

« *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 –



### Recherche interventionnelle - Médicament

#### Promoteur:

CHD Vendée  
La Roche-Sur-Yon

#### Coordonnateur:

Dr. Grégoire COUV RAT-DESVERGNES  
Service de Néphrologie - CHD Vendée



# Contexte

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

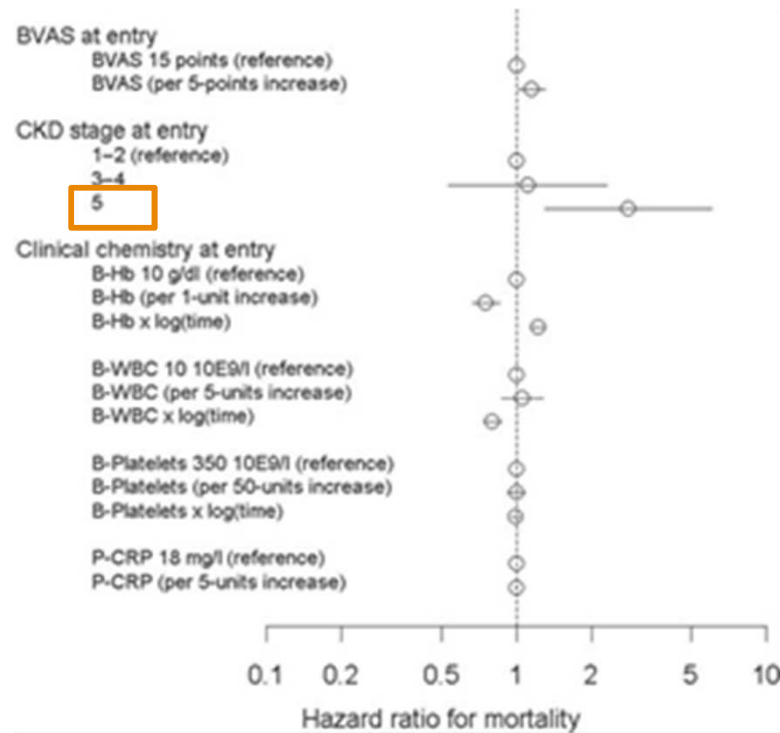
**Table 3** Causes of death within and after the first year of follow-up, respectively

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
<b>Creatinine</b>		
≤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 AAV

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

# 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

## Rechute mineure :

- Réapparition ou survenue d'une atteinte d'un organe attribuable à une poussée de vascularite
  - **Atteinte d'organe sans impact vital ou fonctionnel grave**, ne remplissant que des critères mineurs du **BVAS/ WG**
  - **Ne nécessitant qu'un traitement par corticothérapie** sans autre ligne d'immunosuppresseurs - associée à une inflammation
  - +/- associée à une augmentation du taux d'ANCA
  - preuve histologique souhaitable mais pas essentielle pour définir la rechute mineure
- Incidence des événements infectieux
  - Incidence des néoplasies

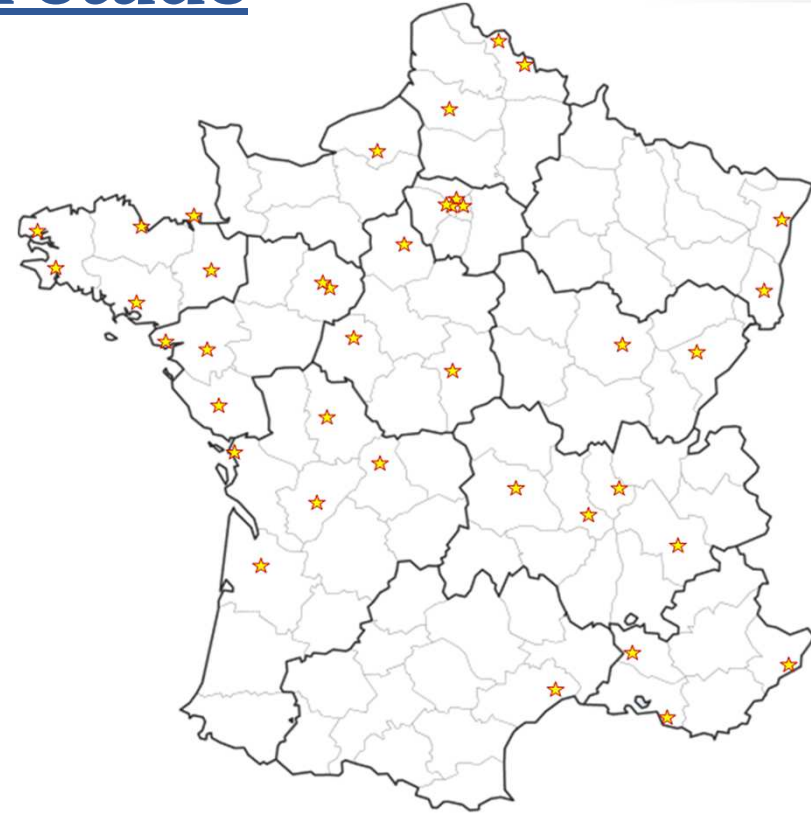


## Objectifs & critères de jugements secondaires

- Incidence et évolution des troubles hématologiques (neutropénie, lymphopénie) et du phénotypage lymphocytaire du sang périphérique (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>) et leur impact sur l'apparition des épisodes infectieux
  - *Taux de lymphopénie modérée (< 1,0 G/l) et sévère (< 0,3 G/l)*
  - *Taux de neutropénie (< 1,5 G/l) et de neutropénie sévère (< 0,8 G/l)*
  - *Taux de CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> et CD19<sup>+</sup>*
- Evolution de l'activité de la vascularite à ANCA évaluée en utilisant les scores habituels (BVAS/WG et VDI)
  - *Score BVAS/ WG = Score d'activité de la vascularite*
  - *Score VDI = Score des lésions séquellaires d'organes*
- Incidence des événements 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  $\geq 18$  ans et  $\leq 90$  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  $\leq 15$  ml/min (formule MDRD) ou nécessité de dialyse (durant délai  $> 60$  jours)**
- Patient ayant donné son consentement éclairé écrit pour participer à l'étude
- Patient affilié au système de sécurité sociale

## 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.) ou diagnostiquée depuis moins de 45 jours si traité par des perfusions de corticoïdes seules \*
- 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**
- Incapacité de comprendre et de signer un consentement éclairé
- Femme en âge de procréer **sans contraception efficace**
- Femme enceinte → ***Un test de grossesse devra être réalisé pour l'ensemble des femmes en âge de procréer***
- Patient sous tutelle, curatelle ou privé de liberté

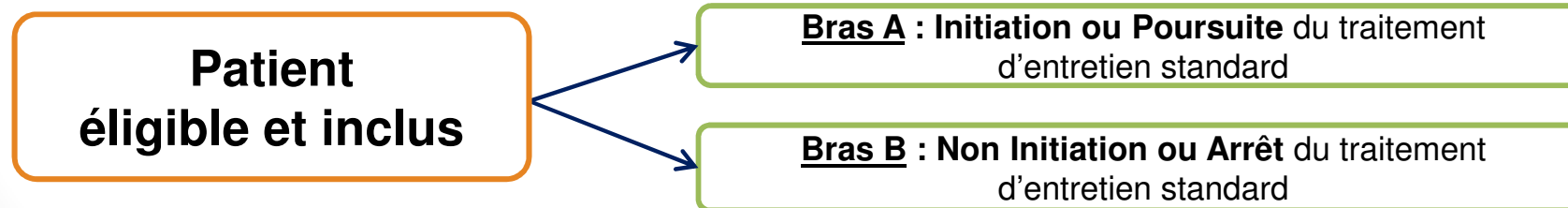
# Stratification et Randomisation

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

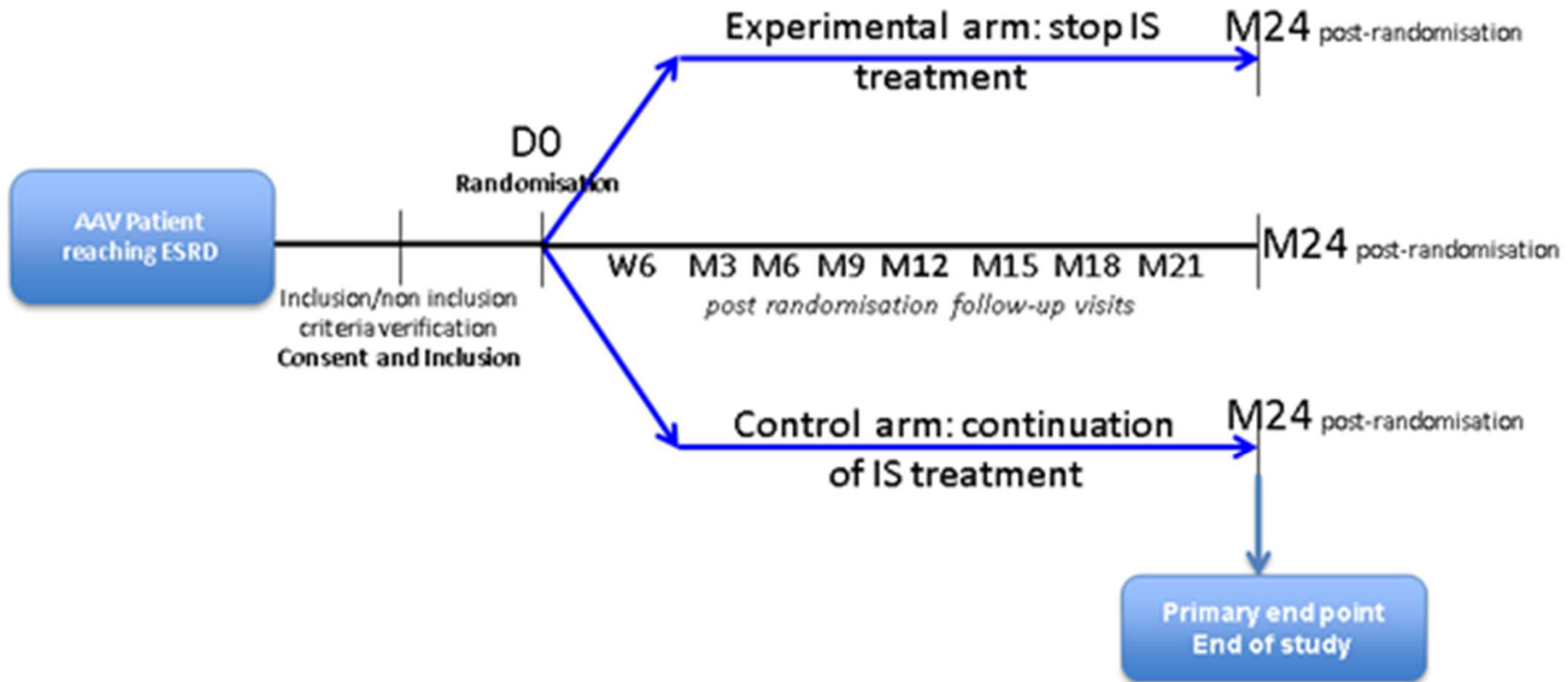
→ doses données à titre indicatif

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

### Si traitement d'entretien déjà débuté au préalable:

- Azathioprine: Imurel<sup>®</sup> (Per os) → Décroissance sur 2 semaines
- Rituximab: Mabthera<sup>®</sup> (IV) → stop perfusion
- MMF: Cellcept<sup>®</sup> (Per os) → Décroissance sur 2 semaines
- Corticostéroïdes: Cortancyl<sup>®</sup> (Per os) → Décroissance sur 2 à 3 mois
  - Si dose  $\leq$  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<sup>er</sup> centre : fin janvier 2018
- Centres ouverts : 16
- Centres en voie d'ouverture : 8
  
- 2 patients inclus : La roche sur Yon / Marseille
- 2 autres patients en prévision ...
  
- Ouvertures de centres supplémentaires :
  - CH Bayonne, CH Mont de Marsan, CH Pontoise .... **et beaucoup d'autres encore !!**

# Contacts

## Cellule promotion:

**Secrétariat :** Tel : 02.51.44.65.72 @ [secretariat.urc@chd-vendee.fr](mailto: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](mailto:lucie.auzanneau@chd-vendee.fr)

**Chloé MOREAU**

Tel : 02.51.44.65.72  
@ [chloe.moreau@chd-vendee.fr](mailto:chloe.moreau@chd-vendee.fr)

## **ARC Monitoring :**

**Alexis MANDIN-PAJOT**

Tel : 07.77.81.20.89  
@ [alexis.mandin-pajot@chd-vendee.fr](mailto:alexis.mandin-pajot@chd-vendee.fr)

## Médecin coordinateur:

**Dr Grégoire COUVRAT-DESVERGNES**

Tel 02.51.44.61.65  
@ [gregoire.couvrat@chd-vendee.fr](mailto:gregoire.couvrat@chd-vendee.fr)



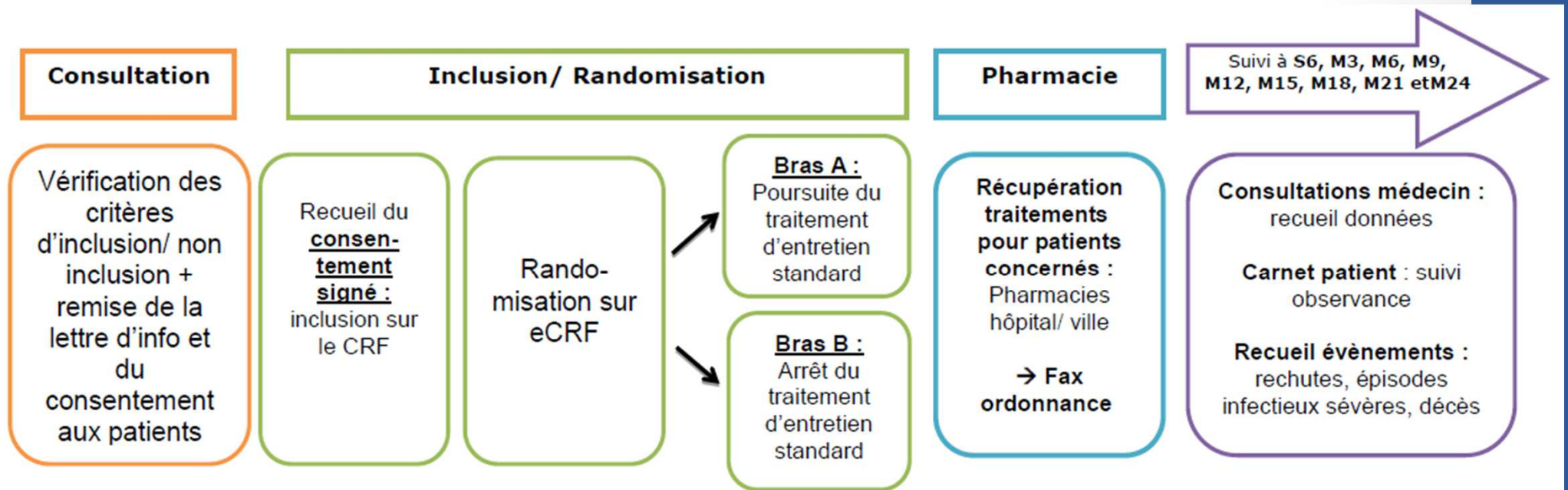
**Nous vous remercions  
de votre attention**



**maison de la  
recherche en santé**  
• DRCI • CHU Nantes - CHD Vendée

## 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