

METOGIA

METHOTREXATE VERSUS TOCILIZUMAB FOR THE TREATMENT OF GIANT CELL ARTERITIS: A MULTICENTRIC, RANDOMIZED, CONTROLLED TRIAL (PHRC NATIONAL - 2017)



Promoteur : CHU de Dijon



Investigateurs principaux : Pr B Bonnotte, Dr M Samson

Responsable scientifique : Dr A Régent



Traitement de l'ACG : la corticothérapie

Corticothérapie

- 0,7 à 1 mg/Kg/jour
- **Puis diminution progressive** ¹
 - **3 mois** : 15 à 20 mg/j
 - **6 mois** : 7,5 à 10 mg/j
 - **12 mois** : 5 mg/j
 - Sevrage entre **18 et 24 mois**

Effets indésirables de la corticothérapie

Table 3. Major adverse events that occurred in 103 of 120 patients with giant cell arteritis

Type of adverse event	Patients with the event, number (%)
Diabetes mellitus	11 (9)
Total fractures	46 (38)
Hip fracture	19 (16)
Vertebral fracture	27 (23)
Colles' fracture	3 (2.5)
Other fractures	11 (9)
Gastrointestinal bleeding	5 (4)
Hypertension	26 (22)
Infection	37 (31)
Posterior subcapsular cataract	49 (41)

Effet(s) indésirable(s) = **86 %**

Délai médian = **1,1 an**

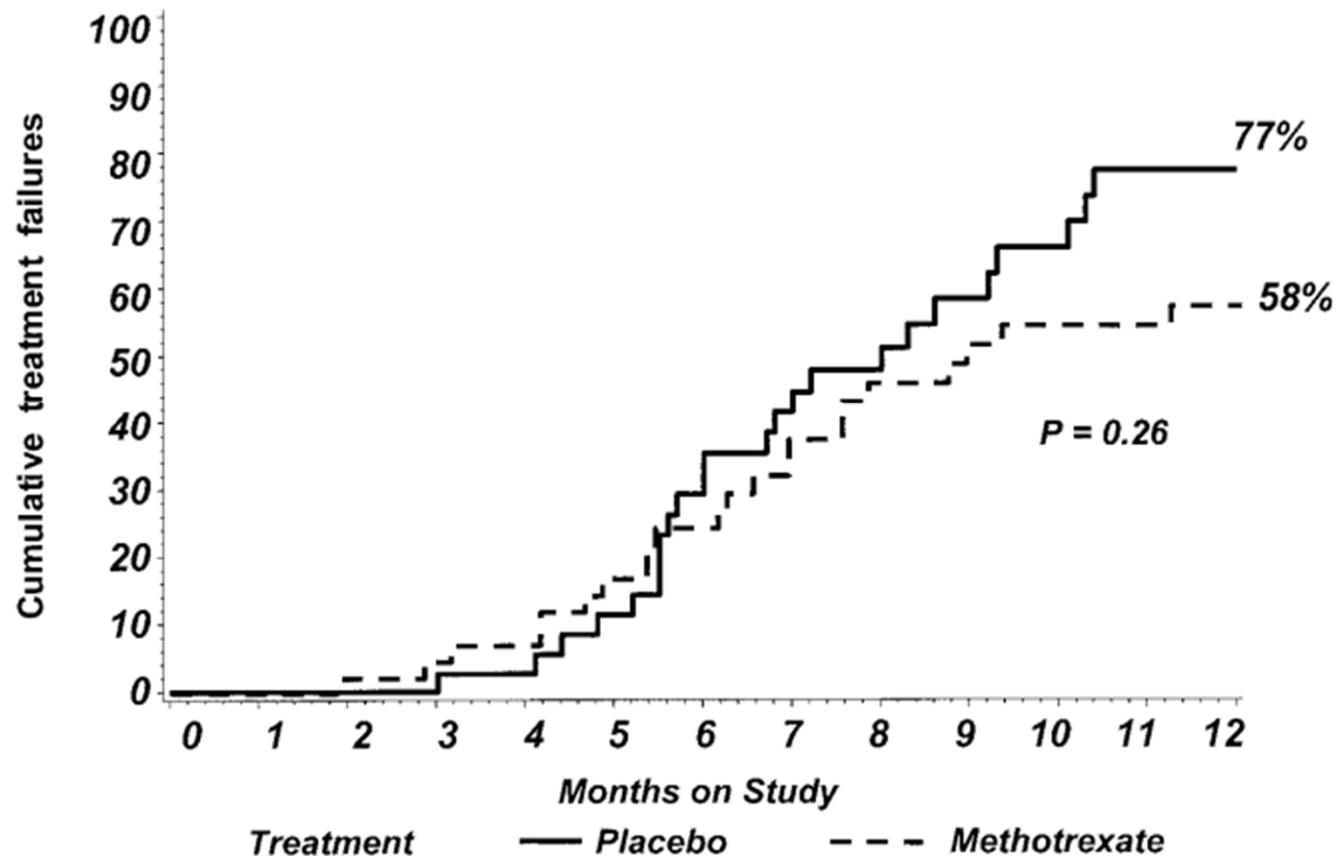
Facteurs de risques = **âge, dose cumulée de corticoïdes**

Plusieurs effets secondaires

Table 4. Number of adverse glucocorticoid events per patient that occurred in the cohort

Number of adverse events	Number of patients having events
0	17
1	41
2	30
3	16
4	10
5	2
6	3
7	1

Méthotrexate (Hoffman G et al.)



98 patients

CS + placebo = 47

CS + MTX = 51

CS :

1 mg/Kg/j (<60 mg/j)

Durée = **6 mois**

MTX (ou PLA) :

0,25 mg/Kg/sem

(ou 15 mg)

Durée = **12 mois**

Méthotrexate

Table 2. Cumulative incidence of first relapses and treatment failures (Kaplan-Meier analyses)*

Outcome	Time in study, months	CS + placebo (n = 47)				CS + MTX (n = 51)				Log-rank P
		N _R	N _E	%	95% CI	N _R	N _E	%	95% CI	
First relapse†	6	11	24	66.1	50.2–82.0	13	29	68.9	54.8–82.9	0.31
	12	1	31	91.3	80.6–100.0	8	31	74.8	61.2–88.4	
Treatment failure‡	6	21	12	35.4	19.2–51.6	29	10	24.4	11.2–37.6	0.26
	12	5	24	77.3	61.9–92.8	15	22	57.5	41.6–73.4	

Rechute = signe d'ACG + VS ≥ 40 mm/h

Echec de traitement =

-2 rechutes distinctes

-Ou une rechute ne répondant pas à une augmentation des CS à >10 mg/j

Méthotrexate (Jover JA et al.)

- **42 patients :**
 - MTX + CS (n=21)
 - Placebo + CS (n=21)
- **MTX : 10 mg/sem pendant 2 ans**
- **CS : 60 mg/j initialement puis ↓ et sevrage à environ 6 mois**
- **Rechute = signe d'ACG (comité d'adjudication)**

- **Survie sans rechute à 24 mois :**
 - **MTX : 55%**
 - **Placebo: 16%**

} $P = 0.004$

Méthotrexate

Méta-analyse sur données individuelles ¹

- **161 patients** (84 MTX, 77 sans MTX) ; suivi = 54 semaines
- Réduction du risque de 1^{ère} et 2^{nde} rechute :
 - **3,6 patients** à traiter pour éviter une 1^{ère} rechute
 - **4,7** pour la seconde
- Diminution de la dose cumulée de CS de **848 mg** en 48 sem
- **Pas de réduction des effets indésirables**

Tocilizumab

Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial www.thelancet.com Vol 387 May 7, 2016

Peter M Villiger, Sabine Adler*, Stefan Kuchen, Felix Wermelinger, Diana Dan, Veronika Fiege, Lukas Bütikofer, Michael Seitz, Stephan Reichenbach*

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JULY 27, 2017

VOL. 377 NO. 4

Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis

J.H. Stone, K. Tuckwell, S. Dimonaco, M. Klearman, M. Aringer, D. Blockmans, E. Brouwer, M.C. Cid, B. Dasgupta, J. Rech, C. Salvarani, G. Schett, H. Schulze-Koops, R. Spiera, S.H. Unizony, and N. Collinson

METOGIA : RATIONNEL

- **Le tocilizumab est efficace** pour l'induction et le maintien de la rémission au cours de l'ACG ^{1,2}
- **AMM** au cours de l'ACG (TCZ SC 162 mg/sem)

1 - Villiger PM et al Lancet 2016

2 - Stone J et al NEJM 2017

METOGIA : RATIONNEL

- **Le tocilizumab est efficace** pour l'induction et le maintien de la rémission au cours de l'ACG ^{1,2}
- **AMM** au cours de l'ACG (TCZ SC 162 mg/sem)

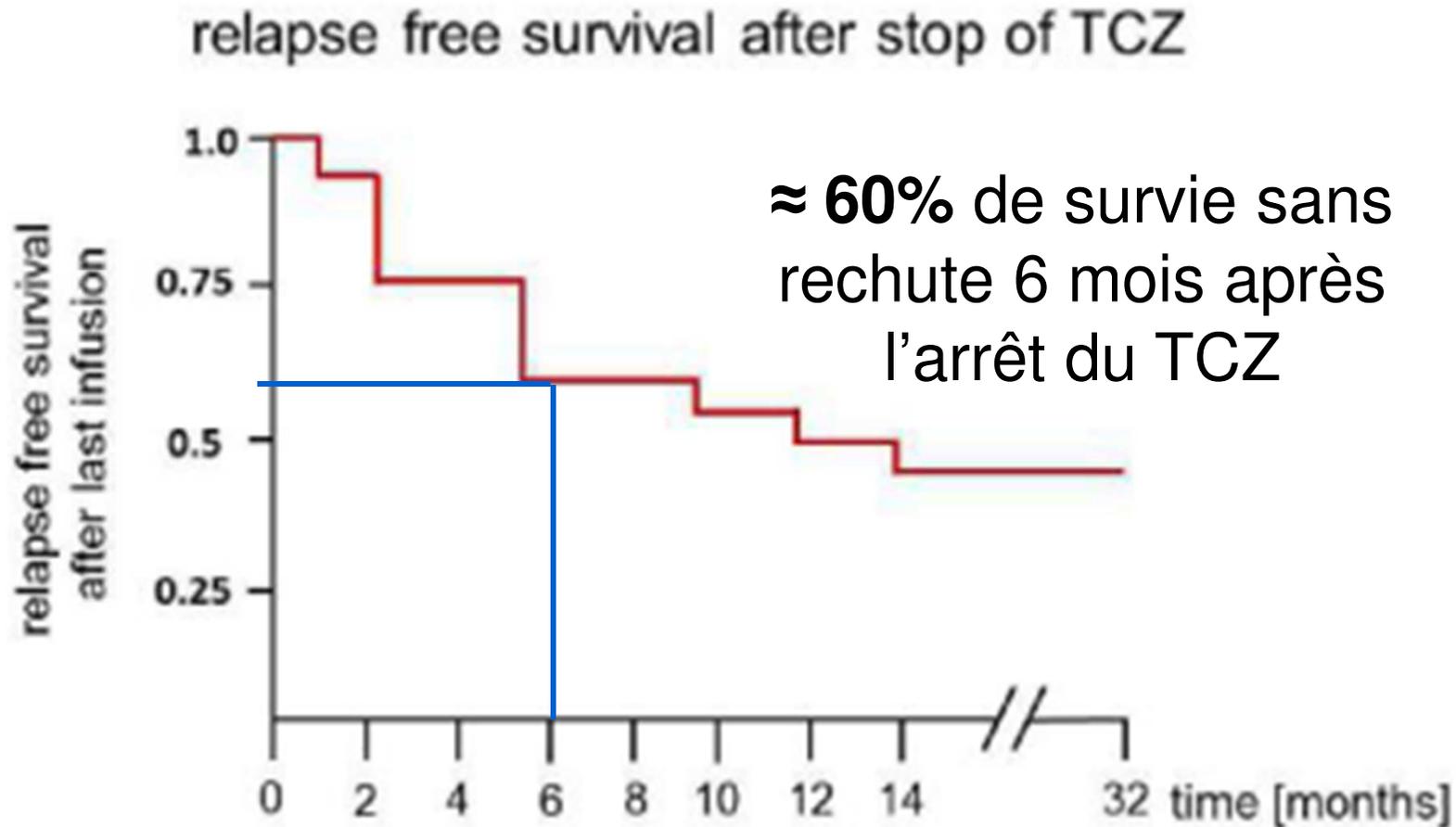
- **Mais :**
 - il existe des **rechutes** à l'arrêt du TCZ
 - son efficacité n'a pas été comparée à d'autres traitements permettant d'obtenir une épargne en corticoïdes au cours de l'ACG
 - le TCZ est une thérapie **coûteuse**
 - le **suivi** des patients traités par TCZ est complexe

1 - Villiger PM et al Lancet 2016

2 - Stone J et al NEJM 2017

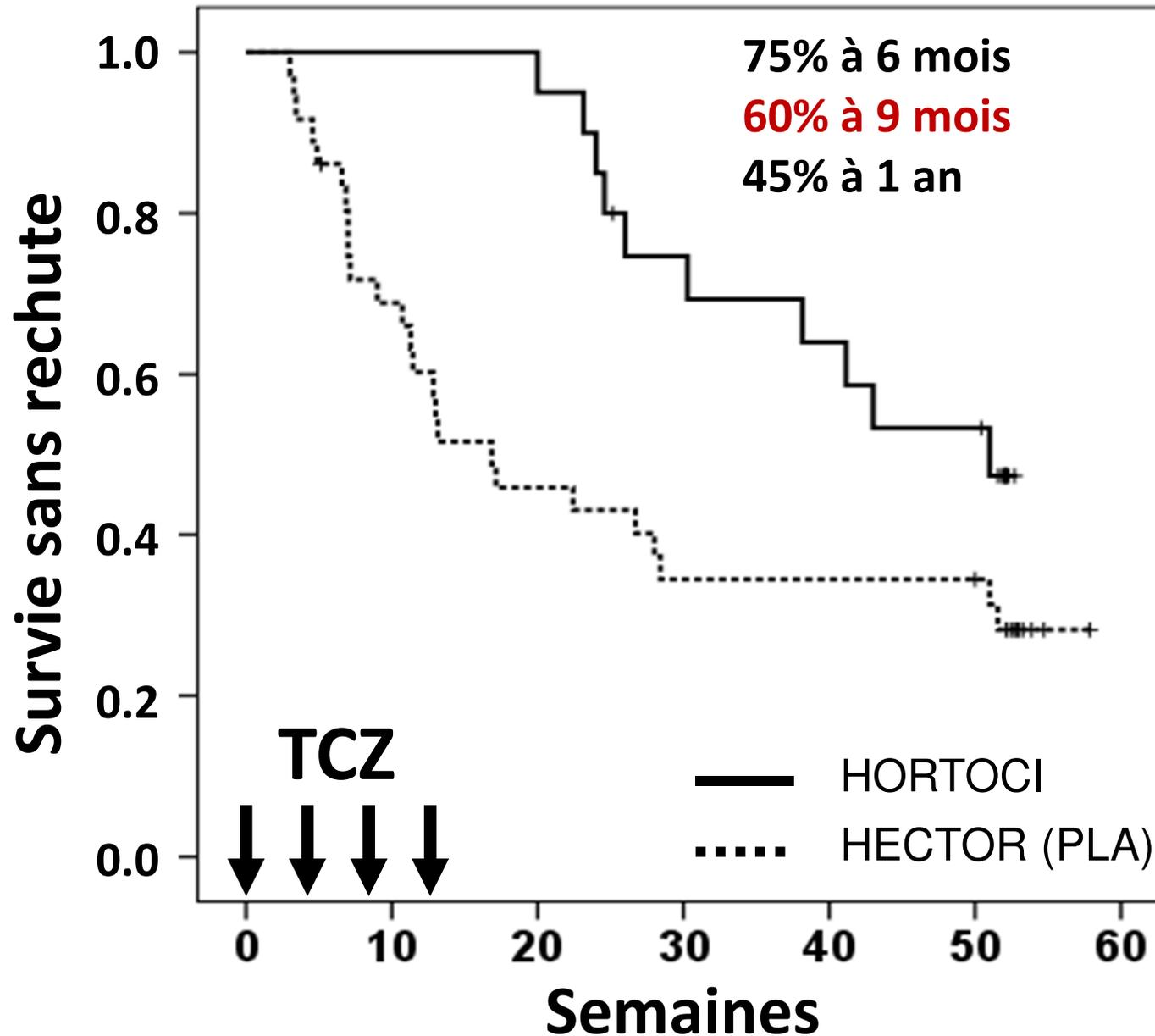
Tocilizumab au cours de l'ACG

ACR 2016 – abstract 867



HORTOCI : tocilizumab au cours de l'ACG

Samson et al. ACR 2016



METOGIA : RATIONNEL

- **TCZ** : **60%** de survie sans rechute à 18 mois (6 mois après l'arrêt du TCZ) ^{2,3}
- **MTX** : **55%** de survie sans rechute à 2 ans sous MTX 10 mg/sem ¹

... avec une **corticothérapie comparable (6 mois)**

→ Essai de non infériorité

1 – Jover et al Ann Int Med 2001

2 – Adler S et al ACR 2016

3 – Samson M et al. ACR 2016

METOGIA : DESIGN

Essai prospectif, contrôlé, en ouvert, randomisé, de phase III

Design = **non infériorité**

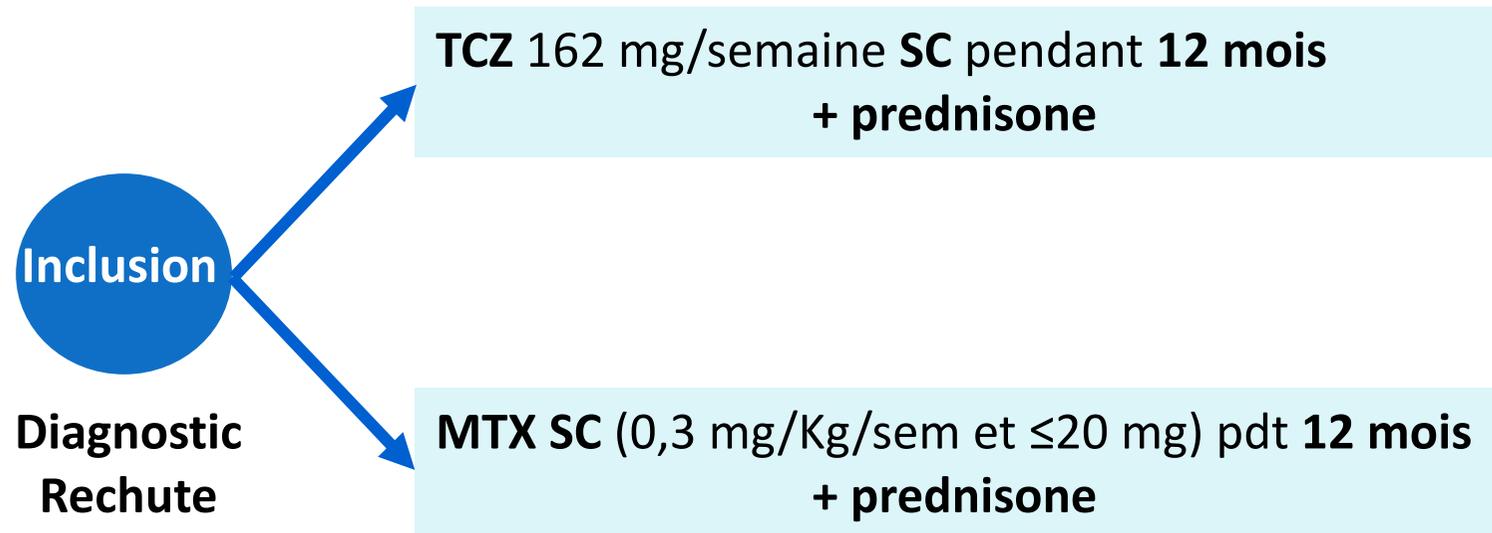
Randomisation (1:1) stratifiée sur le centre et statut rechuteur

METOGIA : DESIGN

Essai prospectif, contrôlé, en ouvert, randomisé, de phase III

Design = **non infériorité**

Randomisation (1:1) stratifiée sur le centre et statut rechuteur

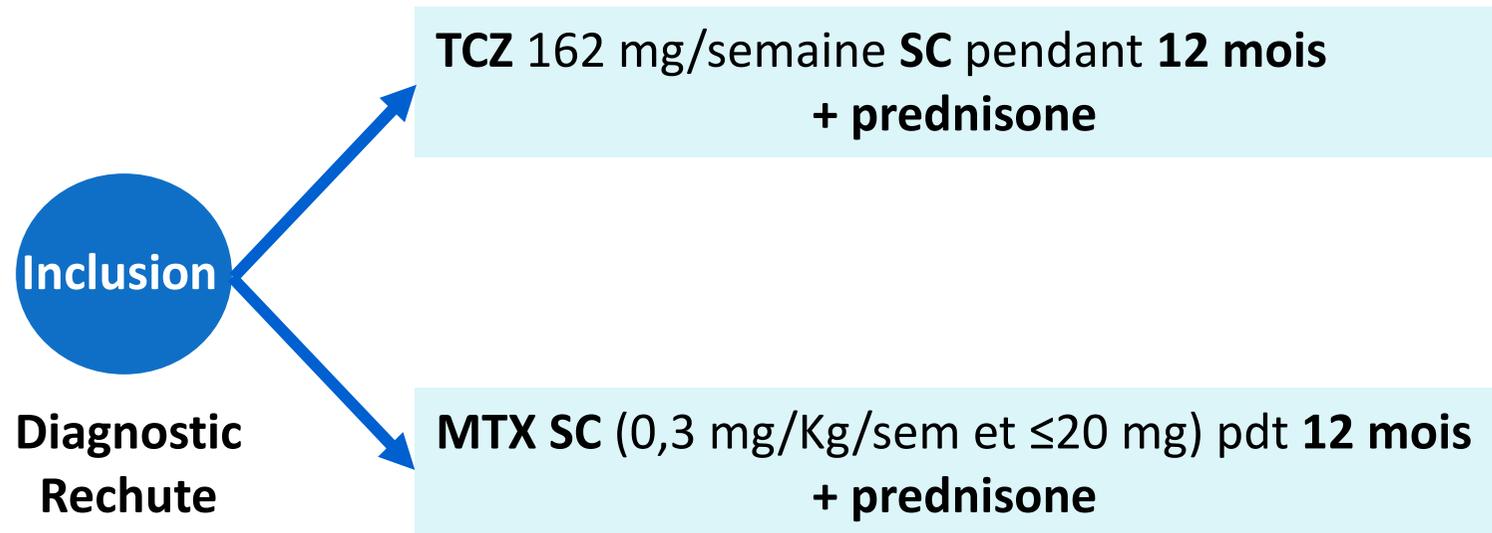


METOGIA : DESIGN

Essai prospectif, contrôlé, en ouvert, randomisé, de phase III

Design = **non infériorité**

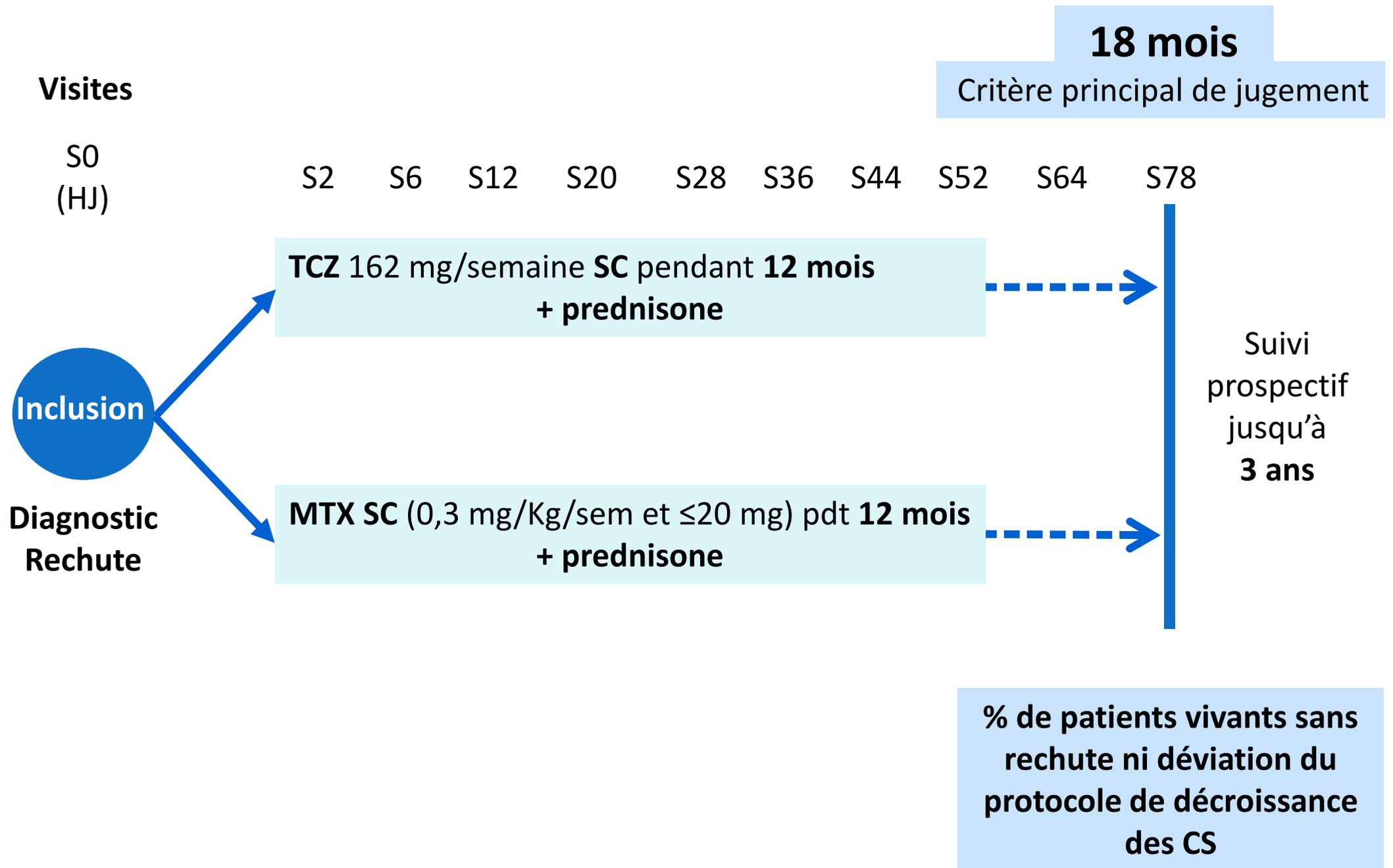
Randomisation (1:1) stratifiée sur le centre et statut rechuteur



200 patients : 100 par groupe

37 centres

METOGIA : DESIGN



CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL : DÉFINITIONS

Rémission

Absence de signes cliniques d'ACG **et** CRP ≤ 10 mg/L

Rechute

réapparition de signes cliniques d'ACG **avec ou sans** élévation de la CRP

Élévation isolée de la CRP ?

N'est pas considérée comme une rechute en l'absence de signes cliniques ou radiologiques d'ACG active

CORTICOTHÉRAPIE

<i>Semaine</i>	Prednisone (mg/j)
0	40
2	30
4	25
6	20
8	17,5
10	15
12	12,5
14	10
16	9
18	8
20	7
22	6
24	5
26	4
28	4
30	3
32	3
34	2
36	2
38	1
40	1
42	0

Diagnostic

Débuter à au moins **40 mg/j**

Si dose >40mg/j le jour de l'inclusion,
diminuer de 5 mg/sem jusqu'à **40 mg/j**
puis suivre la diminution standardisée

Rechute

Débuter à au moins **20 mg/j**

Si dose >20mg/j le jour de l'inclusion,
diminuer de 5 mg/sem jusqu'à 20 mg/j
puis suivre la diminution standardisée

CRITÈRES SECONDAIRES

- **Etude médico-économique +++**
- % de patients vivants sans rechute ni déviation du protocole à 24 mois
- Nombre de patients à traiter pour éviter une rechute à 12, 18 et 24 mois
- % de patients en rémission avec ≤ 5 mg/j de prednisone / sans prednisone à 12, 18, 24 et 36 mois
- Dose cumulée de prednisone à 12, 18, 24 et 36 mois

- **Qualité de vie et fatigue**

- **Tolérance**
- **Immunomonitoring** (inclusion, S12, S28, S52, S78)
 - ADN (inclusion)
 - sérum : tous les centres
 - PBMCs : nb limité de centres

CRITÈRES D'INCLUSION

- **Diagnostic d'ACG**

- âge ≥ 50 ans au diagnostic
- **ET** antécédent de $VS \geq 50$ mm/h ou $CRP \geq 20$ mg/L (**facultatif si BAT+**)
- **ET** signes d'ACG ou PPR
- **ET** preuve de vascularite
 - BAT +
 - atteinte des gros vaisseaux par TEP, TDM ou IRM (aortite ou gros vaisseaux)

- **Maladie active au cours des 6 dernières semaines (diagnostic OU rechute) :**

- $VS \geq 30$ mm/h ou $CRP \geq 10$ mg/L
- $ET \geq 1$ signe(s) d'ACG (dont PPR)

CRITÈRES D'EXCLUSION

- Démence, tutelle, curatelle, sauv de justice
- **Poids extrêmes : <40 Kg ou >100Kg**
- ATCD d'intoxication (OH ou médicament) avec hospitalisation dans les 12 mois avant inclusion
- Alcoolisme chronique (>20g/j d'alcool)

- **Chirurgie majeure, récente ou à venir**
- ATCD de transplantation (organe ou moëlle)
- Déficit immunitaire primitif ou secondaire

- Allergie au TCZ, au MTX ou à un de ses excipients

- ATCD de **diverticulite**, MICI ou autre maladie digestive prédisposant aux perforations

CRITÈRES D'EXCLUSION

- **Traitement préalable par :**
 - TCZ ou MTX dans les 12 mois
 - Rituximab, cyclophosphamide (qq soit la durée)
 - Hydroxychloroquine, ciclosporine A, dapsone, azathioprine, mycophénolate mofetil, inhibiteur de janus kinase dans les 4 semaines avant l'inclusion
 - Anti TNF- α dans les 8 semaines (infliximab) ou 2 semaines (adalimumab ou etanercept)
 - Anakinra dans la semaine précédent l'inclusion
- **Corticothérapie au long cours pour une autre indication que ACG ou PPR**
- **≥ 3 traitements par corticoïdes oraux dans les 6 mois précédents et pour une autre indication que l'ACG**
- Traitement au long cours par sulfaméthoxazole/triméthoprime (**Bactrim®**)
- Vaccin vivant administré dans les 30 jours avant l'inclusion

CRITÈRES D'EXCLUSION

○ Anomalies biologiques :

- ASAT ou ALAT >1.5 N, bilirubine totale > norme
- Plaquettes <100 G/L
- Leucocytes <3 G/L, neutropénie <1.5 G/L, lymphopénie <0.5 G/L
- **Clairance de la créatinine <30 ml/min [Cockcroft and Gault]**
- Ag HBs positif ou sérologie HCV positive

○ Infections:

- ATCD d'infection virale B ou C, infection par le VIH
- **Infection persistente ou sévère** (=hospitalisation ou ATB iv dans les 30 jours avant inclusion, hors ATB^{ie} d'épreuve)
- Infection prouvée et traitée par ATB dans les 14 jours avant l'inclusion
- ATCD de tuberculose, histoplasmosse, listériose
- **Tuberculose latente** (contact non traité, opacité de diamètre >1 cm à la RP ou **Quantiferon**[®] or T-Spot-TB[®] positif)

CRITÈRES D'EXCLUSION

- **Maladie instable qui contre-indique le TCZ ou le MTX** : insuffisance respiratoire, insuffisance cardiaque NYHA ≥ 3 , insuffisance hépatique, insuffisance rénale (Cl <30 ml/min), infections récurrentes
- **Néoplasie < 5 ans** (sauf carcinome *in situ* du col et carcinome cutané, hors mélanome, réséqués en marge saine)

NOMBRE DE PATIENTS NÉCESSAIRES

○ **200 patients :**

- % de patients vivants sans rechute ni déviation attendu = **60% à 18 mois**
- Marge de non infériorité de **20%**
- 96 patients par groupe avec une puissance de 80%

○ **Durée d'inclusion : 3 ans**

○ **37 centres (GFEV, GEFA)**

MERCI POUR VOTRE ATTENTION



Maxime.samson@chu-dijon.fr

Bernard.bonnotte@chu-dijon.fr

Alexis.regent@aphp.fr



Service de Médecine Interne et Immunologie Clinique

CHU Dijon Bourgogne

Tel : 03 80 29 34 32



Emilie Galizzi

Coordinatrice d'Etudes Cliniques

CIC 1432 – Module Epidémiologie Clinique

UFR des Sciences de la Santé de Dijon

Tel : 03.80.29.37.75

