



## Etude REVERSE

**Avacopan added to standard-of-care therapy in ANCA-associated vasculitis with severe kidney involvement: a randomized, placebo-controlled, double-blinded multicenter superiority study**

*PHRC-N 2024*

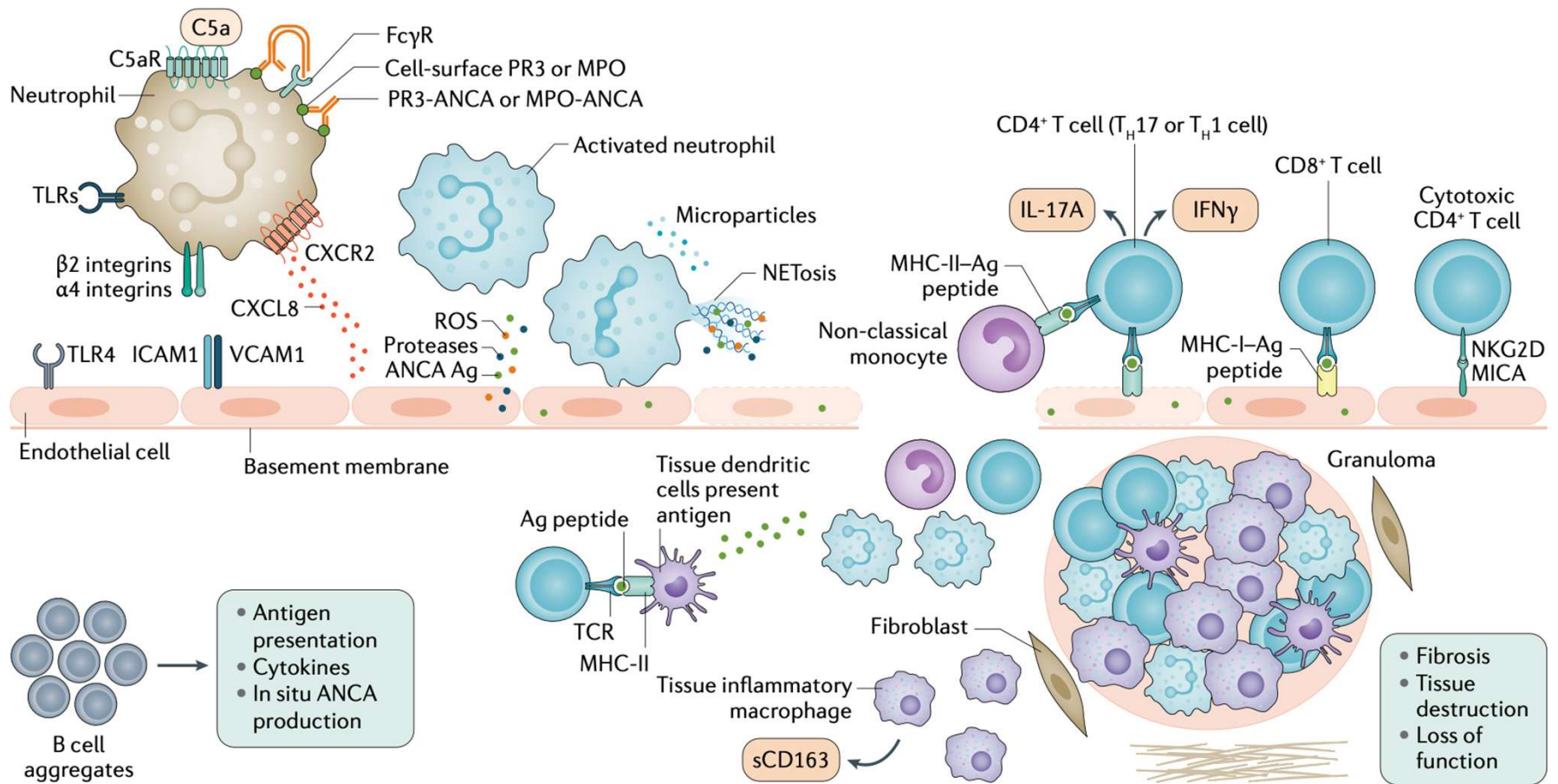
Stanislas FAGUER, Julie BELLIERE

Département de Néphrologie et Transplantation d'Organes

CHU de Toulouse



# Background



# Background

- **GGRP-VAA** : 20-25% de décès ou IRCT à 5 ans (*PEXIVAS*) voir plus lorsque on ajoute les patients avec un DFGe au diagnostic <15 mL/min.
- **Un traitement par AVACOPAN** permet de stopper la corticothérapie entre S2 et S4 pour réduire l'incidence des complications liées à la corticothérapie, tout en obtenant un contrôle similaire de la vascularite (*ADVOCATE*)
- Il n'est pas rare d'observer une **réduction du DFG > 10-15% entre M6 et M12** chez les patients avec GGRP-VAA sévère au diagnostic - activité persistante? (*Faguer et al. Rheumatology 2025*)
- Le contrôle de la vascularite nécessite de cibler plusieurs voies physiopathologiques (LB, LT, PNN/monocytes...) pour **optimiser la réponse d'organe**

# *Hypothèse*

Plutôt qu'opposer GCs et avacopan, la combinaison de GCs (schéma PEXIVAS low-dose) et d'avacopan au cours des atteintes rénales sévères des VAA pourraient être **synergique** et **améliorer le pronostic rénal des patients** ainsi qu'**optimiser le contrôle de la vascularite systémique**.

# *Objectif principal*

To demonstrate an **improvement in kidney function at week 52** (eGFR  $\geq$  **30 mL/min/1.7m<sup>2</sup>**; i.e. CKD stage 1-3) in patients with severe forms of AAV-associated RPGN (eGFR 0-29 mL/min/1.7m<sup>2</sup> at inclusion) **when avacopan is added to GCs-based SoC**.

# *Objectifs secondaires*

- **Survie, BVAS, VDI** S0 à S64
- **Complications** liées au traitement (infection, hépatite...)
- **eGFR / uPCR / IRCT** à S12, 24, 52, 64
- **Inflammation rénale** (usCD163 / uMCP1, peptidome urinaire / fragments complement)
- **Qualité de vie** (scores SF36, QoL)
- Corrélation **biopsie rénale** - réponse au traitement
- **Analyse médico-économique**
- **Biobanking** (plasma - urines)

# *Critères d'inclusion principaux*

- **Biopsie rénale** avant l'inclusion ou patient acceptant de bénéficier d'une biopsie rénale avant la visite S4
- GNRP secondaire à une VAA (nouveau diagnostic ou rechute) - GPA/MPA avec ou sans ANCA
- **Vascularite rénale active** (BVAS  $\geq 3$ , avec au moins un des 2 items rein (proteinurie (uPCR  $> 300$  mg/g) et hématurie ( $>10$  GR/hpf) within the BVAS), et **eGFR 0-29 mL/min/1.7 m<sup>2</sup> à l'inclusion**
- **Traitement standard** proposé au patient (**RTX ou CYC + GCs Pexivas LD  $\pm$  PEx**) (le rituximab ou le cyclophosphamide peuvent avoir été débutés avant l'inclusion - maximum 2 semaines)

## *Critères d'exclusion principaux*

- eGFR before the AAV flare already  $<35$  mL/min/1.7m<sup>2</sup>
- Glomerulosclerosis  $>50\%$  or kidney interstitial fibrosis  $>50\%$ , if results of a kidney biopsy are available. If kidney biopsy is performed after inclusion in the study, the patients will continue the study according to the protocol.
- Anticorps anti-MBG positifs
- ...

PBR

Newly diagnosed or relapsing active AAV (BVAS $\geq$ 3) with eGFR 0-29 mL/min/1.7m<sup>2</sup> at inclusion

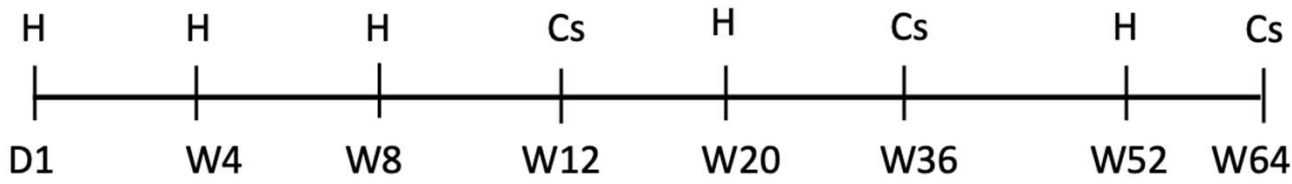
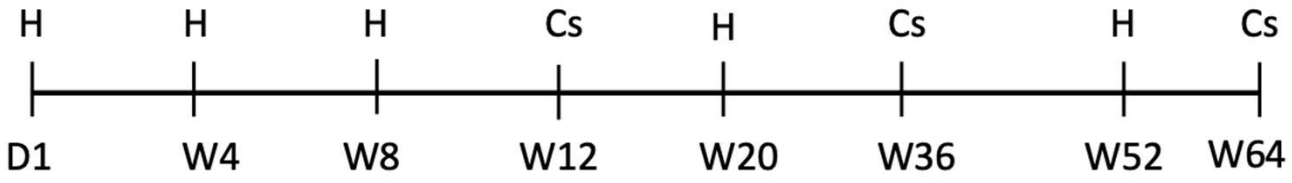
Randomization with stratification on:  
- eGFR (< 15 or  $\geq$  15 mL/min/1.7m<sup>2</sup>)

\*RTX: 375 mg/m<sup>2</sup> weekly for 4 weeks  
\*\*CYC: 500 mg/m<sup>2</sup> at D1 and weeks 2, 4, 7, 10, 13 (reduced to 500 mg according to age and kidney function)

Control group

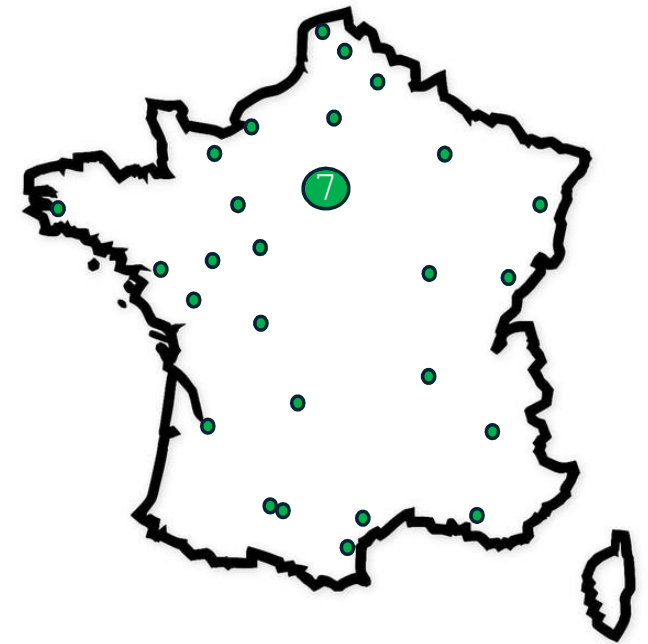
Randomization

Experimental group



# Patients

- **Durée du recrutement:** 36 mois
- **Durée de l'étude / patients:** 15 mois (12 sous avacopan / placebo + 3 mois de suivi/washout)
- **Nombre de sujets nécessaire** (avec 10% de pe:
  - 130 patients (65 par bras)
  - 32 centres



# *Timeline*

- **Accord EU-CRT** - fin 2025
- **Réception avacopan - placebo CHU Toulouse (Vifor-Amgen)** - 02/04/2026
- **MEP n°1** : Toulouse 17/04/2026 ; puis Mai-Juin-septembre 2026
- 1er patient...

**Remerciements:** VIFOR - AMGEN > fourniture de l'avacopan et du placebo pour 130 patients x 12 mois, sans interférence sur le design de l'étude ou l'interprétation des résultats.