

*« Maintaining or stopping immunosuppressive therapy in patients with ANCA vasculitis and end-stage renal disease :
a prospective, multicenter, randomized, open-label clinical trial »*

– Etude MASTER ANCA –



**MASTER
ANCA**

Dr Couvrat-Desvergnès Grégoire
Néphrologie - CHD La Roche sur Yon

Réunion annuelle GFEV avril 2019



Contexte

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

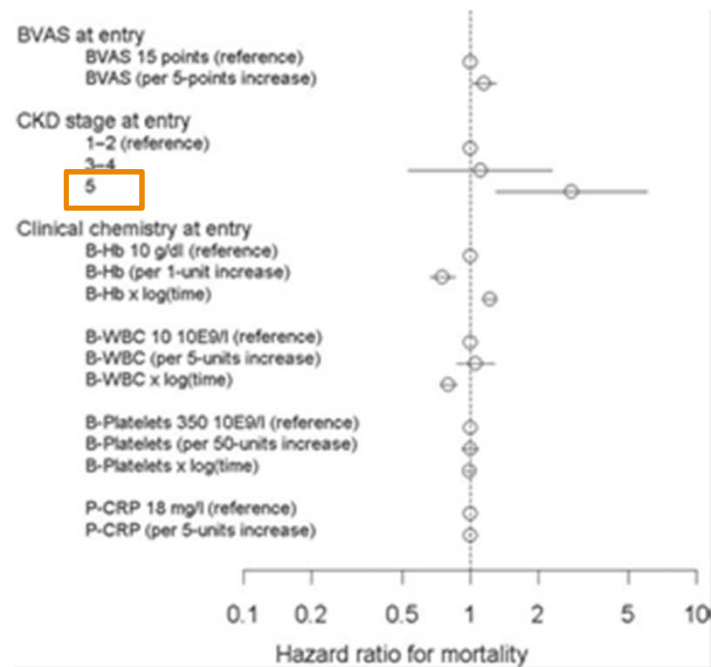
Table 3 Causes of death within and after the first year of follow-up, respectively

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)

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

Contexte

- **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 \leq 15 ml/min CKD stage 5)

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

Contexte

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

	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

Multivariate analysis of risks factors of relapse of AVV

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

Hypothèse

→ Les patients atteints de Vascularite à ANCA (AAV) avec Insuffisance Rénale Terminale (IRT) auraient un **bénéfice à un arrêt des traitements immunosuppresseurs** sur le plan des complications infectieuses, sans augmenter le risque de rechute de leur maladie

{ 5 }

Objectif & Critère de jugement principal

- **Objectif principal :**

- Démontrer la supériorité de l'arrêt des traitements immunosuppresseurs chez les patients en IRT avec une vascularite à ANCA par rapport à la poursuite du traitement d'entretien immunosuppresseur en termes de survie sans événement grave à 24 mois.

- **Critère de jugement principal :**

- Délai entre randomisation et survenue du premier événement préjudiciable sévère pendant les 24 mois de suivi
 - *Rechute majeure de la vascularite*
 - *Episode infectieux sévère*
 - *Décès*

Critère de jugement principal

Rechute majeure :

- Réapparition ou survenue d'une **atteinte d'un organe vital ou avec impact fonctionnel majeur**, secondaire à une poussée de vascularite,
- Affectant un critère majeur du BVAS/ WG
- Qui ne peut pas être traitée avec une simple augmentation de corticoïdes mais **nécessitant une nouvelle ligne de traitement immunosuppresseurs**
- +/- Associée à une augmentation du taux d'ANCA
- +/- Prouvée par biopsie de l'organe si possible

Episodes infectieux sévères :

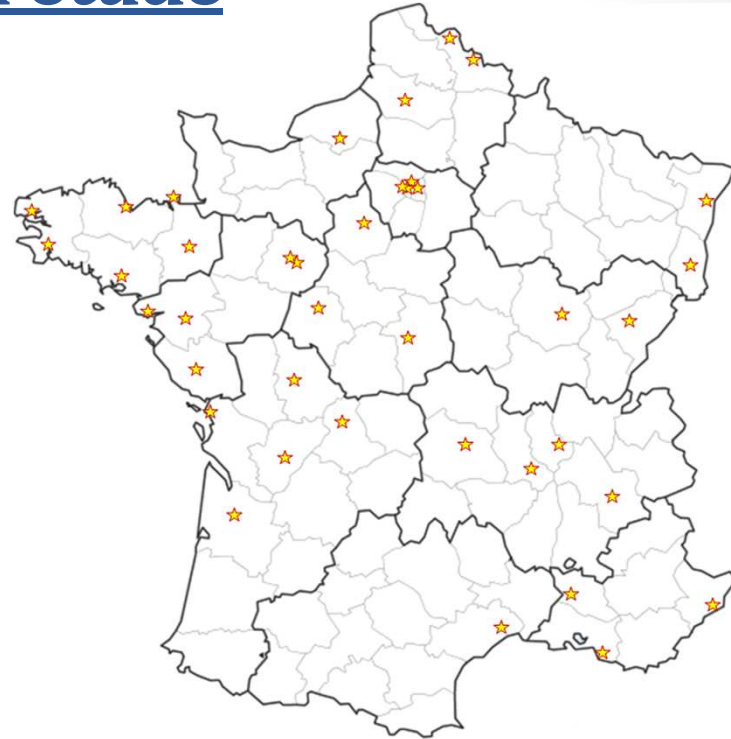
- Nécessitant une hospitalisation ou un traitement spécifique par voie IV

Objectifs & critères de jugements secondaires

- Incidence des décès
- Incidence des rechutes majeures et mineures des vascularites
- Incidence des évènements infectieux
- Incidence des néoplasies
- Incidence et évolution des troubles hématologiques (neutropénie, lymphopénie) et du phénotypage lymphocytaire du sang périphérique (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺) et leur impact sur l'apparition des épisodes infectieux
- Evolution de l'activité de la vascularite à ANCA évaluée en utilisant les scores habituels (BVAS/WG et VDI)
- Incidence des évènements cardio-vasculaires

Design de l'étude

- Etude interventionnelle – Médicament
- Prospective, randomisée, en ouvert
- Multicentrique nationale : **38 centres**
- **136 patients**
- Deux groupes parallèles
 - **Non initiation/Arrêt** du traitement d'entretien → **Groupe expérimental**
 - **Initiation/Poursuite** du traitement d'entretien → **Groupe contrôle**
- Durée d'inclusion : 48 mois
- Durée de participation du patient : 24 mois



Vérification de l'éligibilité

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 rechute** de vascularite à ANCA
- Patient présentant une **atteinte rénale terminale avec DFG ≤ 15 ml/min (formule MDRD) ou nécessité de dialyse (durant délai > 60 jours)**

Vérification de l'éligibilité

Critères de non-inclusion :

* Si un de ces critères est présent, contacter le promoteur !!

- Patient avec **atteinte extra-rénale sévère** due à la vascularite à ANCA (hémorragie intra-alvéolaire avec saturation en oxygène sanguin $\leq 85\%$ en air ambiant ou sous ventilation mécanique, ou atteinte du système nerveux central) **au cours des 12 derniers mois**
- Patient avec **atteinte rénale de glomérulonéphrite extra-capillaire diagnostiquée** depuis moins de 3 mois et recevant un traitement d'induction (cyclophosphamide/ ritux.) *
- 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 GPA ou MPA
- Patient présentant des **anticorps anti-membrane basale glomérulaires positifs**
- Patient souffrant d'une **autre maladie systémique immunologique**

Vérification de l'éligibilité

Critères de non-inclusion (suite) :

- Patient présentant une **infection active par le VHC, le VHB ou le VIH**
- Patient 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.)
- Patient atteint d'un **cancer ou d'une hémopathie non contrôlé**
- Femme enceinte et femme en âge de procréer **sans contraception efficace**

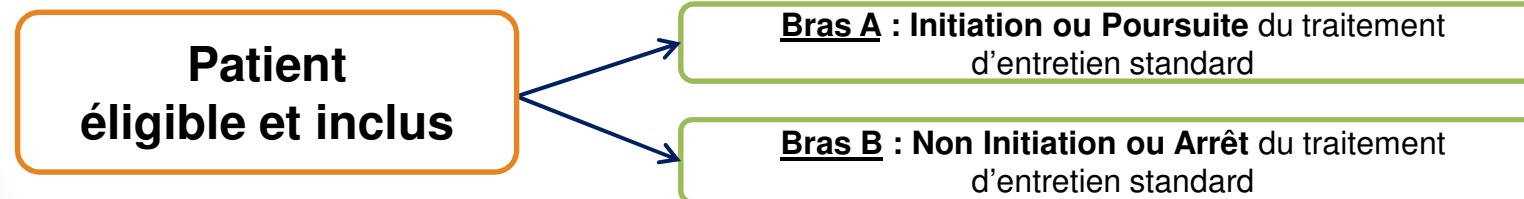
Stratification et Randomisation

Critères de stratification :

- Statut de la poussée de vascularite à ANCA (initiale ou rechute)
- Type d'ANCA lors de la poussée actuelle (PR3, ou MPO / Négatif)
- Administration ou non de Mabthera®
 - **Attention** : pour les patients ayant reçu du rituximab, randomisation possible à partir du 4^{ème} mois post-perfusion

Randomisation

eCRF : <https://nantes-lrsy.hugo-online.fr/CSOnline/>



Traitements

Bras contrôle (A) : Initiation/ poursuite du traitement d'entretien, choix de l'immunosuppresseur laissé à la discrétion du médecin en charge du patient

- Azathioprine: Imurel® (Per os) (1ère année: 2 mg/kg ; 2nd année: 1,5 mg/kg)
- Rituximab: Mabthera® (IV) (Tous les 6 mois: 500 mg IV)
- MMF: Cellcept® (Per os) (2 g/ jours)
 - + Corticostéroïdes: Cortancyl® (Per os)

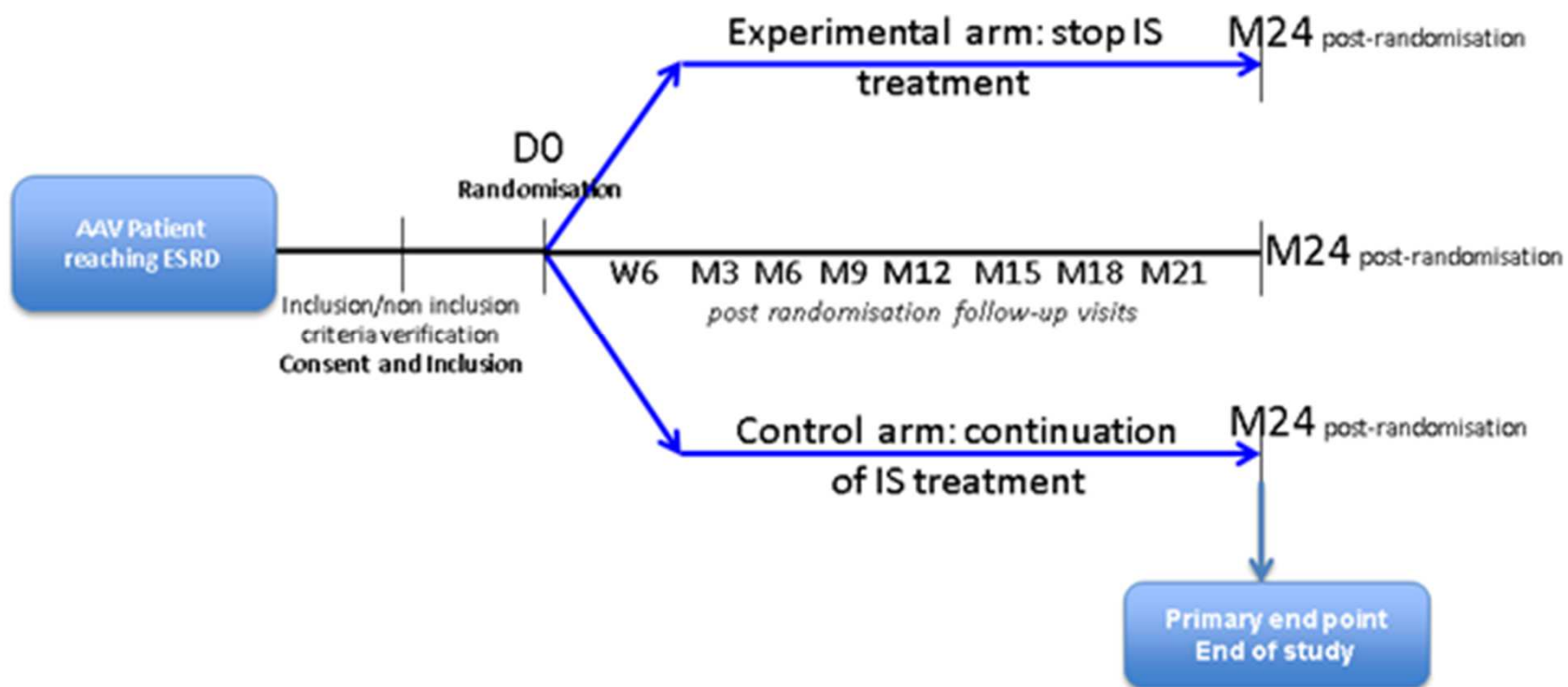
→ doses données à titre indicatif

Bras expérimental (B) : Non-initiation ou arrêt du traitement d'entretien

Si traitement d'entretien déjà débuté au préalable:

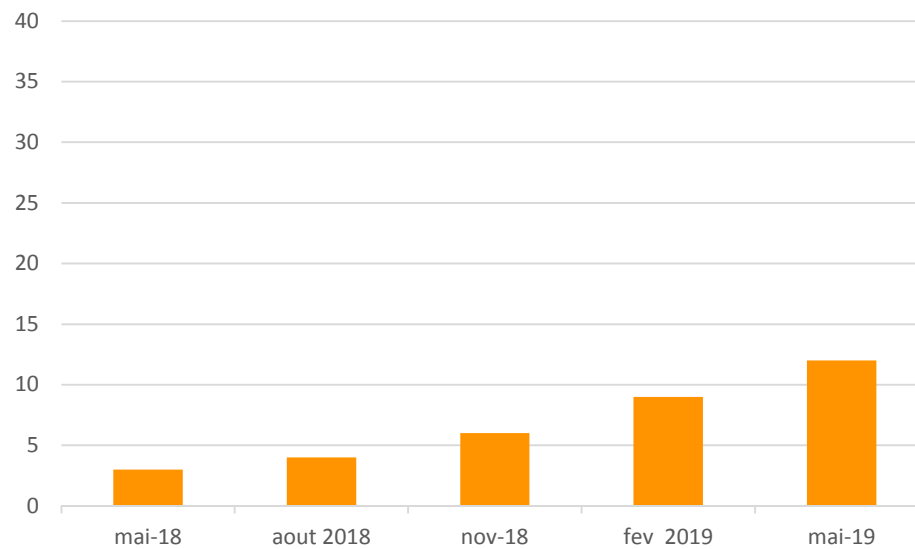
- Azathioprine: Imurel® (Per os) → Décroissance sur 2 semaines
- Rituximab: Mabthera® (IV) → stop perfusion
- MMF: Cellcept® (Per os) → Décroissance sur 2 semaines
- Corticostéroïdes: Cortancyl® (Per os) → Décroissance sur 2 à 3 mois
 - Si dose ≤ 20 mg/ jour à l'inclusion → Diminution sur 4 semaines
 - Si dose > 20 mg/jour à l'inclusion → Diminution sur 8 semaines

Schéma de l'étude



Etat d'avancement

- Ouverture du 1^{er} centre : 02 février 2018
- 12 patients inclus et 6 prévisionnels d'ici juillet.....



Perspectives d'amélioration du recrutement... ?

conclusion

- Si vous vous posez la question.....

*Dois-je mettre un traitement
immunosuppresseur d'entretien à
mon patient AAV ??*



Inclusion MASTER- ANCA !!!

Contacts

Cellule promotion:

Secrétariat :

Tel : 02.51.44.65.72 @ secretariat.urc@chd-vendee.fr
Fax : 02 51 08 05 91

Chefs de projet :

Lucie AUZANNEAU

Tel : 02.51.44.63.80
@ lucie.auzanneau@chd-vendee.fr

Chloé MOREAU

Tel : 02.51.44.65.72
@ chloe.moreau@chd-vendee.fr

Médecin coordinateur:

Dr Grégoire COUV RAT-DESVERGNES

Tel 02.51.44.61.65
@ gregoire.couvrat@chd-vendee.fr

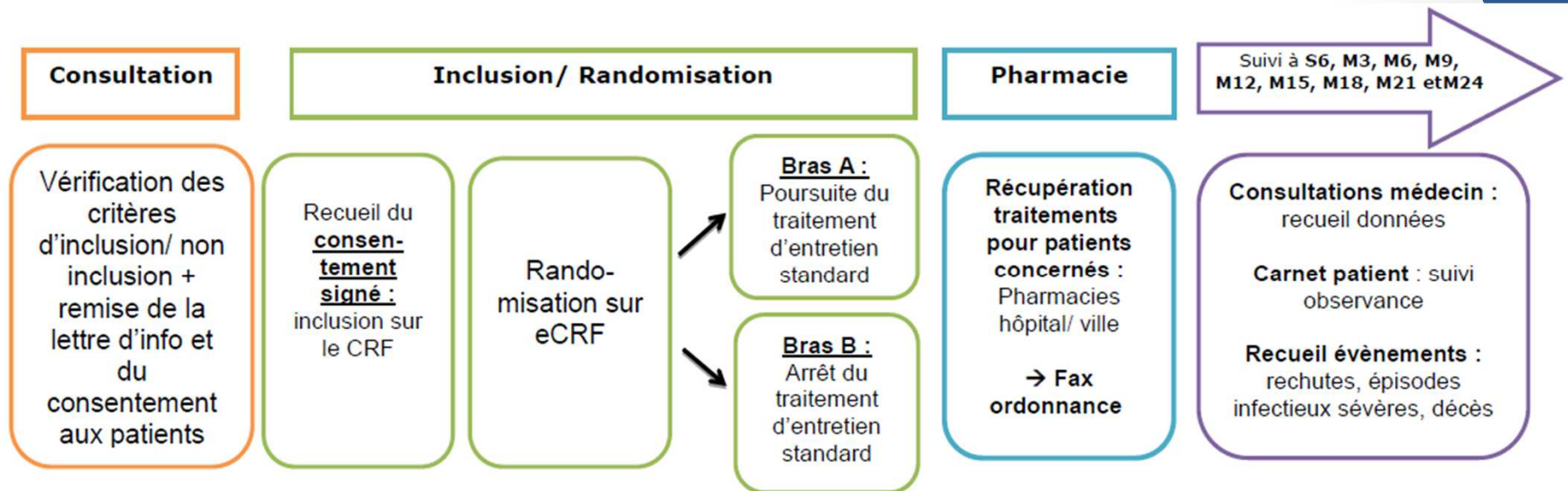


Merci de votre attention



DOCUMENTS ANNEXES

Schéma de l'étude



Bras A : « Poursuite du traitement d'entretien standard »

Traitement d'entretien : laissé à la discrétion du médecin en charge du patient

Bras B : « Arrêt du traitement d'entretien standard » - traitement débuté avant randomisation :

Traitements	Décroissance
Azathioprine	2 semaines
MMF	2 semaines
Corticoïdes	Si ≤ 20 mg/j avant inclusion : 4 semaines Si > 20 mg/j avant inclusion : 8 semaines