

METOGiA

MEthotrexate versus **T**Ocilizumab for the treatment of **G**iant cell **A**rteritis: a multicentric, randomized, controlled trial
(LI PHRC National - 2017)

M. Samson, A. Régent, B Bonnotte

Réunion annuelle du GFEV – 27 avril 2017



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**

Traitement de l'ACG : la corticothérapie

Corticothérapie ... en pratique :

- Dose de **0,1 mg/Kg/j** dans **50%** des cas à 6 mois ^{1,2}
- **Rechutes :**
 - Surtout entre 5 et 12 mg/j ¹
 - **77% à 1 an** en cas de sevrage de la corticothérapie en 6 mois ³

→ Faut il vraiment stopper la corticothérapie ?

1 – Proven A et al. Arthritis Rheum 2003

2 – Serron R et al. Ann Rheum Diseases 2013

3 – Hoffman G et al. Arthritis Rheum 2002

Effets secondaires 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**

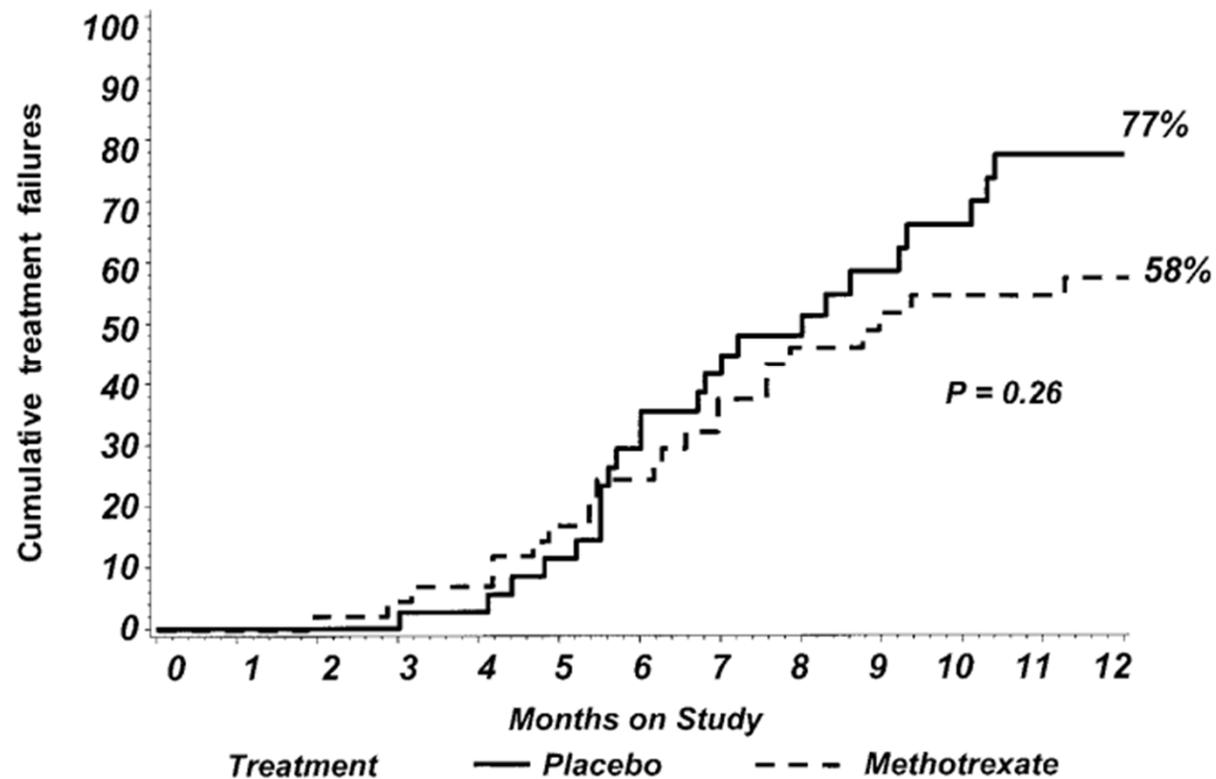
Facteurs de risques = **âge, dose cumulée de corticoïdes**

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

- Entre **7,5 et 20 mg/sem** pendant **12 à 24 mois** ^{1,2,3}
- **Méta-analyse sur données individuelles** ⁴
 - **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 semaines
 - **Pas de réduction des effets indésirables**

1 – Spiera RF et al. *Clin Exp Rheumatol* 2001

2 – Jover JA et al. *Ann Intern Med* 2001

3 – Hoffman G et al *Arthritis Rheum* 2002

4 – Mahr A et al. *Arthritis Rheum* 2007

Tocilizumab in GCA

(Villiger PM et al. Lancet 2016)

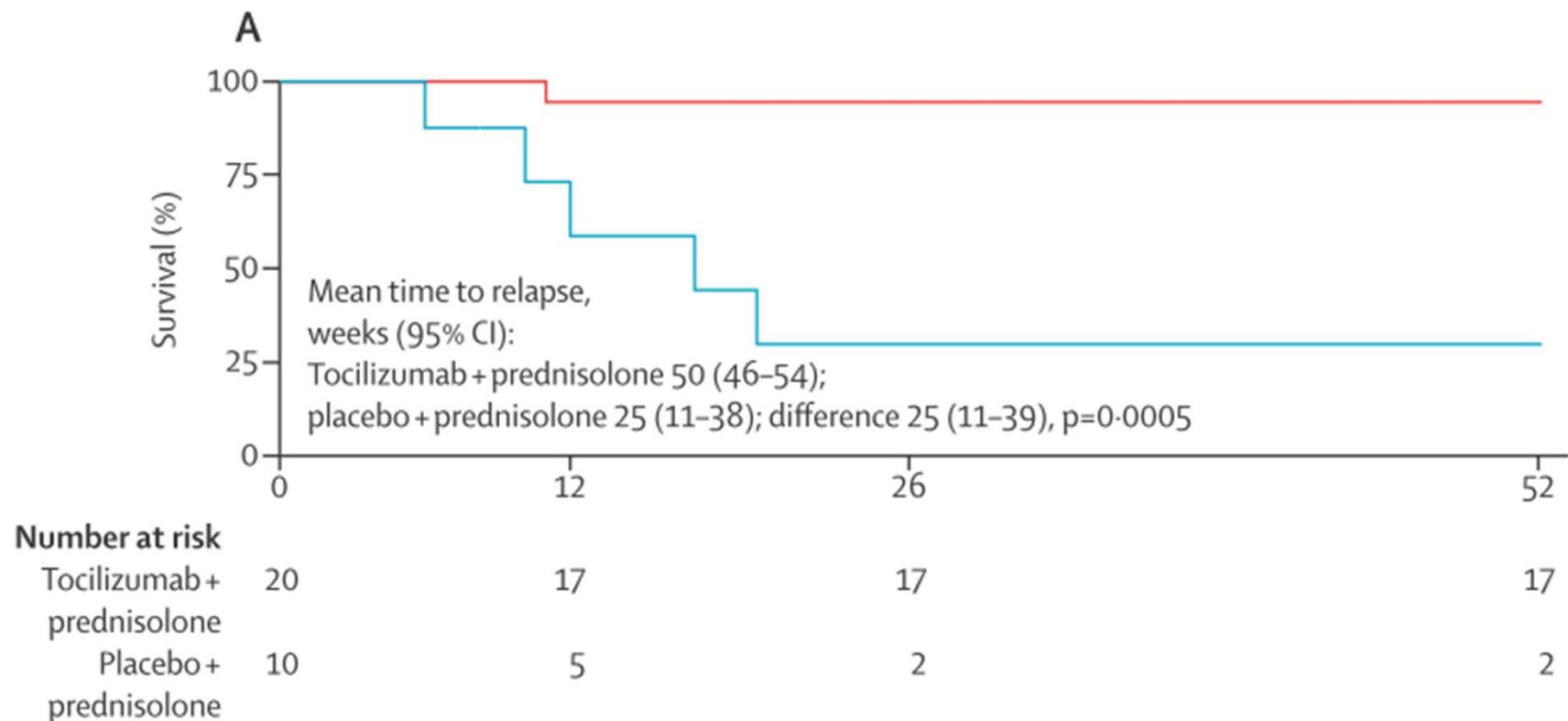
First randomized controlled trial ¹

- **Monocentric** (2011-2014)
- **30 GCA patients:**
 - 23 new onset GCA
 - 7 relapsing GCA
- **2 arms:**
 - Prednisone + TCZ (8mg/Kg/4 weeks during 52 weeks) (n=20)
 - Prednisone + placebo (n=10)

Tocilizumab au cours de l'ACG

Villiger P, Adler S et al. Lancet 2016

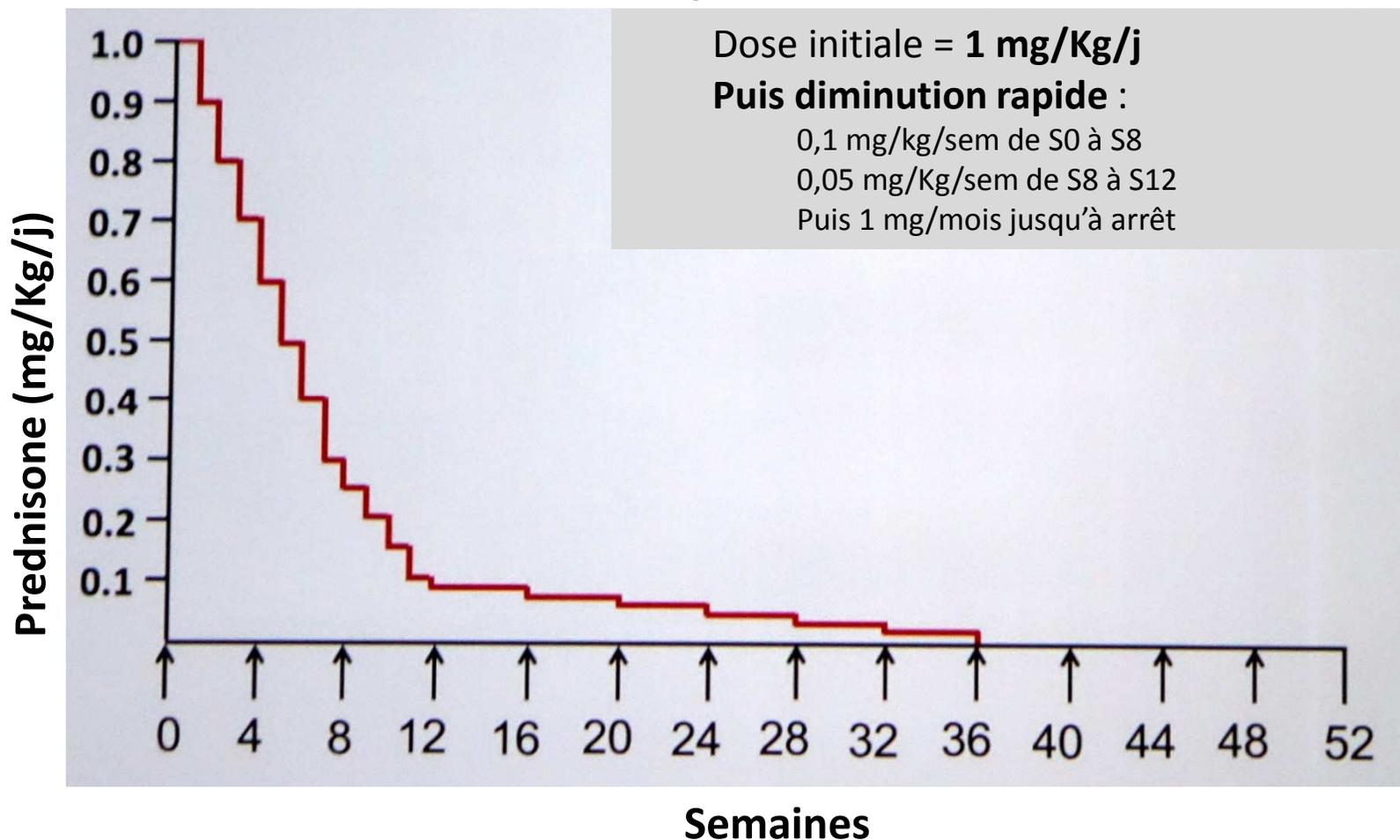
Survie sans rechute à S52



Tocilizumab au cours de l'ACG

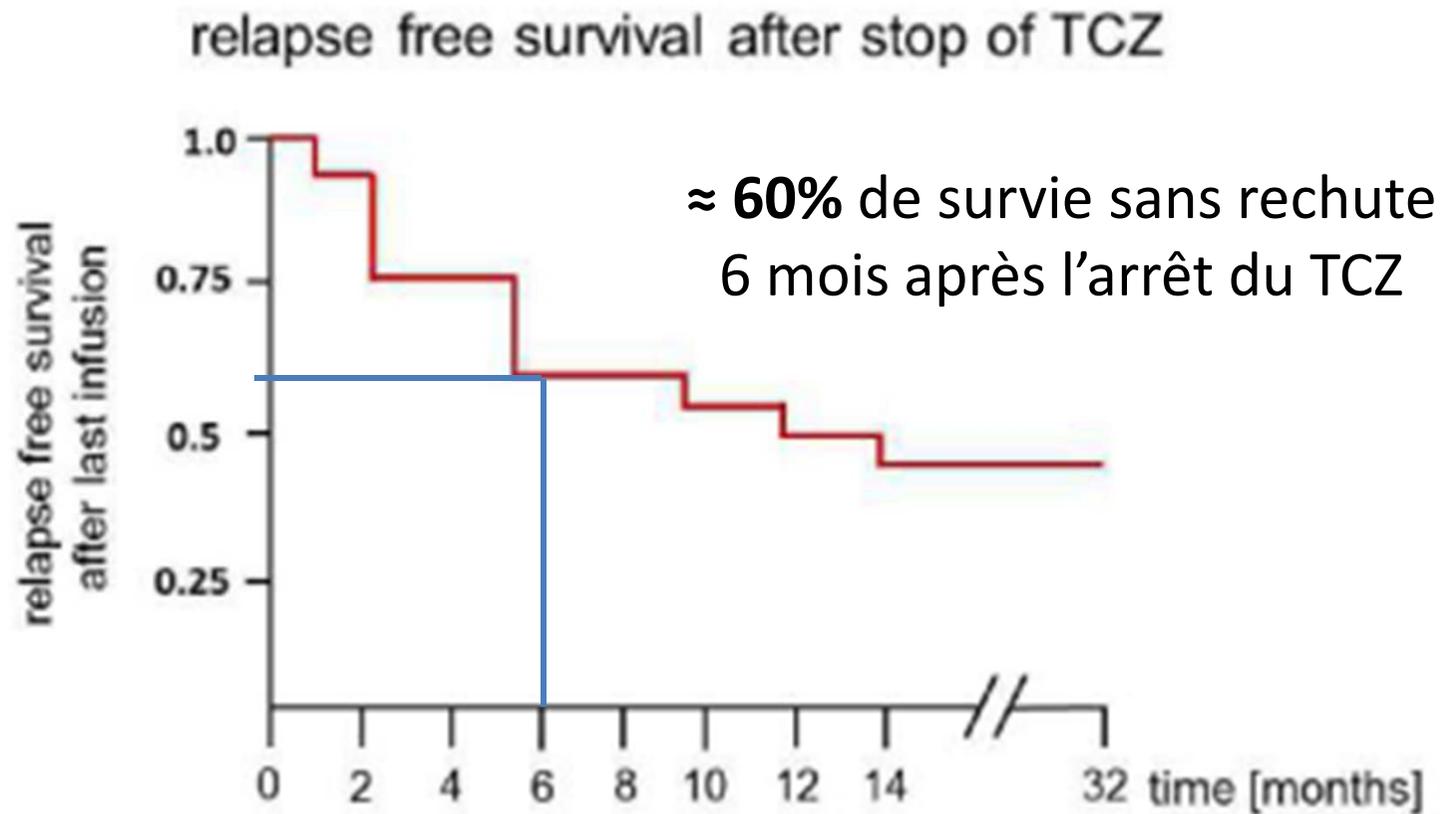
Villiger P, Adler S et al. Lancet 2016

Schéma de la corticothérapie



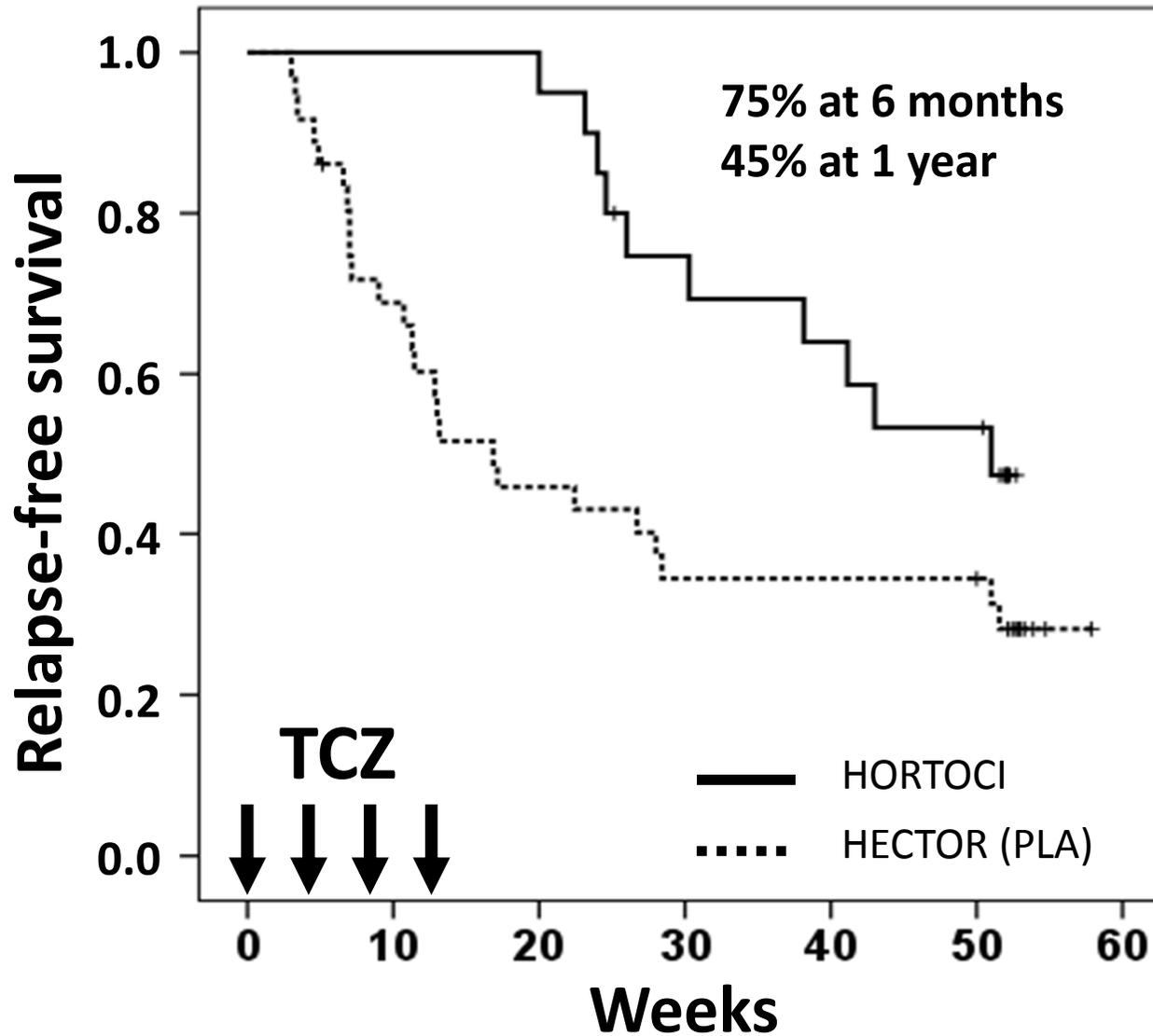
Tocilizumab au cours de l'ACG

ACR 2016 – abstract 867



Tocilizumab in GCA

HORTOCI (Samson M et al. ACR 2016)



Tocilizumab in GCA

GIACTA (Stone JH et al. ACR 2016)

251 patients: (47% new-onset GCA; 53% relapsing GCA)

- Age > 50 years
- ESR > 50 mm/hr (or CRP ≥ 24.5 mg/L)
- Clinical signs of GCA or PMR
- **Proof of vasculitis:**
 - Positive TAB
 - Evidence of large vessel vasculitis by angio-CT scan, angio-MRI, PET-CT
(not Doppler)

METOGiA : rationnel

- **Le tocilizumab est efficace** pour l'induction et le maintien de la rémission au cours de l'ACG
- **Mais :**
 - il existe des rechutes à l'arrêt du TCZ
 - son efficacité n'a pas été démontrée dans des conditions optimales
 - Corticothérapie brève
 - Critère de jugement placé à 52 semaines, sans recul par rapport à l'arrêt du TCZ
 - le TCZ est une thérapie coûteuse
 - le suivi des patients traités par TCZ est complexe

METOGiA : rationnel

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

... avec une corticothérapie comparable (6 mois)

→ **Essai de non infériorité**

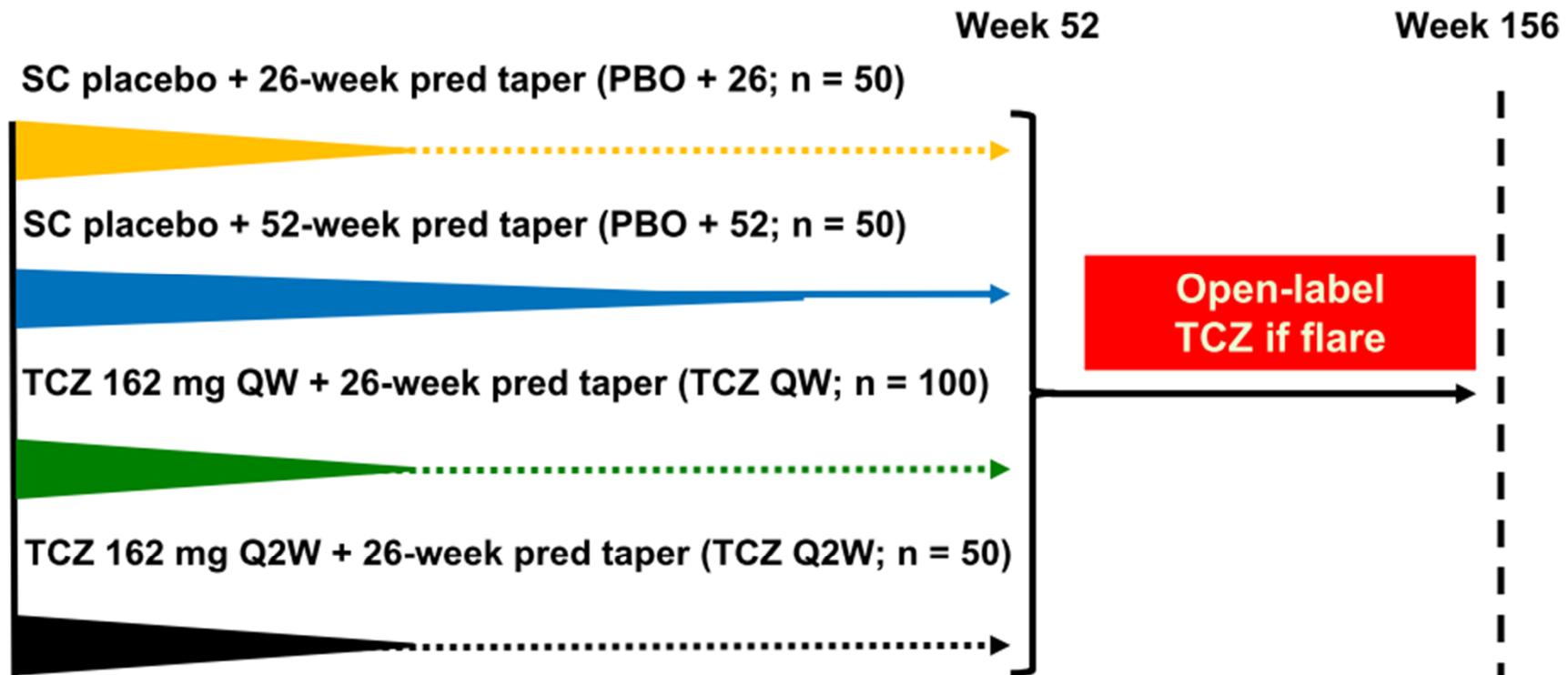
METOGiA

pourquoi pas TCZ vs. CS seuls ?

METOGiA

pourquoi pas TCZ vs. CS seuls ?

Randomized double-blind



Primary end point

% of sustained remission

(remission without relapse and deviation from the prednisone regimen)

METOGiA : critères d'inclusion

- **ACG nouvellement diagnostiquée** (diagnostic ≤ 4 semaines) **ou rechute** (diagnostic ≥ 12 sem et ttt ≥ 8 sem)

METOGiA : critères d'inclusion

- **ACG nouvellement diagnostiquée ou rechute**
- **Définition ACG :**
 - Age \geq 50 ans
 - Et VS \geq 50 mm/h ou CRP \geq 20 mg/L
 - Et signes d'ACG ou PPR
 - Et BAT+ ou atteinte des gros vx à l'imagerie (TDM, TEP, IRM)

METOGiA : critères d'inclusion

- **ACG nouvellement diagnostiquée ou rechute**
- **Définition ACG**
- **ACG active au cours des 4 dernières semaines :**
 - Signes cliniques (ACG ou PPR)
 - VS ≥ 30 mm/h ou CRP ≥ 10 mg/L

METOGiA : principaux critères d'exclusion

- Critères habituels : allergie, infections, cancer, chirurgie récente...
- **ATCD de traitement par IS, immunomodulateur ou biothérapie**
- **NOIAA et OACR**
- **Autre maladie auto-immune ou inflammatoire**

METOGiA : design

Essai prospectif, contrôlé, en ouvert, randomisé

Design = **non infériorité**

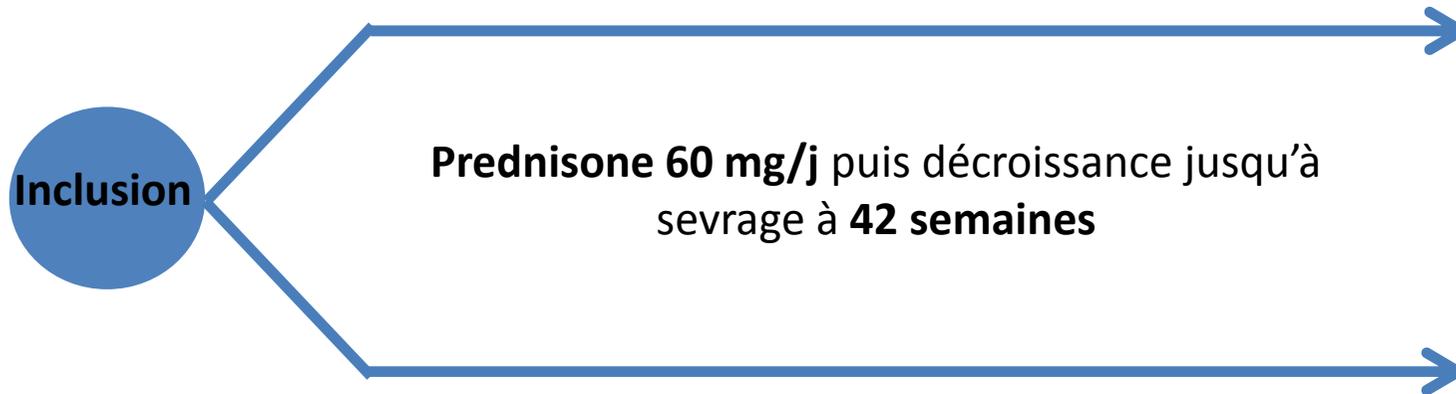
Randomisation (1:1) stratifiée sur le statut de rechuteur ou non

METOGiA : design

Essai prospectif, contrôlé, en ouvert, randomisé

Design = **non infériorité**

Randomisation (1:1) stratifiée sur le statut de rechuteur ou non

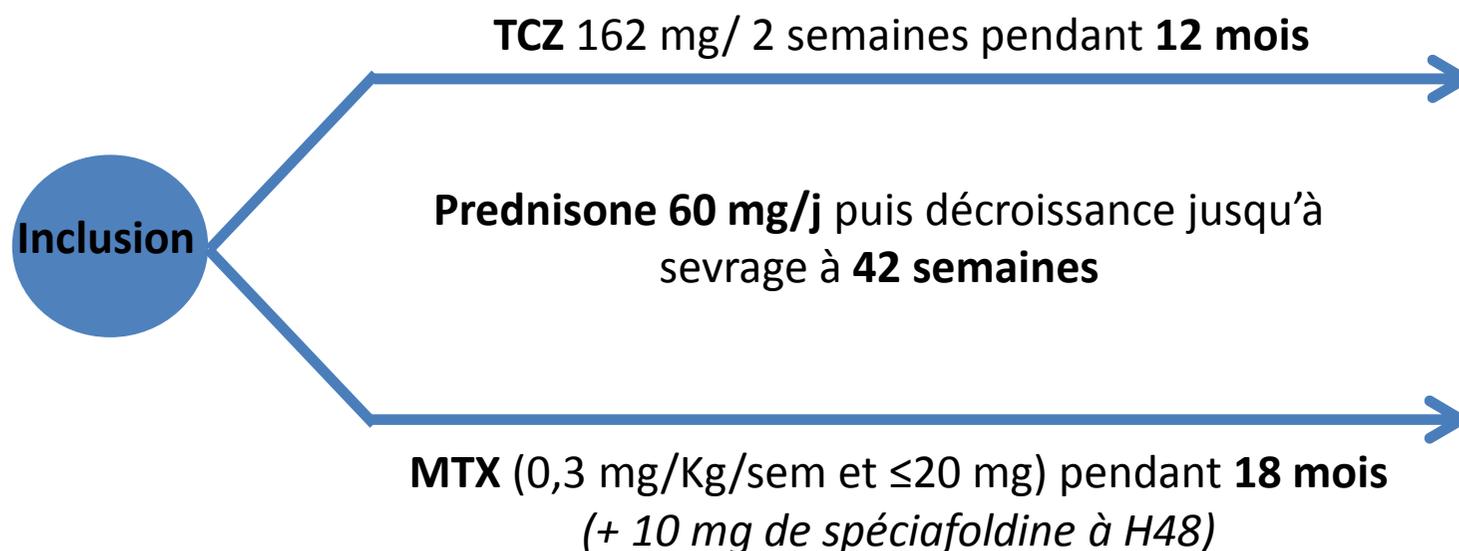


METOGiA : design

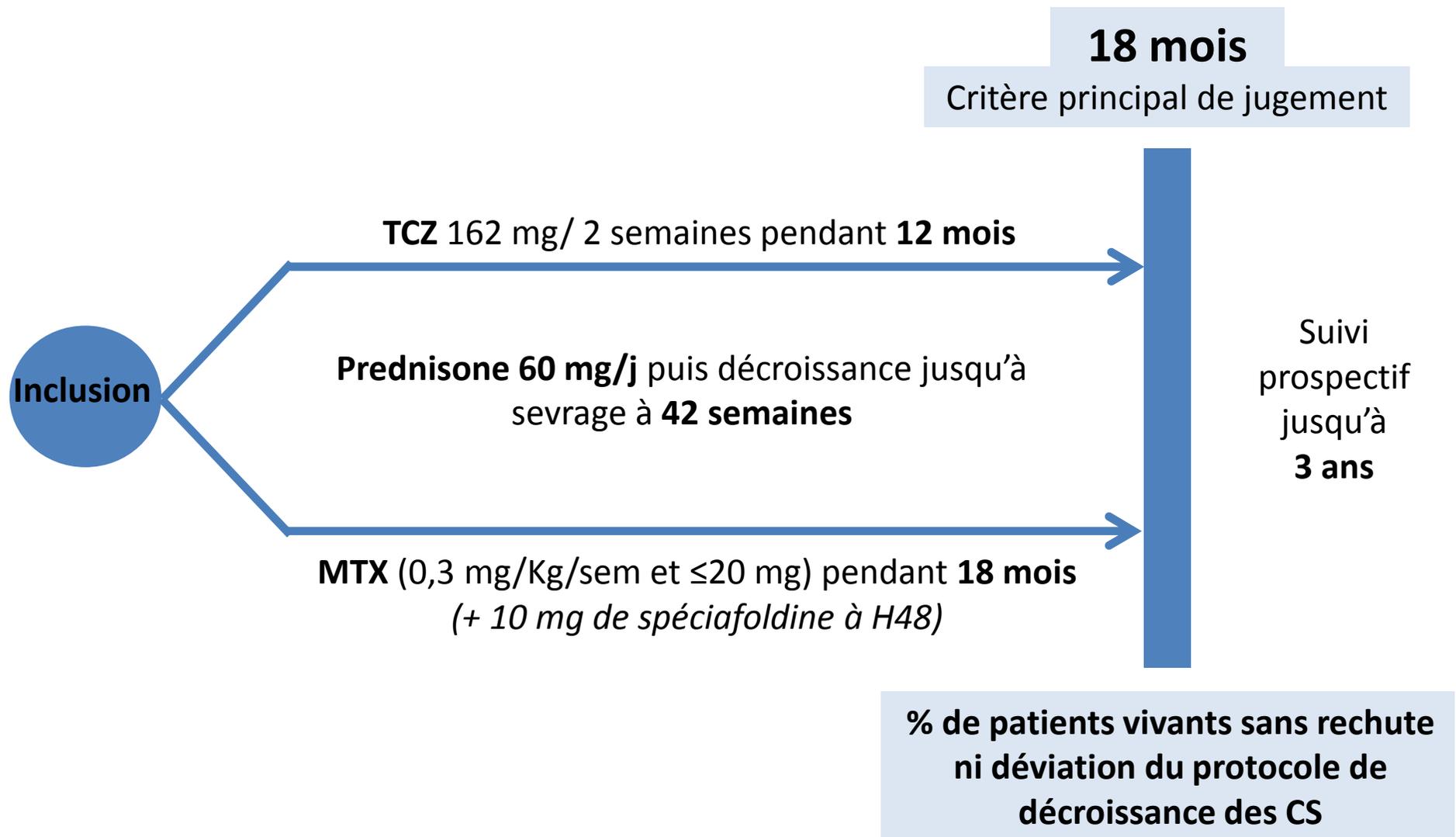
Essai prospectif, contrôlé, en ouvert, randomisé

Design = **non infériorité**

Randomisation (1:1) stratifiée sur le statut de rechuteur ou non



METOGiA : design



METOGiA : définitions

- **Rémission :**
 - Absence de signes d'ACG
 - ET CRP < 10 mg/L
- **Rechute :**
 - Réapparition de signes d'ACG
 - OU CRP > 10 mg/L à l'occasion de 2 dosages espacés de > 2 semaines sans autre explication que l'ACG

Critères de jugement secondaires

- % de patients vivants sans rechute ni déviation du protocole à 2 ans
- **% d'EI et EIG**
- Nombre de patients à traiter pour éviter 1 rechute à 1, 2, 3 ans
- % de patients en rémission sans prednisone à 1 an, 18 mois, 2 ans et 3 ans
- % de patients en rémission avec prednisone ≤ 5 mg/j à 1 an, 18 mois, 2 ans et 3 ans
- Dose cumulée de prednisone à 1 an, 18 mois, 2 ans et 3 ans

- **Qualité de vie** (HAQ, SF-36) à 6 mois, 1 an, 2 ans et 3 ans
- **Fatigue** (FACIT-fatigue) à 6 mois, 1 an, 2 ans et 3 ans

- **Etude médico-économique** : coût d'une rechute évitée à 1 an, 2 ans et 3 ans
- **Etude ancillaire immunologique** (nombre restreint de centres)

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**
- **39 centres (GFEV, GEFA) contactés dont 37 ont donné leur accord pour participer à l'étude**
- **Financement TCZ : loi Jardé ; PHRC 2017 (LI déposée)**

Merci pour votre attention

Maxime.samson@chu-dijon.fr

Bernard.bonnotte@chu-dijon.fr

Alexis.regent@aphp.fr

