

MASTER-ANCA

MAintaining or Stopping Therapy in EsRd patients in ANCA vasculitis

Prospective, multicentric, randomized, open-labeled study to assess the benefit/risk to stop maintenance immunosuppressive drugs in ANCA vasculitis patients with End Stage of Renal Disease.

Réunion annuelle GFEV
avril 2017



Dr Couvrat-Desvergnès Grégoire
CHD La Roche sur Yon



Pr Fakhouri Fadi
CHU Nantes

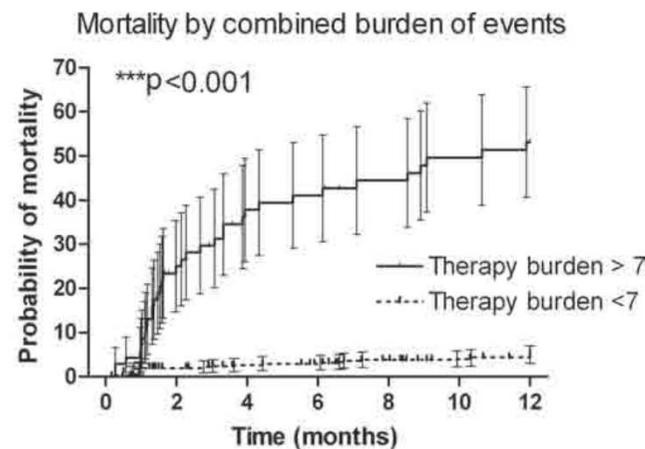
Background

Table 3 Causes of death within and after the first year of follow-up, respectively

Cause of death	<1 Year		>1 Year		Total (%)	
	Primary cause	Contributing factor	Primary cause	Contributing factor	Primary cause	Contributing factor
Active vasculitis	11 (18.6)	17 (28.8)	6 (8.1)	7 (9.5)	17 (12.8)	24 (18.0)
Pulmonary haemorrhage	6		2		8	
Infection	28 (47.5)	31 (52.5)	15 (20.3)	23 (31.1)	43 (32.3)	54 (40.6)
Pneumonia	15		8		23	
Sepsis	8		7		15	
CMV	2				2	
PCP	3				2	
Cardiovascular	9 (15.3)	11 (18.6)	19 (25.7)	21 (28.4)	28 (21.1)	32 (24.1)

- Traitement immunosuppresseur, responsable d'une morbi-mortalité importante notamment en termes de complications infectieuses

1. Oliver Flossmann. Ann. Rheum. Dis. 70, 488–494 (2011).



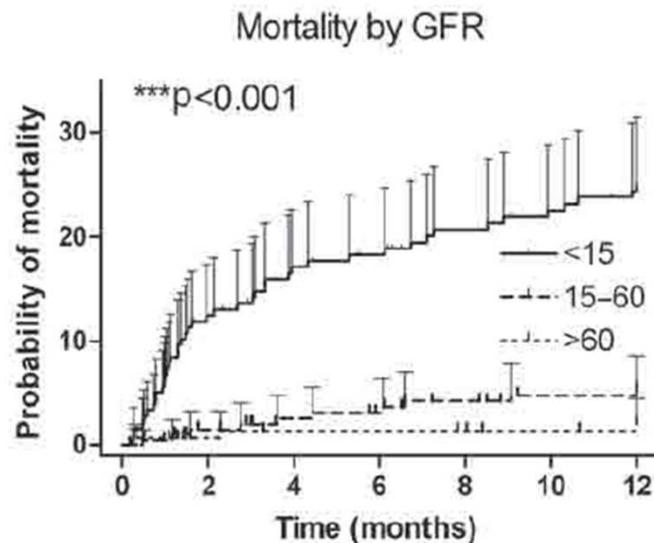
2. Mark A Little Ann. Rheum. Dis. 69, 1036–1043 (2010).

Factor	Hazard ratio (95% CI)	p Value
Multivariable analysis		
Weighted infection burden score	1.2 (1.1 to 1.23)*	<0.001
Weighted adverse event burden score	1.3 (1.1 to 1.4)*	<0.001
Weighted leucopenia burden score	1.2 (1.1 to 1.2)*	<0.001
GFR	0.7 (0.6 to 0.9)§	0.002
Cumulative cyclophosphamide dose (time-dependent covariate)	1.2 (1.05 to 1.4)§§	0.04

Factors associated with mortality within the first year after trial entry

Background

- IRT = facteur de risque le plus important de mortalité et de survenue d'évènements infectieux.



Multivariate Cox model analysis of risks factors associated to 5-years mortality. (Clearance ≤ 15 ml/min CKD stage 5)

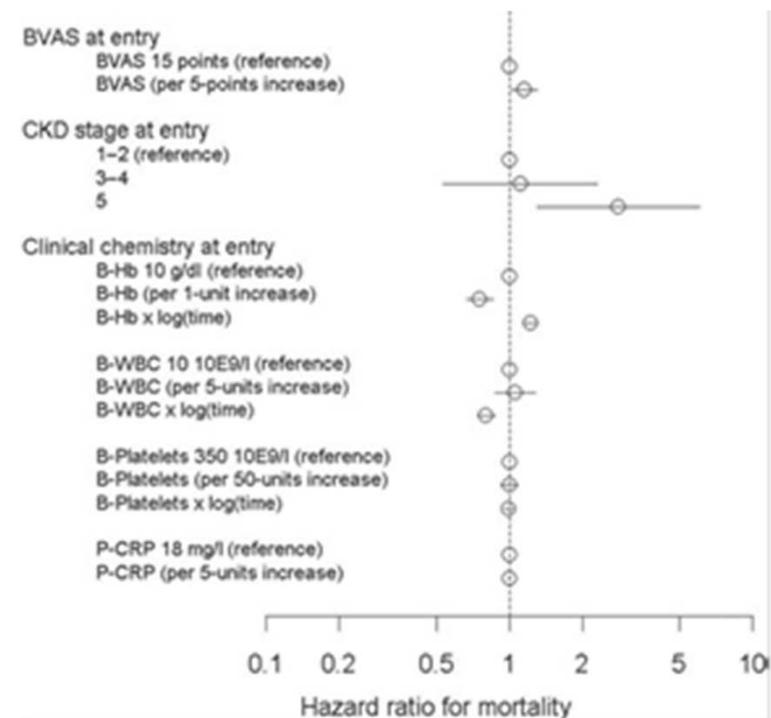


Table 3 Factors associated with developing a CBOE score greater than 7 on multivariable analysis using logistic regression

Factor	Odds ratio (95% CI)	p Value
eGFR	1.4 (1.2 to 1.6)*	0.0001
Age	0.8 (0.6 to 0.9)†	0.04
Albumin	1.04 (1.0 to 1.1)‡	0.05

1. Oliver Flossmann. Ann. Rheum. Dis. 70, 488–494 (2011).
2. Mark A Little Ann. Rheum. Dis. 69, 1036–1043 (2010).

Background

- Focus sur les patients dialysés :

Table 2 Causes of death for AAV and non-AAV patients in chronic dialysis

	MPA (<i>n</i> =56)	GPA (<i>n</i> =87)	<i>P</i>	AAV (<i>n</i> =143)	Non-AAV (<i>n</i> =270)	<i>P</i>
Cardiovascular	20 (36)	22 (25)	NS	42 (29)	74 (27)	NS
Infectious	10 (18)	19 (22)	NS	29 (20)	23 (8)	<0.001
Malnutrition	8 (14)	10 (12)	NS	18 (13)	19 (7)	NS
Malignancy	5 (9)	1 (1)	0.02	6 (4)	40 (15)	0.001

M.Romeu. QJMed 2014; 107, 545-555

Table 3 | Comparison of the ANCA-SVV ESRD and non-ESRD groups

Characteristic ^a <i>n</i> (%), mean ± s.d., rate with 95% CI, or median and IQR, as noted	ANCA-SVV ESRD <i>n</i> =93	ANCA-SVV non-ESRD <i>n</i> =359	<i>P</i> -value
Mortality rate (deaths/person-year)	0.31 (0.26-0.36)	0.07 (0.05-0.08)	<0.0001
Deaths, total number (%)	59 (63%)	76 (21%)	
Median follow-up time in months (IQR)	63 (13-75)	40 (15-55)	

Infectious episode = 1,93 episode/person-year

S.Lionaki Kidney Int. Sep;76(6):644-51 (2009)

Background

- En parallèle: IRT = facteur de moindre rechute d'AAV

Multivariate analysis of risks factors of relapse of AVV

	Model 1	
	sHR (95% CI)	P
Age, per year	1.00 (0.99–1.01)	0.72
Female	0.85 (0.65–1.11)	0.24
GPA	NA	NA
Anti-PR3 positive	1.62 (1.39–1.89)	<0.001
Creatinine		
≤100 μmoles/liter	Referent	NA
101–200 μmoles/liter	0.81 (0.77–0.85)	<0.001
>200 μmoles/liter	0.39 (0.22–0.69)	0.001

M.Walsh Arthritis Rheum. 64, 542–548 (2012).

Table 5 | Summary of pre and post relapses in patients who reached ESRD

ESRD	Group	n (%)	n (relapse)	Follow-up time (years)	Incidence (per patient-year)	95% CI
<i>Pre</i>						
	ESRD	93	26	130.4	0.20	(0.13, 0.26)
	PR3-ANCA ^a	35 (39%)	22	65.3	0.34	(0.25, 0.42)
	MPO-ANCA ^a	55 (61%)	4	62.4	0.06	(0.004, 0.12)
<i>Post</i>						
	ESRD	93	14	184.6	0.08	(0.04, 0.11)
	PR3-ANCA ^a	35 (39%)	7	65.6	0.11	(0.04, 0.18)
	MPO-ANCA ^a	55 (61%)	4	101.1	0.04	(0.002, 0.076)

non-ESRD group = 0,16 episodes /person-year

Hypothèse

=> Les patients atteints de vascularite à ANCA AAV avec IRT auraient un bénéfice à un arrêt des traitements immunosuppresseurs sur le plan des complications infectieuses, sans pour autant augmenter le risque de rechute de leur maladie.

Objectifs de l'étude

- Objectif principal = montrer la **supériorité** d'un arrêt de l'immunosuppression chez des patients en IRT des suites d'une v-ANCA en dialyse en termes de **survie libre d'événements préjudiciables pour le patient (critère composite incluant décès, rechute majeure, et infection grave)** par rapport à des patients poursuivant leur traitement immunosuppresseur.
- **Evènement préjudiciable:**
 - **Infection sévère** = infection nécessitant hospitalisation et ttt anti-infectieux spécifique
 - Ou
 - **Rechute AAV majeure**, définies par (current European guidelines EULAR) :
 - atteinte d'organe avec enjeu vital ou fonctionnel important (pulmonaire, neurologique, ophtalmo, gastro-intestinal, ou ORL/articulaire majeur-handicapant)
 - Associé à un processus inflammatoire,
 - +/- associé à une augmentation des ANCA,
 - +/- Prouvé histologiquement (si réalisable),
 - Et nécessitant un traitement associant corticoïdes **et** immunosuppresseurs
- Ou **décès**

Objectifs de l'étude

- Objectifs secondaires

incidence des rechutes majeures et mineures*.

incidence des décès.

incidence des épisodes infectieux

incidence des troubles hématologiques (lymphopenia, neutropenia)

évolution des phénotypes lymphocytaires circulants (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+) et leur impact sur la survenue des épisodes infectieux

incidence des néoplasies.

évolution des scores BVAS et VDI,

réalisation d'un registre prospectif de données cliniques qui sera complété et poursuivi après l'étude

Définition d'une rechute mineure:

atteinte d'organe attribuable à l'AAV sans enjeu vital ou pronostic fonctionnel important (cutané, ORL /articulaire non majeur)

associé à un processus inflammatoire,

+/- associé à une augmentation des ANCA.

preuve histologique souhaitée mais non obligatoire.

ne nécessitant pas de réintroduction d'immunosuppresseurs (autres que corticothérapie)

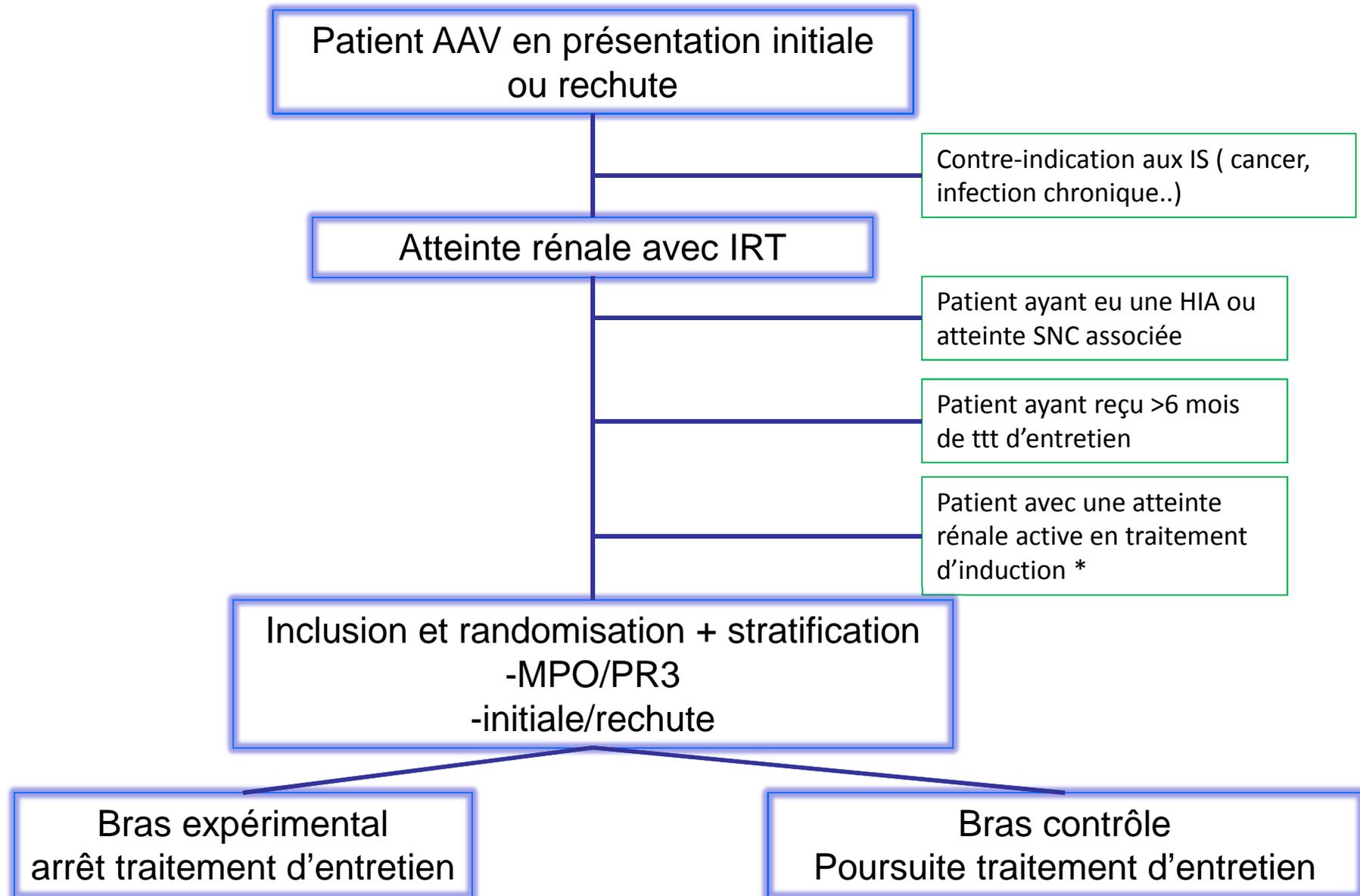
Critères d'inclusion :

- Âge ≥ 18 ans et ≤ 90 ans
- Patient atteint d'une vascularite à ANCA de type GPA ou MPA associée d'une atteinte rénale
- Patient présentant une manifestation initiale ou une rechute de vascularite à ANCA
- Patient présentant une atteinte rénale terminale définie par un DFG ≤ 15 ml/min (selon la formule MDRD) ou nécessité de dialyse, durant > 60 jours.
- Patients ayant donné leur consentement éclairé écrit pour participer à l'étude.
- Patient affilié au système de sécurité sociale

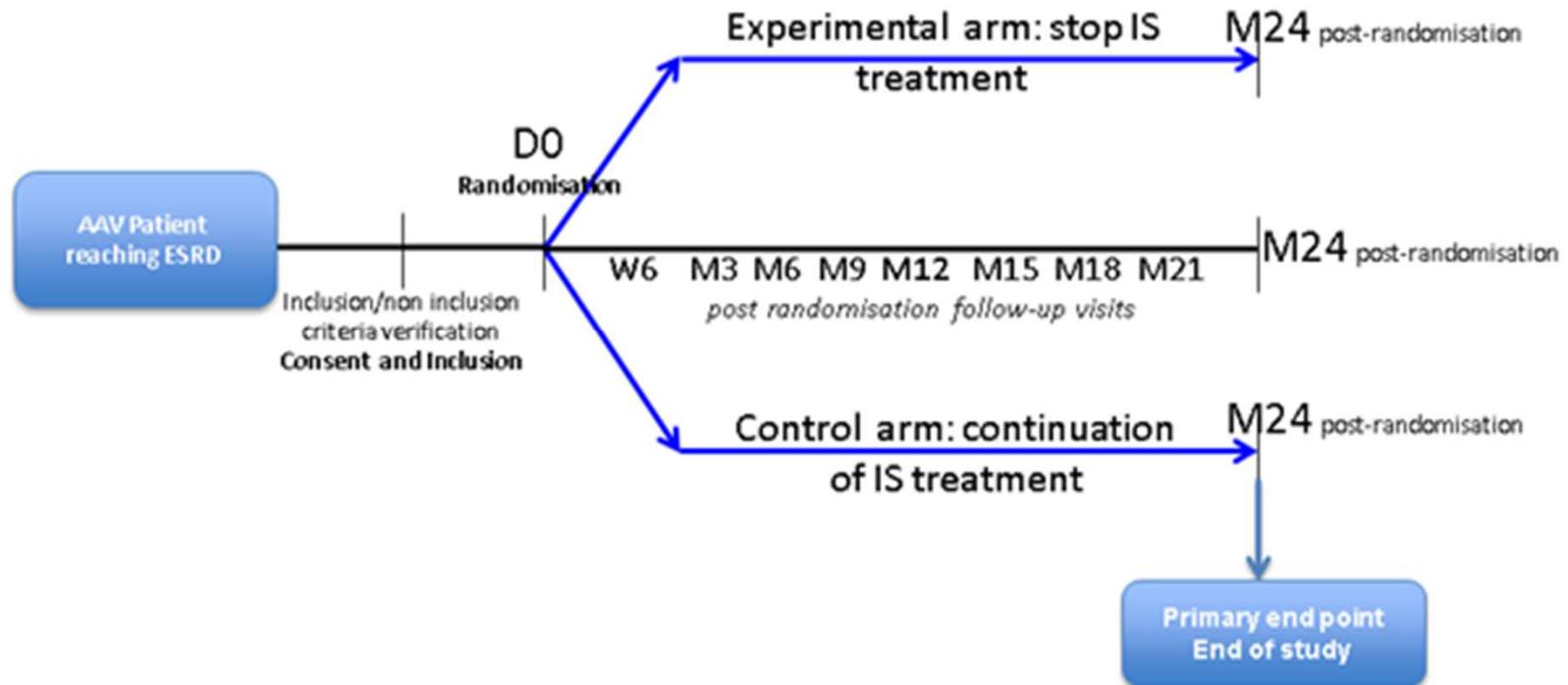
Critères de non inclusion :

- Patient présentant une manifestation extra-rénale sévère (hémorragie intra-alvéolaire et atteinte du système nerveux central) au cours des 12 derniers mois avant l'inclusion
- Patient présentant une atteinte rénale (avec lésions inflammatoires actives dans la biopsie rénale) diagnostiquée depuis moins de trois mois et recevant un traitement d'induction
- Patient ayant reçu un traitement immunosuppresseur d'entretien pendant plus de 6 mois au cours des 12 derniers mois
- Patient ayant eu un diagnostic de vascularite autres que le GPA ou le MPA, des anticorps anti-glomérulaire positifs, souffrant d'une autre maladie systémique immunologique (lupus, sarcoïdose ...)
- Patient présentant une infection active par le VHC, le VHB ou le VIH, ayant des antécédents d'infection virale grave (CMV, HHV8, etc.) au cours des 2 mois précédant l'inclusion ou une infection chronique grave non contrôlée (tuberculose, etc.), ou atteints d'un cancer ou d'une hémopathie non contrôlé

Inclusion/randomisation



Design de l'étude



Design de l'étude

- Bras expérimental = stop IS
 - Pas d'instauration d'azathioprine ou stop azathioprine sur 2 semaines, si ce traitement d'entretien était délivré avant l'inclusion .
 - Pas d'initiation de rituximab ou stop rituximab si la patient en recevait avant l'inclusion. Dans ce cas l'inclusion se fera entre le 4^e et 6^e mois après la dernière injection de Rituximab.
 - Pas d'instauration de MMF ou stop MMF sur 2 semaines, si ce traitement d'entretien était délivré avant l'inclusion
 - Arrêt progressif des corticoïdes progressivement sur 2 mois :
 - Si le patient recevait ≤ 20 mg/j à l'inclusion : arrêt progressif sur 4 semaines.
 - Si le patient recevait > 20 mg/j à l'inclusion: arrêt progressif sur 8 semaines.

La décroissance des corticoïdes sera laissé à la discrétion des médecins en charge du patient.
- Bras contrôle = ttt IS d'entretien
 - Poursuite du traitement d'entretien initialement choisi par l'équipe médicale en charge du patient (azathioprine, rituximab ou MMF + corticoïdes en décroissance progressive)

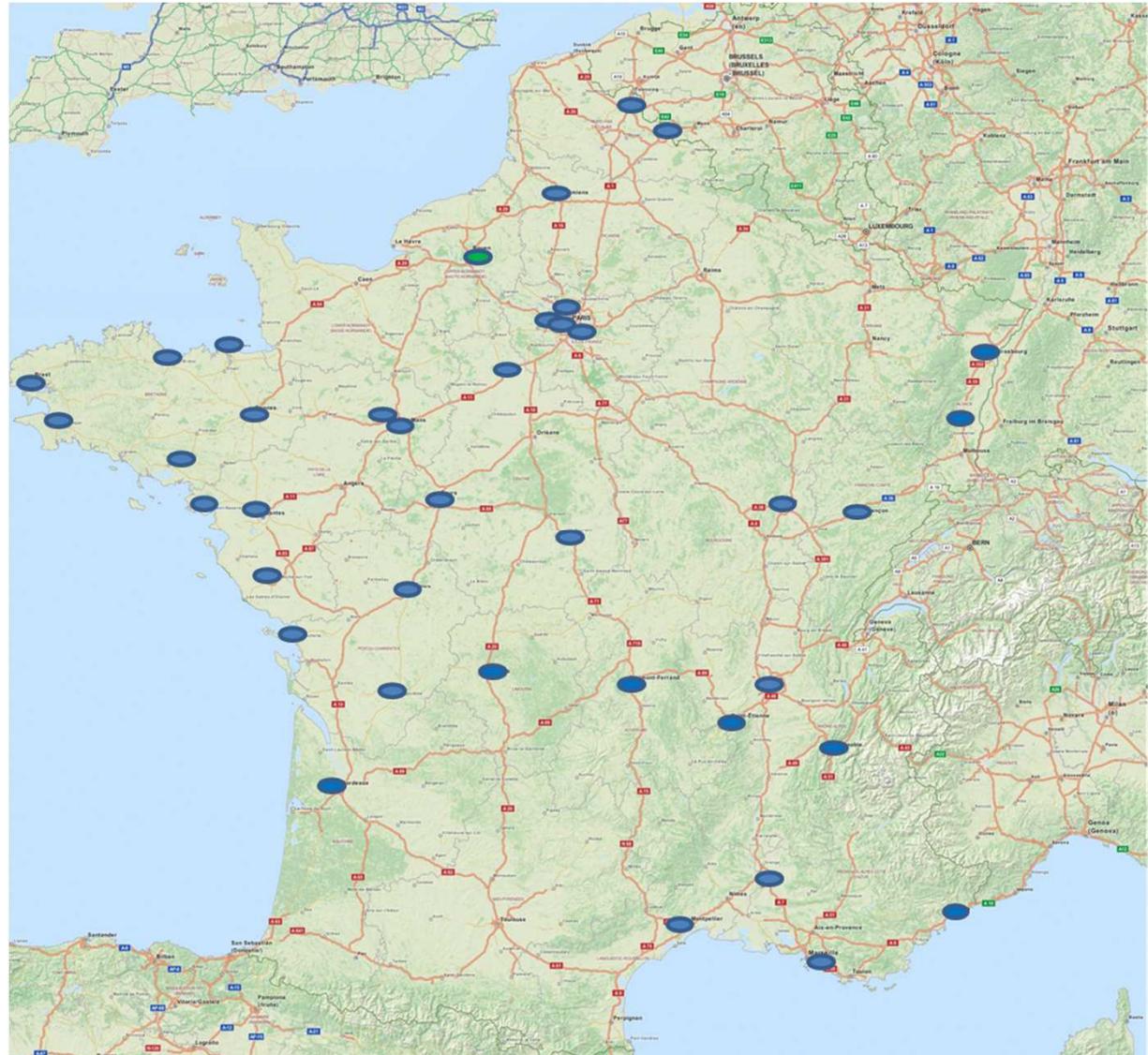
Suivi patient

Activities	D0 (Inclusion visit)	Week6	M3	M6
Written informed consent	X			
Inclusion and randomisation e-mail	X			
Clinical history and AAV history*	X			
Clinical examination [‡] and blood pressure measurement	X	X	X	X
Chest X-rays	X			X
Medical acts: BVAS and VDI scores	X			X
Clinical events and efficacy and safety assessment ^a	X	X	X	X
Laboratory tests: Blood: Na+, K+, Cl, Ca++, Ph, urea, creatinine, ASAT/ALAT, albumin , ALP, GGT, bilirubin, C-Reactive Protein (CRP) ; serum protein electrophoresis, immunoglobulin levels measurement)	X	X	X	X
Hemogram [£] (every month)	X	X	X	X
Screening +/- quantification of ANCA	X			X
Analysis :peripheral blood lymphocyte phenotyping (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+) [∞]	X		X	X
Treatments	X	X	X	X
Compliance [§]	X	X	X	X
Adverse events	X	X	X	X

Futurs centres participants

Nombre d'inclusions :
136 patients

38 centres participants
actuellement....



Merci de votre attention !