

Table ronde : Schéma des glucocorticoïdes comme traitement d'induction des vascularites associées aux ANCA

Xavier Puéchal, Grégory Pugnet, Loïc Guillevin

Schéma des glucocorticoïdes comme traitement d'induction des VAA

- Rappel des 2 essais thérapeutiques randomisés contrôlés ayant utilisé un schéma allégé de GC en traitement d'induction
- Données sur avacopan
- Recommandations de l'EULAR et de l'ACR
- Analyse du sondage sur les pratiques des investigateurs du GFEV
- Discussion

Place d'une corticothérapie initiale allégée dans le traitement des VAA sévères

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis

M. Walsh, P.A. Merkel, C.-A. Peh, W.M. Szpirt, X. Puéchal, S. Fujimoto, C.M. Hawley, N. Khalidi, O. Floßmann, R. Wald, L.P. Girard, A. Levin, G. Gregorini, L. Harper, W.F. Clark, C. Pagnoux, U. Specks, L. Smyth, V. Tesar, T. Ito-Ihara, J.R. de Zoya, W. Szczeklik, L.F. Flores-Suárez, S. Carette, L. Guillevin, C.D. Pusey, A.L. Casian, B. Brezina, A. Mazzetti, C.A. McAlear, E. Broadhurst, D. Reidlinger, S. Mehta, N. Ives, and D.R.W. Jayne, for the PEXIVAS Investigators*

Walsh M, et al. New Engl J Med 2020



Objectifs et Critères de jugement

Objectif Principal

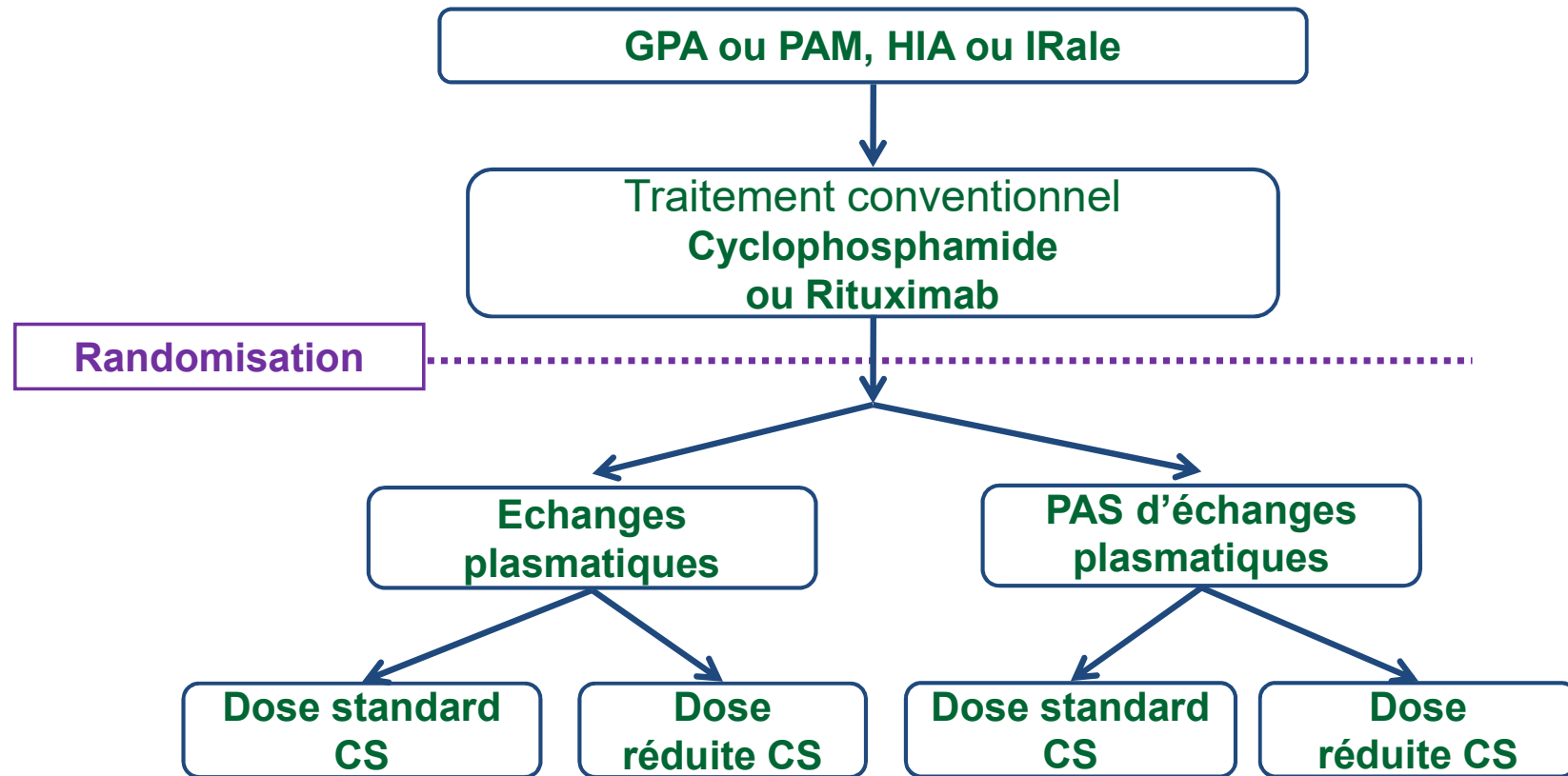
- Démontrer la supériorité des EP en adjonction aux CS et aux IS
- Démontrer la non-infériorité d'une dose réduite de CS

Critère de Jugement Principal

- Critère composite :
mortalité ou insuffisance rénale terminale



Etude internationale randomisée, contrôlée, ouverte



Randomisation: Ratio 1:1 dans chaque groupe

704 patients

Walsh M, et al. New Engl J Med 2020



Schémas de décroissance des corticoïdes

Semaine	Groupe standard			Groupe dose réduite			
	<50 kg	50-75 kg	>75 kg	<50 kg	50-75 kg	>75 kg	
	bolus	bolus	bolus	bolus	bolus	bolus	Dose totale : 1-3 g
1	50	60	75	50	60	75	
2	50	60	75	25	30	40	
3-4	40	50	60	20	25	30	
5-6	30	40	50	15	20	25	
7-8	25	30	40	12.5	15	20	
9-10	20	25	30	10	12.5	15	
11-12	15	20	25	7.5	10	12.5	
13-14	12.5	15	20	6	7.5	10	
15-16	10	10	15	5	5	7.5	
17-18	10	10	15	5	5	7.5	
19-20	7.5	7.5	10	5	5	5	
21-22	7.5	7.5	7.5	5	5	5	
23-52	5	5	5	5	5	5	
>52	Pratiques du centre			Pratiques du centre			

Objectif 10 mg/j à 3 mois et 5 mg/j avant 5 mois

Walsh M, et al. New Engl J Med 2020



Critères d'inclusion

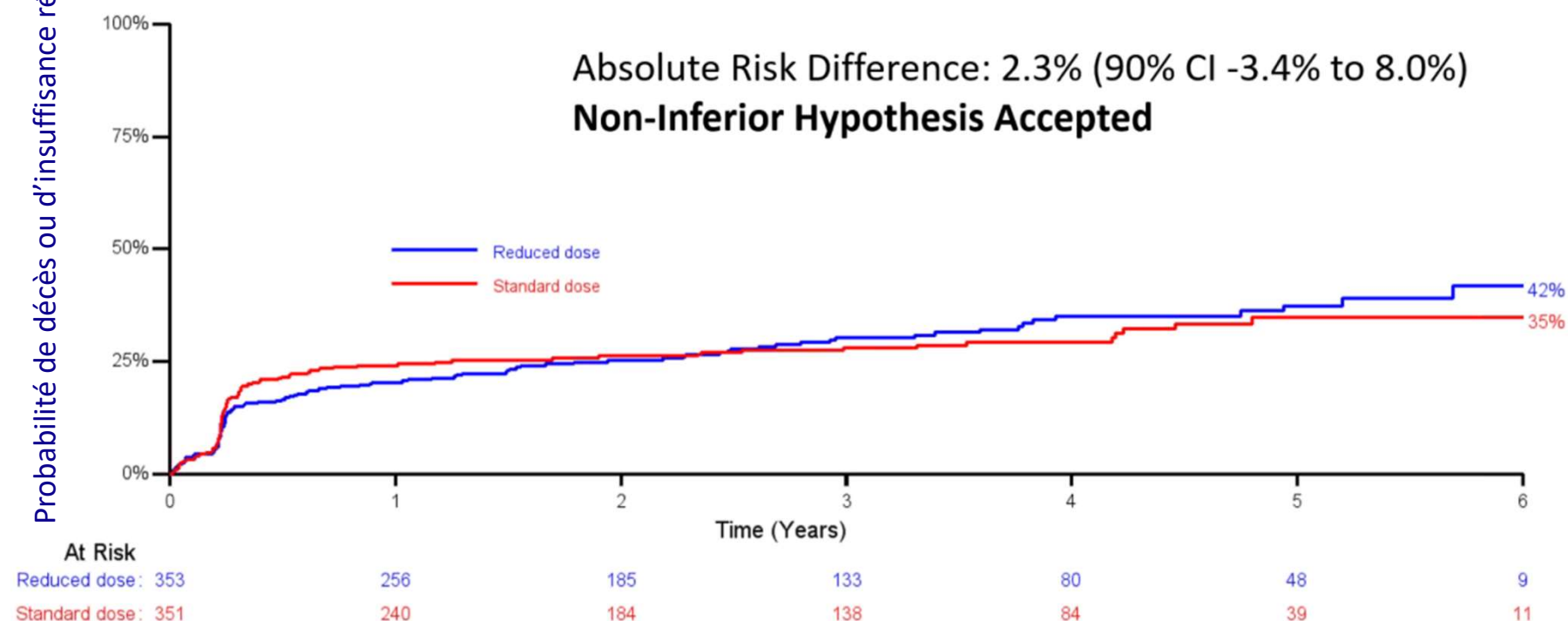
1. Diagnostic ou rechute
 - d'une **granulomatose avec polyangéite (Wegener)**
 - ou d'une **polyangéite microscopique**
2. Avec présence d'ANCA anti-PR3 ou anti-MPO en ELISA (au moins une fois au cours de l'évolution de la vascularite)
3. Et avec une vascularite sévère définie par au moins :
 - ❖ une atteinte rénale,
 - ❖ et/ou une hémorragie alvéolaire liée à la vascularite

Un schéma allégé de corticothérapie initiale n'entraîne pas un moins bon contrôle des vascularites sévères

Results: GC – Primary Composite



Probabilité de décès ou d'insuffisance rénale terminale



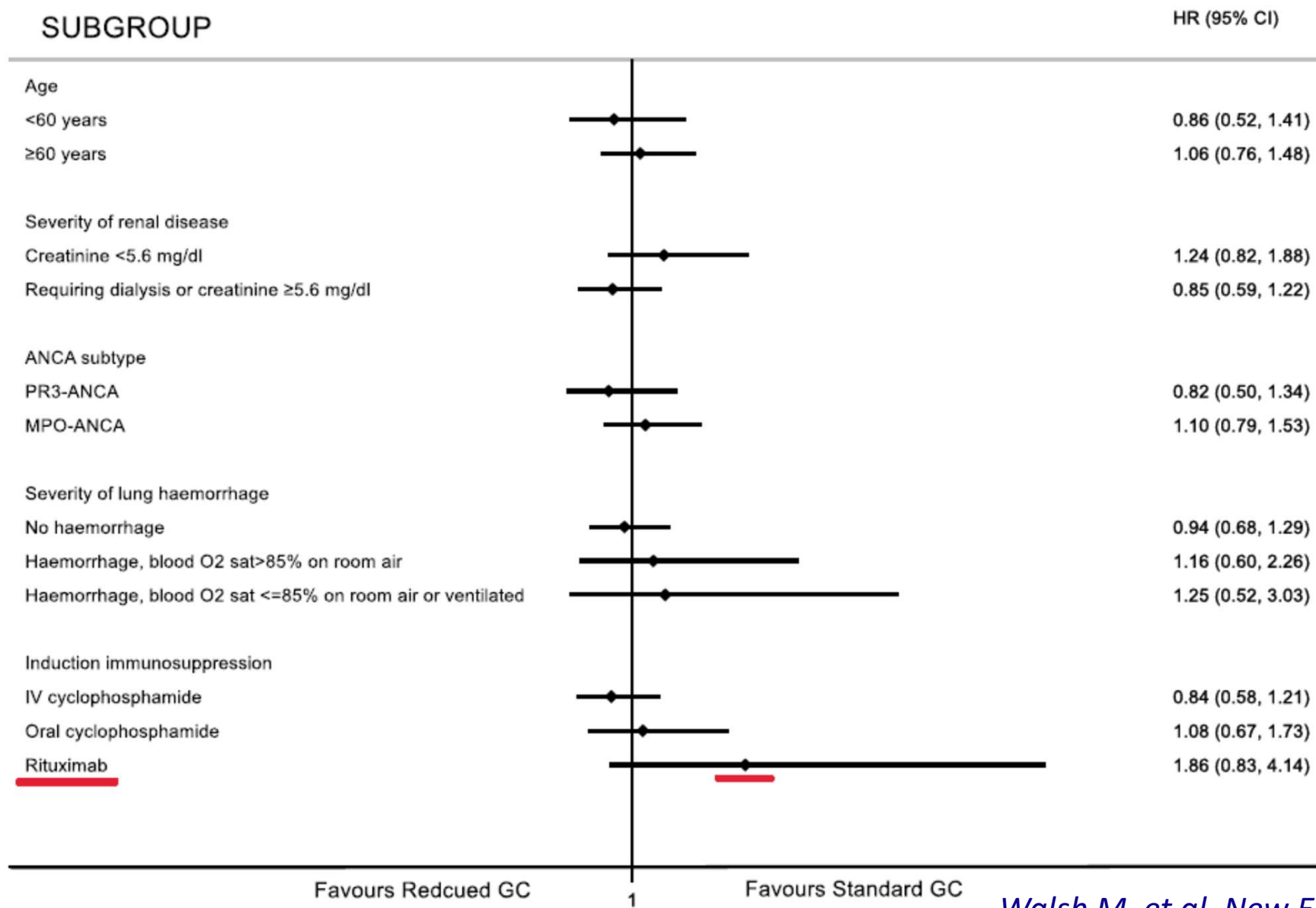
Walsh M, et al. New Engl J Med 2020

Un schéma allégé de corticothérapie initiale réduit de 30 % la probabilité d'infection sévère à 1 an

Results: GC – Secondary Outcomes



Outcome	Reduced	Standard	Hazard Ratio (95% CI)	P-value
Death, n (%)	46 (13)	53 (15)	0.78 (0.53 – 1.17)	0.23
ESRD, n (%)	70 (20)	68 (19)	0.96 (0.68 – 1.34)	0.65
Sustained Remission, n (%)	204 (58)	193 (55)	1.04 (0.92 – 1.19)	0.48
SAEs, n (%)	231 (65)	218 (62)	1.05 (0.94 – 1.17)	0.20
			Incidence Rate Ratio (95% CI)	
Serious Infections, n (%)	96 (27)	116 (33)	0.70 (0.52 – 0.94)	0.02



Walsh M, et al. New Engl J Med 2020

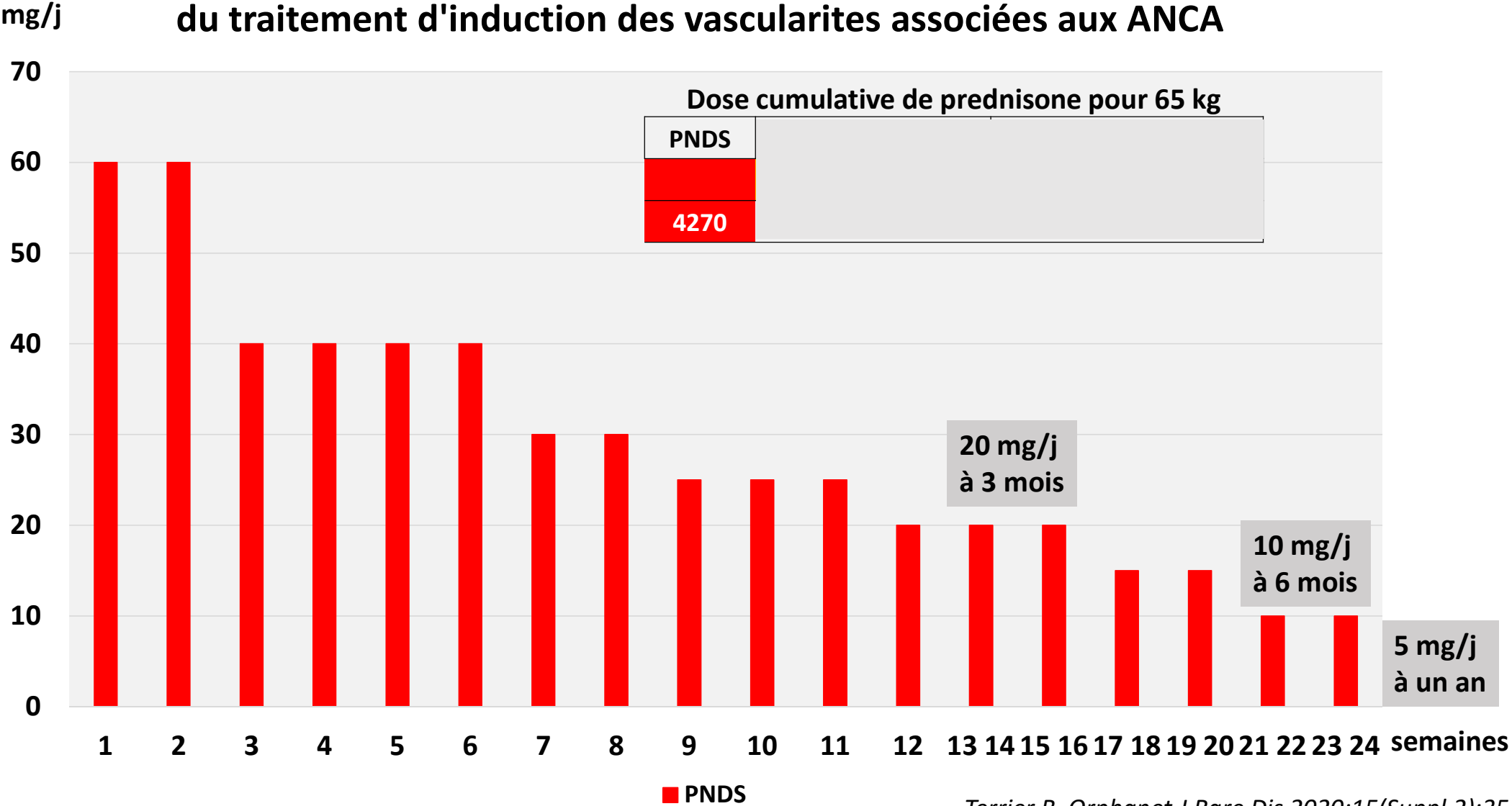
Conclusions de l'étude



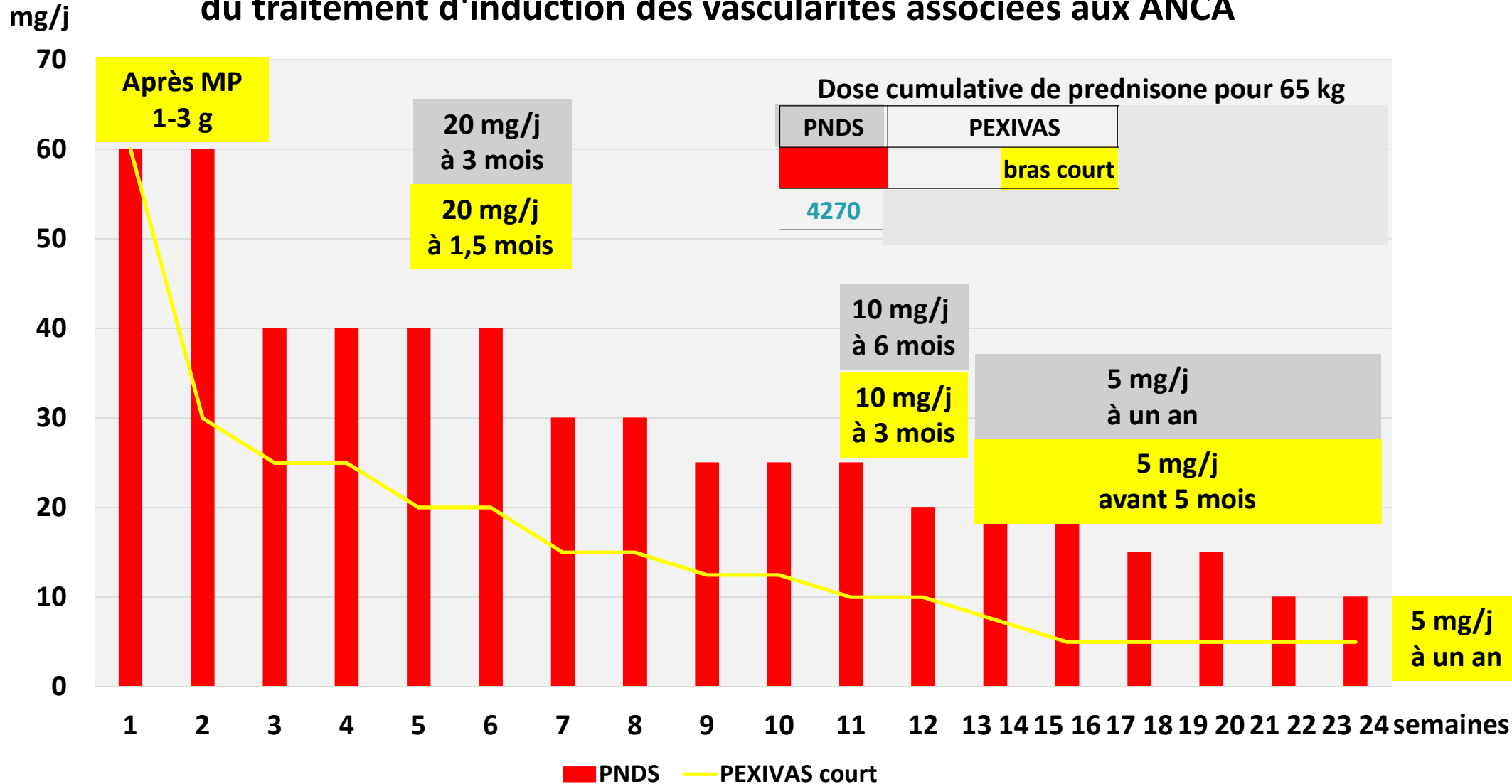
Chez les patients avec une VAA sévère (HIA ou IRale)

- les échanges plasmatiques n'ont pas réduit le critère composite décès ou IR terminale
- Un schéma allégé de corticothérapie initiale :
 - n'entraîne pas un moins bon contrôle des vascularites sévères
 - réduit de 30 % le taux d'infections sévères à 1 an

Décroissance de la prednisone orale au cours des 6 premiers mois
du traitement d'induction des vascularites associées aux ANCA



Décroissance de la prednisone orale au cours des 6 premiers mois du traitement d'induction des vascularites associées aux ANCA



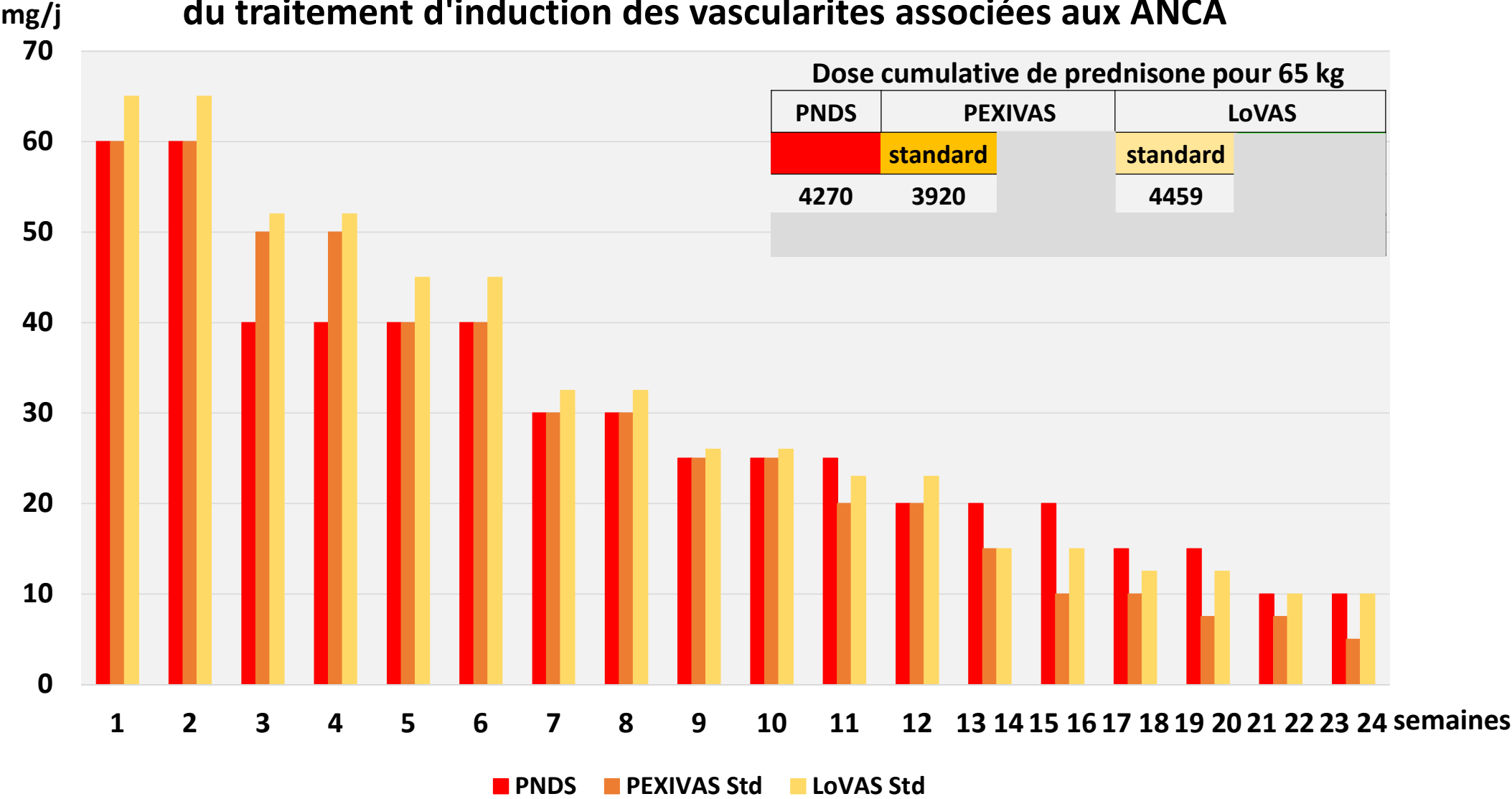
Effect of Reduced-Dose vs High-Dose Glucocorticoids Added to Rituximab on Remission Induction in ANCA-Associated Vasculitis A Randomized Clinical Trial

Shunsuke Furuta, MD, PhD; Daiki Nakagomi, MD, PhD; Yoshinisa Kobayashi, MD, PhD; Masaki Hiraguri, MD; Takao Sugiyama, MD, PhD; Koichi Amano, MD, PhD; Takeshi Uimibe, MD, PhD; Hajime Kono, MD, PhD; Kazuhiro Kurasawa, MD, PhD; Yasuhiko Kita, MD, PhD; Ryutaro Matsumura, MD, PhD; Yuko Kaneko, MD, PhD; Kenta Ninagawa, MD; Keiju Hiromura, MD, PhD; Shin-ichiro Kagami, MD, PhD; Yosuke Inaba, PhD; Hideki Hanaoka, MD, PhD; Kei Ikeda, MD, PhD; Hiroshi Nakajima, MD, PhD; for the LoVAS Collaborators

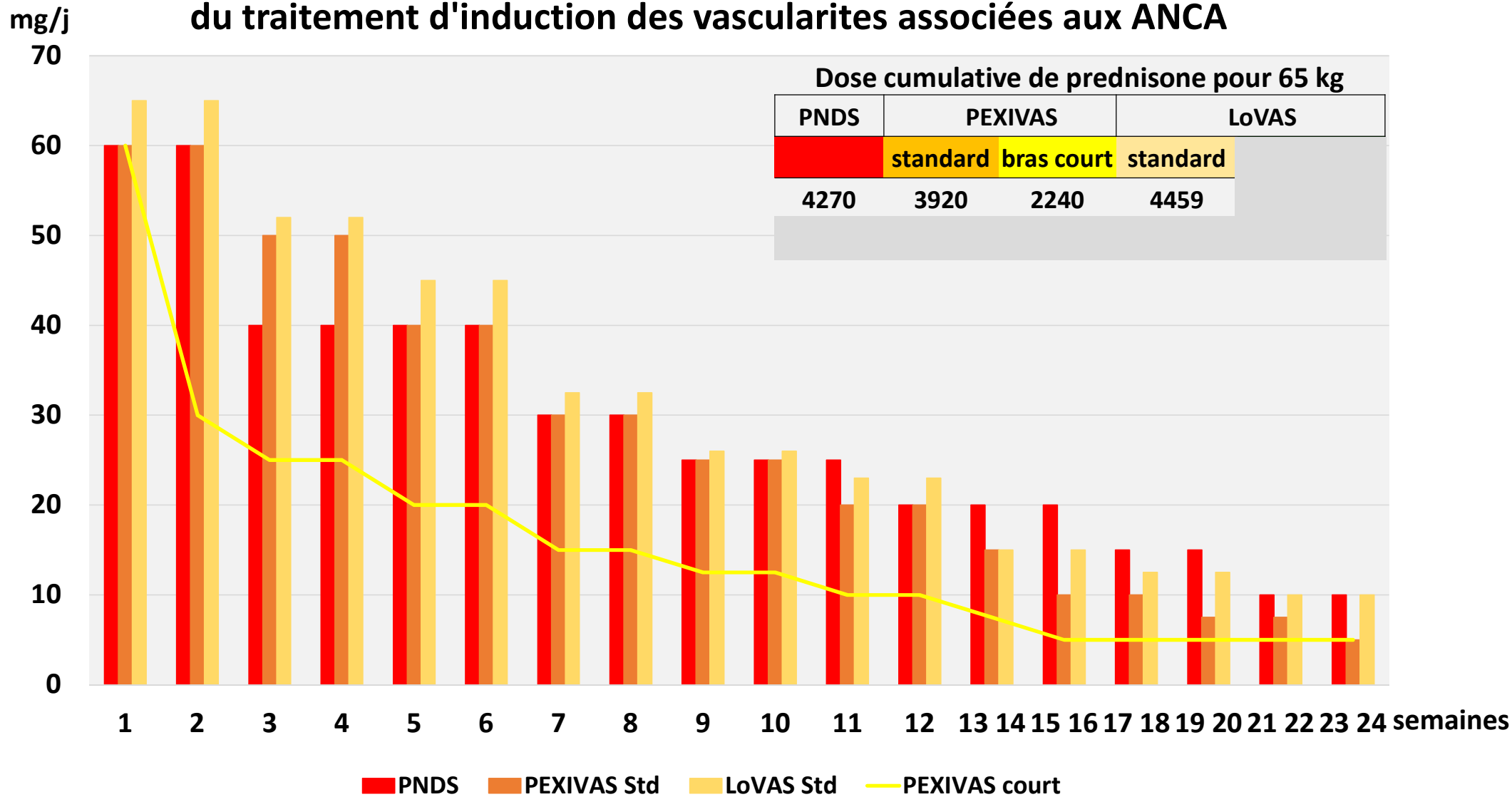
- Etude randomisée, ouverte, de non-infériorité
- Nouvelle VAA sans Gite sévère ni HIA
- Randomisation, en plus du RTX (375 mg/m² x 4) :
 - GC : 0,5 mg/kg/j avec arrêt à 5 mois
 - GC : 1 mg/kg/j
- 140 patients randomisés (80 % PAM), âge 73 ans
- **RC 6 mois : 71 % (GC^{0,5}) vs 69,2 % (GC¹)**, validant la non infériorité ; p : 0,003
- EI sévère : 18,8 % (GC^{0,5}) vs 36,9 % (GC¹) ; p : 0,02
- Infection sévère : 7,2 % (GC^{0,5}) vs 20,0 % (GC¹) ; p : 0,04
- **Mais 40 % des patients seulement du bras GC^{0,5} ont pu ↑GC**

Semaines	GC dose réduite	GC forte dose
1-2	0,5 mg/kg/j	1,0 mg/kg/j
3-4	0,25 mg/kg/j	0,8 mg/kg/j
5-6	7,5 mg/j à 1,5 mois	0,7 mg/kg/j
7-8	5 mg/j	0,5 mg/kg/j
9-10	4 mg/j	0,4 mg/kg/j
11-12	3 mg/j à 3 mois	0,35 mg/kg/j
13-16	2 mg/j	15 mg/j
17-20	1 mg/j	12,5 mg/j
21-24	0 mg/j à 5 mois	10 mg/j
Dose totale	1036 mg	4459 mg

Décroissance de la prednisone orale au cours des 6 premiers mois
du traitement d'induction des vascularites associées aux ANCA

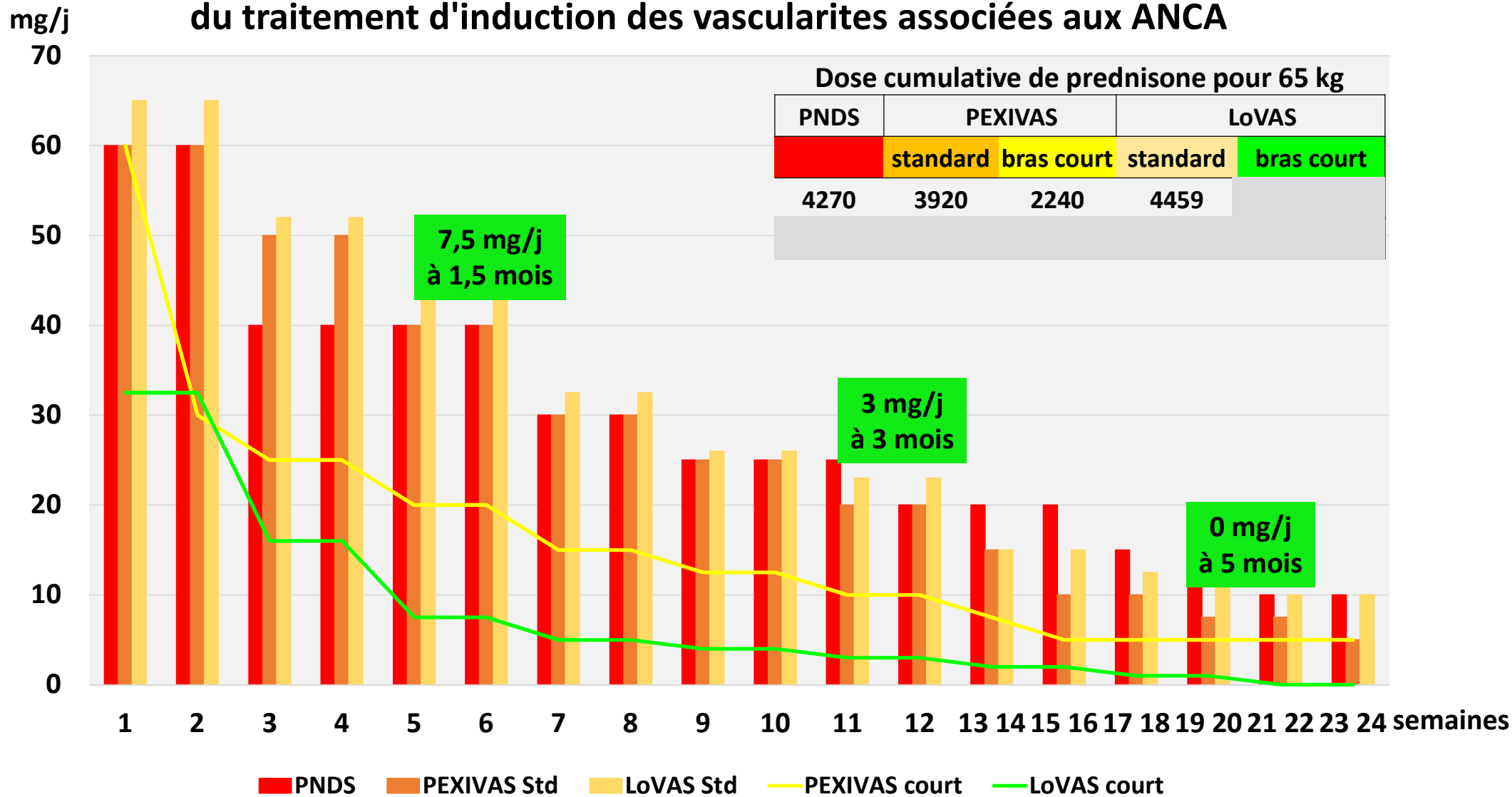


Décroissance de la prednisone orale au cours des 6 premiers mois du traitement d'induction des vascularites associées aux ANCA



Walsh M. N Engl J Med 2020;382:622-31

Décroissance de la prednisone orale au cours des 6 premiers mois du traitement d'induction des vascularites associées aux ANCA



Furuta S. JAMA 2021;325:2178-87

Décroissance de la prednisone orale au cours des 6 premiers mois du traitement d'induction des vascularites associées aux ANCA

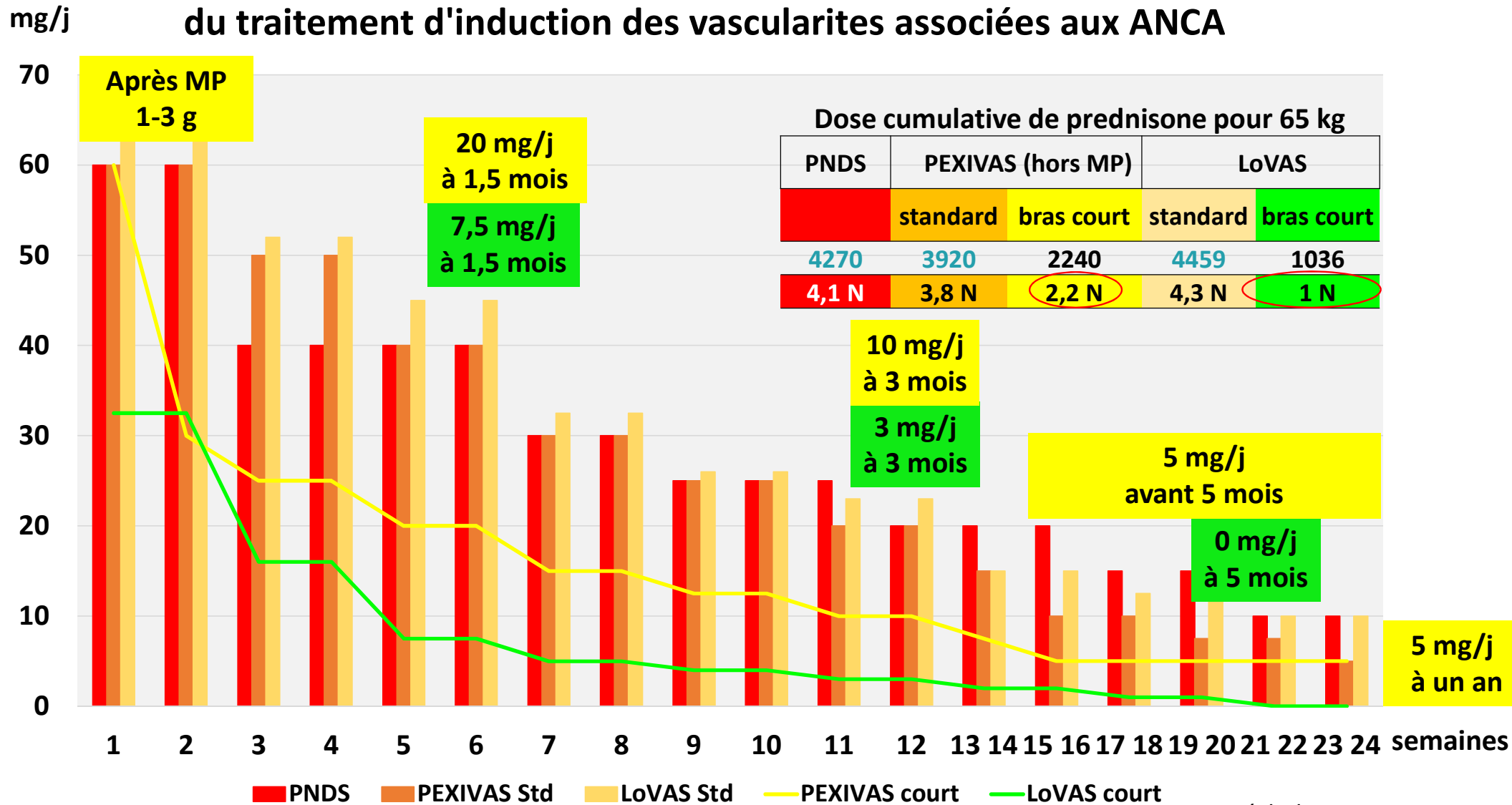


Schéma sans corticoïde (ou presque) dans le traitement d'induction de la rémission des VAA?

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 18, 2021

VOL. 384 NO. 7

Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis

David R.W. Jayne, M.D., Peter A. Merkel, M.D., M.P.H., Thomas J. Schall, Ph.D., and Pirow Bekker, M.D, Ph.D.,
for the ADVOCATE Study Group*

Objectifs et Critères de jugement...

Primary Efficacy Endpoints:

BVAS = 0 at Week 26
(No GC in Prior 4 Weeks)

BVAS = 0 at Week 52
(No GC in Prior 4 Weeks)

~300 patients: 1:1 Randomization

1 Year Treatment Period

Stratification:

1. Baseline Therapy:
Oral/IV CYC or
RTX

2. ANCA Type:
Anti-MPO or
Anti-PR3

**3. New or Relapsing
Disease**

A.
Active
Drug
Group

Avacopan: 30 mg Twice Daily

Placebo Prednisone Taper

RTX 4 weeks or CYC 12 weeks followed by AZA at week 15

B.
Standard
of Care
Group

Placebo: Twice Daily

Prednisone Taper: 60 to 0 mg/day*

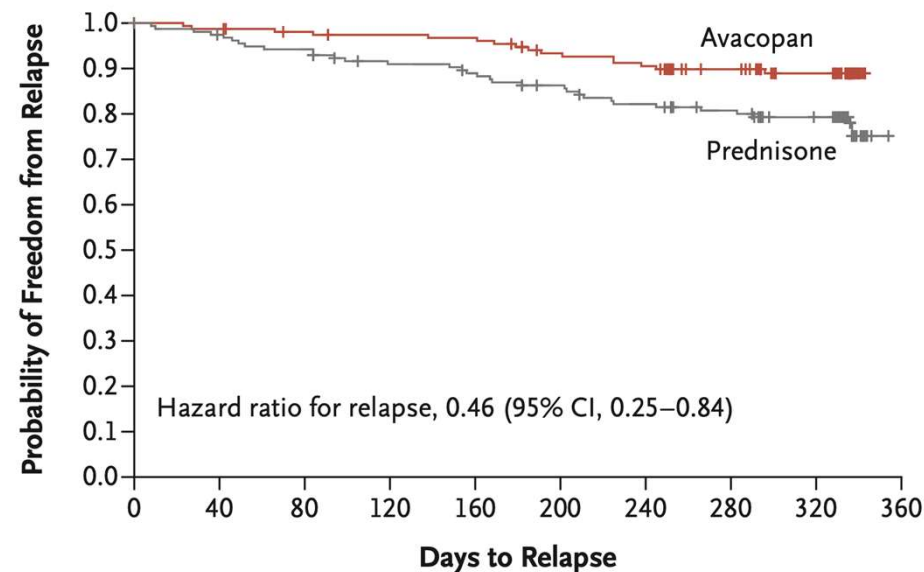
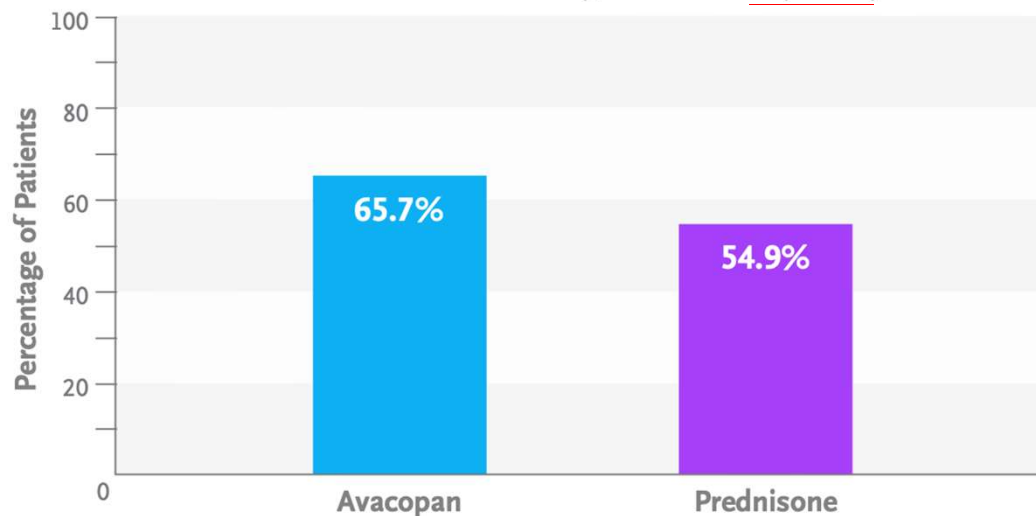
RTX 4 weeks or CYC 12 weeks followed by AZA at week 15

*over 20 weeks

Un schéma avec 4 semaines de prednisone et de l'avacopan n'entraîne pas un moins bon contrôle de la VAA

Sustained Remission at Week 52

Estimated common difference, 12.5 percentage points
95% CI, 2.6 to 22.3
P<0.001 for noninferiority; P=0.007 for superiority

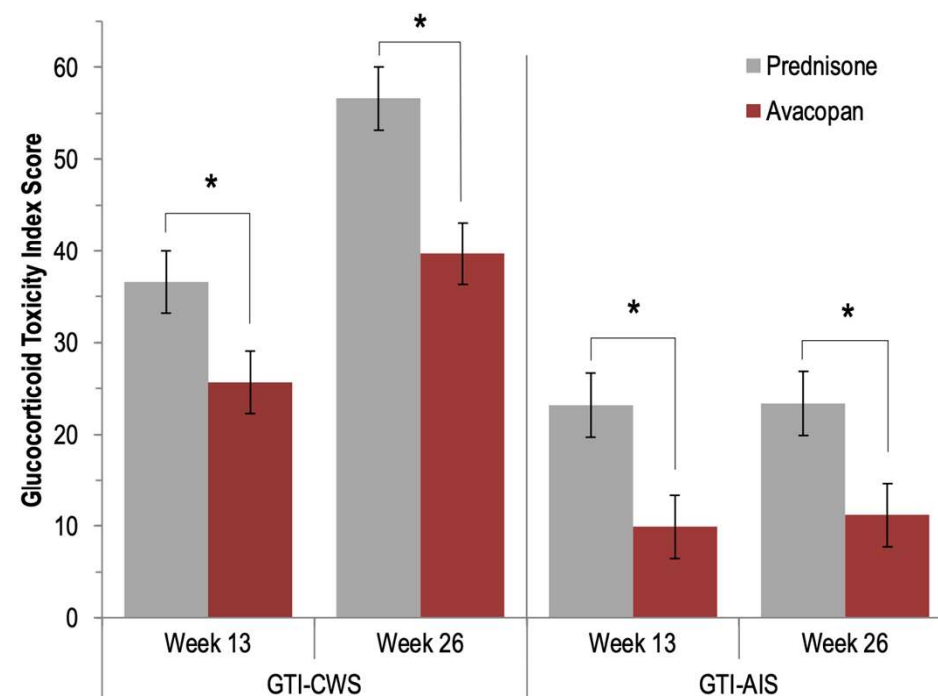
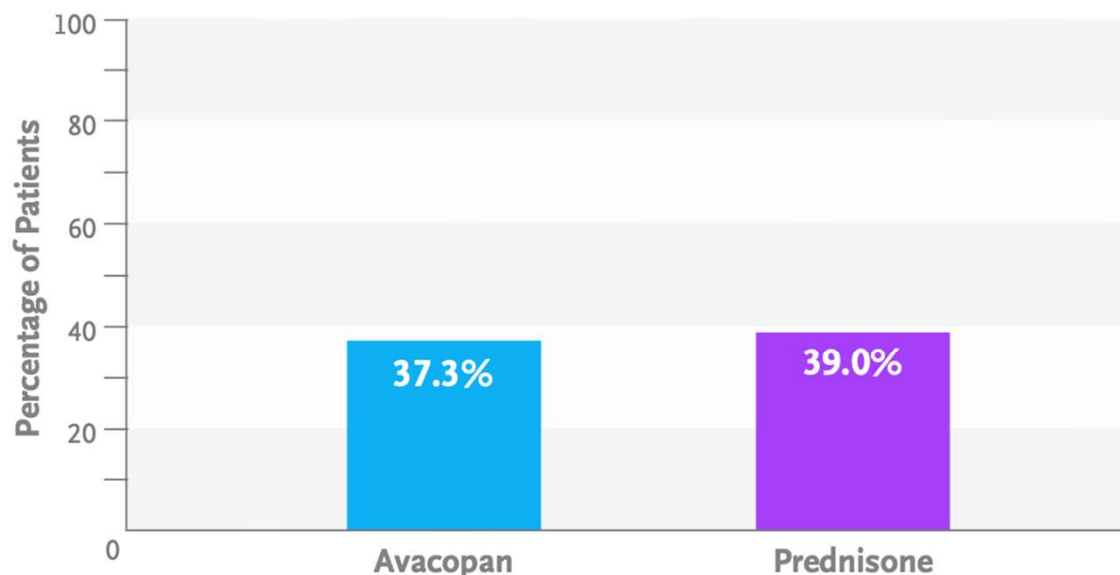


No. at Risk

Avacopan	158	153	149	146	145	133	129	115	92	0
Prednisone	157	151	146	137	133	126	119	111	90	0

Un schéma avec 4 semaines de prednisone et de l'avacopan entraîne moins d'EI

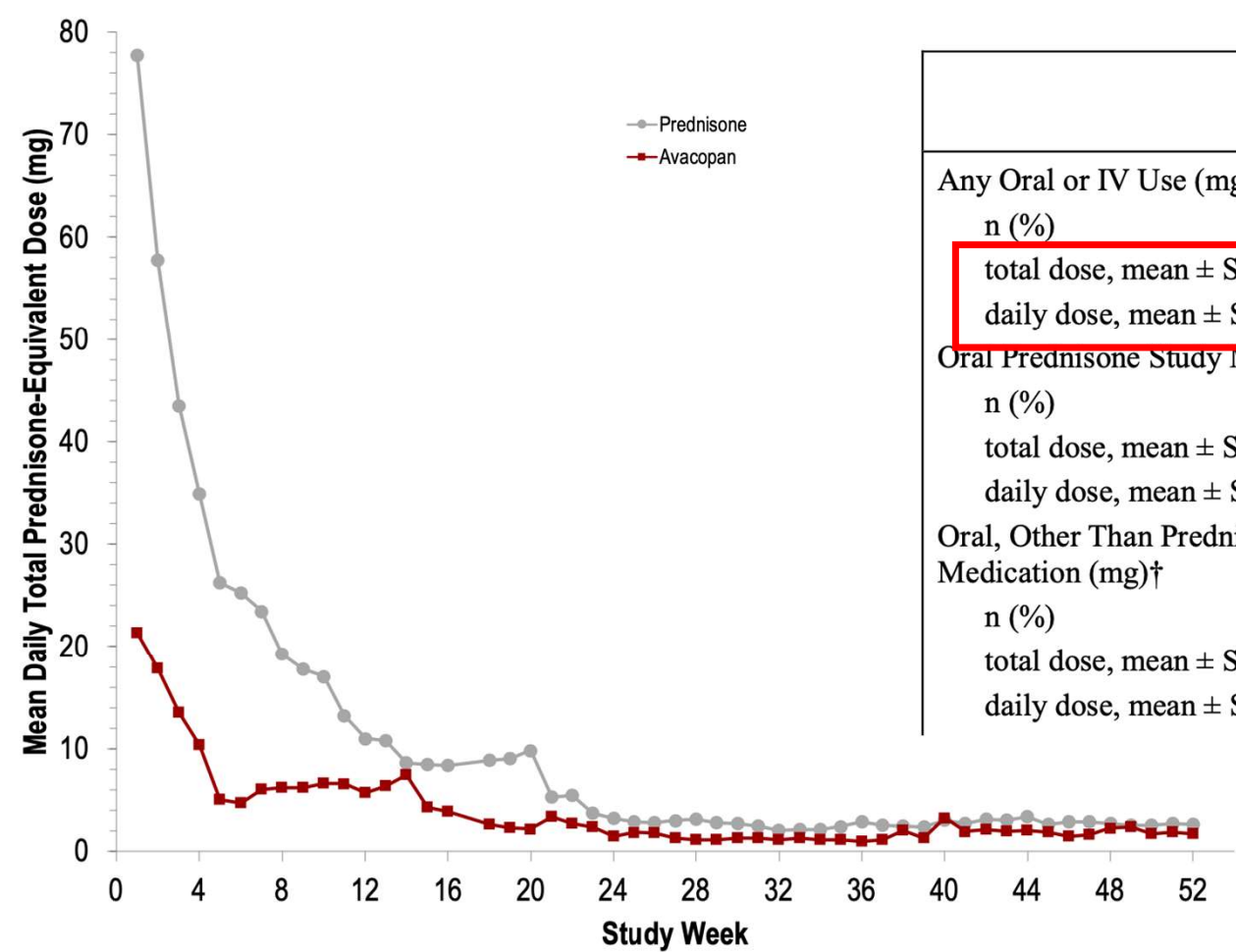
Incidence of Serious Adverse Events
(aside from worsening vasculitis)



The incidence of adverse events possibly related to glucocorticoids on the basis of EULAR criteria was 66.3% in the avacopan group and 80.5% in the prednisone group (difference, -14.2 percentage points; 95% CI, -23.7 to -3.8).

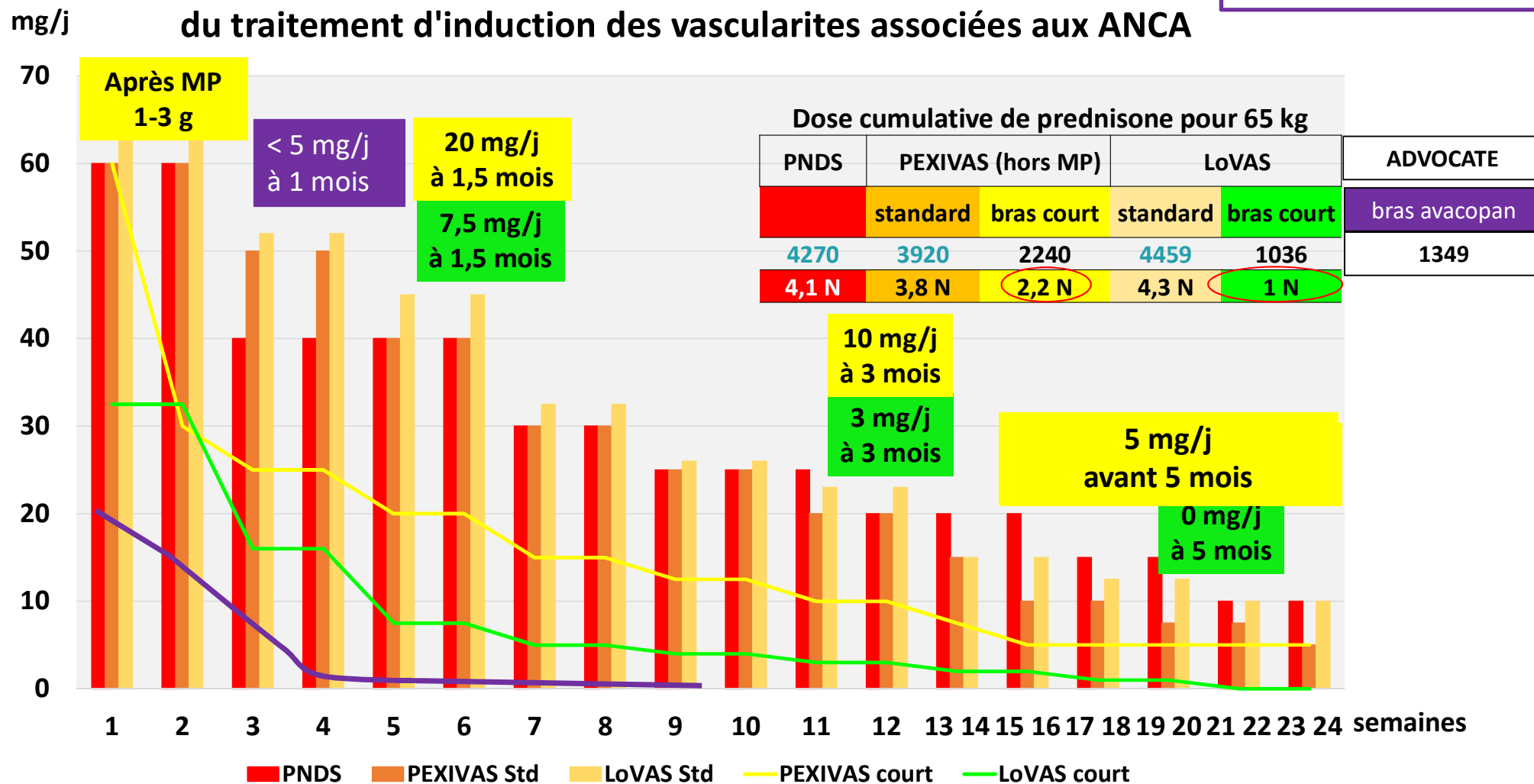
Attention: ce n'est pas encore un schéma SANS prednisone

ADVOCATE



	Prednisone (N=164)	Avacopan (N=166)
Any Oral or IV Use (mg)*		
n (%)	164 (100.0%)	145 (87.3%)
total dose, mean ± SD	3654.5 ± 1709.83	1348.9 ± 2040.29
daily dose, mean ± SD	11.8 ± 8.96	4.4 ± 6.65
Oral Prednisone Study Medication (mg)		
n (%)	164 (100.0%)	Not applicable
total dose, mean ± SD	2389.2 ± 624.31	Not applicable
daily dose, mean ± SD	7.8 ± 6.11	Not applicable
Oral, Other Than Prednisone Study Medication (mg)†		
n (%)	115 (70.1%)	112 (67.5%)
total dose, mean ± SD	885.8 ± 1329.08	868.1 ± 1501.08
daily dose, mean ± SD	2.6 ± 3.97	2.8 ± 4.61

Décroissance de la prednisone orale au cours des 6 premiers mois du traitement d'induction des vascularites associées aux ANCA

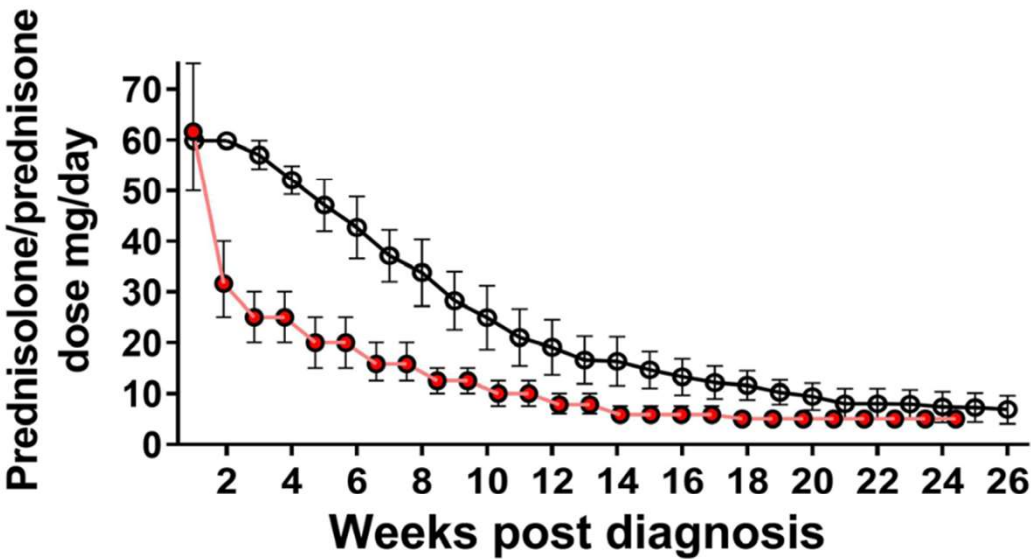


EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update

Table 4 Glucocorticoid dosing (mg/day, prednisolone equivalent) with rituximab or cyclophosphamide-based regimens for remission induction in GPA or MPA according to the PEXIVAS Study⁹³

Weeks	Body weight (kg)		
	<50	50–75	>75
1*	50	60	75
2	25	30	40
3–4	20	25	30
5–6	15	20	25
7–8	12.5	15	20
9–10	10	12.5	15
11–12	7.5	10	12.5
13–14	6	7.5	10
15–18	5	5	7.5
19–52	5	5	5
>52	Individual taper	Individual taper	Individual taper

*Consider use of intravenous methylprednisolone at a cumulative dose of 1–3 g on days 1–3 in patients with severely active disease, including but not limited to renal involvement with a documented estimated glomerular filtration rate <50 mL/min/1.73 m² and/or diffuse alveolar haemorrhage.
GPA, granulomatosis with polyangiitis; MPA, microscopic polyangiitis.



5 As part of regimens for induction of remission in GPA or MPA, we recommend treatment with oral glucocorticoids at a starting dose of 50–75 mg prednisolone equivalent/day, depending on body weight. We recommend stepwise reduction in glucocorticoids according to [table 4](#) and achieving a dose of 5 mg prednisolone equivalent per day by 4–5 months.

1b A 100 9.4±0.8

Et bientôt débiter à 0.5 mg/Kg?

EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update

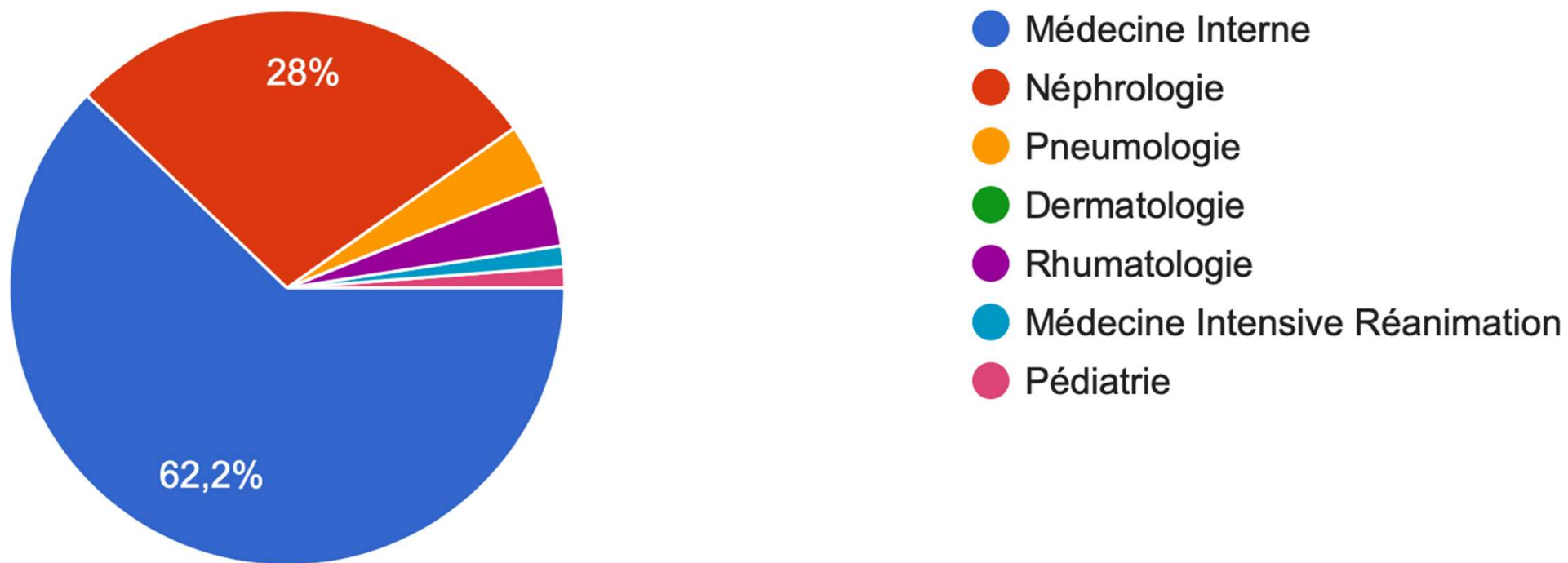
Bolus de MP?

- Administration of intravenous methylprednisolone (MP) pulses in doses of 1000–3000 mg has been used in induction protocols including the RAVE, MEPEX and PEXIVAS trials and is common practice in many institutions, **without an evidence base**.
- **No head-to-head trials** have studied the role of MP pulses in AAV, the best available evidence being derived from indirect comparison across different trials.
- Observational studies have reported **no efficacy benefit but increased rates of infections** with the use of higher initial doses of GC, including MP pulses.
- **Taken together, there is no compelling evidence to support the routine use of MP pulse therapy in addition to oral GC induction therapy, and there is a need for further research on this topic.**
- In view of this limitation, and based on the evidence from PEXIVAS trial, **MP pulse therapy should be limited to treatment of severe organ-threatening manifestations, particularly either active renal involvement with a documented estimated glomerular filtration rate (eGFR) of <50 mL/min/1.73/m², or DAH.**

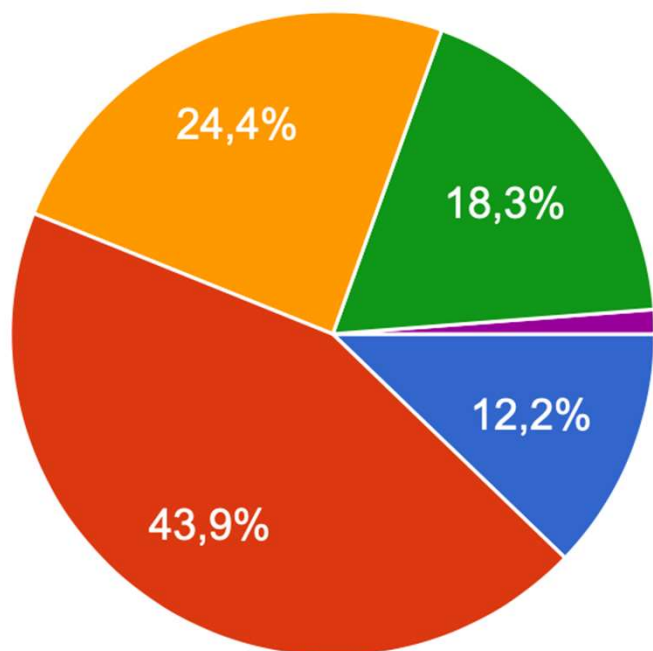
Positionnement sur l'utilisation des bolus de méthylprednisolone, des régimes à dose réduite de glucocorticoïdes au cours des vascularites associées aux ANCA

Enquête du Groupe Français d'Etude des Vascularites

Spécialités des répondants

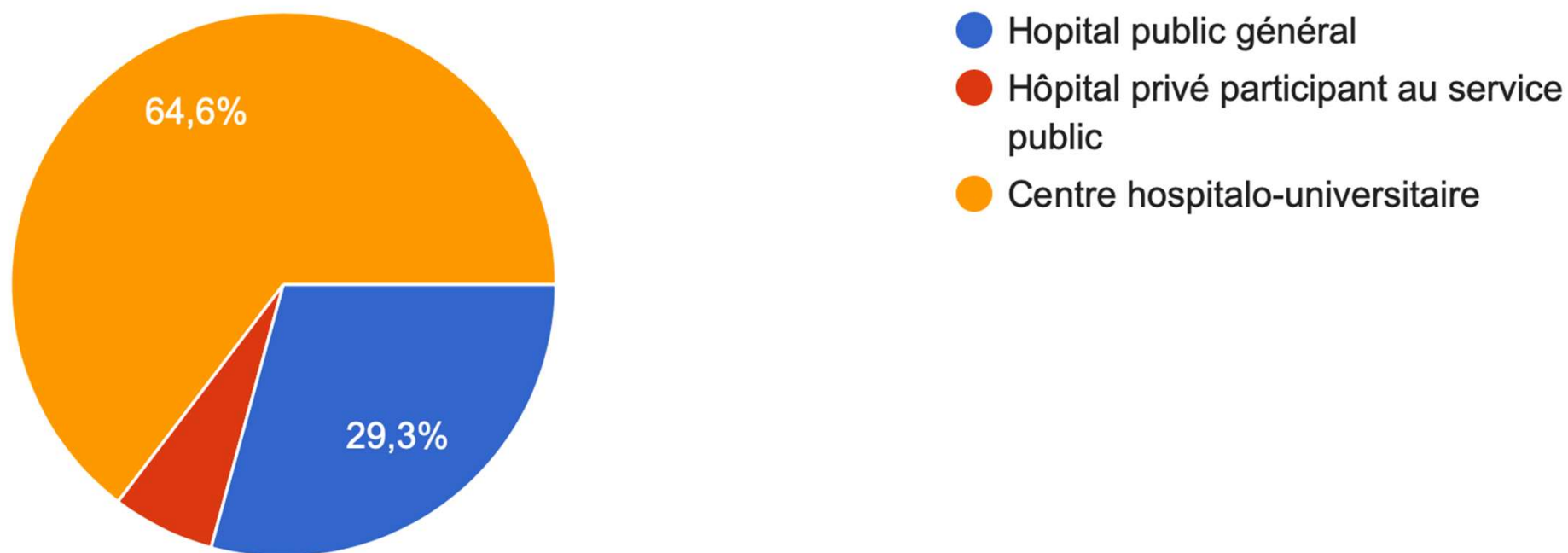


Age des répondants

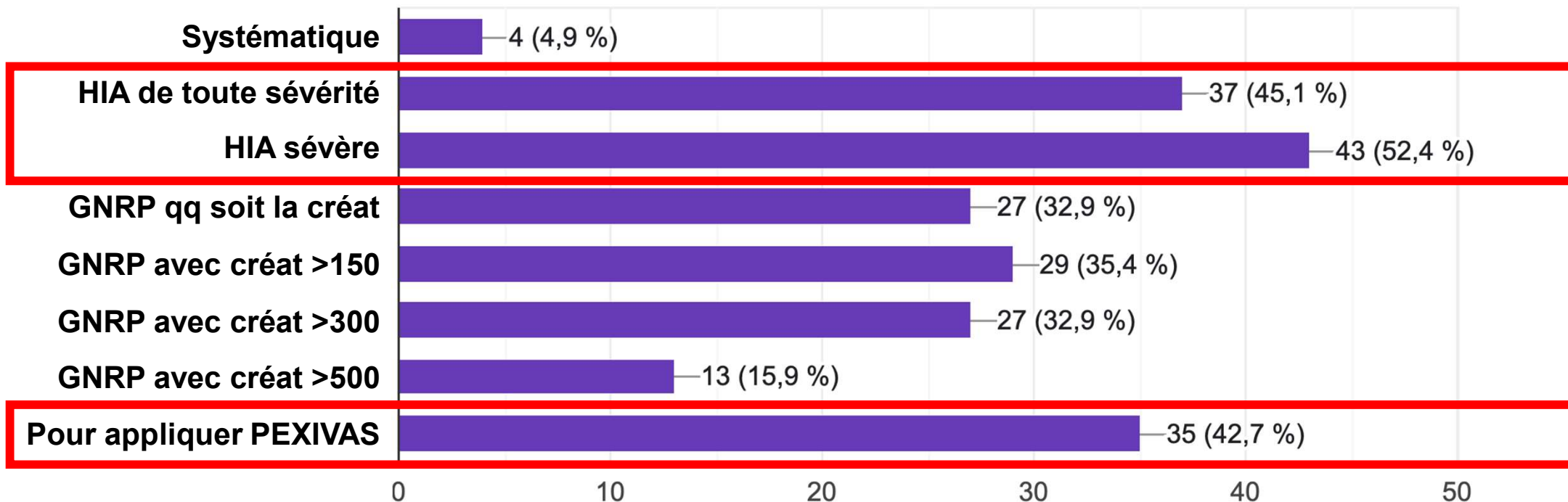


- Moins de 35 ans
- Entre 35 et 45 ans
- Entre 45 et 55 ans
- Entre 55 et 65 ans
- Plus de 65 ans

Lieu d'exercice des répondants

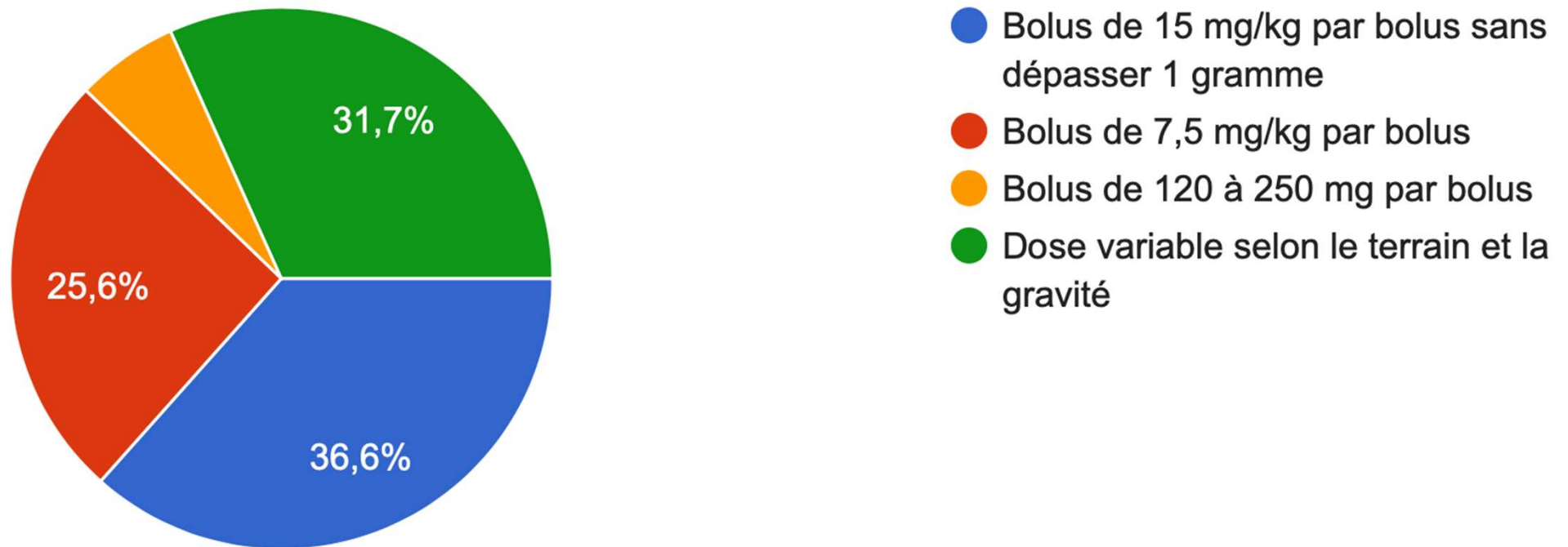


Dans quelles situations utilisez-vous des bolus de méthylprednisolone lors d'une poussée de vascularite ?



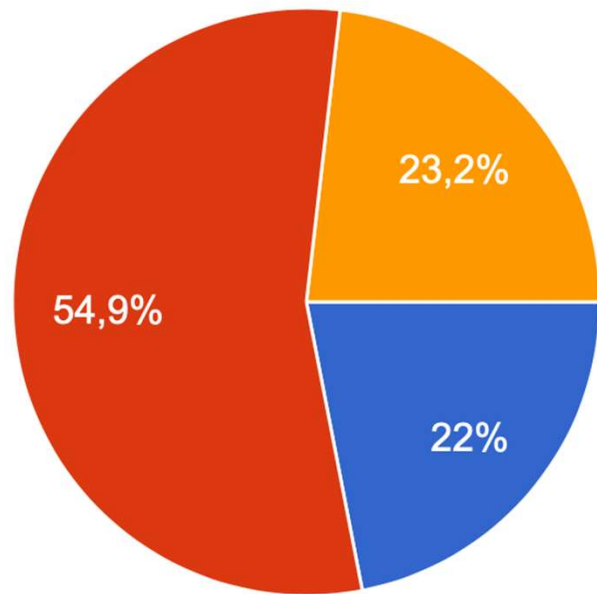
**Bolus surtout en cas d'HIA et pour appliquer le schéma de GCs à dose réduite
Etonnamment peu en cas de GNRP, et d'autant moins que la créatininémie est élevée
(balance bénéfice/risque en cas de rein fibreux ? Mauvaise compréhension ?)**

Dose des bolus de méthylprednisolone ?



Dose variable entre 7,5 et 15 mg/kg selon les pratiques, le terrain et la gravité

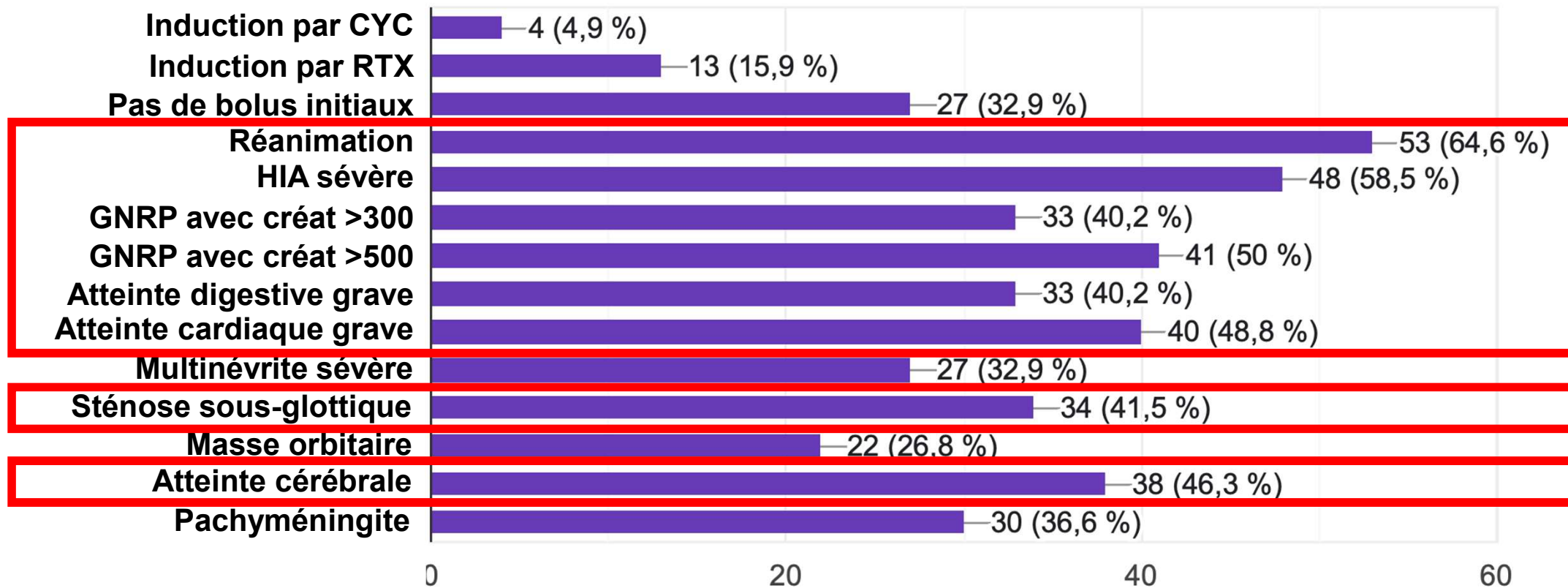
Quel schéma de glucocorticoïdes ?



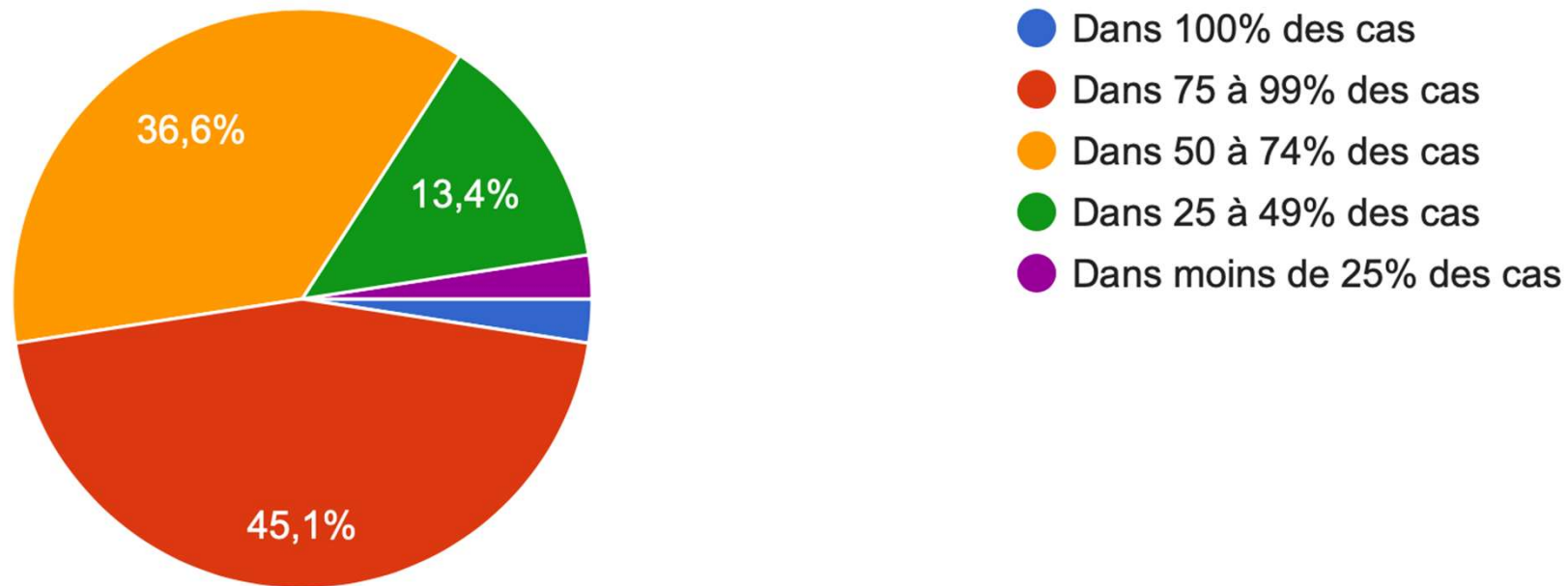
- Vous utilisez préférentiellement le schéma de glucocorticoïdes dit à "dose standard"
- Vous utilisez préférentiellement le schéma de glucocorticoïdes dit à "dose réduite" selon PEXIVAS
- Vous utilisez préférentiellement un schéma de glucocorticoïdes à dose réduite distinct de celui du protocole PEXIVAS (ex: protocole CORTAGE, LoVAS, ...)

Utilisation dans 55% des cas du schéma dit à dose réduite de l'essai PEXIVAS

Dans votre pratique, quelles sont les situations qui vous pousseraient à **NE PAS** utiliser le schéma de glucocorticoïdes dit à "dose réduite » ?



Dans quelle proportion le schéma de glucocorticoïdes dit à "dose réduite" peut être suivi sans encombre?



Impression que dans au moins 50% des cas, le schéma à dose réduite ne peut pas être poursuivi « normalement »

Dans les cas où vous appliquez le schéma de glucocorticoïdes dit à "dose réduite", quelle est votre attitude une fois la dose de prednisone de 5 mg/jour atteinte (dose atteinte vers 4-5 mois) ?



Majorité des personnes maintenant 5 mg/j de prednisone jusqu'à 12 mois, suivi d'une diminution pour le sevrage

Schéma des glucocorticoïdes comme traitement d'induction des VAA

- Discussion



www.vascularites.org
Hôpital Cochin, Paris, France