVER-ILD) : résultats à 1 an d'un essai randomisé contrôlé. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités.* 1 janv 2024;16(1):22-3.
5. Falissard B, Gillibert A. Comprendre et utiliser les statistiques en médecine.
6. Royston P, Parmar MKB. The use of restricted mean survival time to estimate the treatment effect in randomized clinical trials when the proportional hazards assumption is in doubt. *Stat Med.* 30 août 2011;30(19):2409-21.
7. Hasegawa T, Misawa S, Nakagawa S, Tanaka S, Tanase T, Ugai H, et al. Restricted mean survival time as a summary measure of time-to-event outcome. *Pharm Stat.* juill 2020;19(4):436-53.
8. Gregson J, Sharples L, Stone GW, Burman CF, Öhrn F, Pocock S. Nonproportional Hazards for Time-to-Event Outcomes in Clinical Trials: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology.* 22 oct 2019;74(16):2102-12.
9. Royston P, Parmar MKB. Restricted mean survival time: an alternative to the hazard ratio for the design and analysis of randomized trials with a time-to-event outcome. *BMC Med Res Methodol.* 7 déc 2013;13:152.
10. Han L. Breaking Free from the Hazard Ratio: Embracing the Restricted Mean Survival Time in Clinical Trials. *NEJM Evid.* août 2023;2(8):EVIDe2300142.
11. Connolly SJ, Karthikeyan G, Ntsekhe M, Haileamlak A, El Sayed A, El Ghamrawy A, et al. Rivaroxaban in Rheumatic Heart Disease-Associated Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 15 sept 2022;387(11):978-88.
12. Ehrmann S, Barbier F, Demiselle J, Quenot JP, Herbrecht JE, Roux D, et al. Inhaled Amikacin to Prevent Ventilator-Associated Pneumonia. *N Engl J Med.* 30 nov 2023;389(22):2052-62.
13. Blank CU, Lucas MW, Scolyer RA, van de Wiel BA, Menzies AM, Lopez-Yurda M, et al. Neoadjuvant Nivolumab and Ipilimumab in Resectable Stage III Melanoma. *N Engl J Med.* 7 nov 2024;391(18):1696-708.

II. Annexe

A. Article original soumis à l'European Respiratory Journal

Rituximab and mycophenolate mofetil in interstitial lung disease (EVER-ILD): one-year follow up results of a randomized controlled trial

Abstract

Background

The primary analysis of the EVER-ILD trial showed that, in patients with a pattern of nonspecific interstitial pneumonia (NSIP), the Rituximab and Mycophenolate Mofetil (MMF) combination was safe and superior to Placebo and MMF in terms of variation of forced vital capacity (FVC) over 6 months. Here, we report the 12-month follow-up results.

Methods

EVERILD was a randomized placebo-controlled trial. Patients with NSIP-like interstitial lung disease (ILD) were randomly assigned (1:1) to receive Rituximab (1000 mg, on day 1 and day 15) or matching placebo, in addition to MMF (2 g daily) for 6 months. After this initial 6 month-treatment period, treatment was decided for each patient by their treating physician, still blinded to the initial randomization group. At 12 months ($\pm$ 3 months), data were collected from the patient's medical record.

Results

Among the 122 randomized patients, 12-month FVC in %predicted was available for 103 patients (52 in the Rituximab group, 51 in the Placebo group). No significant difference was found between the Rituximab+MMF and Placebo+MMF groups in terms of changes in FVC in %predicted over the 12-month follow-up period (group*month interaction at 12 months = 3.70, $p=0.072$). Progression-free survival was greater in the Rituximab+MMF group at 365 days (difference in Restricted Mean Survival Time = 46.4 days, 95% CI 6.59–86.2, $p=0.022$). Over the 12 month-follow-up, 16 patients in the Rituximab+MMF group and 17 in the Placebo+MMF group had at least one infection.

Conclusion

In the EVER-ILD trial, the difference in FVC% predicted variation in favor of the Rituximab group did not sustain beyond 6 months. At 365 days, patients with the Rituximab+MMF combination had better PFS compared with patients assigned to the Placebo+MMF group.

Introduction

The nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) pattern is a usual feature of interstitial lung disease (ILD) associated with connective tissue diseases (CTD-ILD)[1], idiopathic interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF)[2] and several idiopathic ILDs (iILD)[3]. Based on trials involving scleroderma-related ILDs[4], the treatment of NSIP often relies on immunosuppressive drugs such as mycophenolate mofetil (MMF) as first-step therapy and Rituximab as rescue therapy.

The EVER-ILD trial was the first randomized placebo-controlled trial (NCT02990286) to demonstrate the efficacy of Rituximab (1000 mg, on day 1 and day 15) versus placebo, in addition to MMF (2 g daily) for 6 months, in patients with NSIP pattern associated with CTD-ILD or idiopathic interstitial pneumonia (with or without autoimmune feature)[5]. The NSIP pattern was defined either pathologically or by integration of clinical, biological and high-resolution computed tomography (HRCT) data. Primary analysis after 6 months of treatment showed a significant benefit of the Rituximab + MMF combination on FVC %predicted variation from baseline to 6 months (group*month interaction = 3.60, 95% CI 0.41–6.80, $p=0.03$) and on progression-free survival (PFS, crude HR 0.47, 95% CI 0.23–0.96, $p=0.03$). The Rituximab + MMF combination was also associated with an increase in non-serious viral infections during the first 6 months.

The objective of this final report was to present the 12-month follow-up results.

Materials and methods

Study subjects

The EVER-ILD trial was a randomized, double-blind, two-parallel group, placebo-controlled, superiority trial, conducted at 17 French academic centers specializing in rare pulmonary diseases including ILDs, from the OrphaLung and RespiFIL (Filière Santé Maladies Respiratoires Rares) networks.

The EVER-ILD trial study design [6] and 6-month follow-up results (including the primary outcome) have been previously reported [5].

Briefly, included subjects were aged ≥ 18 and had a diagnosis of ILD, either associated with CTD or idiopathic (IPAF or iILD). Subjects also had a diagnosis of nonspecific interstitial pneumonia (NSIP). The diagnosis of ILD with a NSIP pattern was proposed during a multidisciplinary consultation meeting after integrating histological data where available, or clinical, biological and HRCT data. NSIP-like HRCT pattern was defined as basal predominant reticular abnormalities with peri-bronchovascular extension and subpleural sparing, associated with ground-glass attenuation[3,7]. NSIP was considered, definitive when proven pathologically, or was considered provisional when based on integration of available clinical-biological and HRCT

criteria. Participants also had to be non-responsive to, or relapsing after, a first line of immunosuppressive treatment, including glucocorticoids.

The main exclusion criteria were another significant pulmonary disorder, an HRCT pattern of typical usual interstitial pneumonia (UIP), first-line treatment with MMF or Rituximab and registration on a pulmonary transplantation list.

The trial was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, under the principles of the Good Clinical Practice guidelines and in compliance with French laws. All included patients gave written informed consent. This trial is registered with ClinicalTrials.gov (NCT02990286).

Methods

Consenting eligible patients were randomly assigned (1:1) to receive either Rituximab (1000 mg IV, on day 1 and day 15) or matching placebo, in addition to MMF (2 g orally daily) for 6 months. Randomization was stratified by ILD subgroups (differentiated CTD-NSIP or IPAF-NSIP vs iNSIP) and FVC in %predicted at inclusion ($\leq 50\%$ vs $> 50\%$). Patients and medical workers were blinded to treatment allocation. After the primary outcome assessment at 6 months, the patient's allocation group remained blinded and Rituximab as well as MMF could be prescribed in both groups at the physician's discretion according to the best standard of care.

Outcomes

The primary outcome of the EVER-ILD trial, which was the change in FVC %predicted from baseline to 6 months, has already been presented [5]. The primary outcome of this study was the change in FVC %predicted from baseline to 12 months, measured in a standardized manner at 3, 6 and 12 months in each center by respiratory physiology technicians blinded to study treatment allocation. Secondary efficacy outcomes included Progression-Free Survival (PFS) over the 12-month follow-up period, defined as the time to the first event among: acute exacerbation, absolute decline of ≥ 10 points FVC %predicted, withdrawal of MMF for inefficiency, registration on a lung transplantation list or death. Other efficacy outcomes were: Change in FVC in ml from baseline to 12 months; Changes in scores based on HRCT chest images assessed by two thoracic radiologists, experts in ILDs, who scored the extent of ILD (ILD score) and the severity of traction bronchiectasis (Bies score) (appendix p 5); Cumulative doses of glucocorticoids received over the 12-month follow-up period. Safety between 6 and 12 months was assessed by searching for infections in patients' hospital medical records.

Because of the amount of missing data, only descriptive exploratory analyses were performed for changes from baseline to 12 months in DLCO in %predicted, 6-minutes-walk test, blood CD19 lymphocytes count and serum gamma globulins.

Post-hoc exploratory analyses were performed for the primary endpoint with exclusion of 15 patients with UIP and indeterminate HRCT pattern after the centralized review.

Analyses

Analyses of efficacy outcomes from baseline to 12 months were prespecified. These were based on subjects who received at least the first dose of Rituximab or Placebo. For the analyses, patients were kept in their initial randomization group to follow the intention to treat principle. As required by French law, patients who withdrew consent were not included in the analysis. No imputation of missing values was performed for any analysis. All available data at each follow-up visit from baseline to 12 months were used.

Change in FVC in %predicted from baseline to 12 months was analyzed with a linear mixed model for repeated measures, adjusting for stratification variables, to compare differences between study groups in the slope of FVC measurements over the 12-month follow-up period. The model included treatment group, month, treatment-by-month interaction and stratification variables as fixed-effects. We used a model with random individual intercepts and random individual slopes. The treatment effect was assessed using the treatment-by-month interaction. This model assumes data are missing at random and missing data were not imputed.

Kaplan-Meier survival curves were designed. In addition, since the Proportional Hazards (PH) assumption was not verified and the Hazard Ratio would have been difficult to interpret, we estimated the difference in Restricted Mean Survival Time (RMST) using pseudovalue regression at $t^*=365$ and 455 days, adjusting for stratification variables as covariates. The RMST in each group was the mean event-free time up to a specific time t^* , adjusting for loss to follow-up. We chose 2 different t^* values: 365 days because it is a clinically relevant time-point, and 455 days as it is the maximum time-point we could use [8]. Difference in RMST is gaining interest in the scientific community as an alternative survival analysis as it is straightforward to interpret, clinically meaningful and does not rely on PH assumption [8–10].

Change in FVC in ml from baseline to 12 months was analyzed with the same linear mixed model as described above. Cumulative doses of glucocorticoids received between baseline and 12 months were compared between the 2 groups using a Wilcoxon rank sum test. Changes in scores based on HRCT chest images were analyzed using a Student test.

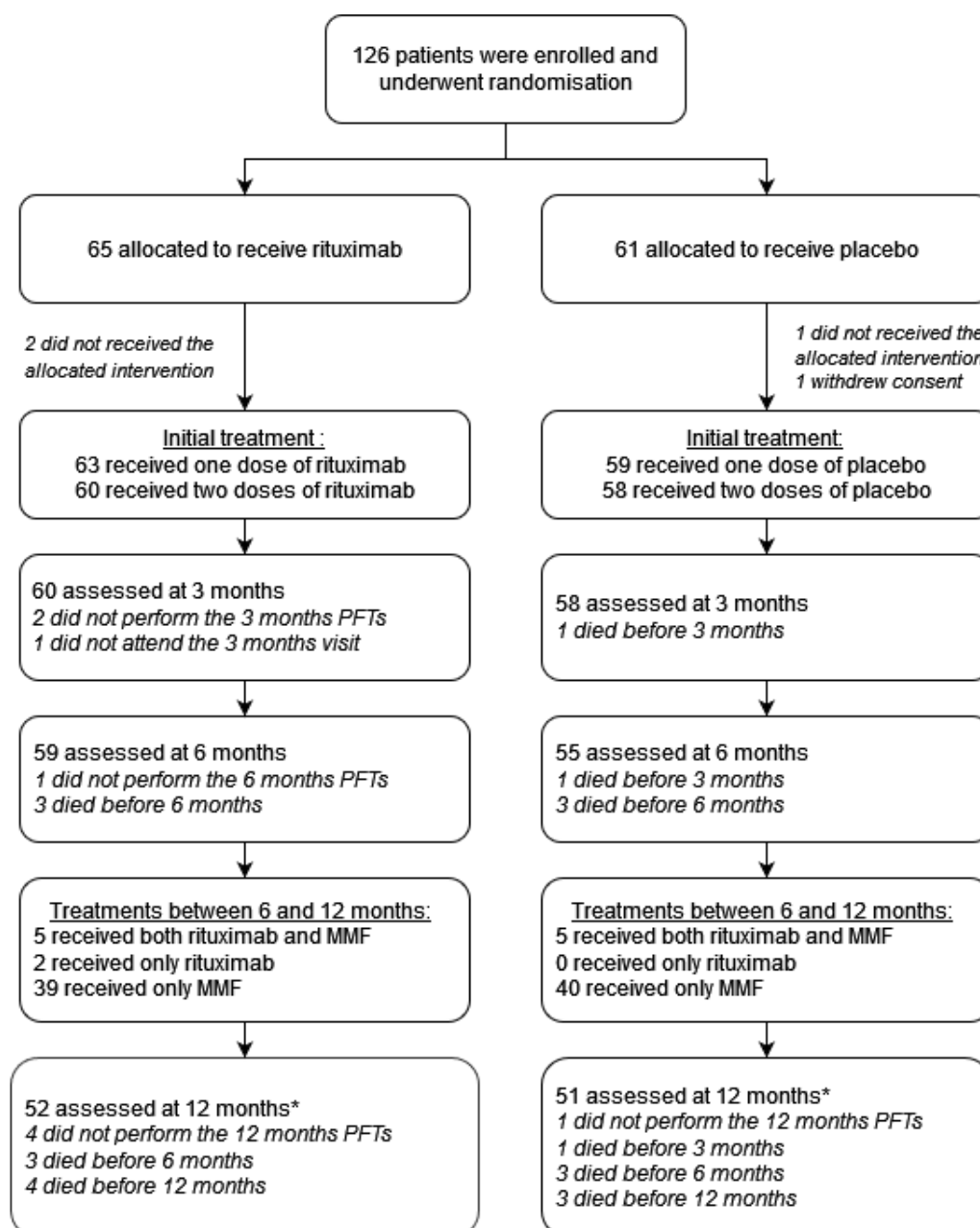
Adjustments on stratification variables were performed by keeping these variables as categorical. We reported p values with no adjustment for multiplicity and for descriptive purposes only. We used two-sided significance tests with a type I error of 5%.

Analyses were performed using SAS software version 9.4 (SAS Institute) and R software version 4.2.1.

Results

Subjects

Between January 2017 and January 2019, 126 patients were initially randomized in the Rituximab + MMF group (n = 65) or in the Placebo + MMF group (n = 61). Three patients did not receive any dose of the treatment allocated, and 1 withdrew consent, leaving 63 patients in the Rituximab + MMF group and 59 patients in the Placebo + MMF group in the primary outcome analysis. At 12 months, FVC in %predicted was available for 103 patients (52 in the Rituximab + MMF group, 51 in the Placebo + MMF group) (Figure 1).



* 1 patient in each group performed the 12 months PFTs but died shortly after

Figure 1: Enrolment, randomization and follow-up in the overall population.

Characteristics at randomization are reported in Table 1. In the overall population, mean age was 66.1 (SD 12.0) years. Mean FVC %predicted at baseline was respectively 66.7 (SD 21.5) and 70.2 (SD 22.5) in the Rituximab + MMF group and the Placebo + MMF group.

	Rituximab + MMF <i>n_R</i> =63	Placebo + MMF <i>n_P</i> =59
Sex – Female	35 (55.6)	38 (64.4)
Age (years)	64.7 (12.1)	67.5 (11.9)
BMI (kg/m ²)	29.0 (5.4)	28.4 (5.2)
Years since ILD diagnosis	3.8 (4.9)	2.9 (2.7)
FVC (%predicted value)	66.7 (21.5)	70.2 (22.5)
FVC (ml), <i>n_R</i> =63, <i>n_P</i> =58	2046 (767)	1971 (724)
FEV1/FVC (%), <i>n_R</i> =63, <i>n_P</i> =57	85.7 (11.0)	86.9 (14.0)
DLCO, <i>n_R</i> =60, <i>n_P</i> =55		
Unfeasible	9 (15.0)	12 (21.8)
% of predicted value, <i>n_R</i> =51, <i>n_P</i> =43	40.1 (13.5)	38.6 (14.8)
6 MWD (m), <i>n_R</i> =61, <i>n_P</i> =55	364 (148)	325 (179)
O ₂ > 10h/day at baseline	13 (20.6)	17 (28.8)
ILD groups		
CTD-ILD	25 (39.7)	18 (30.5)
IPAF	17 (27.0)	19 (32.2)
Idiopathic ILD	21 (33.3)	22 (37.3)

Data are n (%) or mean (SD) or median [Q1;Q3]. BMI=body mass index. ILD=interstitial lung disease. FVC=forced vital capacity. FEV1=forced expiratory volume in 1 second. DLCO=carbon monoxide diffusing capacity. 6MWD=6-minute walk distance. CTD=connective tissue disease. IPAF=interstitial pneumonia with autoimmune features.

Table 1: Characteristics at randomisation

Treatments received between 6 and 12 months, not specified by the study protocol, are described in Table 2 and were similar between groups. Between 6 and 12 months, 5 patients received both MMF and Rituximab, 2 had Rituximab alone and 39 had MMF alone in the initial Rituximab + MMF group. Five patients received both MMF and Rituximab, 0 had Rituximab alone and 40 had MMF alone in the initial Placebo + MMF group. Other treatments are described in Table 2.

<i>n (%)</i>	Rituximab <i>n</i> = 56	Placebo <i>n</i> = 53
Rituximab, <i>n_R</i> = 59, <i>n_P</i> = 55	7 (11.9)	5 (9.1)
Mycophenolate mofetil	44 (78.6)	45 (84.9)
Both Rituximab and MMF	5 (8.9)	5 (9.4)
Other immunosuppressive drugs		
Azathioprine	1 (1.8)	1 (1.9)
Cyclophosphamide	1 (1.8)	3 (5.7)
Leflunomide	0 (0.0)	0 (0.0)
Methotrexate	1 (1.8)	0 (0.0)
Glucocorticoids	44 (78.6)	44 (83.0)
Ciclosporin A/Tacrolimus	1 (1.8)	1 (1.9)
Intravenous or subcutaneous immunoglobulins	0 (0.0)	0 (0.0)
Therapeutic antibodies	0 (0.0)	0 (0.0)
Antifibrotics	0 (0.0)	1* (1.9)

*Nintedanib

Table 2: Treatments received between 6 and 12 months according to the initial allocation group

Outcomes

Linear mixed model analysis showed no significant difference in absolute change from baseline to 12 months in FVC %predicted between the Rituximab + MMF and Placebo + MMF groups (group*month interaction at 12 months = 3.70, $p=0.072$) (Figure 2).

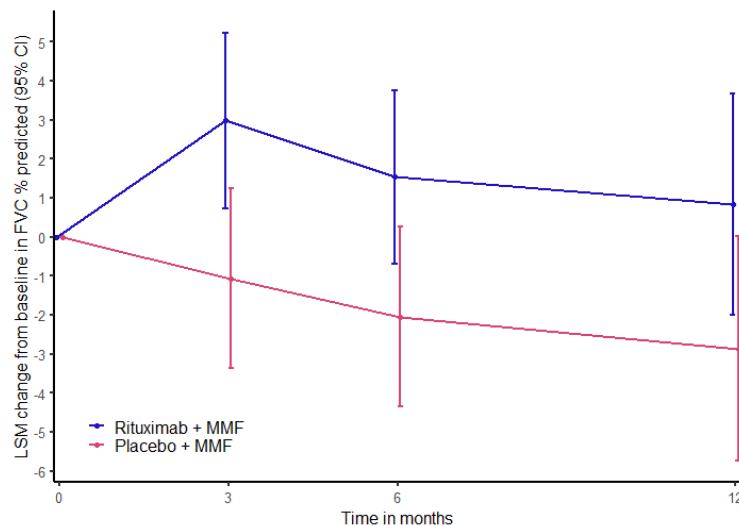


Figure 2: Least square means change in FVC %predicted, n=122

The median follow-up time was 371 days (95% CI 357–391 days). During the 12-month-follow-up, 52 patients presented at least one event: 23 in the Rituximab + MMF group, 29 in the Placebo + MMF group. Overall, 36 events were reported over the 12-month follow-up in the Rituximab + MMF group and 52 in the Placebo + MMF group. There were fewer acute exacerbations in the Rituximab + MMF group as compared to the Placebo + MMF group (8 vs

12), fewer absolute declines of 10% in FVC %predicted (14 vs 18), fewer MMF discontinuations for disease progression (6 vs 11) and no registrations on lung transplant list versus 3 in the Placebo + MMF group. Eight patients died in each group.

Kaplan-Meier curves by randomization group are shown in Figure 3. At 365 days, patients from the Rituximab + MMF group were event-free for an average of 308 days (95% CI 281–336) against 262 days (95% CI 223–301) in the Placebo + MMF group. Event-free survival was significantly better in the Rituximab + MMF group at 365 days: the between-group difference in RMST was 46.4 days (95% CI 6.59–86.2, $p=0.0223$). There was no significant difference in RMST at 455 days (Table 3).

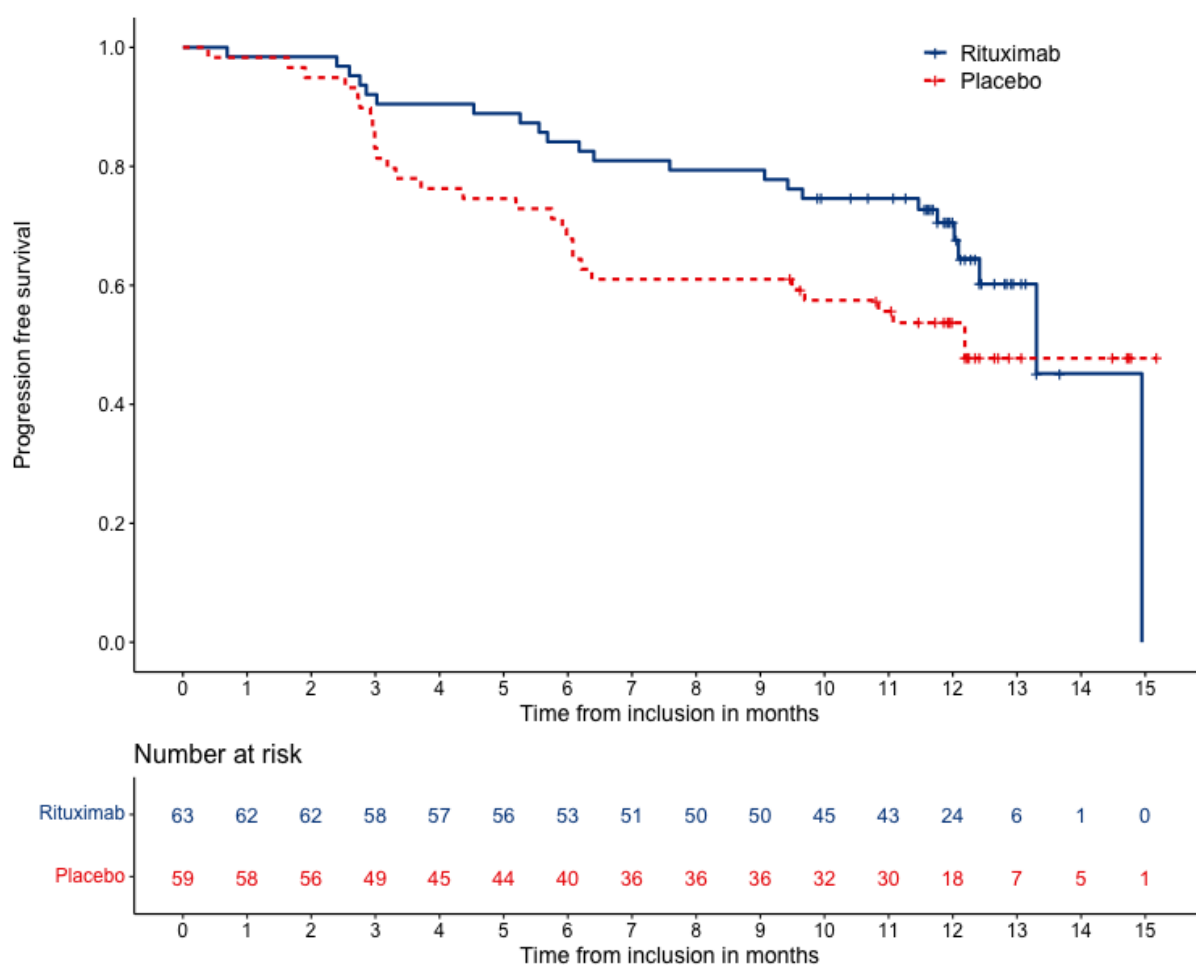


Figure 3: Kaplan-Meier survival curves for Progression Free Survival analysis

Restricted Mean Survival Time in days	Rituximab + MMF	Placebo + MMF	Between-group difference (95% CI)	P Value
At $t^* = 365$ days	308 (281 to 336)	262 (223 to 301)	46.4 (6.59 to 86.2)	0.0223
At $t^*_{max} = 455$ days	362 (323 to 400)	312 (262 to 363)	49.1 (-4.92 to 103)	0.0748

Adjusted for stratification variables
Data are mean (95% CI).

Table 3: Restricted Mean Survival Time differences between treatment groups

Linear mixed model analysis showed no significant difference in change from baseline in FVC in ml between groups at 12 months (group*month interaction at 12 months = 90.94, $p=0.11$).

The median cumulative glucocorticoid dose received over the 12-month follow-up was 2675.50 mg (IQR 752–4893.50) of prednisolone equivalent in the Rituximab + MMF group and 3647.50 mg (IQR 1860–5489) in the Placebo + MMF group. No between-group difference was found for the cumulative glucocorticoid dose ($p=0.1106$) (Table 4).

Changes in ILD extent and bronchiectasis scores based on HRCT chest images did not differ between groups (Table 4).

Descriptive analysis of DLCO in %predicted, 6-minute walk test, blood CD19 counts and serum gamma globulin levels are shown in Table 4. A slight re-ascent in blood CD19 count was observed between 6 and 12 months in the Rituximab + MMF group (10.9 cells/ml at M6 vs 43.4 at M12), while a decrease was observed in the Placebo + MMF group (143.5 cells/ml at M6 vs 83.5 at M12). *Post-hoc* exploratory analyses of the primary outcome, with exclusion of 15 patients with UIP and indeterminate HRCT pattern after the centralized review, showed a significant difference in FVC% evolution at 12 months in favor of the Rituximab + MMF group (group*month interaction at 12 months = 4.12; $p = 0.047$).

Safety

28 infections were reported between 6 and 12 months, involving 9 patients in the Rituximab + MMF group (5 bronchitis, 2 pneumonia, 4 urinary tract infections) and 14 in the Placebo + MMF group (8 bronchitis, 5 pneumonia, 1 urinary tract infection, 1 infectious colitis, 1 ENT infection, 1 sepsis). Over the 12 month-follow-up period, 16 patients in the Rituximab + MMF group had at least one infection (8 bronchitis, 5 pneumonia, 1 varicella, 7 urinary tract infections, 1 other without microbiological documentation) and 17 in the Placebo + MMF group (8 bronchitis, 8 pneumonia, 2 sepsis, 2 ENT infections, 1 urinary tract infection, 1 infectious colitis).

	Rituximab + MMF n=63	Placebo + MMF n=59	Between group difference (95% CI)	P Value
Cumulative dose of glucocorticoids received from baseline to M12, <i>n_R</i> =52, <i>n_P</i> =48	2675.50 [752 ; 4893.50]	3647.50 [1860 ; 5489]		0.1106*
DLCO (% of predicted)				
T0, <i>n_R</i> =51, <i>n_P</i> =43	40.14 (13.54)	38.63 (14.80)		
M6, <i>n_R</i> =47, <i>n_P</i> =36	42.26 (15.40)	40.75 (15.18)		
M12, <i>n_R</i> =35, <i>n_P</i> =40	47.31 (17.27)	40.48 (15.42)		
6MWD (m)				
T0, <i>n_R</i> =61, <i>n_P</i> =55	364 (148)	325 (179)		
M6, <i>n_R</i> =55, <i>n_P</i> =48	355 (165)	304 (169)		
M12, <i>n_R</i> =35, <i>n_P</i> =37	407 (117)	309 (178)		
CD19 Lymphocytes (cells/ml)				
T0, <i>n_R</i> =55, <i>n_P</i> =51	180.2 (171.0)	190.8 (173.1)		
M6, <i>n_R</i> =54, <i>n_P</i> =52	10.9 (30.9)	143.5 (128.3)		
M12, <i>n_R</i> =35, <i>n_P</i> =31	43.4 (76.4)	83.5 (80.2)		
Gammaglobulin concentration (g/l)				
T0, <i>n_R</i> =49, <i>n_P</i> =47	12.4 (5.0)	12.9 (9.1)		
M6, <i>n_R</i> =43, <i>n_P</i> =39	10.9 (4.1)	11.2 (4.5)		
M12, <i>n_R</i> =31, <i>n_P</i> =32	10.3 (3.6)	10.2 (4.0)		
ILD extent score				
T0, <i>n_R</i> =63, <i>n_P</i> =58	26.5 (12.5)	26.8 (10.8)		
M6, <i>n_R</i> =58, <i>n_P</i> =53	27.1 (11.5)	29.8 (12.8)		
M12, <i>n_R</i> =40, <i>n_P</i> =42	26.7 (12.8)	27.4 (12.1)		
Absolute change from T0 to M6, <i>n_R</i> =58, <i>n_P</i> =53	1.49 (8.53)	3.40 (8.03)	-1.90 (-5.02 to 1.22)	0.2301
Absolute change from T0 to M12, <i>n_R</i> =40, <i>n_P</i> =42	1.84 (9.61)	1.38 (6.34)	0.46 (-3.15 to 4.07)	0.8014
Bronchiectasis score				
T0, <i>n_R</i> =63, <i>n_P</i> =58	1.15 (0.75)	1.31 (0.65)		
M6, <i>n_R</i> =57, <i>n_P</i> =53	1.23 (0.77)	1.50 (1.05)		
M12, <i>n_R</i> =41, <i>n_P</i> =41	1.24 (0.75)	1.43 (0.67)		
Absolute change from T0 to M6, <i>n_R</i> =57, <i>n_P</i> =53	0.08 (0.59)	0.20 (0.88)	-0.12 (-0.41 to 0.17)	0.4055
Absolute change from T0 to M12, <i>n_R</i> =41, <i>n_P</i> =41	0.17 (0.31)	0.11 (0.25)	0.06 (-0.06 to 0.19)	0.3130

*Wilcoxon test

Data are mean (SD). CI=confidence interval. DLCO=carbon monoxide diffusing capacity. ILD=interstitial lung disease. 6MWD=6-minute walk distance.

Table 4: Secondary outcomes

Discussion

These analyses, based on the entire duration of the EVER-ILD trial (median ~371 days), provide further information about the use of Rituximab and MMF in patients with a NSIP pattern. The EVER-ILD trial compared patients who received Rituximab (1000 mg Day 1 and Day 15) and MMF to those who received Placebo and MMF. After the initial 6 month-treatment period, the immunosuppressive treatments freely prescribed by the investigators were similar between the 2 groups. Although the superiority of the Rituximab + MMF group over the Placebo + MMF group in FVC %predicted evolution observed at 6 months was not demonstrated at 12 months, the benefit of the Rituximab + MMF combination on PFS observed at 6 months was maintained at 12 months.

Several hypotheses can be proposed to explain the reduced benefit on FVC evolution of the Rituximab + MMF combination versus the Placebo + MMF combination at 12 months. Firstly, as for any drug, the biological effect of Rituximab decreases over time. In this study, we observed an upward trend of CD19 B-lymphocytes at 12 months compared to the 6th month, indicating a probable decrease in the biological effect of Rituximab (Table 4). In clinical practice, maintenance treatment is generally implemented for autoimmune diseases, with an infusion of Rituximab every 6 months [11]. This was not planned in this study. However, 12 patients received Rituximab after 6 months, but there were too few to determine the potential benefit of maintenance therapy. Secondly, a delayed beneficial effect of MMF may have reduced the difference in benefit between the 2 groups at 12 months. Indeed, in the Scleroderma Lung Study II, which compared MMF with cyclophosphamide for the treatment of SSc-ILD, the peak response to MMF for FVC %predicted occurred at 21 months [4]. However, the evolution of the curve of marginal means change in FVC %predicted of the Placebo + MMF group does not suggest an increase in MMF efficacy over time in this study. Thirdly, the decrease in patient numbers, crossovers beyond 6 months and missing data at 12 months, led to a loss of statistical power, making it more difficult to demonstrate a possible significant difference between the two groups. *Post-hoc* exploratory analyses for the primary endpoint, with exclusion of 15 patients with UIP and indeterminate HRCT pattern after the centralized review, showed a significant difference in FVC %predicted variation at 12 months (Table S6). Determination of the NSIP-like HRCT pattern could be essential for predicting response to Rituximab.

All the events included in the PFS are known to be associated with ILD progression [12–15]. Thus, the significant positive effect of the Rituximab + MMF combination observed on PFS at 12 months indicates that this combination could delay the onset of events related to the progression of the disease.

Safety over the whole study showed a similar number of infections between the 2 groups at 12 months. While there were more infections over the first 6 months in patients initially randomized to the Rituximab + MMF group, no increased risk of viral infection was observed

in these patients beyond the 6th month, probably due to a reduction in the biological effect of Rituximab.

Limitations of this study include a loss of power and a possible attrition bias at 12 months due to the death of several patients and missing data, especially for secondary outcomes. However, for the primary outcome, almost every living patient performed PFTs and the same number of patients died in both groups. Nevertheless, the data presented in Table 4 should be treated with caution as there are many missing data and we cannot exclude an attrition bias in these outcomes. Another limitation is the data collection that was performed retrospectively based on hospital medical records. No visit was planned at 12 months. This did not lead to much missing data for the primary outcome as PFTs are regularly performed in the standard follow-up of these patients. We did not adjust for multiplicity as these results are reported for exploratory purposes.

In conclusion, the primary analysis performed at 6 months showed that the Rituximab + MMF combination led to a better evolution in FVC %predicted and a better PFS than the Placebo + MMF combination. Although the positive effect on FVC evolution observed at 6 months was not maintained at 12 months, the PFS remained better. It might be useful to investigate the benefit of a maintenance dose of Rituximab in future trials.

References

1. American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 janv 2002;165(2):277-304.
2. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, Cadranel J, Corte TJ, du Bois RM, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J.* oct 2015;46(4):976-87.
3. Travis WD, Hunninghake G, King TE, Lynch DA, Colby TV, Galvin JR, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 juin 2008;177(12):1338-47.
4. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med.* sept 2016;4(9):708-19.
5. Mankikian J, Caille A, Reynaud-Gaubert M, Agier MS, Bermudez J, Bonniaud P, et al. Rituximab and mycophenolate mofetil combination in patients with interstitial lung disease (EVER-ILD): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur Respir J.* juin 2023;61(6):2202071.
6. Bejan-Angoulvant T, Naccache JM, Caille A, Borie R, Nunes H, Ferreira M, et al. Evaluation of efficacy and safety of rituximab in combination with mycophenolate mofetil in patients with nonspecific interstitial pneumonia non-responding to a first-line immunosuppressive treatment (EVER-ILD): A double-blind placebo-controlled randomized trial. *Respir Med Res.* nov 2020;78:100770.
7. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 sept 2013;188(6):733-48.
8. Royston P, Parmar MKB. The use of restricted mean survival time to estimate the treatment effect in randomized clinical trials when the proportional hazards assumption is in doubt. *Stat Med.* 30 août 2011;30(19):2409-21.
9. Gregson J, Sharples L, Stone GW, Burman CF, Öhrn F, Pocock S. Nonproportional Hazards for Time-to-Event Outcomes in Clinical Trials: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology.* 22 oct 2019;74(16):2102-12.
10. Pak K, Uno H, Kim DH, Tian L, Kane RC, Takeuchi M, et al. Interpretability of Cancer Clinical Trial Results Using Restricted Mean Survival Time as an Alternative to the Hazard Ratio. *JAMA Oncology.* 1 déc 2017;3(12):1692-6.
11. Delestre F, Charles P, Porcher R, Samson M, Néel A, Faguer S, et al. Rituximab en traitement d'entretien des vascularites à ANCA: analyse poolée et suivi à long terme des 277 patients suivis dans les essais prospectifs randomisés contrôlés MAINRITSAN. *La Revue de Médecine Interne.* 1 déc 2021;42:A337-8.

12. Suzuki A, Kondoh Y, Brown KK, Johkoh T, Kataoka K, Fukuoka J, et al. Acute exacerbations of fibrotic interstitial lung diseases. *Respirology*. mai 2020;25(5):525-34.
13. Manfredi A, Sebastiani M, Cerri S, Vacchi C, Tonelli R, Della Casa G, et al. Acute exacerbation of interstitial lung diseases secondary to systemic rheumatic diseases: a prospective study and review of the literature. *J Thorac Dis*. avr 2019;11(4):1621-8.
14. du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 déc 2011;184(12):1382-9.
15. Solomon JJ, Chung JH, Cosgrove GP, Demoruelle MK, Fernandez-Perez ER, Fischer A, et al. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*. févr 2016;47(2):588-96.

B. Lettre de recherche publiée dans l'European Respiratory Journal

Mansy L, Caille A, Reynaud-Gaubert M, Bermudez J, Bonniaud P, Borie R, et al. Rituximab and mycophenolate mofetil in interstitial lung disease (EVER-ILD): one-year follow up results of a randomized controlled trial. *Eur Respir J*. 2024;64(3):2401368; DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.01368-2024>.

Shareable abstract:

In EVER-ILD, the difference in FVC% predicted evolution in favour of the rituximab group did not persist beyond 6 months; at 365 days, patients with the rituximab+MMF combination had better PFS compared with patients assigned to the placebo+MMF group

Extract:

The nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) pattern is a usual feature of interstitial lung disease (ILD) associated with connective tissue diseases (CTDs) [1], idiopathic interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF) [2] and several idiopathic ILDs (iILDs) [3]. The EVER-ILD trial randomised 126 patients between rituximab (1000 mg, on day 1 and day 15; n=65) versus placebo (n=61), in addition to mycophenolate mofetil (MMF) (2 g daily) for 6 months, in patients with NSIP pattern associated with CTD-ILD or idiopathic interstitial pneumonia (with or without autoimmune features) [4]. A primary analysis after 6 months of treatment showed a significant benefit of the rituximab+MMF combination on forced vital capacity (FVC) % predicted variation from baseline to 6 months (group*month interaction 3.60, 95% CI 0.41–6.80; p=0.03) and on progression-free survival (PFS) (crude HR 0.47, 95% CI 0.23–0.96; p=0.03).

Vu, la Directrice de Thèse

Tours, le 13/03/2025

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'H. Lait', written in a cursive style.

Vu, le Doyen

De la Faculté de Médecine de Tours

Tours, le

MANSY Laurène

36 pages – 4 tableaux – 6 figures

Titre - Rituximab et Mycophénolate Mofétil dans les pneumopathies interstitielles diffuses (EVER-ILD) : résultats à 1 an d'un essai randomisé contrôlé

Introduction : L'essai EVER-ILD a montré qu'une bithérapie par Rituximab et Mycophénolate Mofétil (MMF), chez des patients atteints de pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS), était associée à une meilleure évolution de la capacité vitale forcée (CVF) sur 6 mois, en comparaison à un traitement par placebo et MMF. L'objectif de ce travail de thèse était de réanalyser cet essai en intégrant les données de suivi à 12 mois.

Méthodes : EVER-ILD est un essai randomisé (1:1) comparant l'efficacité du Rituximab (1000 mg, jour 1 et jour 15) vs son placebo, en sus du MMF (2 g par jour pendant 6 mois) chez des patients atteints de PINS. Après ces 6 mois de traitement et sans levée de l'aveugle, le médecin référent de chaque patient était libre de choisir le traitement le plus adapté pour son patient. À 12 mois ($\pm$ 3 mois), les données de suivi étaient recueillies à partir des dossiers médicaux des patients.

Résultats : Sur les 122 patients initialement randomisés, la CVF en % de la valeur prédite à 12 mois était disponible pour 103 patients (52 du groupe Rituximab, 51 du groupe Placebo). Il n'a pas été mis en évidence de différence significative d'évolution de la CVF en % de la valeur prédite entre les groupes Rituximab + MMF et Placebo + MMF à 12 mois (interaction groupe*temps à 12 mois = 3,70 ; $p = 0,072$). Les risques n'étaient pas proportionnels entre les groupes, ce qui nous a conduit à adapter la stratégie d'analyse des données de survie. Nous avons ainsi estimé une différence de temps de survie moyen restreint de 46,4 jours (IC 95 % 6,59–86,2 ; $p = 0,022$) en faveur du groupe Rituximab + MMF à 365 jours.

Conclusion : À 365 jours, les patients du groupe Rituximab + MMF avaient une meilleure survie sans progression que ceux du groupe placebo + MMF. Il pourrait être utile d'évaluer l'intérêt d'un traitement d'entretien par Rituximab.

Mots-clés : pneumopathie interstitielle non spécifique, rituximab, analyses de survie, temps de survie moyen restreint

Jury :

Président du Jury :	Professeur Sylvain MARCHAND-ADAM
Directrice de thèse :	Professeure Agnès CAILLE
Membres du Jury :	Docteure Floriane LE VILAIN--ABRAHAM Docteure Elsa TAVERNIER

Date de soutenance : 28 avril 2025